



HAL
open science

Synthèse énantiosélective d'acides aminés disubstitués polyfonctionnels via cycloaddition dipolaire d' α -carboxy cétonitriles

Kawther Ben Ayed Achich

► **To cite this version:**

Kawther Ben Ayed Achich. Synthèse énantiosélective d'acides aminés disubstitués polyfonctionnels via cycloaddition dipolaire d' α -carboxy cétonitriles. Chimie organique. Le Mans Université; Université de Sfax (Tunisie), 2016. Français. NNT : 2016LEMA1013 . tel-01442607

HAL Id: tel-01442607

<https://theses.hal.science/tel-01442607v1>

Submitted on 20 Jan 2017

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 de Doctorat

Kawther BEN AYED ACHICH

*Mémoire présenté en vue de l'obtention du
grade de Docteur de l'Université du Maine
sous le sceau de l'Université Bretagne Loire*

École doctorale : Matière, Molécules, Matériaux en Pays de la Loire (3MPL)

Discipline : Chimie fine

Spécialité : Chimie organique

Unité de recherche : Institut des Molécules et Matériaux du Mans (IMMM), UMR CNRS 6283

Soutenue le 30 Mars 2016

Synthèse énantiosélective d'acides aminoacides disubstitués polyfonctionnels via cycloaddition dipolaire d' α -carboxy cétonitriles

JURY

Rapporteurs :	Taïcir BEN AYED, Professeur, INSAT Tunis Jacques ROUDEN, Professeur, ENSICAEN, Université de Caen
Examineur :	Houcine AMMAR, Maître de Conférences, Université de Sfax
Invité :	Arnaud MARTEL, Professeur, Université du Maine
Directeur de Thèse :	Gilles DUJARDIN, Directeur de Recherche, Université du Maine
Co-directrice de Thèse :	Souhir ABID, Professeur, Université de Sfax
Co-encadrant de Thèse :	Mathieu LAURENT, Maître de Conférences, Université du Maine

Sommaire

INTRODUCTION GENERALE.....	10
CHAPITRE I: INTERET ET ACCES SYNTHETIQUE DES ACIDES AMINES α -DISUBSTITUES MONO OU DI-FONCTIONNELS	12
1. INTRODUCTION.....	12
2. ACTIVITES BIOLOGIQUES DE QUELQUES ACIDES AMINES α -DISUBSTITUES.....	13
3. METHODES DE SYNTHESE ASYMETRIQUE DES ACIDES AMINES MONO ET DI FONCTIONNELS.....	15
3.1. Méthodes de synthèse asymétrique d'acides amines α -disubstitués monofonctionnels	16
3.1.1. AAD à chaîne hétérofonctionnelle.....	16
3.1.1.1. Via fonctionnalisation électrophile de dérivés d' α -aminoacides	16
3.1.1.2. Via une réaction de Strecker.....	21
3.1.1.3. Via un réarrangement	22
3.1.1.4. Via cycloaddition.....	23
3.1.2. AAD fonctionnalisé par une chaîne insaturée.....	23
3.2. Synthèse des acides aminés α -disubstitués par deux chaînes fonctionnelles.....	24
3.2.1. Via bis-fonctionnalisation électrophile de dérivés de la glycine.....	24
3.2.2. Via fonctionnalisation électrophile de dérivés d'amino acides	26
3.2.3. Via réaction de type Mannich	31
3.2.4. Via réaction de Strecker	32
3.2.5. Via insertion carbénique.....	33
3.2.6. Via un réarrangement.....	34
3.2.7. Par différenciation fonctionnelle asymétrique d'un précurseur AAD achiral	35
3.2.8. Via le pool chiral	35
4. BILAN BIBLIOGRAPHIQUE ET TRAVAUX ANTERIEURS DE L'EQUIPE	35
5. OBJECTIFS DE THESE.....	37
CHAPITRE II: CYCLOADDITION DIPOLAIRE 1,3 DIASTEREOSELECTIVE DE NITRONES FONCTIONNELLES ET DE DIPOLAROPHILES CHIRAUX RICHES EN ELECTRONS.....	38
1. GENERALITES SUR LA CYCLOADDITION DIPOLAIRE 1,3 DE NITRONES VIS-A-VIS DE DIPOLAROPHILES CARBONES	38
1.1. Interaction des orbitales moléculaires frontières	38

1.2. Régiosélectivité.....	40
1.3. Stéréosélectivités.....	40
2. CD-1,3 ASYMETRIQUE DE NITRONES ET DE DIPOLAROPHILES RICHES : VOIE ENANTIOSELECTIVE.....	41
2.1. Etude bibliographique.....	41
2.2. Travaux antérieurs de l'équipe.....	45
2.3. Conclusion.....	47
3. CD-1,3 ASYMETRIQUE DE NITRONES ET DE DIPOLAROPHILES RICHES : VOIE DIASTEREOSELECTIVE.....	47
3.1. Etude bibliographique.....	48
3.2. Travaux antérieurs de l'équipe.....	51
3.3. Conclusion.....	53
4. NOS TRAVAUX.....	54
4.1. Synthèse des dipolarophiles chiraux.....	54
4.2. Synthèse des cétonitrones.....	57
4.2.1. Synthèse d'hydroxylamines.....	58
4.2.2. Synthèse des cétonitrones aspartiques.....	59
4.3. Cycloaddition dipolaire 1,3 de cétonitrones fonctionnelles avec des dipolarophiles chiraux.....	60
4.4. Extension aux dipolarophiles β substitués dérivés du stérical.....	63
4.5. Extension à la cétonitronne de l'alanine.....	67
4.6. Extension aux aldonitrones.....	68
4.7. N-Déprotection des isoxazolidines.....	70
4.8. Cristallographie des rayons X et configuration absolue de l'isoxazolidine 12.....	74
4.9. Modélisation moléculaire des approches.....	74
5. CONCLUSION.....	76
CHAPITRE III : ACCES AUX DERIVES ACIDES AMINES α , α' -DISUBSTITUES DE TYPE SUPER ASPARTIQUE.....	78
1. ISOXAZOLIDINES QUATERNAIRES : UNE NOUVELLE VOIE D'ACCES AUX ACIDES AMINES α -DISUBSTITUES.....	78
2. ETUDE BIBLIOGRAPHIQUE SUR L'OUVERTURE DES ISOXAZOLIDINES PAR RUPTURE DE LA LIAISON N-O.....	79
2.1. Voie oxydante.....	79
2.2. Voie dismutative.....	80
2.3. Voie réductrice.....	81
2.3.1. Iodotriméthylsilane (TMSI).....	81

2.3.2. Le molybdène hexacarbonyle (Mo(CO) ₆).....	82
2.3.3. L'iodure de samarium (SmI ₂).....	83
3. TRAVAUX ANTERIEURS de L'EQUIPE	83
4. BILAN.....	84
5. NOS TRAVAUX : transformations de l'isoxazolidine 12	85
5.1. Synthèse d'AAD de type "super-aspartique" par ouverture de la liaison N-O	85
5.2. Discrimination des 2 fonctions esters du système aspartique avant ouverture du cycle.....	88
5.3. Elimination de la copule chirale avant ouverture du cycle	89
5.3.1. Méthodes oxydatives.....	90
5.3.2. Hydrolyse en milieu acide.....	90
5.3.3. Réduction ionique	91
5.4. Accès aux isoxazolidinones énantiopures.....	92
6. NOS TRAVAUX : transformations de l'isoxazolidine 24'	93
6.1. Détermination de la configuration absolue de l'adduit 24'	93
6.2. Accès aux dérivés non substitués en C-5	94
6.2.1. Réduction ionique	94
6.2.2. Accès à une lactone	94
6.2.3. N-Déprotection sélective.....	96
6.2.4. Transprotection.....	97
6.3. Modification fonctionnelle du système aspartique	97
6.3.1. Différenciation des 2 fonctions esters	97
6.3.2. Accès à des composés spiro-lactoniques.....	99
7. CONCLUSION	100
CHAPITRE IV : CYCLOADDITION DIPOLAIRE 1,3 ENANTIOSELECTIVE DE CETONITRONES ESTER VIS A VIS D'ALDEHYDES α , β INSATURES	102
1. ETUDE BIBLIOGRAPHIQUE : CYCLOADDITIONS DIPOLAIRES-1,3 D'ENALS CATALYSEES PAR UN ACIDE DE LEWIS CHIRAL	102
2. CYCLOADDITION DIPOLAIRE-1,3 UTILISANT UN ORGANOCATALYSEUR CHIRAL	108
2.1. Avec les énales	108
2.1.1. Vis-à-vis d'aldonitrones	108
2.1.2. Vis-à-vis de cétonitrones	112
2.2. Avec les ynals	114
3. BILAN ET OBJECTIFS	115
4. NOS TRAVAUX	116

4.1. Cycloaddition dipolaire 1,3 des nitrones dérivés d'acides aminés et le (<i>E</i>) crotonaldéhyde.....	116
4.1.1. Cycloaddition dipolaire 1,3 par voie thermique et non-catalysée.....	117
4.1.2. Cycloaddition dipolaire-1,3 par voie organocatalytique.....	120
4.1.3. Conclusion.....	125
4.2. Hypothèse mécanistique.....	125
4.3. Cycloaddition dipolaire-1,3 entre la nitrone dérivée d'alanine et d'autres énales β substitués.....	130
4.3.1. Version thermique.....	132
4.3.2. Version organocatalytique.....	133
4.3.3. Conclusion.....	136
5. EXTENSION ASYMETRIQUE AUX YNALS.....	137
5.1. Version thermique.....	138
5.2. Version organocatalytique.....	139
5.3. Conclusion.....	141
6. CONCLUSION GENERALE.....	141
CHAPITRE V : ACCES ASYMETRIQUE A DES DERIVES D'ACIDES AMINES α,α -DISUBSTITUES PRESENTANT UNE CHAINE POLYHYDROXYLEE.....	143
1. ETUDE BIBLIOGRAPHIQUE DES ACIDES AMINES PRESENTANT UNE CHAINE POLYHYDROXYLEE.....	144
1.1. Découverte et activité biologique.....	144
1.2. Synthèse des acides aminés polyhydroxylés à partir de molécules naturelles chirales.....	144
1.3. Synthèse asymétrique de la myriocine et des mycestéricines.....	145
2. STRATEGIE PROPOSEE POUR L'ACCES AUX ACIDES AMINES DISUBSTITUES A CHAINE POLYHYDROXYLEE.....	148
3. ETUDE DE L'OUVERTURE DES 4-FORMYL ISOXAZOLIDINES.....	150
4. ETUDE POUR LA MODIFICATION FONCTIONNELLE DE LA POSITION 3...	151
5. CONCLUSION ET PERSPECTIVES.....	154
CONCLUSION GENERALE.....	156
PARTIE EXPERIMENTALE.....	158
CHAPITRE I.....	159
1. SYNTHESE DES DIPOLAROPHILES.....	159
1.1. Synthèse des éthers vinyliques chiraux.....	159
1.2. Synthèse du (<i>E</i>)-4- acétoxy but-2-énaal <i>41e</i>	162
1.3. Synthèse du phényl propynal <i>46a</i>	163

2.	SYNTHESE DES HYDROXYLAMINES	164
2.1.	Synthèse de la N-benzhydryle hydroxylamine 2b	164
2.2.	Synthèse de la N-(<i>p</i> -méthoxy benzyl) hydroxylamine 2c	165
3.	SYNTHESE DES CETONITRONES	166
3.1.	Synthèse des cétonitrones aspartiques	166
3.2.	Synthèse des cétonitrones dérivés d'acides aminés	168
3.3.	Synthèse de la cétonitronne dérivée de mannose	173
4.	SYNTHESE DES ALDONITRONES	173
5.	PREPARATION DE LA (S) -2-(FLUORODIPHENYLMETHYL) PYRROLIDINE 51 174	
CHAPITRE II		176
1.	ADDUITS ISSUS DE LA CYCLOADDITION DIPOLAIRE-1,3 ENTRE LES CETONITRONES ASPARTIQUES ET LES ETHERS VINyliQUES CHIRAUx	176
1.1.	À partir des cétonitrones aspartiques N-benzhydryle	176
1.2.	À partir des cétonitrones aspartiques N-benzyle	179
2.	ADDUITS ISSUS DE LA CYCLOADDITION DIPOLAIRE-1,3 ENTRE LES ALDONITRONES ET LES ETHERS VINyliQUES CHIRAUx	185
2.1.	Aldonitronne N-benzhydryle	185
2.2.	Aldonitronne N-benzyle	188
3.	N-DEPROTECTION DES ISOXAZOLIDINES	189
CHAPITRE III		191
CHAPITRE IV		206
1.	CYCLOADDITIONS DIPOLAIRES 1,3 ENTRE LES CETONITRONES ET LES ENALS	206
1.1.	Protocole général de préparation des isoxazolidines racémiques par cycloaddition dipolaire 1,3 en activation thermique (A):	206
1.2.	Protocole général de préparation des isoxazolidines énantiométriques par cycloaddition dipolaire 1,3 en conditions organocatalysées (B):	206
2.	DETERMINATION DES EXCES ENANTIOMERIQUES	215
3.	PROTOCOLE GENERAL DE PREPARATION DES ISOXAZOLINES RACEMIQUES PAR CYCLOADDITION 1,3 DIPOLAIRE EN ACTIVATION THERMIQUE	221
CHAPITRE V		224

REMERCIEMENTS

Ce travail de thèse a été réalisé en collaboration entre l'équipe MSO « Méthodologie Synthèse Organique » de l'Institut des Molécules et Matériaux du Mans IMMM sous la direction de Monsieur Gilles Dujardin, Directeur de recherche CNRS à l'université du Maine et le Laboratoire de Chimie Appliquée de la Faculté des Sciences de Sfax sous la direction de Madame Souhir Abid, Professeur à la Faculté des Sciences de Sfax.

Je tiens à exprimer ma profonde reconnaissance à Monsieur Gilles Dujardin pour m'avoir accueillie dans son équipe. Son soutien, ses encouragements et ses précieux conseils sont inoubliables. Qu'il soit assuré de mes sentiments de respect et de haute considération.

Je tiens à exprimer ma profonde gratitude à Madame Souhir Abid pour m'avoir accueillie au sein de son laboratoire et pour m'avoir permis de réaliser mes recherches dans de très bonnes conditions. Qu'elle veuille trouver ici l'expression de ma profonde reconnaissance.

Je remercie vivement Mr Mathieu Laurent Maître de Conférences à l'Institut Molécules et Matériaux du Mans de l'Université du Maine qui m'a suivie de très près dans la préparation de cette thèse et pour sa grande disponibilité, sa gentillesse ainsi que, la confiance et le soutien qu'il m'a toujours accordés pendant durant mes séjours au Mans.

Il m'est également agréable de remercier Madame Taicir Ben Ayed, Professeur à l'Institut National des Sciences Appliquées et de Technologie de Tunis pour l'honneur qu'elle me fait en acceptant d'être rapporteur de cette thèse et de participer au jury.

Que Monsieur Jacques Rouden, Professeur de L'ENSICAEN à l'Université de Caen-Basse Normandie, veuille trouver ici l'expression de mes sincères remerciements pour avoir accepté d'être rapporteur de cette thèse et de participer au jury.

J'adresse mes sincères remerciements à Monsieur Houcine Ammar, Maître de Conférences à la Faculté des Sciences de Sfax pour avoir accepté d'examiner mes travaux et de participer au jury.

Monsieur Arnaud Martel, Professeur à l'Institut Molécules et Matériaux du Mans de l'Université du Maine, m'a suivie de très près dans la réalisation de ce travail. Je ne saurais oublier son aide efficace et ses précieux conseils. Qu'il veuille bien trouver ici l'expression de mes sincères remerciements.

Il m'est agréable d'exprimer mon profond respect à Mr le Professeur Rachid EL Gharbi Directeur du Laboratoire « Synthèse Organique et Macromoléculaire » de Chimie Appliquée de la Faculté des Sciences de Sfax pour l'aide morale et matérielle qu'il m'a présentée pour parvenir à réaliser ce travail.

Je remercie très sincèrement Monsieur Khaled Selim, Maître de Conférences à la faculté de pharmacie de l'Université de Mansoura en Egypte qui m'a suivie de très près dans la réalisation de mon travail. Je ne saurais oublier ses précieux conseils de tous les jours.

Je tiens à remercier chaque membre du Laboratoire de Synthèse Organique à l'Université du Maine : Monsieur F. Legros, technicien compétent pour sa contribution au bon fonctionnement du Laboratoire, Madame A. Durand pour l'aide scientifique constante au niveau des Analyses Spectroscopiques RMN durant mes séjours au Mans, Madame P. Gangnery pour les analyses de spectrométrie de masse, Madame Emmanuelle Mebold pour les analyses de HPLC chirale.

| REMERCIEMENTS

Mes remerciements vont ensuite au service des Relations Internationales de l'Université du Maine et en particulier Madame Fanny Laude-Molina qui facilitent l'accueil des étudiants étrangers.

J'adresse également mes sincères remerciements au Docteur Abdelkader Bougarech pour son aide et ses encouragements et ses précieux conseils. Ainsi à mes amies Imen Abid, Imen Ben Ammar, Fatma Boukattaya pour leur aide et leur soutien pendant toute la durée de ce mémoire en France.

Mes meilleurs sentiments d'amitié et mes remerciements s'adressent à tous les membres du Laboratoire de Chimie Appliquée de Sfax et ceux du Laboratoire MSO du Mans pour leur gentillesse, leur aide et leur soutien.

ABBREVIATIONS

AAD : α -aminoacide α,α -disubstitué
 Ac : acétate
 Acac : acétylacétone
 AIBN : Azobis-isobutyronitrile
 AL : Acide de Lewis
 AllocCl: Chloroformate d'allyle
 Ar : aryle
 ATF : acide trifluoroacétique
 BEMP: Phosphazène
 BINOL : binaphtol
 Boc : *tert*-butyloxycarbonyle
 Boc₂O: Di-*tert*-butyl dicarbonate
 BOM: benzyloxyméthyle
 BOP : (Benzotriazol-1-yl)tris(diméthylamino)phosphonium hexafluorophosphate
 BOX : bisoxazoline
 Bn : benzyle
 Bu : butyle
 BV : Orbitale moléculaire la plus basse vacante
 Bz : benzoyle
 Cbz : benzyloxycarbonyle
 CCM : Chromatographie sur Couche Mince
 cod : = 1,5-cyclooctadiène
 dba : dibenzylidène acétone
 DBU : 1,8-diazabicyclo[5.4.0]undéc-7-ène
 DDP : 4,7-diphényl-phénanthroline
 DIEA = DIPEA : N,N-Diisopropyléthylamine
 DIBAL : hydrure de diisobutylaluminium
 DIPT: N,N-diisopropyltryptamine
 DMAD : acétylène dicarboxylate de diméthyle
 DME : diméthoxyéthane
 DMF : Diméthylformamide
 DPM : diphényl méthyle
 DMAP : 4-Diméthylamino-pyridine
 DMPU : 1,3-diméthyl-3,4,5,6-tétrahydro-2(1H)-pyrimidinone
rd : Rapport diastéréomérique
 EDC. HCl : 1-Ethyl-3-(3-diméthylaminopropyl)carbodiimide
ed: excès diastéréomérique
ee : excès énantiomérique
 Et : éthyle
 fod : 6,6,7,7,8,8,8-heptafluoro-2,2-diméthyl-3,5-octanedionato
 Hal : Halogène
 HMPA : Hexaméthylphosphoramide
 HOBt : Hydroxybenzotriazole
 HO : Orbitale moléculaire la plus haute occupée
 HPLC : Chromatographie liquide haute pression
 HRMS : Spectrométrie de masse à haute résolution
 HSQC : heteronuclear single quantum coherence
 IR : Infrarouge
 KHMDS : bis(triméthylsilyl)amidure de potassium
 LDA : Diisopropylamidure de lithium
 LiHMDS: Bis(triméthylsilyl)amidure de lithium
 MBA : benzyle méthyle amine
 Me : méthyle
m-CPBA : Acide métachloroperbenzoïque

ABBREVIATIONS

MHz : Méga Hertz
MOM: méthoxyméthyle
MTBE : *tert*-butyl méthyl éther
MPM : méthoxyphénylméthyle
TM : Tamis moléculaire
m/z : Unité de masse par charge élémentaire
NaHMDS : bis(triméthylsilyl)amidure de sodium
NBS : *N*-bromosuccinimide
NIS : *N*-Iodosuccinimide
NMO : *N*-Oxide de *N*-Méthylmorpholine
NMP :*N*-méthyl-2-pyrrolidone
NOESY : nuclear Overhauser enhancement spectroscopy
OMF : Orbitale moléculaire frontière
Pd(dba)₃ : Tris(dibenzylideneacetone)dipalladium(0)
PDC : Chlorochromate de pyridinium
Ph : phényle
Piv : pivaloyle
ppm : parties par million
p-Tol : *p*-Tolyl
T. amb. : Température ambiante
TBAB : Bromure de tétrabutyl-*n*-ammonium
TBS : *tert*-butyldiméthylsilyle
TfOH : Acide trifluorométhanesulfonique
THF : Tétrahydrofurane
T_f : Température de fusion
TMS : Triméthylsilyle
TMSCN: Cyanure de triméthylsilyle
TPAP : Perruthénate de tétrapropylammonium
Troc-Cl : Chloroformate de 2,2,2-Trichloroéthyle
(*R*) Prophos : 1,2 bis(diphénylphosphino)propane
Rdt : Rendement
R_f : Rapport frontal
RMN : Résonance magnétique nucléaire
SEMCl: Chlorure de 2-(Triméthylsilyl)éthoxyméthyle
WSCD : Water soluble carbodiimide
UV : Ultraviolet

INTRODUCTION GENERALE

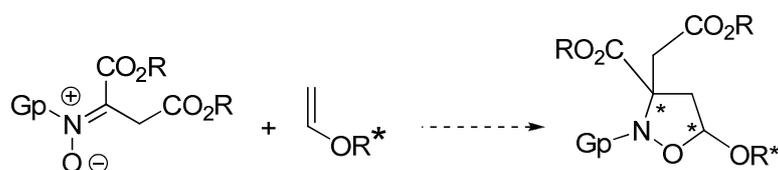
Les acides aminés sont largement utilisés dans les industries pharmaceutiques puisqu'ils interviennent dans tous les processus biologiques. En particulier, les acides α -aminés jouent un rôle crucial dans la structure, le métabolisme et la physiologie des cellules et de tous les êtres vivants connus, en tant que constituants des peptides et des protéines.

La cycloaddition dipolaire-1,3 de cétonitrones vis-à-vis de dipolarophiles éthyléniques est parmi les voies les plus directes pour préparer des isoxazolidines présentant un centre quaternaire. Si la cétonitronne mise en jeu porte en α une fonction ester, l'isoxazolidine qui en résulte serait facilement transformable en acide aminé α,α -disubstitué par deux chaînes qui peuvent être l'une et l'autre fonctionnelles et distinctes. Ce type d'acide aminé α,α -disubstitué présente un large éventail de propriétés intéressantes. Grâce au centre carboné tétrasubstitué, ces acides aminés offrent une stabilité métabolique. Les fonctions présentes sur la ou les chaînes sont de nature à imposer des contraintes conformationnelles aux enchaînements peptidiques qui les contiennent. De plus, ils constituent des précurseurs précieux pour synthétiser des acides aminés α,α -disubstitués cycliques. Enfin, ils représentent des intermédiaires utiles pour la synthèse de produits naturels, notamment les alcaloïdes qui possèdent un centre quaternaire adjacent à un atome d'azote.

C'est dans ce contexte que s'inscrit le travail rapporté dans ce mémoire de thèse qui porte sur la synthèse asymétrique d'acides aminés α,α -disubstitués à partir des isoxazolidines issues de la cycloaddition dipolaire-1,3 d' α -carboxy cétonitrones et de dipolarophiles riches ou pauvres en électron.

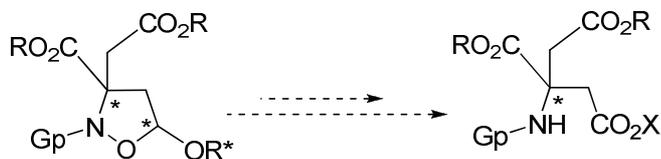
Dans le premier chapitre, nous allons rappeler (*i*) quelques éléments bibliographiques concernant les acides aminés α,α -disubstitués à savoir les domaines d'applications et les activités biologiques (*ii*) certaines méthodes asymétriques pour préparer les acides aminés α,α -disubstitués mono et di-fonctionnels. A partir de cette base bibliographique seront exposés les travaux antérieurs effectués et les objectifs de thèse.

Dans le deuxième chapitre, nous allons rechercher à optimiser les conditions d'un double contrôle diastéréochimique pour la cycloaddition dipolaire-1,3 non catalysée entre une cétonitronne aspartique et différents dipolarophiles chiraux riches en électron de type éther vinylique.

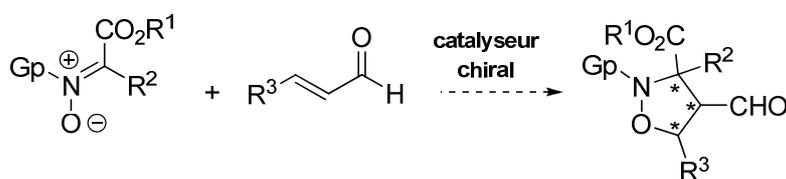


Dans le troisième chapitre, sera abordée la transformation des isoxazolidines obtenues en acide aminé α,α -disubstitué présentant un centre quaternaire fonctionnalisé stéréochimi-

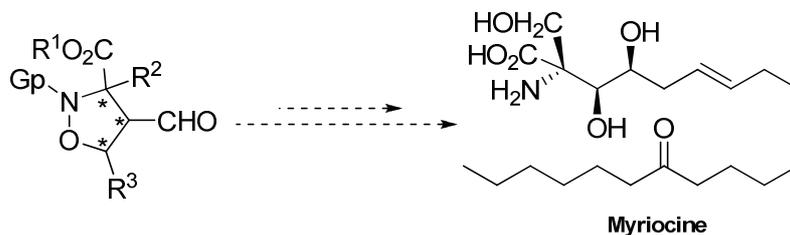
quement contrôlé. L'accès énantiosélectif à ce type de composé suppose de lever plusieurs verrous dont l'ouverture du cycle par rupture de la liaison N-O et la différenciation des deux fonctions esters du système aspartique initial.



Une étude réalisée sur la cycloaddition dipolaire-1,3 en demande électronique normale impliquant différentes cétonitrone ester vis-à-vis de différents énals en présence d'un catalyseur chiral sera présentée dans le quatrième chapitre.



Enfin, dans le cinquième chapitre, seront relatés nos premiers travaux pour adapter cette méthodologie à la synthèse énantiosélective d'un acide aminé α,α -disubstitué polyfonctionnel naturel tel que la myriocine.



CHAPITRE I : INTERET ET ACCES SYNTHETIQUE DES ACIDES AMINES α -DISUBSTITUES MONO OU DI-FONCTIONNELS

1. INTRODUCTION

Les chaînes peptidiques sont constituées par des acides aminés liés entre eux par des liaisons amides pour former les protéines. Les acides aminés impliqués sont des acides α aminés, indiquant que la fonction amine et la fonction carboxylique sont toutes deux directement voisines du carbone α porteur de la chaîne latérale. Leur structure générale est (Schéma 1-1)

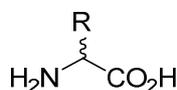


Schéma 1-1 : Acide aminé α -substitué (L) (AA)

Les chaînes polypeptidiques constituées d'acides α aminés présentent des structures linéaires, hautement flexibles, qui peuvent adopter en solution différentes conformations. Parmi ces diverses conformations, un nombre limité est responsable de leur activité biologique. Il est dès lors intéressant de rendre de ces structures plus rigides pour certaines applications. L'une des solutions envisagées est l'incorporation dans leur structure d'un acide aminé α,α -disubstitué répondant à la formule générale suivante (Schéma 1-2).

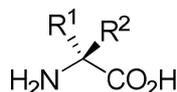


Schéma 1-2 : Acide aminé α,α' disubstitué (AAD)

Cette modification, correspondant au remplacement de l'hydrogène en α par un groupement carboné fonctionnel ou non, provoque des changements au niveau de leurs propriétés : (i) l'élévation de l'hydrophobie¹ (ii) l'augmentation de la stabilité chimique^{2,3} (iii) la restriction de la liberté conformationnelle (iv) la stabilité métabolique⁴ des peptides les contenant.

Les principales méthodes⁵ de synthèse des acides aminés α,α -disubstitués sont présentées dans le schéma ci-dessous :

¹ R. A. Mosey, J. S. Fisk, J. J. Tepe *Tetrahedron: Asymmetry* **2008**, *19*, 2755.

² S. J. O'Connor, Z. Liu *Synlett* **2003**, 2135.

³ S. Polinelli, Q. B. Broxterman, H. E. Schoemaker, W. H. J. Boesten, M. Crisma, G. Valle, C. Toniolo, J. Kamphuis *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **1992**, *2*, 453.

⁴ H. R. Almond, D. T. Manning, C. Niemann *Biochemistry* **1962**, *1*, 243.

⁵ Y. Ohfuné, T. Shinada *Eur. J. Org. Chem.* **2005**, 5127.

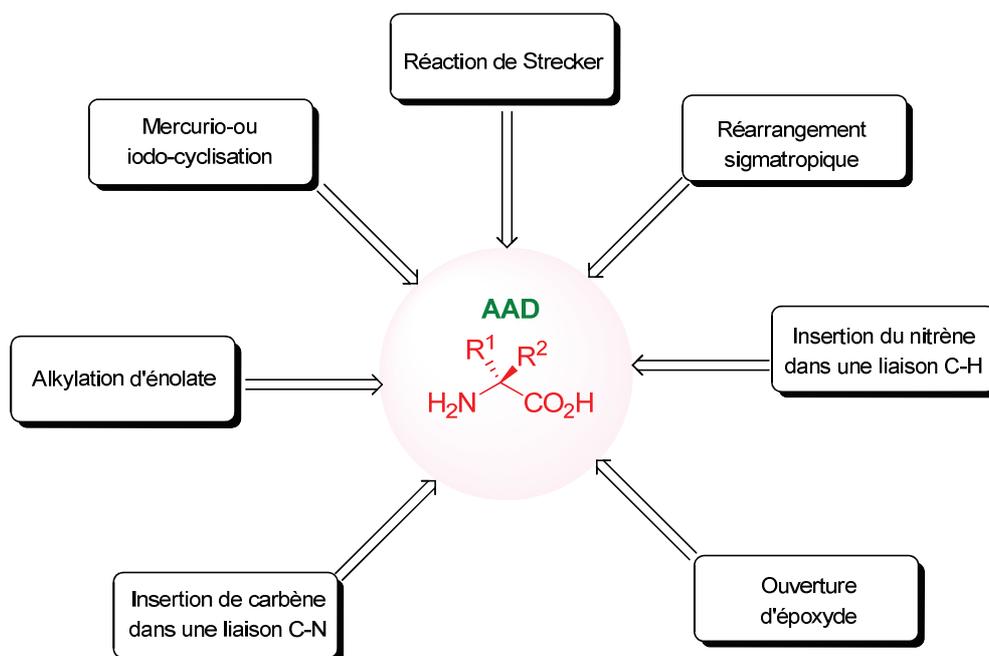


Schéma 1-3 : *Principales voies d'accès asymétrique aux AAD*

Ces méthodes permettent de préparer des acides aminés disubstitués naturels et synthétiques présentant un ou plusieurs centres stéréogènes stéréochimiquement contrôlés.

2. ACTIVITES BIOLOGIQUES DE QUELQUES ACIDES AMINES α -DISUBSTITUES

Les acides aminés jouent un rôle capital dans la conception de la vie. Dans la nature il existe un certain nombre très élevé d'acides aminés, cependant vingt d'entre eux sont des acides aminés protéinogéniques impliqués dans la construction des peptides et des protéines naturelles comme les tissus vivants (peau, cheveux, muscles...). Il existe également des protéines et des polypeptides naturels constitués par des acides aminés α substitués qui jouent des rôles importants dans les processus biologiques (*i*) ils sont régulateurs (comme l'insuline, hormone du pancréas pour régler le taux de sucre dans le sang), (*ii*) ils participent aux mécanismes de défenses immunologiques (anticorps), et dans la transmission de l'information génétique.

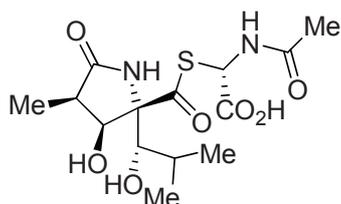
Les acides aminés non protéinogéniques sont des substrats qui peuvent être utilisés dans diverses applications à savoir la synthèse organique, les domaines pharmaceutiques⁶ et ils sont connus également pour leur forte résistance à la dégradation chimique et enzymatique⁷. Leur incorporation dans une chaîne peptidique naturelle peut conduire à des protéines modifiées de propriétés améliorées par rapport aux peptides et protéines naturels. Nous citons dans ce qui suit quelques exemples d'acides aminés disubstitués naturels et non naturels ainsi que leurs activités.

⁶ (a) S. J. O'Connor, Z. Liu *Synlett* **2003**, 2135; (b) A. Giannis, T. Kolter *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1993**, 32, 1244; (c) M. C. Khosla, K. Stachowiak, R. R. Smeby, F. Piriou, K. Lintner, S. Fermandjian *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* **1981**, 78, 757; (d) A. Giannis, T. Kolter *Angew. Chem.* **1993**, 105, 1303.

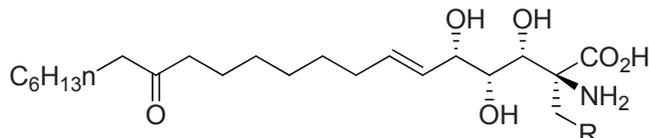
⁷ (a) T. Kan, Y. Kawamoto, T. Asakawa, T. Furuta, T. Fukuyama *Org. Lett.* **2008**, 10, 169; (b) A. Takahashi, H. Naganawa, D. Ikeda, Y. Okami *Tetrahedron* **1991**, 47, 3621.

❖ *Acides aminés disubstitués naturels*

- La lactacystine,⁸ isolée à partir de *Streptomyces* sp. OM 6519. Elle favorise la dégradation des protéines mal repliées et mal traduites⁹ ;
- Les Sphingofungines (E) et (F),¹⁰ isolées à partir de champignons présentant une activité antifongique ;
- L'altémicidine,¹¹ isolée à partir de la souche d'actinomycète (*Streptomyces sioyaensis* SA-1758), et qui possède une activité inhibitrice contre la croissance des cellules tumorales.

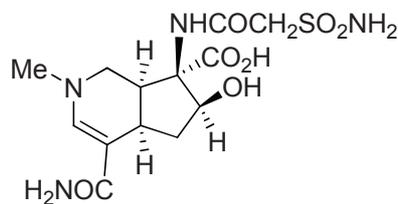


Lactacystine



Sphingofungine

E (R = OH), F (R = H)



Altémicidine

Schéma 1-4 : *Différents acides aminés α -disubstitués naturels*

❖ *Acides aminés disubstitués non naturels*

- Les aspartates α,β -disubstitués,⁴ qui bloquent les neurotransmetteurs comme le glutamate dans le système nerveux des mammifères d'une manière sélective.
- La [(1R, 2S)-Ahh²] enképhaline,¹² qui présente des activités contre les récepteurs opiacés (récepteurs de neurotransmetteurs qui modulent plusieurs fonctions dont la réponse à la douleur, au stress et le contrôle des émotions).
- La (+)-LY-354740,¹³ composé bioactif utilisé pour le traitement de l'anxiété et de la toxicomanie.
- Les acides (2R) et (2S)- α -hydroxyméthyl glutamiques (HMG)¹⁴ sont des agonistes sélectifs des récepteurs glutamates métabotropiques, neurotransmetteurs qui se trouvent dans le cerveau des mammifères et qui jouent un rôle très important dans le développement des connexions synaptiques.

⁸ (a) S. Omura, T. Fujimoto, K. Otaguro, K. Matsuzaki, R. Moriguchi, H. Tanaka, Y. Sasaki *J. Antibiot.* **1991**, *44*, 113; (b) S. Omura, K. Matsuzaki, T. Fujimoto, K. Kosuge, T. Furuya, S. Fujita, A. Nakagawa *J. Antibiot.* **1991**, *44*, 117.

⁹ (a) G. Fenteany, R. F. Standert, W. S. Lane, S. Choi, E. J. Corey, S. L. Schreiber *Science* **1995**, *268*, 726; (b) G. Fenteany, R. F. Standert, G. A. Reichard, E. J. Corey, S. L. Schreiber *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* **1994**, *91*, 3358; (c) G. Fenteany, S. L. Schreiber *J. Biol. Chem.* **1998**, *273*, 8545; (d) G. N. DeMartino, C. A. Slauter *J. Biol. Chem.* **1999**, *274*, 22123.

¹⁰ W. S. Horn, J. L. Smith, G. F. Bills, S. L. Raghoobar, G. L. Helms, M. B. Kurtz, J. A. Marrinan, B. R. Frommer, R. A. Thornton, S. M. Mandara *J. Antibiot.* **1992**, *45*, 1692.

¹¹ A. Takahashi, S. Kurasawa, D. Ikeda, Y. Okami, T. Takeuchi *J. Antibiot.* **1989**, *42*, 1556.

¹² M. Horikawa, Y. Shigeri, N. Yumoto, S. Yoshikawa, T. Nakajima, Y. Ohfuné *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **1998**, *8*, 2027.

¹³ Y. Ohfuné, T. Demura, S. Iwama, H. Matsuda, K. Namba, K. Shimamoto, T. Shinada *Tetrahedron Lett.* **2003**, *44*, 5431.

¹⁴ M. Martinkova, J. Gonda, J. Raschmanova, A. Uhrikova *Tetrahedron: Asymmetry* **2008**, *19*, 1879 et références citées.

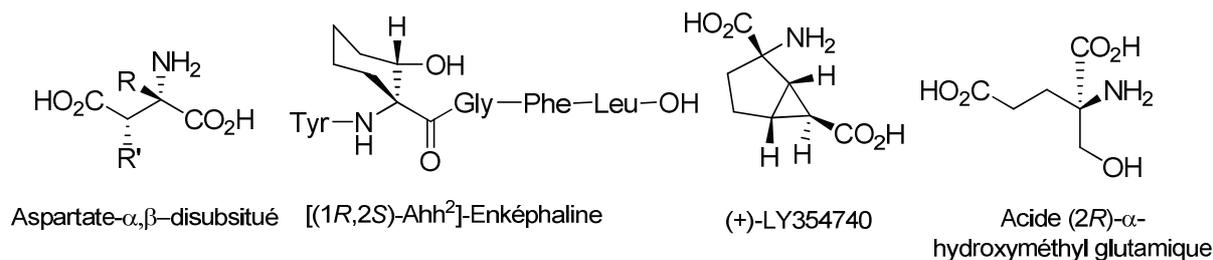


Schéma 1-5 : Différents acides aminés non naturels

La synthèse des peptides comportant des acides aminés α,α -disubstitués fonctionnels dans leur structure, a fait l'objet de nombreux travaux. Cependant l'accès à ces structures reste limité, au vu des difficultés rencontrées lors de la formation de liaison peptidique en raison de l'encombrement stérique du carbone quaternaire fonctionnel. Les acides aminés mono ou difonctionnels, à l'opposé de leurs analogues simples, (i) présentent un environnement fonctionnel pouvant induire des conformations spécifiques par liaison H (ii) peuvent subir des transformations au niveau des chaînes fonctionnelles pour conduire à des peptides de structure ramifiée ou incorporant des cycles. Leur structure générale est donnée au (Schéma 1-6)

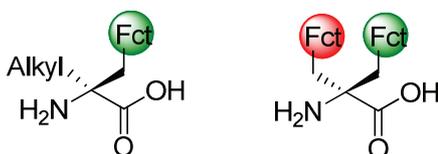


Schéma 1-6 : Acides aminés disubstitués (AAD) monofonctionnels et di-fonctionnels

3. METHODES DE SYNTHESE ASYMETRIQUE DES ACIDES AMINES MONO ET DI FONCTIONNELS

Dans la littérature, il existe un bon nombre de revues décrivant les méthodes de synthèse des AAD. La première revue, décrite par Cativiella et Diaz-de-Villegas¹⁵ en 1998 concerne la synthèse des AAD acycliques. En 2000, cette même équipe a dressé l'état de l'art concernant la synthèse des AAD cycliques.¹⁶ Il est à noter que ces 2 revues ont été actualisées par ce même groupe.^{14b,15b} Deux ans plus tard Kurth et coll.¹⁷ ont traité également la synthèse des AAD comprenant une portion cyclique. En 2005, Ohfuné et coll¹⁸ ont discuté la construction énantio- et diastéréosélective de certains analogues α -substitués de la sérine. Un peu plus tard Brase et coll.¹⁹ ont rapporté différentes approches asymétriques à savoir la réaction du Mannich, l' α -amination, la réaction du Strecker... pour préparer les AAD. En 2007, Cozzi et coll. ont décrit la formation énantiosélective et catalytique de centres stéréogènes quaternaires²⁰, dont certains sont contenus dans des AAD. Le groupe de Sansano²¹, dans une revue générale à tous les AA, a pour sa part rapporté les méthodes de synthèse d'AAD par catalyse asymétrique. Cette approche a fait très récemment l'objet pour les AAD d'une revue

¹⁵ (a) C. Cativiella, M. D. Diaz-de-Villegas *Tetrahedron: Asymmetry* **1998**, 9, 3517; (b) Up-date : C. Cativiella, M. D. Diaz-de-Villegas *Tetrahedron: Asymmetry* **2007**, 18, 569.

¹⁶ (a) C. Cativiella, M. D. Diaz-de-Villegas *Tetrahedron: Asymmetry* **2000**, 11, 645; (b) Up-date : C. Cativiella, M. Ordones *Tetrahedron: Asymmetry* **2009**, 20, 1.

¹⁷ K. H. Park, M. J. Kurth *Tetrahedron* **2002**, 58, 8629.

¹⁸ Y. Ohfuné, T. Shinada *Eur. J. Org. Chem.* **2005**, 5127.

¹⁹ H. Vogt, S. Brase *Org. Biomol. Chem.* **2007**, 5, 406.

²⁰ P. G. Cozzi, R. Hilgraf, N. Zimmermann *Eur. J. Org. Chem.* **2007**, 5969.

²¹ C. Nájera, J. M. Sansano *Chem. Rev.* **2007**, 107, 9, 4584.

spécifique.²² Enfin, en 2008, Mosey et al. ont rapporté les différentes voies de synthèse asymétrique d'AAD à partir d'oxazolones racémiques.²³

De nombreuses méthodes de synthèse asymétriques d'AAD ont été développées jusqu'à présent. Il est hors de propos de citer toutes ces méthodes, nous nous sommes limités dans ce qui suit aux voies de synthèse d'acides aminés disubstitués mono- et di-fonctionnels, correspondant à notre propre sujet d'étude. La synthèse des AAD cycliques n'est pas traitée dans ce chapitre.

3.1. Méthodes de synthèse asymétrique d'acides aminés α -disubstitués monofonctionnels

3.1.1. AAD à chaîne hétérofonctionnelle

3.1.1.1. Via fonctionnalisation électrophile de dérivés d' α -aminoacides

La voie la plus développée est basée sur la réaction d'énolates de dérivés d' α -aminoacides (notamment l'alanine) de structure acyclique (bases de Schiff), ou plus fréquemment de structure hétérocyclique, à 6 chaînons (pyrazinone, oxazinone, iminolactone) ou à 5 chaînons (azlactone, oxazoline, thioxazoline, oxazolidinone, dihydroimidazole). Le contrôle asymétrique est assuré par le substrat (notamment dans le second cas) ou bien par un catalyseur chiral (catalyseur par transfert de phase, organocatalyseur). La mise en jeu de différents électrophiles permet l'introduction de chaînes à fonction oxygénée ou azotée à 2 carbones (par alkylation avec un haloacétate d'alkyle), à 2 ou 3 carbones (par addition de Michaël sur une nitro-oléfine, un énal ou un ène-ester), ou à une chaîne plus étendue (par aldolisation). Une méthode indirecte consiste à générer la chaîne hétérofonctionnelle par coupure oxydante d'une chaîne insaturée produite par alcénylation préalable. Enfin, dans certains cas (oxazolines à base de sérine, tétrahydropyrimidones à base d'asparagine), la chaîne fonctionnelle est libérée par ouverture de l'hétérocycle après simple alkylation.

Utilisation de dérivés hétérocycliques

- *Oxazinone et tétrahydropyrimidone*

Williams et coll ont étudié la synthèse de la (*S*)- α -méthyl asparagine **A3** par la dialkylation successive de l'oxazinone en utilisant respectivement l'iodure de méthyle et le bromo-acétate de *tert*-butyle.²⁴ Cette dialkylation conduit à un seul diastéréoisomère **A2** et abouti à un AAD énantiomériquement pur **A3** après hydrolyse acide suivie d'une amidation et hydrogénolyse.

²² A. E. Metz, M. C. Kozlowski *J. Org. Chem.* **2015**, *80*, 1.

²³ R. A. Mosey, J. S. Fisk, J. J. Tepe *Tetrahedron: Asymmetry* **2008**, *19*, 2755.

²⁴ Y. Aoyagi, R. M. Williams, *Synlett.* **1998**, 1099.

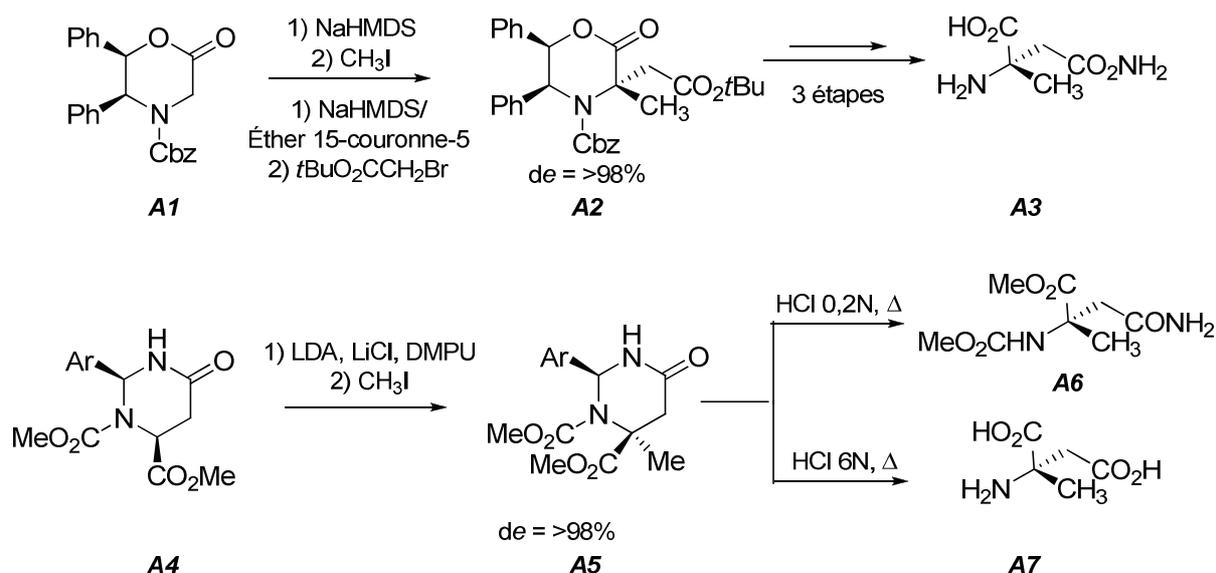


Schéma 1-7 : Synthèse de l' α -méthyl asparagine (S) à partir d'oxazinones **A1** et de tétrahydropyrimidone **A4**

La synthèse de la forme diprotégée **A6** de cet AAD a décrite via méthylation de l'énolate de la tétrahydropyrimidinone **A4** issue de l'asparagine par Konopelski et coll.²⁵ L'hydrolyse en milieu acide concentré du précurseur cyclique **A5** conduit à l'acide (S)- α -méthylaspartique **A7**.

- *Pyrazinone*

L'équipe de Sansano a utilisé la pyrazinone **A8** dérivée de l'alanine pour la synthèse asymétrique d' α -aminoacides disubstitués monofonctionnels par addition de Michael sur différents acrylates d'alkyle.²⁶ La réaction se déroule en présence d'une base organique comme le DBU ou en présence d'un catalyseur de transfert de phase comme le TBAB à température ambiante pour conduire après hydrolyse acide à l'acide α -méthyl glutamique **A10** avec une excellente énantiosélectivité.

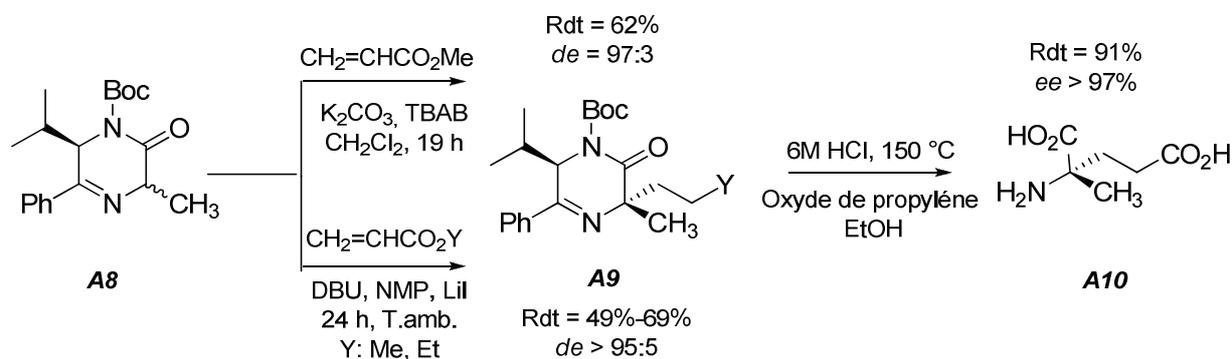


Schéma 1-8 : Synthèse de l'acide α -méthyl glutamique (S) à partir de l' (ala)-pyrazinone **A8**

²⁵ S. A. Hopkins, T. A. Ritsema, J. P. Konopelski *J. Org. Chem.* **1999**, *64*, 7885.

²⁶ (a) T. Abellán, C. Nájera, J. M. Sansano *Tetrahedron: Asymmetry* **1998**, *9*, 2211; (b) C. Nájera, T. Abellán, J. M. Sansano *Eur. J. Org. Chem.* **2000**, 2809.

Ma et Ding ont démontré que l'oxazinone **A11** (dérivées de produits de la réaction de Strecker du phénylglycinol avec un aldéhyde en présence de cyanure de triméthylsilyle) peut être utilisée comme substrat pour l'aldolisation diastéréosélective (rapport diastéréoisomérique compris entre 8:1 et 10:1) afin d'accéder à l'AAD à chaîne 1-hydroxyalkyle **A13**.²⁷ L'alkylation totalement diastéréosélective de l'énolate de l'oxazinone **A11** par le bromoacétate de méthyle leur a permis d'accéder par une séquence analogue à l'acide (S)- α -méthylaspartique **A7**.

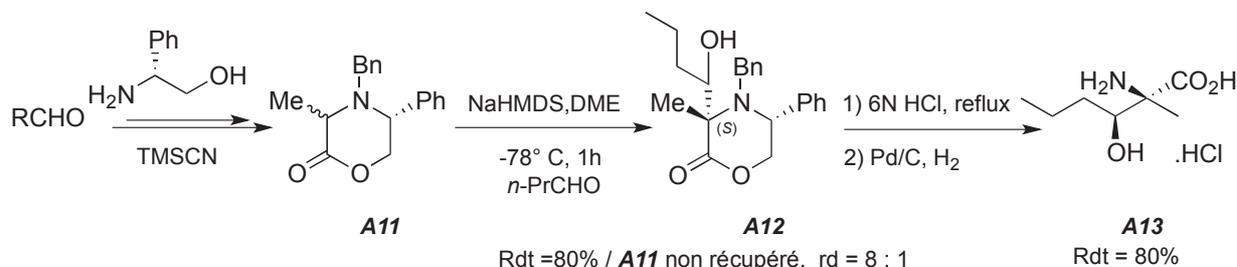


Schéma 1-9 : Synthèse d' AAD à chaîne hydroxyalkyle à partir de la (gly)-oxazinone **A11**

- 4-Carboxy-oxazolines et thioxazolines

Singh et al. ont décrit la synthèse asymétrique de la (R)-N-Fmoc-S-Trytyl-méthyl cystéine **A17** avec une haute énantiosélectivité (>95%).²⁸ Cette synthèse est basée sur une alkylation diastéreocontrôlée de la thioxazoline **A14** porteuse d'une copule chirale camphosultame. Le traitement par le *n*-butyllithium conduit à la formation d'énolate chélaté de géométrie (Z) qui est diastéréosélectivement alkylé (**Schéma 1-10**).

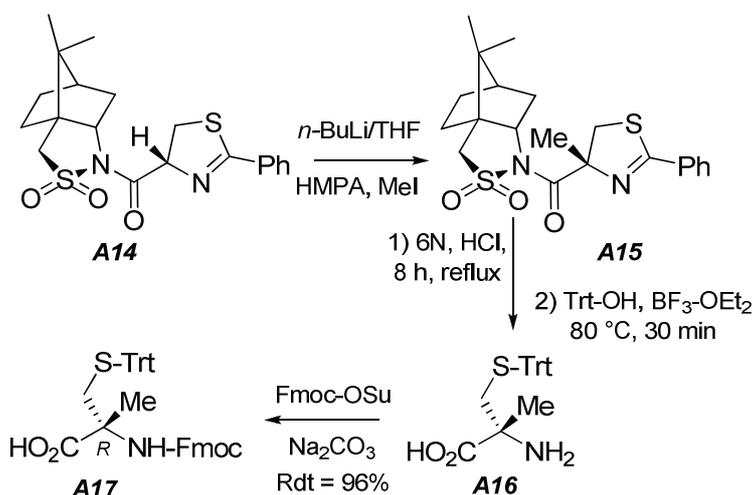


Schéma 1-10 : Synthèse de la (R)-N-Fmoc-S-Trytyl-méthylcystéine à partir de la thioxazoline

Une voie similaire a été mise au point avec des 4-carbalkoxy oxazolines immobilisées sur support solide pour accéder aux α -alkyl sérines par catalyse énantiosélective par transfert de

²⁷ (a) D. Ma, K. Ding *Org. Lett.* **2000**, 2, 2515 (b) D. Ma, K. Ding *Tetrahedron* **2001**, 57, 6361.

²⁸ (a) S. Singh, S. J. Rao, M. W. Pennington *J. Org. Chem.* **2004**, 69, 4551; (b) Synthèse de l' α -méthylcystéine par bioconversion : T. Ohishi, H. Nanba, M. Sugawara, M. Izumida, T. Honda, K. Mori, S. Yanagisawa, M. Ueda, N. Nagashima, K. Inoue *Tetrahedron Lett.* **2007**, 48, 3437.

phase, avec des excès énantiomériques toutefois limités.²⁹

- *Oxazolidinone*

La synthèse de l'isomère (2*S*,3*S*,4*S*) de la 2-méthyl-2-(carboxycyclopropyl) glycine **A22** a été rapporté par le groupe de Pajouhesh.³⁰ L'alkylation de l'oxazolidinone **A18** par le 3-bromopropénoate de méthyle (*E*) conduit avec une stéréosélectivité totale à l'adduit insaturé **A19** (Schéma 1-11). Ce dernier subit une cyclopropanation pour conduire au seul isomère **A20**. Leur hydrolyse suivie d'une déprotection conduit à l'acide aminé **A22** énantipur.

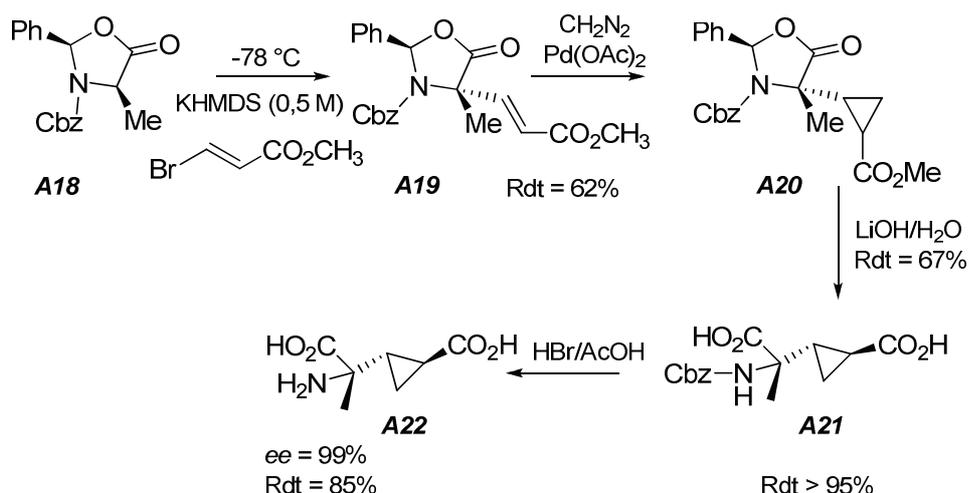


Schéma 1-11 : *Synthèse de la MCCG à partir de l'isoxazolidine A18*

Propiocou et al. ont décrit que l'alkylation d'énolates de *N*-benzoyl oxazolidinones pouvait être perturbée par attaque intramoléculaire de l'énolate sur la position acylée suivie de réarrangement.³¹ Cette réaction secondaire n'est plus observée avec une *N*-protection Cbz.

L'équipe de Alezra a réussi à synthétiser des acides α -méthyl- β -hydroxy **A25** par aldolisation hautement diastéréo- et énantiosélective en utilisant la mémoire de chiralité (MOC).³² Ces derniers sont obtenus en trois étapes comme le montre le schéma réactionnel. Cette MOC est en étroite corrélation avec la chiralité axiale des oxazolidinones **A23** (dérivé de *L*-alanine). L'aldolisation de ces composés avec les aldéhydes aromatiques montrent une bonne réactivité et conduit aux acides aminés correspondants **A24** avec un excellent excès énantiomérique (allant jusqu'à 99% après recristallisation). Cependant les aldéhydes aliphatiques ne montrent aucune réactivité.

²⁹ J. Lee, M. W. Ha, T.-S. Kim, M.-J. Kim, J.-M. Ku, S. Jew, H. Park, B.-S. Jeong *Tetrahedron* **2009**, *65*, 8839.

³⁰ H. Pajouhesh, K. Curry, H. Pajouhesh, M. H. Merecht, B. Patrick *Tetrahedron: Asymmetry* **2003**, *14*, 593.

³¹ P. A. Propiocou, M. Ahmed, S. Jeulin, R. Perciaccante *Org. Biomol. Chem.* **2003**, *1*, 2853.

³² B. Viswambharan, D. Gori, R. Guillot, C. Kouklovsky, V. Alezra *Org. Lett.* **2014**, *16*, 788.

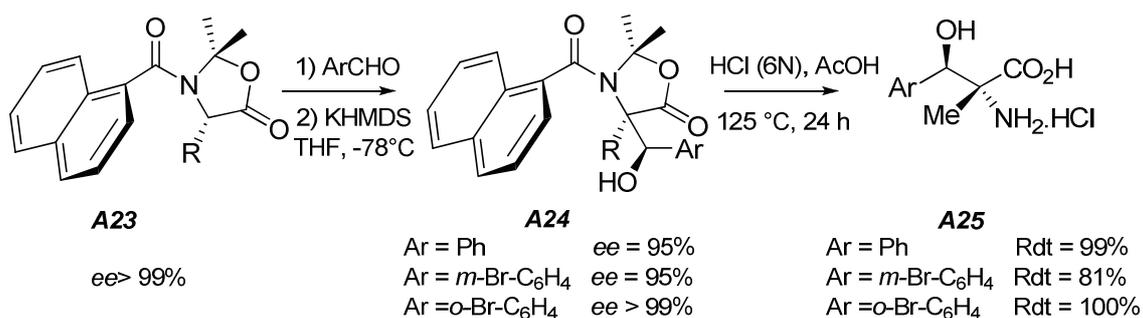


Schéma 1-12 : *Synthèse énantiosélective d'AAD utilisant la mémoire de chiralité*

• *Azlactone*

Le groupe de Jorgensen a développé la synthèse d'AAD fonctionnels par 2 voies organocatalytiques énantiosélectives distinctes à partir d'azlactone **A26**. La première voie est basée sur l'addition-1,4 à des énals catalysée par le prolinol O-silylé **A27** pour conduire aux aldéhydes **A28** avec d'excellentes énantiosélectivités.³³ Ces derniers fournissent après oléfination et hydrolyse acide les AAD tels que **A29** (Schéma 1-13). La deuxième voie est basée sur l'addition-1,4 à des nitrooléfines catalysée par la thiourée **A30** pour aboutir énantiosélectivement à la nitroalkyl azlactone **A31** avec une excellente diastéréosélectivité.³⁴ L'hydrolyse acide de ce dernier permet d'accéder rapidement à l'AAD **A32**.

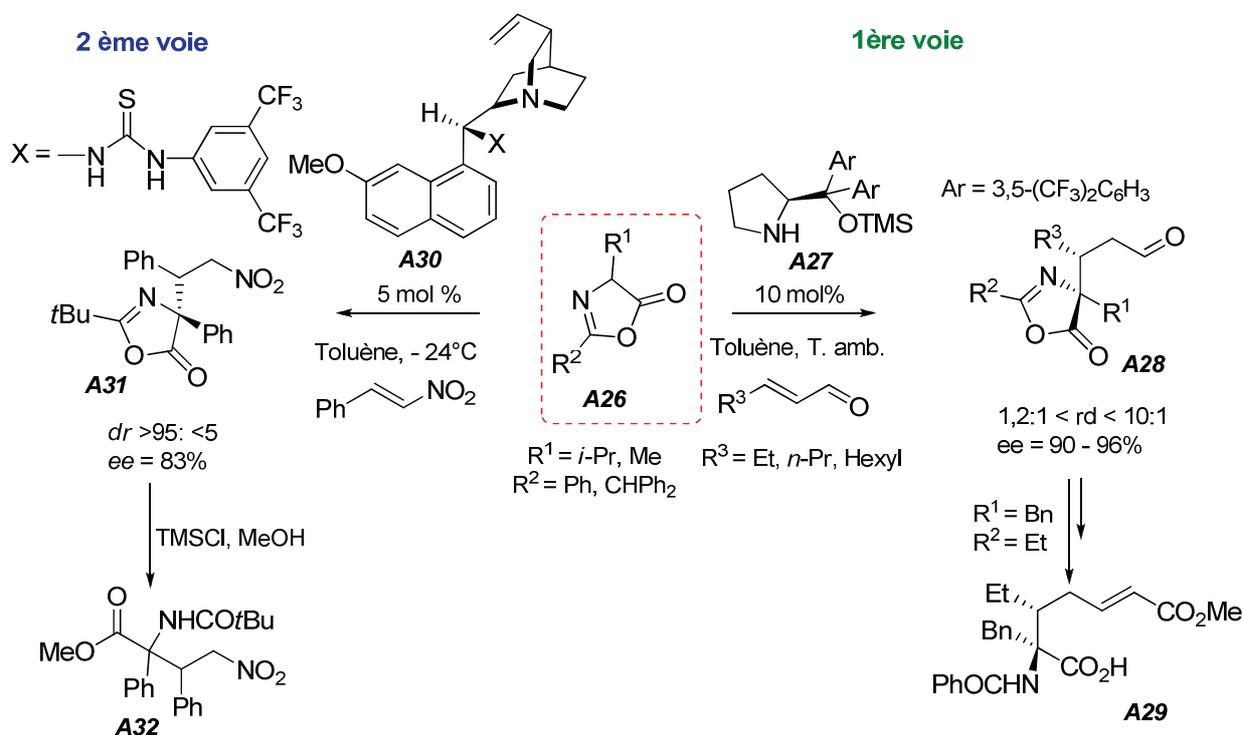


Schéma 1-13 : *Synthèse énantiosélective organocatalysée d'AAD monofonctionnels à partir de l'azlactone A26*

³³ S. Cabrera, E. Reyes, J. Aleman, A. Milelli, S. Kobbelgaard, K. A. Jorgensen *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 12031.

³⁴ J. Aleman, A. Milelli, S. Cabrera, E. Reyes, E. Reyes, K. A. Jorgensen *Chem. Eur. J.* **2008**, *14*, 10159.

Utilisation de dérivés acycliques

Ikeda et al ont montré que l'alkylation pallado-catalysée de *N*-diphénylméthylène alaninates **A33** avec le (*R*)-2-acétoxy-4-phényl-3-butène conduit à l'AAD à chaîne styrénique **A34** avec une haute régio-et diastéréosélectivité.³⁵ Ce dernier peut être transformé après plusieurs étapes en acide (*2S,3S*)-3-méthyl aspartique **A35** via coupure oxydante de l'insaturation.

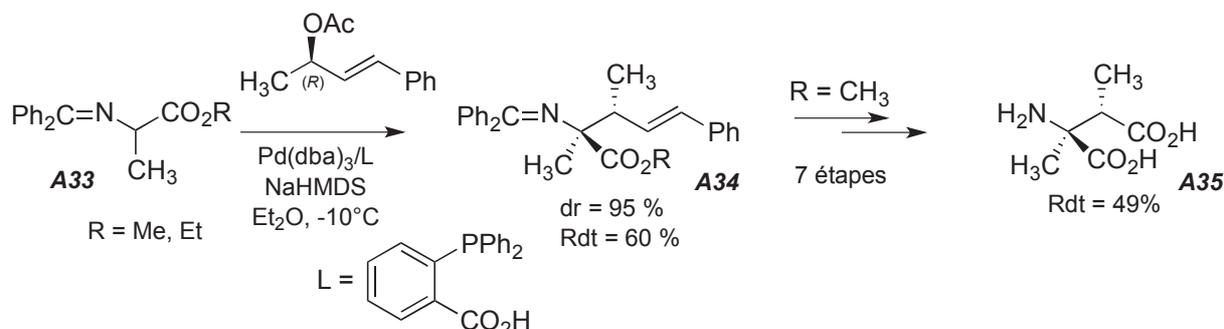


Schéma 1-14 : Synthèse de l'acide α,β -diméthyl aspartique (*S*) à partir d'une base de Schiff dérivée de l'alanine

L'allylation pallado-catalysée a également été décrite sur des α -amino esters non *N*-protégés **A36** en présence catalytique de sels de nickel^{II} et de picolinaldéhyde.³⁶ Cette méthode a l'avantage de pouvoir s'appliquer à de nombreux amino acides naturels sous une forme "libre" (acide aspartique, tryptophane, méthionine, glutamine) ou protégée (*S*-benzylcystéine, *N*-Boc lysine). L'utilisation de ligands diphosphines chiraux permet de réaliser l'allylation pour accéder aux ADD **A37** avec des énantiosélectivités dépassant 90%.

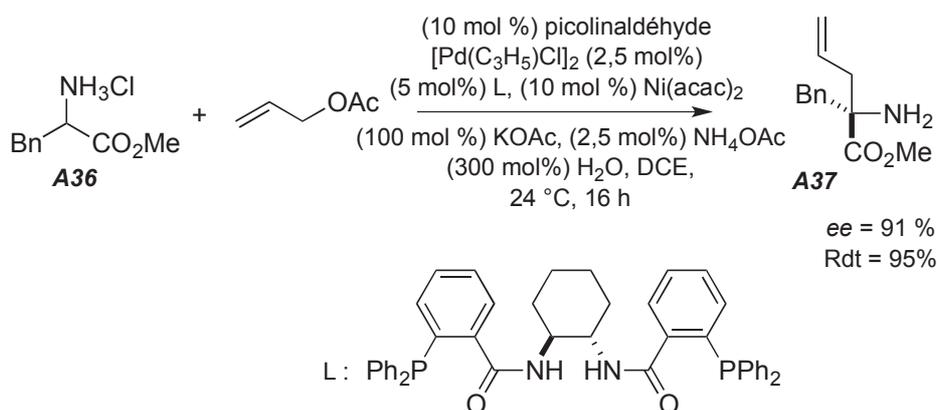


Schéma 1-15 : Synthèse d'AAD par π -allylation énantiosélective de sels d'amino esters

3.1.1.2. Via une réaction de Strecker

Le groupe d'Ohfuné a montré que la réaction de Strecker est un outil très efficace pour la synthèse asymétrique de l' α -méthylsérine **A42**.³⁷ L'addition stéréosélective de cyanure sur l' α -acyloxy cétone **A39** conduit majoritairement au (*5S*)- α -amino-nitrile **A40**. Ce dernier est

³⁵ D. Ikeda, M. Kawatsurua, J. Uenishia *Tetrahedron Lett.* **2005**, 46, 6663.

³⁶ P. Fang, M. R. Chaulagain, Z. D. Aron *Org. Lett.* **2012**, 14, 2130.

³⁷ (a) M. Horikawa, T. Nakajima, Y. Ohfuné *Synlett* **1997**, 253; (b) Microrevue : Y. Ohfuné, T. Shinada *Eur. J. Chem.* **2005**, 5127.

converti en α -méthylsérine **A42** avec un rendement global de 85% après traitement par l'hypochlorite de tertibutyle (*t*BuOCl) en présence de triéthylamine suivie d'une hydrolyse acide en milieu concentré.

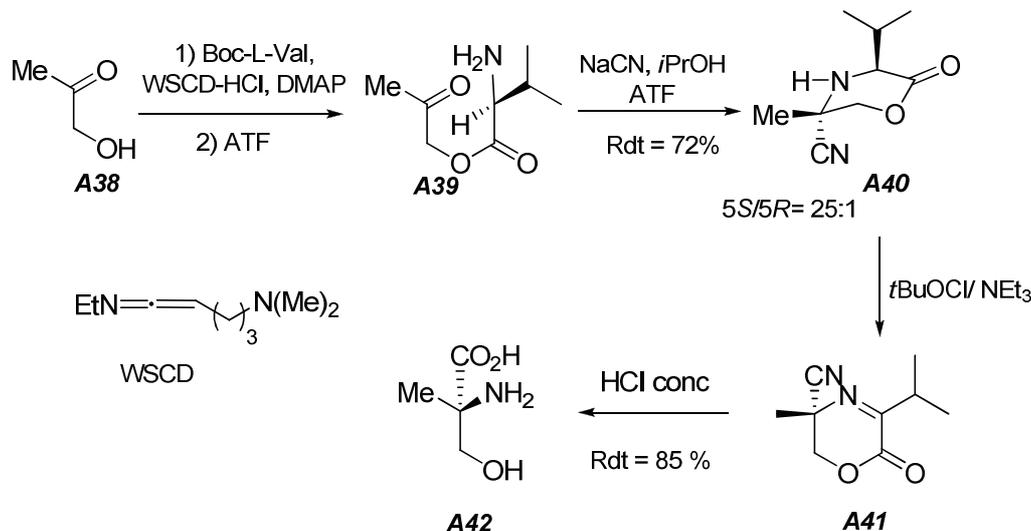


Schéma 1-16 : Synthèse de l' α -méthyl sérine **A42** par réaction de Strecker

3.1.1.3. Via un réarrangement

Sakaguchi et al. ont préparé des β -alkyl aspartates **A45** via un réarrangement sigmatropique [3,3] des 1-acyloxy-2-buténysilanes **A43** (*E*) et (*Z*). Cette réaction s'avère très efficace pour aboutir diastéroselectivement aux 2 AAD **A44** à chaîne insaturée.³⁸ Cinq étapes sont toutefois nécessaires pour transformer ceux-ci en aminodiester *N*-Boc **A45** et finalement les acides α,β -diméthyl aspartiques **A46** énantio purs *syn* et *anti* sont obtenus avec des rendements quantitatifs pour les deux dernières étapes de déprotection.

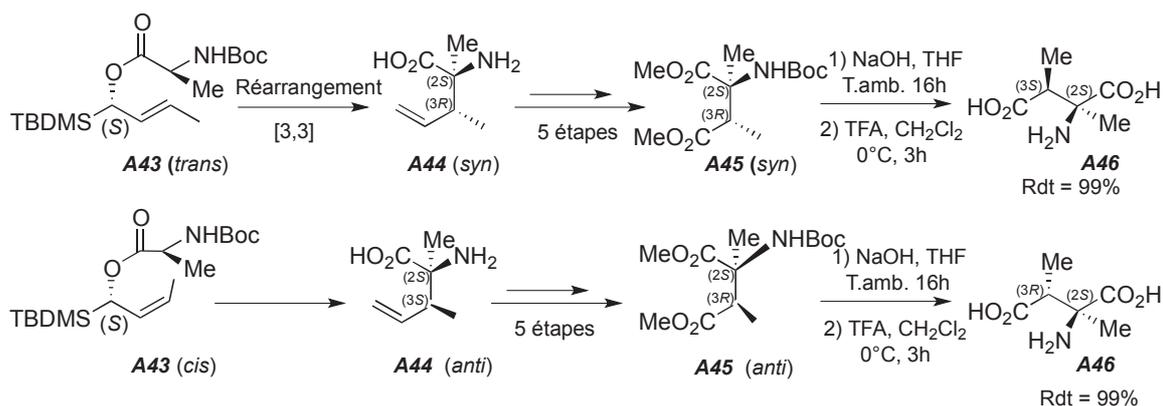


Schéma 1-17 : Synthèse de l'acide α,β -diméthyl aspartique par réarrangement sigmatropique

Kim et al. ont examiné la réactivité du di-iminoester **A48** lors du réarrangement bis-aza-Cope pour préparer le diaminoacide α,β -disubstitué **A50**³⁹. Ce réarrangement est stéréospécifique pour former le di-imino ester **A49** en une seule étape. Ce dernier peut subir une hydrolyse pour accéder au dérivé α -méthyl- β -amino **A50** de la phénylalanine, sous une

³⁸ (a) K. Sakaguchi, M. Yamamoto, T. Kawamoto, T. Yamada, T. Shinada, K. Shimamoto, Y. Ohfuné *Tetrahedron Lett.* **2004**, 45, 5869; (b) K. Sakaguchi, H. Suzuki, Y. Ohfuné *Chirality* **2001**, 13, 357.

³⁹ H. Kim, *J. Chin Org. Lett.* **2009**, 11, 5258.

forme énantiomériquement pure. Cette méthode s'applique à la tyrosine, au tryptophane ainsi qu'à une variété d'acides aminés aromatiques non naturels.

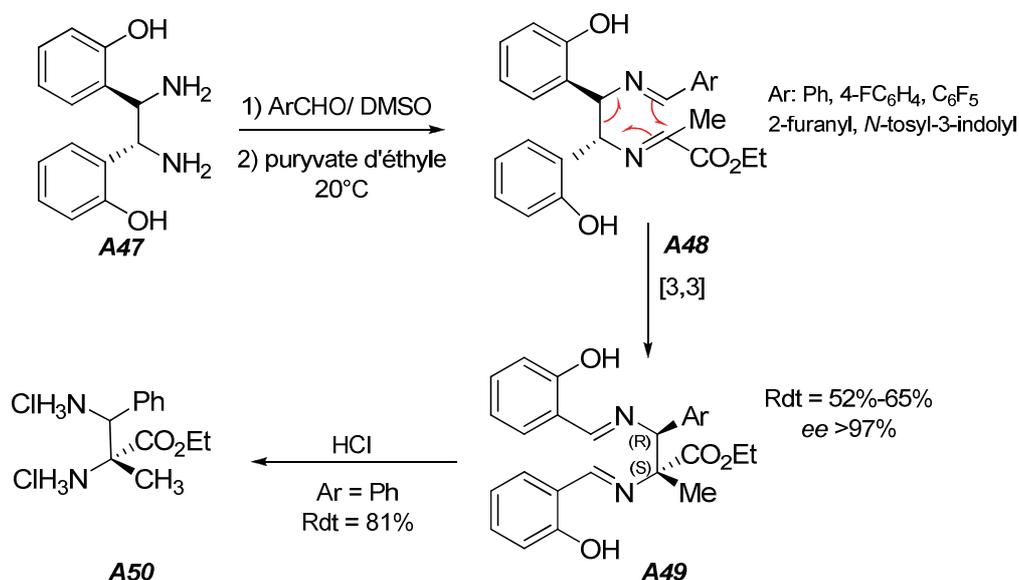


Schéma 1-18 : Synthèse de diaminoacides disubstitués par réarrangement de bis-aza-Cope

3.1.1.4. Via cycloaddition

Le groupe de Carreira⁴⁰ a montré que la cycloaddition dipolaire-1,3 entre le *N*-sulfonyl méthacrylamide chiral **A51** et le triméthylsilyldiazométhane **A52** permet de conduire à la pyrazoline **A53** avec une bonne diastéréosélectivité. L'hydrolyse alcaline dans des conditions soutenues permet d'accéder à l'AAD **A54** avec de bons rendements.

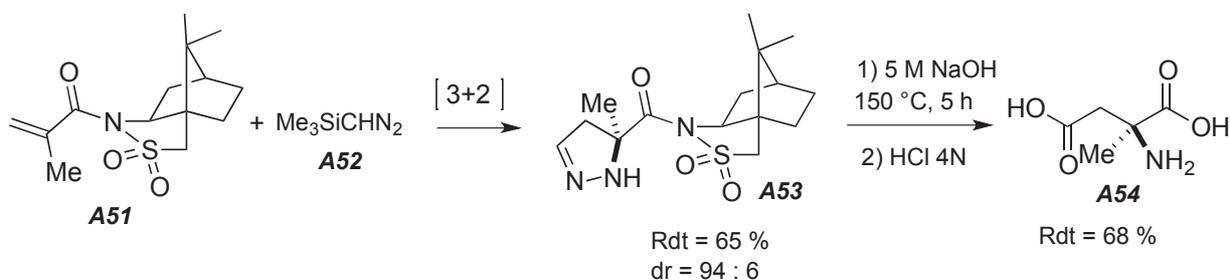


Schéma 1-19 : Synthèse énantiosélective de l'acide α -méthyl aspartique **A54** via CD-1,3

3.1.2. AAD fonctionnalisé par une chaîne insaturée

Différentes investigations rapportées dans la littérature décrivent la synthèse d'acides aminés α -disubstitués fonctionnalisés par un alcène,^{41,42,43,44,45,46,47,48,49,50,51,52} utilisant le plus

⁴⁰ H. Sasaki, E. M. Carreira *Synthesis* **2000**, 135.

⁴¹ W. Oppolzer, R. Moretti, C. Zhou *Helv. Chim. Acta.* **1994**, 77, 2363.

⁴² D. Seebach, M. Hoffmann *Eur. J. Org. Chem.* **1998**, 1337.

⁴³ B. M. Trost, X. Ariza *J. Am. Chem. Soc.* **1999**, 121, 10727.

⁴⁴ D. B. Berkowitz, J. M. McFadden, E. Chisowa, C. L. Semerad *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, 122, 11031.

⁴⁵ S. Jew, B. Jeong, J. Lee, M. Yoo, B. Park, M. Goo Kim, H. Park *J. Org. Chem.* **2003**, 68, 4514.

⁴⁶ D. M. Shendage, R. Fröhlich, K. Bergander, G. Haufe *Eur. J. Org. Chem.* **2005**, 719.

⁴⁷ M. Mitani, Y. Tanaka, A. Sawada, A. Misu, Y. Matsumoto *Eur. J. Org. Chem.* **2008**, 1383.

⁴⁸ T-J. Lu, C-K. Lin *J. Org. Chem.* **2008**, 73, 9527.

souvent l'allylation pallado-catalysée ou l'alkénylation d'un énolate, mais aussi d'autres stratégies plus spécifiques. Parmi ces travaux nous citons à titre d'exemple ceux développés très récemment par l'équipe de Kozlowski.⁵³ Cette équipe a décrit la synthèse asymétrique des aminoacides α -allyl- α -aryl **A56** par la réaction tandem *N*-alkylation/ π -allylation au départ d' α -iminoesters. L'addition d'un Grignard sur l' α -aminoester **A55** génère un énolate qui peut être transformé en dérivé d'acide aminé α -allyle α -aryle **A56** après une allylation catalysée par le palladium. La cyclisation de ce dernier par la réaction de métathèse croisée en présence du catalyseur ruthénié **A57** conduit à un homologue de proline **A58** avec un excellent rendement.

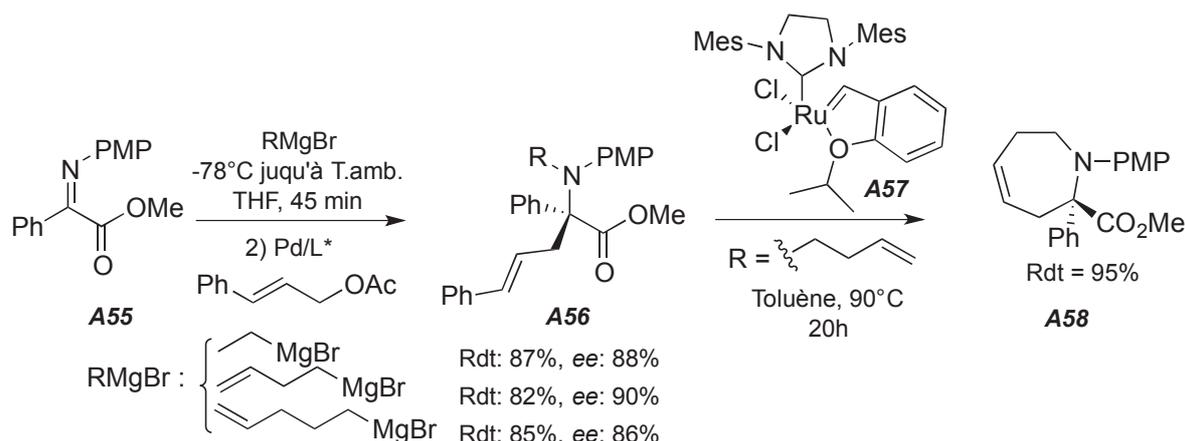


Schéma 1-20 : *Synthèse d'AAD à chaîne éthylénique par condensation magnésienne / allylation pallado-catalysée énantiosélective d' α -iminoester*

Il est à noter que l'accès à un AAD à chaîne éthylénique conduit virtuellement à l'AAD possédant la chaîne hétérofonctionnelle produite par oxydation de l'insaturation. Cette stratégie bien que multi-étape a été employée avec succès par plusieurs équipes. Pour cette raison, nous ne distinguerons pas ces deux catégories dans l'exposé bibliographique qui va suivre et qui concerne la synthèse asymétrique d'AAD porteurs de deux chaînes fonctionnelles.

3.2. Synthèse des acides aminés α -disubstitués par deux chaînes fonctionnelles

3.2.1. Via bis-fonctionnalisation électrophile de dérivés de la glycine

Utilisation de dérivés hétérocycliques

Yiotakis et al.⁵⁴ ont utilisé le (*R*)-bis lactime de Schöllkopf **A59** pour la synthèse de l'acide (*2S*)- α -(hydroxyméthyl) glutamique **A61**.

⁴⁹ A. Armstrong, D. P. G. Emmerson *Org. Lett.* **2011**, *13*, 1040.

⁵⁰ T-S. Zhu, M-H Xu *Chem. Comm.* **2012**, *48*, 7274.

⁵¹ C. L. Hugelshofer, K. T. Mellem, A. G. Myers *Org. Lett.* **2013**, *15*, 3134.

⁵² P. Finkbeiner, N. M. Weckenmann, B. J. Nachtsheim *Org. Lett.* **2014**, *16*, 1326.

⁵³ (a) J. M. Curto, M. C. Kozlowski *J. Org. Chem.* **2014**, *79*, 5359; (b) J. M. Curto, J. S. Dickstein, S. Berritt, M. C. Kozlowski *Org. Lett.* **2014**, *16*, 1948.

⁵⁴ A. Yiotakis, P. A. Magriotis, S. Vassiliou *Tetrahedron : Asymmetry* **2007**, *18*, 873.

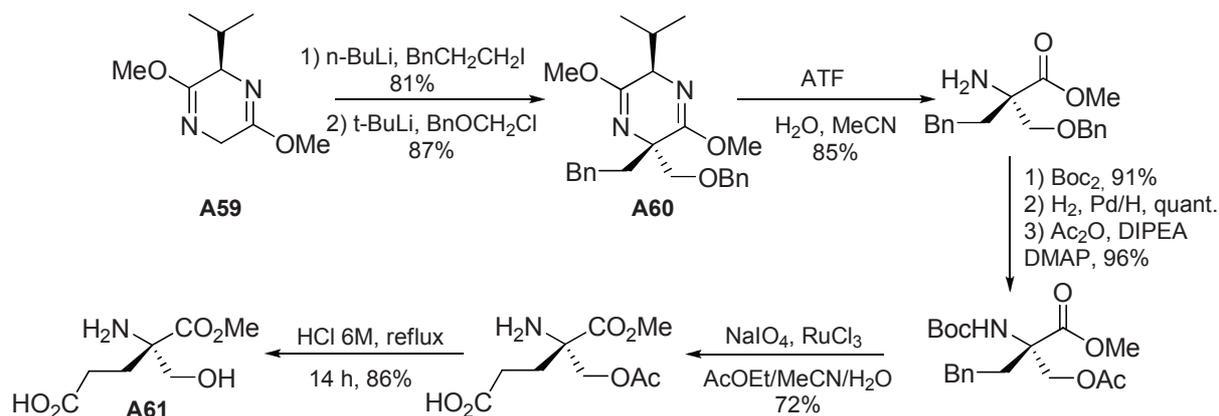


Schéma 1-21 : *Synthèse de l'acide (2S)-α-(hydroxyméthyl) glutamique à partir du (R)-bis lactime de Schöllkopf*

La formation du centre stéréogène quaternaire se fait par l'introduction successive des groupements phényléthyle et benzyloxyméthyle par alkylation séquentielle de l'énolate cyclique, avec une haute diastéréosélectivité *anti* pour la seconde alkylation (> 95%). Le bis lactime dialkylé **A60** est converti en l'acide aminé cible **A61** après 7 étapes incluant l'introduction de la fonction acide carboxylique par oxydation de la chaîne phényléthyle par RuO_4 .

Une même stratégie de double alkylation diastéréosélective d'une oxazinone chirale dérivée de la glycine a été employée dès 1991 par le groupe de Williams pour la synthèse de l'acide 2,6-diamino-6-(hydroxyméthyl pimélique).⁵⁵

Utilisation de dérivés acycliques

Dès 2000, la double alkylation énantiosélective d'énolates de césium de bases de Schiff de la glycine **A62** a été décrite par le groupe de Maruoka, par utilisation d'un catalyseur de transfert de phase (CTP) chiral, un bromure d'ammonium spiranique "bis-binolique" **A63**.⁵⁶ Deux alkylations sont effectuées de manière séquentielle et hautement énantiosélective pour la seconde, permettant l'introduction d'une chaîne allyle, puis d'une chaîne méthallyle ou encore propargyle (**Schéma 1-22**). L'hydrolyse acide en conditions douces de l'imine dialkylée **A64** conduit à l'aminoester disubstitué **A65** avec des excès énantiomériques élevés.

⁵⁵ R. M. Williams, M-N. Im, J. Cao *J. Am. Chem. Soc.* **1991**, *113*, 11031.

⁵⁶ (a) T. Ooi, M. Takeuchi, M. Kameda, K. Maruoka *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 5228; (b) K. Maruoka *Proc. Jap. Acad., Series B* **2003**, *79B*, 181.

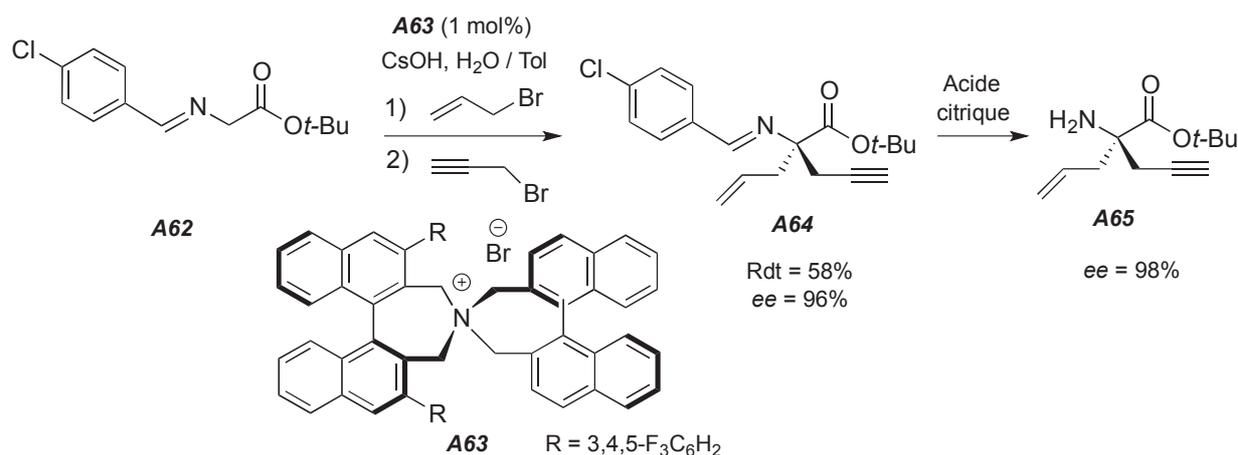


Schéma 1-22 : Synthèse d'AAD à partir de base de Schiff de glycine par CTP énantiosélective

3.2.2. Via fonctionnalisation électrophile de dérivés d'acides aminés

Utilisation de dérivés hétérocycliques

Certains acides aminés à chaîne fonctionnelle (asparagine, sérine, vinylglycine, tryptophane) peuvent être transformés en dérivés hétérocycliques incorporant cette chaîne. Suivant les cas, l'information chirale peut être transmise à un nouveau centre stéréogène dans le cycle (pour appliquer ensuite le principe SRS),⁵⁷ ou bien apportée par une copule chirale. Les énolates chiraux de ces esters cycliques peuvent être alors mis en réaction avec différents électrophiles fonctionnels (halogénures insaturés, haloesters, aldéhydes, accepteurs de Michael) de façon hautement diastéréosélective. Les AAD correspondants, porteurs de la chaîne initiale et de la chaîne ainsi introduite, sont enfin générés par ouverture du cycle. Dans certains cas, des versions énantiosélectives de ces approches à partir d'énolates achiraux ont été décrites en utilisant un catalyseur chiral.

- *Tetrahydropyrimidones issues de l'asparagine*

A partir de la *cis*-tétrahydropyrimidinone **A66**, obtenue à partir de la L-asparagine, l'isobutyraldéhyde et BzCl, Juaristi et al.⁵⁸ ont utilisé l'imidate **A67** correspondant, produit par O-méthylation, pour la synthèse des α -alcénylaspartates **A69**. Le traitement de cet iminoester par le LDA génère un énolate de lithium qui conduit à des composés alkylés *cis* **A68** avec une diastéréosélectivité totale. L'hydrolyse en milieu acide sous conditions douces conduit à l'acide aminé désiré **A69** avec conservation de la chaîne insaturée.

⁵⁷ Principe SRS : Auto-régénération de centres stéréogènes (Seebach).

⁵⁸ E. Juaristi, M. Balderas, H. López-Ruiz, V. M. Jiménez-Pérez, M. L. Kaiser-Carril, Y. Ramírez-Quirós *Tetrahedron: Asymmetry* **1999**, *10*, 3493.

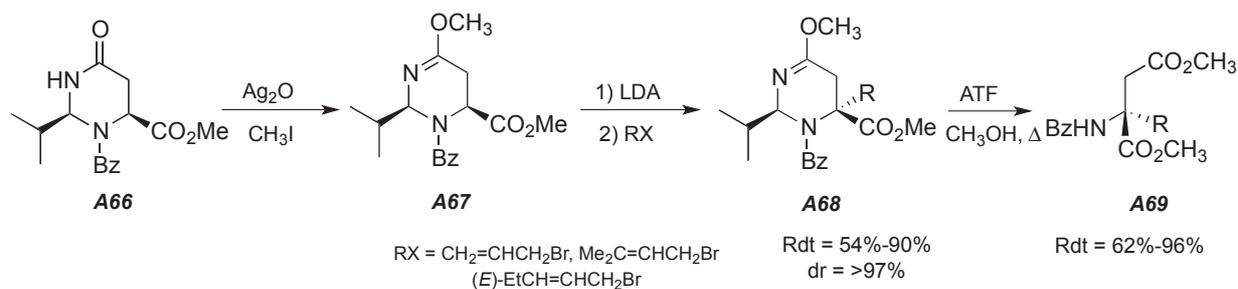


Schéma 1-23 : *Synthèse d'esters α-alcénylaspartiques à partir de la cis-tétrahydropyrimidinone*

- *Oxazolines issues de la vinylglycine*

Berkowitz et al.⁵⁹ ont transformé l'ester méthylique de la *N*-benzoyl-*L*-vinylglycine **A70** en 5-sélénioalkyl-oxazoline **A71**. L'alkylation de cette dernière permet d'induire une chaîne insaturée en position *trans* par rapport au groupe phénylsélenométhyle avec une diastéréosélectivité totale. Le groupe β-phénylsélénio augmente l'acidité du proton β pour conduire stéréosélectivement aux vinyliques sélénies (*E*) **A72** qui sont transformés en (*R*)-(2-tributylstannanes de vinyle **A73**. Ces derniers ouvrent l'accès asymétrique à toute une variété d'AAD porteurs de 2 chaînes insaturées distinctes via couplage de Stille.

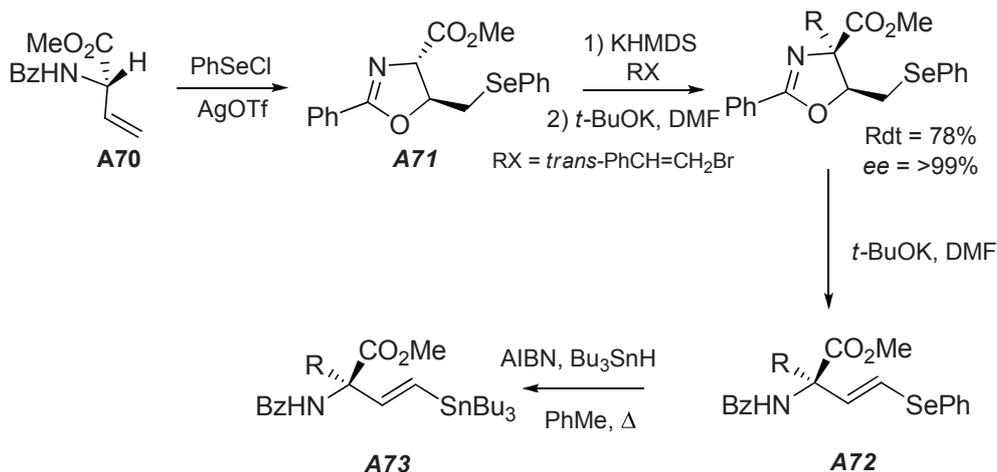


Schéma 1-24 : *Synthèse des ADD à partir de l'ester méthylique de la *N*-benzoyl-*L*-vinylglycine*

- *Oxazolines et oxazolidines issues de la sérine*

Le groupe de Husson a étudié à partir de 1999 la réactivité de l'oxazolidine dérivée de sérine **A74** et porteuse d'une copule chirale dérivée du (*R*)-phénylglycinol sur la position azotée.⁶⁰ L'alkylation diastéréosélective de l'énolate par le bromoacétate de méthyle ou l'iodure d'allyle conduit après hydrolyse acide à l'AAD α-hydroxyméthylé correspondant. La coupure de la copule chirale par hydrogénéolyse a été décrite sur un analogue non fonctionnalisé.

⁵⁹ D. B. Berkowitz, J. M. McFadden, E. Chisova, C. L. Semerad *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 11031; (b) D. B. Berkowitz, E. Chisova, J. M. McFadden *Tetrahedron* **2001**, *57*, 6329.

⁶⁰ V. Alezra, M. Bonin, A. Chiaroni, L. Micouin, C. Riche, H.-P. Husson *Tetrahedron Lett.* **2000**, *41*, 1737.

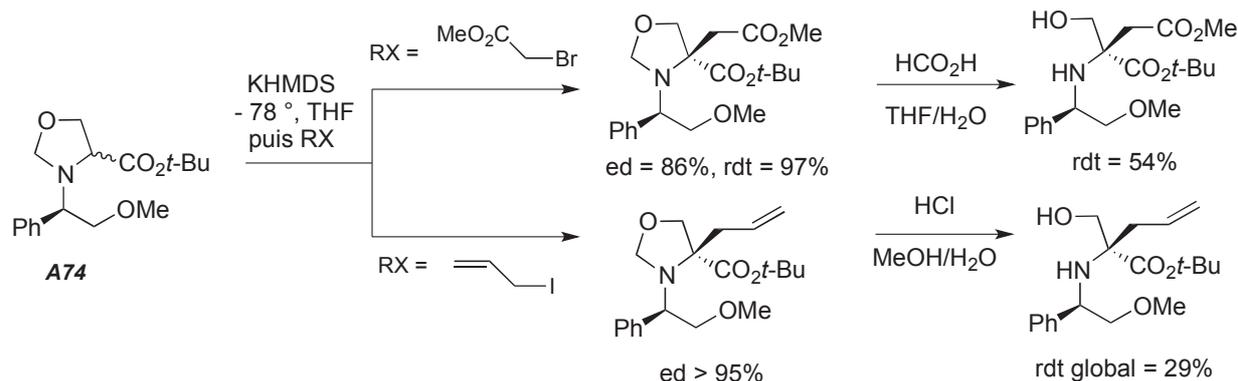


Schéma 1-25 : Synthèse diastéréosélective d'AAD α -hydroxyméthylés "N-protégés"

La première synthèse asymétrique de l'acide (2*R*)- α -(hydroxyméthyl) glutamique **A77** (HMG) a été décrite en 2001 par le groupe de Kozikowski, via addition de Michael de l'énolate de l'oxazolidine chirale **A75** à l'acrylate d'éthyle.⁶¹ Le produit de l'addition de Michael diastéréocontrôlée est le bicyclic **A76**, généré par attaque cyclisante de l'énolate secondaire sur la fonction carbamate, et qui est hydrolysé en milieu acide fort en l'AAD cible énantio pur avec un haut rendement. La même stratégie appliquée à l'analogue N-Boc de **A75** ne conduit qu'à de faibles rendements en produit d'addition (rdt = 10%).

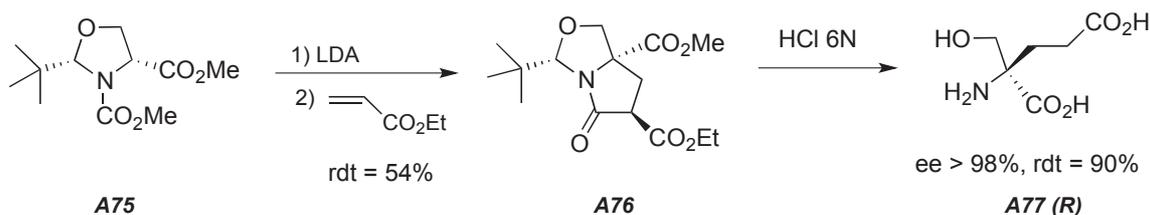


Schéma 1-26 : 1^{ère} synthèse asymétrique de l'acide (2*R*)- α -(hydroxyméthyl) glutamique

La synthèse de l'acide (2*S*)- α -(hydroxyméthyl) glutamique **A77** par Lee et al.^{62a} a été décrite en 2005 via addition de Michael de l'énolate de l'oxazoline chirale **A78**, porteuse d'une copule de type sultame, opéré en conditions de catalyse par transfert de phase.

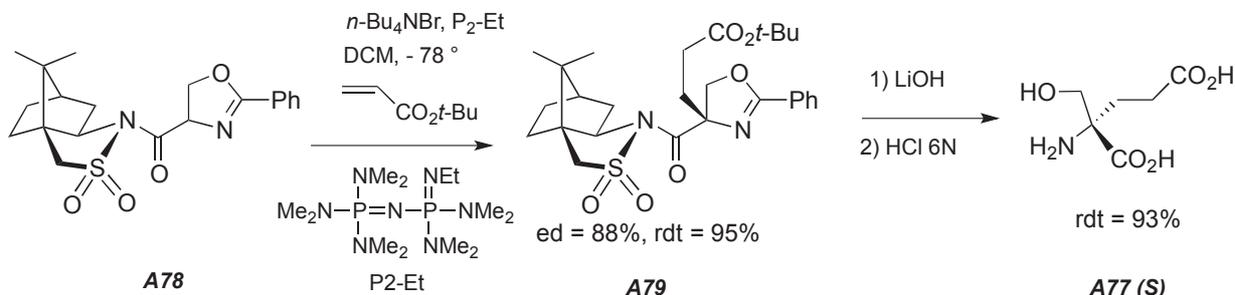


Schéma 1-27 : Synthèse diastéréosélective de l'acide (2*S*)- α -(hydroxyméthyl) glutamique

⁶¹ J. Zhang, J. L. Flippen-Anderson, A. P. Kozikowski *J. Org. Chem.* **2001**, *66*, 7555.

⁶² (a) J. Lee, Y.-I. Lee, Y. M. J. Kang, Y.-J. Lee, B. S. Jeong, J. H. Lee, M. J. Kim, J. Choi, J. M. Ku, H. Park, S. Jew *J. Org. Chem.* **2005**, *70*, 4158; (b) Y. J. Lee, J. Lee, M. J. Kim, B. S. Jeong, J. H. Lee, T. S. Kim, J. Lee, J. M. Ku, S. Jew, H. Park *Org. Lett.* **2005**, *7*, 3207.

La synthèse énantiosélective de cet acide (2*S*)- α -(hydroxyméthyl) glutamique **A77** a été décrite par ce même groupe^{62b} en 2005. L'addition de Michael de l'énolate de l'oxazoline achirale **A81** sur l'acrylate d'éthyle est catalysée par transfert de phase en utilisant le phosphazène (BEMP) comme base et le sel d'ammonium chiral **A82** comme catalyseur. Le groupement aryle de l'isoxazoline de départ joue un rôle capital pour l'énantiosélectivité de la réaction. L'énolate généré à partir de l'analogue 1-naphtyl forme en effet l'intermédiaire le plus adéquat pour obtenir cette haute énantiosélectivité.

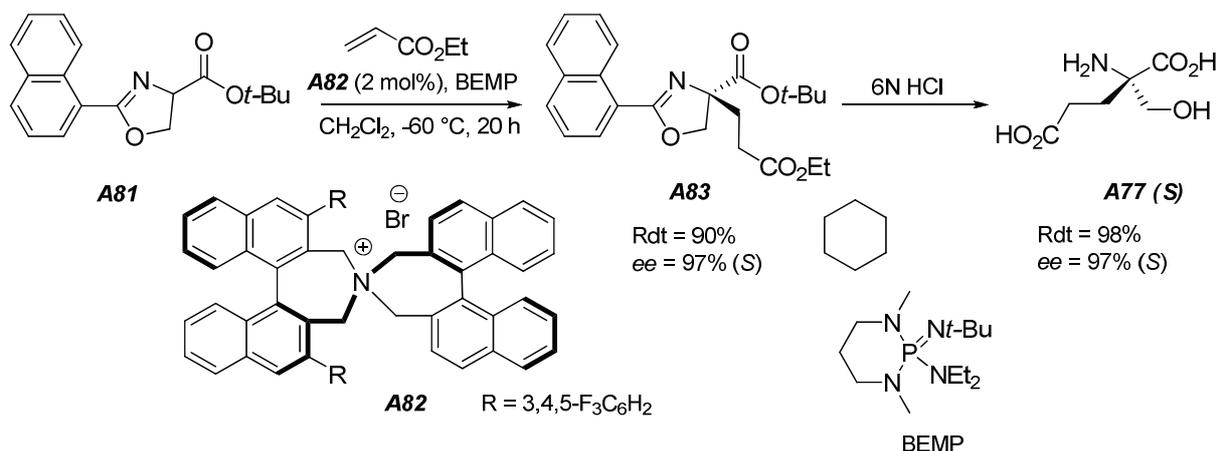


Schéma 1-28 : Synthèse énantiosélective de l'acide (2*S*)- α -(hydroxyméthyl) glutamique

- *Pyrrolidines tricycliques fusionnées issues du tryptophane*

En 1992, le groupe de Crich⁶³ a décrit une stratégie originale à partir d'une forme protégée du L-tryptophane **A84** visant à rigidifier le substrat chiral afin d'assurer un haut diastérocontrôle lors de la fonctionnalisation électrophile de l'énolate.

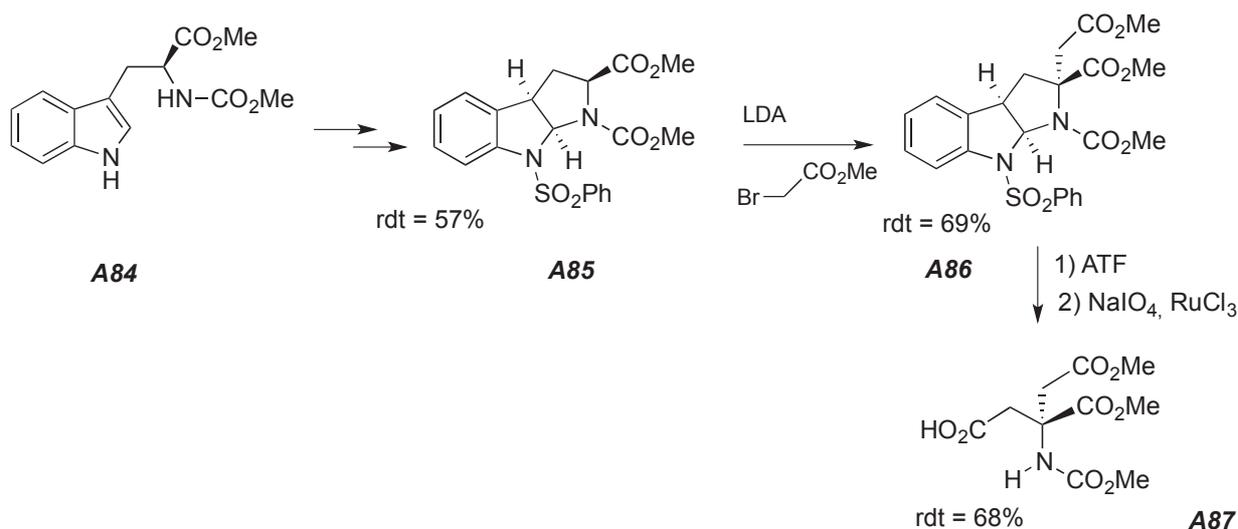


Schéma 1-29 : Synthèse diastéréosélective du diester **A87** de l'acide "super-aspartique" *N*-protégé

⁶³ C-O. Chan, D. Crich, S. Natarajan *Tetrahedron Lett.* **1992**, 33, 3405.

La synthèse asymétrique de l'AAD N-protégé **A87** portant 2 chaînes aspartiques différenciées a ainsi été envisagée via addition de Michael de l'énolate produit à partir de la pyrrolidine tricyclique **A85**. Après régénération du noyau indolique, l'acido diester **A87** est généré par oxydation en position β de la chaîne initiale.

Pour clore cette présentation des synthèses asymétriques d'AAD via fonctionalisation électrophiles de dérivés hétérocycliques d'amino acides à chaîne fonctionnelle, on peut mentionner les travaux utilisant des dérivés de la D-méthionine. Suivant le principe SRS, Guzzo et coll ont décrit l'aldolisation totalement diastéréosélective de l'énolate de l'oxazolidinone chirale **A88** avec l'acétaldéhyde.⁶⁴ La génération de l'AAD **A90** exige 3 étapes mais permet de fournir une chaîne thréonine de configuration naturelle.

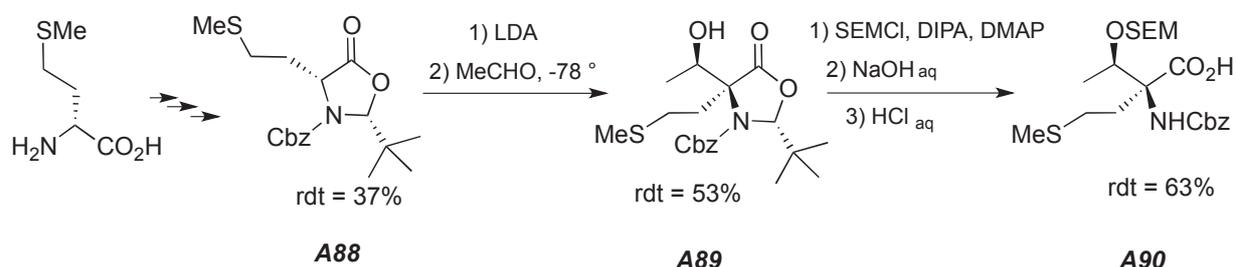


Schéma 1-30 : Synthèse diastéréosélective de l'AAD à chaînes méthionine/thréonine

Trost et al. ont développé avec la phénylazlactone **A91** issue de la méthionine des réactions d'allylation énantiosélectives en utilisant un complexe chiral de molybdène.⁶⁵ De très bonnes diastéreo et énantiosélectivités sont obtenues avec l'acétate phénylallylique. Un simple traitement basique permet d'accéder à l'AAD diprotégé **A94** diastéreo- et énantio pur.

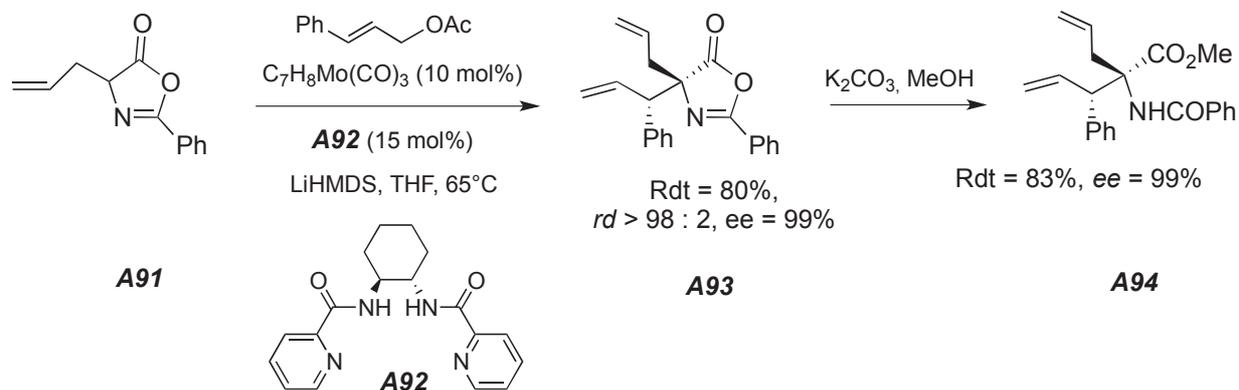


Schéma 1-31 : Synthèse énantiosélective de l'AAD **A94**

Utilisation de dérivés acycliques

Kuwano et al.⁶⁶ ont décrit l'allylation hautement énantiosélective (*ee* allant jusqu'à 95%) des α -acétamido- β -cétoesters **A95** catalysé par le complexe palladium-BINAP. Le produit alkylé **A96** obtenu par cette réaction subit une oxydation de la double liaison de la chaîne

⁶⁴ P. R. Guzzo, M. P. Trova, T. Inghardt, M. Linschoten *Tetrahedron Lett.* **2002**, 43, 41.

⁶⁵ B. M. Trost, K. Dogra *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, 124, 7256.

⁶⁶ R. Kuwano, Y. Ito *J. Am. Chem. Soc.* **1999**, 121, 13, 3236.

latérale suivie d'une protection de l'acide obtenu par le diazométhane pour conduire au diester méthylique de l'acide α -acétyle aspartique N-protégé **A97**.

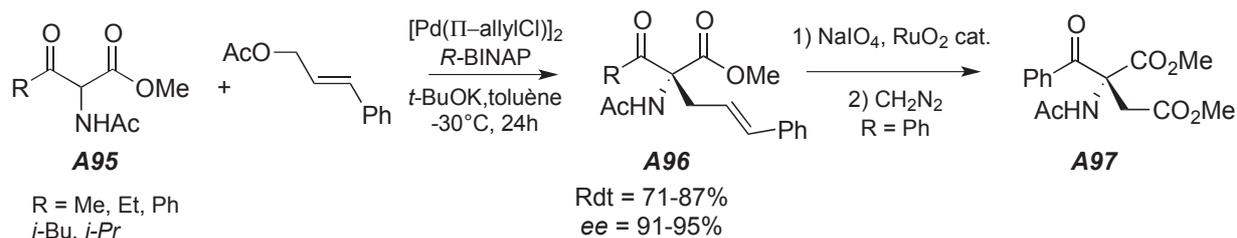


Schéma 1-32 : *Synthèse d'AAD via Pd-allylation énantiosélective d' α -acétamido- β -cétoesters*

Des dérivés silylés du BINAP⁶⁷ ou encore des ligands P-chirogéniques de type oxyde de diaminophosphine dérivé de la phénylalanine⁶⁸ ont été testés dans cette réaction d'allylation, sans toutefois apporter d'amélioration notable en terme d'énantiosélectivité.

L'alkylation déconjugante diastéréosélective de dianions de déhydro aminoesters chiraux **A98** dérivés de 8-aryl menthols, étudiée par les groupes de Berkowitz⁶⁹ et Marsden⁷⁰, permet d'obtenir après solvolysse des produits **A99** les AAD **A100** porteurs d'une chaîne vinyle β -substituée ou non et d'une chaîne hétérofonctionnelle. Le challenge spécifique à cette approche est de contrôler la régiosélectivité α vs γ de l'alkylation.

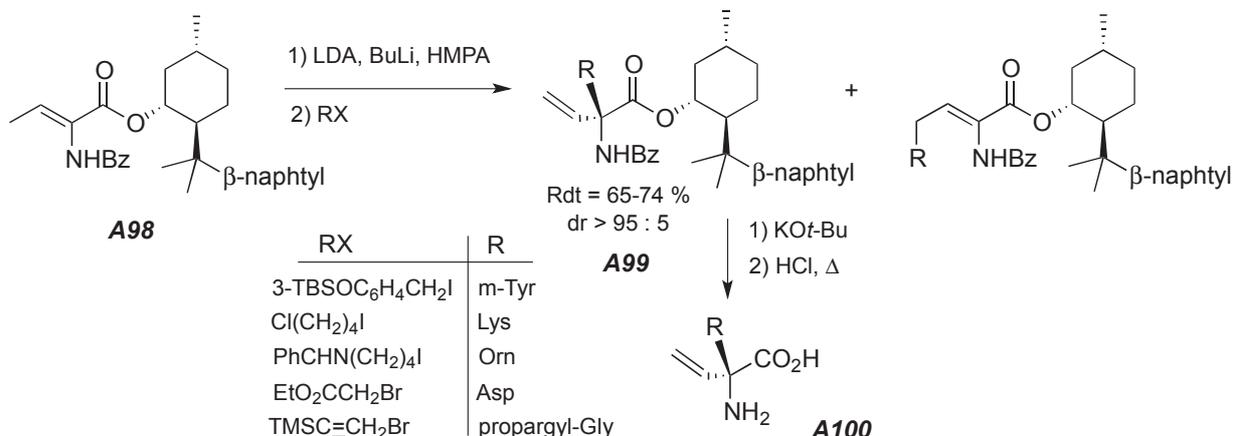


Schéma 33 : *Synthèse d'AAD via alkylation déconjugante diastéréosélective de dianions de déhydro aminoesters*

3.2.3. Via réaction de type Mannich

Les sulfinimines chirales énantio-pures dérivées de trifluoropyruvates d'alkyle constituent des précurseurs intéressants pour l'accès asymétrique à des AAD porteurs d'un groupement trifluorométhyle, comme l'acide α -trifluorométhyl aspartique **A101**.⁷¹ Ainsi, facilement produite à partir de l'imino-phosphorane (*S*) **A101**, la sulfinimine **A102** réagit à -78 ° avec

⁶⁷ M. Ogasawara, H. L. Ngo., T. Sakamoto, T. Takahashi, W. Lin *Org. Lett.* **2005**, 7, 2881.

⁶⁸ T. Nemoto, T. Harada, T. Matsumoto, Y. Hamada *Tetrahedron Lett.* **2007**, 48, 6304.

⁶⁹ D. B. Berkowitz, J. M. McFadden, M. K. Sloss *J. Org. Chem.* **2000**, 65, 2907.

⁷⁰ M. C. Jones, S. P. Marsden, D. M. Munoz *Subst. Org. Lett.* **2006**, 8, 5509.

⁷¹ F. Lazzaro, M. Crucianelli, F. De Angelis, M. Frigerio, L. Malpezzi, A. Volonterio, M. Zanda *Tetrahedron: Asymmetry* **2004**, 15, 889.

La synthèse de l'acide (2*S*)- α -hydroxyméthyl glutamique avait été également réalisée un an plus tôt par le groupe de N. Langlois selon une approche voisine en partant du (S)-pyroglutaminol **A110**.⁷⁴ La réaction de Strecker est dans ce cas mise en œuvre par réaction de TMSCN sur l'iminium généré en milieu acide de Lewis (SnCl₄) à partir de l'hémiaminal bicyclique chiral **A111**.

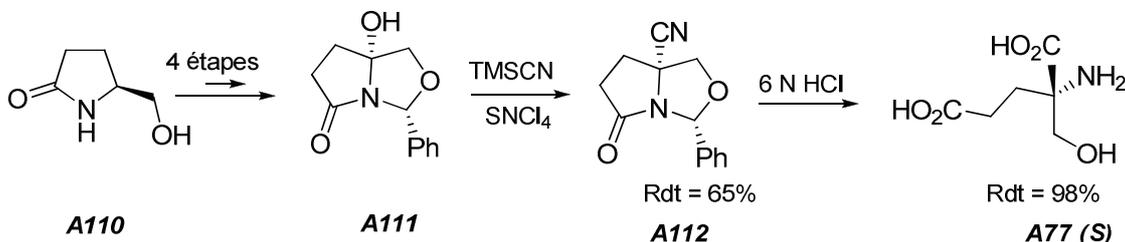


Schéma 1-37 : *Synthèse de l'acide (2*S*)- α -hydroxyméthyl glutamique par réaction de Strecker*

Brigaud et coll⁷⁵ ont enfin décrit la réaction de Strecker appliquée à l'imine issue du (*R*) phénylglycinol et du trifluorocétoacétate d'éthyle en présence de cyanure de triméthylsilyle (TMSCN), conduisant à l'aminonitrile **A113** (mélange de diastéréoisomères inséparable) avec une faible diastéréosélectivité. Leur transformation en morpholinone **A114** permet la séparation des diastéréoisomères pour conduire après hydrolyse acide aux acides (*R*) et (*S*)- α -trifluorométhyl aspartiques **A115** sous forme de chlorhydrate énantiomériquement purs.

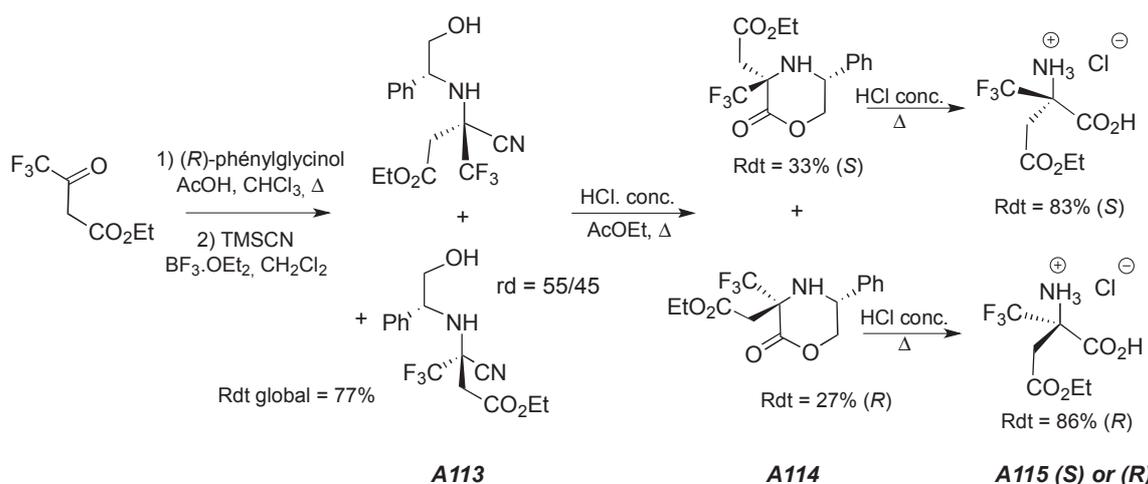


Schéma 1-38 : *Synthèse des acides (*R*) et (*S*)- α -trifluorométhyl aspartiques par réaction de Strecker*

3.2.5. Via insertion carbénique

La synthèse de l'acide (2*R*)- α -hydroxyméthyl glutamique, déjà évoquée dans les approches précédentes (3.2.2 et 3.2.4), a été également envisagée par l'équipe de Hayes⁷⁶ via une insertion-1,5 intramoléculaire de carbène vinylique dans la liaison C-H d'une oxazolidine chirale pour ainsi former le centre quaternaire de façon stéréocontrôlée. Cet intermédiaire carbénique est produit par attaque du lithiodiazométhane triméthylsilylé sur la cétone **A117**, elle-même préparée à partir de l'aldéhyde de Garner (*S*) **A116**. L'ouverture oxydante par le

⁷⁴ P. K. Choudury, B. K. Le Nguyen, N. Langlois *Tetrahedron Lett.* **2002**, 43, 463.

⁷⁵ J. Simon, T. T. Nguyen, E. Chelain, N. Lensen, J. Pytkowicz, G. Chaume, T. Brigaud *Tetrahedron: Asymmetry* **2011**, 22, 309.

⁷⁶ C. J. Hayes, D. M. Bradley, N. M. Thomson *J. Org. Chem.* **2006**, 71, 2661.

système $\text{RuCl}_3/\text{NaIO}_4$ du spirocyclopentène **A118** ainsi obtenu avec une haute sélectivité conduit au diacide cible **A77 (S)** après une dernière étape de N,O-di-déprotection.

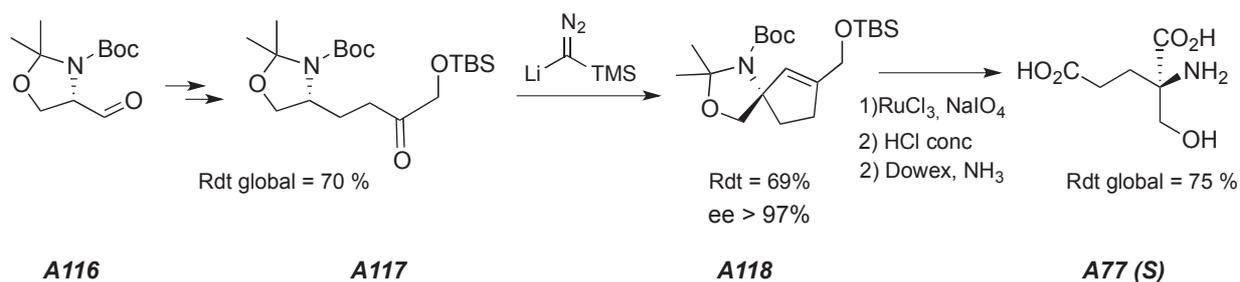


Schéma 1-39 : Synthèse de l'acide (2R)- α -hydroxyméthyl glutamique via insertion carbénique

3.2.6. Via un réarrangement

Kasmaier et al ont décrit la synthèse d'AAD par réarrangement de Claisen d'énolates d'esters allylique **A119** dérivés de la lysine, du tryptophane ou de la méthionine.⁷⁷ Ainsi, l'AAD **A120** à chaîne insaturée dérivé de la lysine est directement obtenu avec une très bonne diastéréosélectivité, mais sous forme racémique. L'extension asymétrique envisagée par utilisation d'énolates chélatés par des ligands chiraux du zinc ou du magnésium n'a pas été rapportée.

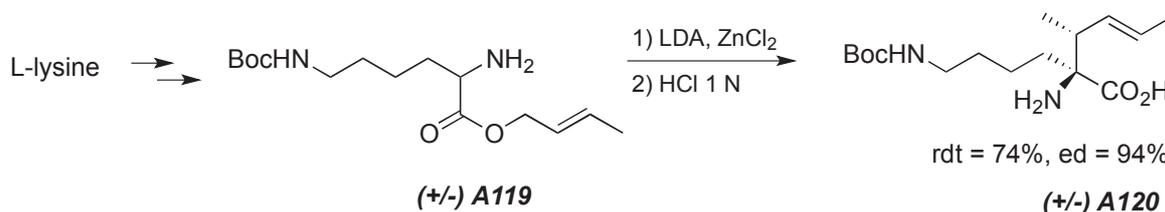


Schéma 1-40 : Synthèse d'AAD à chaîne éthylénique par réarrangement de Claisen

Très récemment, Chida et coll ont décrit la synthèse d'AAD énantiopurs **A122** comportant 2 chaînes fonctionnelles (dont une α,β -insaturée), par réarrangement d'Overman stéréospécifique de trichloroacémidates allyliques **A121**⁷⁸.

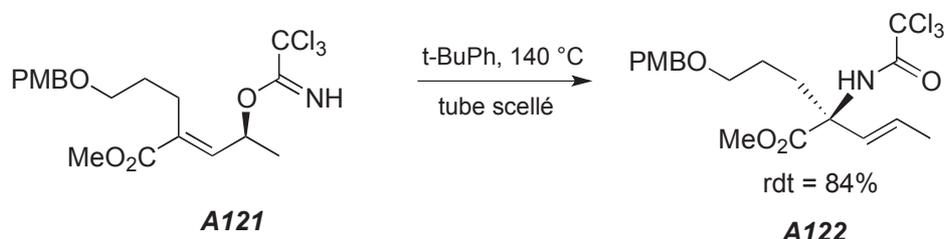


Schéma 1-41 : Synthèse d'AAD à chaîne éthylénique par réarrangement d'Overman

⁷⁷ U. Kazmaier, S. Maier *Tetrahedron* **1996**, 52, 941.

⁷⁸ S. Tsuzaki, S. Usui, H. Oishi, D. Yasushima, T. Fukuyasu, T. Oishi, T. Sato, N. Chida *Org. Lett.* **2015**, 17, 1704.

3.2.7. Par différenciation fonctionnelle asymétrique d'un précurseur AAD achiral

L'équipe de Wang⁷⁹ a rapporté une synthèse énantiosélective des dérivés AAD **A125** et **A126** par désymétrisation biocatalytique mettant en jeu l'enzyme *Rhodococcus* AJ270. L'amidase de α -malonamide **A123** (dérivé de l' α -aminomalonate diéthylique et de bromure allylique) conduit rapidement et avec une haute énantiosélectivité au monoacide **A124**. La déprotection de **A124** par le diazométhane conduit à l'(-)- α -allyle sérine **A125** après réduction sélective puis hydrolyse. Cependant la déprotection de l'amine par le bromure de benzyle conduit aux analogues amides de sérine **A126** après une réduction sélective.

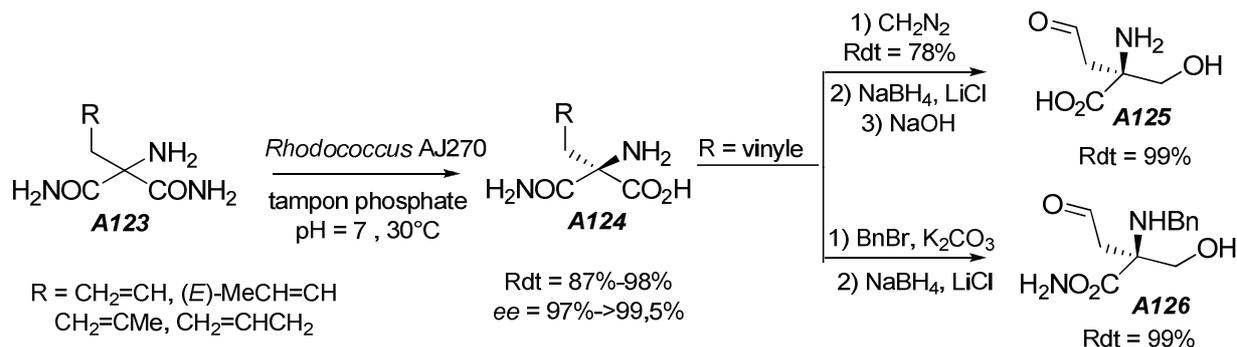


Schéma 1-42 : Synthèse des (-)- α -allyle sérine et leurs analogues amides

3.2.8. Via le pool chiral

L'acide α -hydroxyméthyl glutamique (HMG), qui a fait l'objet de nombreux travaux de synthèse asymétrique, a été préparé sous ses 2 formes énantiomères au terme de deux longues séquences de transformations fonctionnelles du dérivé de furanose **A127**.¹⁴

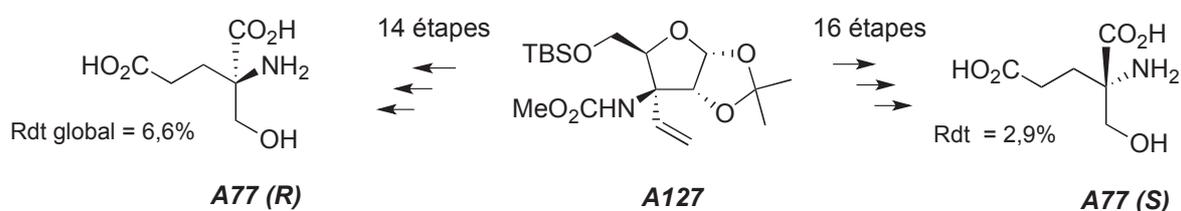


Schéma 1-43 : Synthèse des acides (2R)-et (2S)- α -hydroxyméthyl glutamiques via le pool chiral

4. BILAN BIBLIOGRAPHIQUE ET TRAVAUX ANTERIEURS DE L'EQUIPE

De cet examen bibliographique, il ressort que la littérature ne comporte pas d'approche asymétrique aux AAD à chaînes fonctionnelles par cycloaddition dipolaire-1,3 (CD-1,3) de α -carboxy nitrones dérivées de cétones (" α -carboxy cétonitrones") formellement dérivées des acides aminés correspondants et de dipolarophiles éthyléniques.

Pourtant, cette approche pourrait permettre l'introduction sur le centre quaternaire :

- d'une première chaîne fonctionnelle apportée dans tous les cas par le cycle isoxazolidine, après ouverture de la liaison N-O
- d'une seconde chaîne fonctionnelle éventuellement présente sur la cétonitronne

⁷⁹ L. B. Zhang, D. X. Wang, L. Zhao, M. X. Wang *J. Org. Chem.* **2012**, *77*, 5584

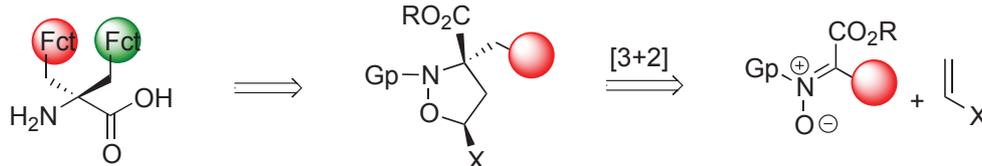


Schéma 1-44 : Stratégie de synthèse d'AAD à chaîne(s) fonctionnelle(s) via CD-1,3 de nitronne

Au laboratoire, Nguyen et coll ont exploré à partir de 2007 en version racémique une nouvelle voie de synthèse d'acides aminés α,α' -disubstitués à partir des isoxazolidines **A128**, obtenues par cycloaddition dipolaire-1,3 diastéréosélective entre une cétonitronne dérivant formellement de l'acide aspartique et un éther vinylique.⁸⁰ L'ouverture directe de la liaison N-O de cet adduit par les méthodes de la littérature n'a donné aucun résultat. En revanche, il a été montré la possibilité de réaliser la débenzylation de la position azotée sans ouverture du cycle.

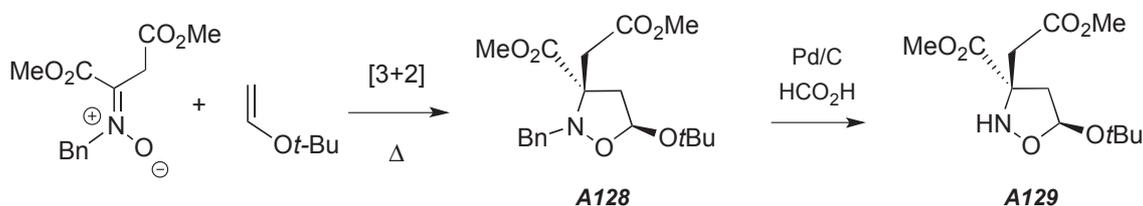


Schéma 1-45 : Synthèse racémique de dérivés d'acide aminé "superaspartique" via CD-1,3 de nitronne aspartique (étapes 1 et 2)

Après *N*-acylation de l'isoxazolidine **A129** par l'anhydride acétique ou trifluoroacétique, le traitement de ces isoxazolidines *N*-acylées par des réducteurs a conduit à différents dérivés d'acides aminés disubstitués par deux chaînes aspartiques différenciées. Ainsi, l'isoxazolidine **A130** *N*-acétylée a été convertie en amido-aldéhyde **A131** après traitement par un excès de SmI_2 . De façon inattendue, un traitement similaire par SmI_2 de l'isoxazolidine **A132** *N*-trifluoroacétylée a conduit non pas à l'aldéhyde, mais à l'ester correspondant **A133**.

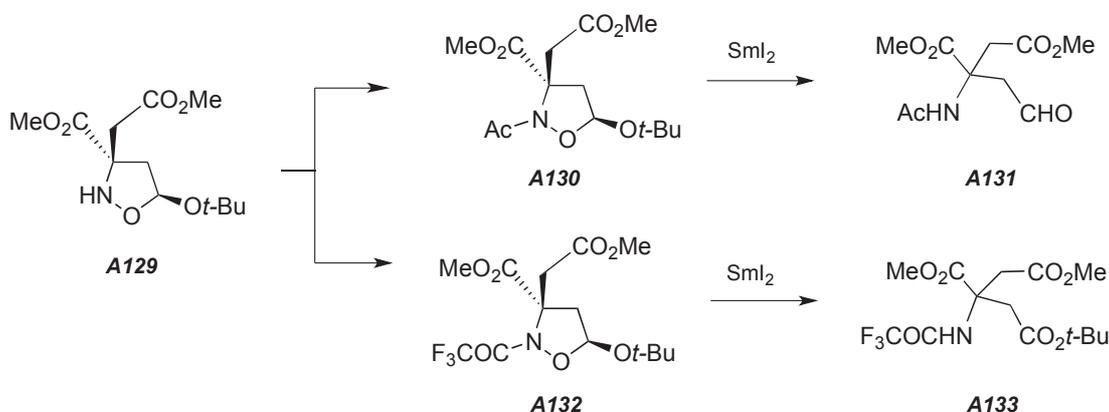


Schéma 1-46 : Synthèse racémique de dérivés d'acide aminé "superaspartique" via CD-1,3 de nitronne aspartique (étapes 3 et 4)

⁸⁰ T. B. Nguyen, A. Beauseigneur, A. Martel, R. Dhal, M. Laurent, G. Dujardin *J. Org. Chem.* **2010**, 75, 611

Cette approche a permis en particulier d'accéder aux AAD super-aspartiques sous forme racémique, pour lesquelles les études synthétiques en version asymétrique sont limitées aux travaux de Crich.⁶³

5. OBJECTIFS DE THESE

Une stratégie très prometteuse pour accéder énantiosélectivement à des AAD porteurs d'une ou de deux chaînes fonctionnelle(s) est basée sur la cycloaddition 1,3-dipolaire asymétrique entre une cétonitrone α -substituée par une fonction ester et un dipolarophile enrichi ou appauvri en électron. Ce type de cycloaddition permet de produire des isoxazolidines présentant 2 ou 3 centres stéréogènes dont un quaternaire. L'ouverture via une *trans*-protection de la position azotée de ces adduits permet de fournir les dérivés d'acides aminés cibles.

L'objectif de cette thèse a consisté à accéder à des AAD énantiomériquement purs en contrôlant asymétriquement la synthèse de leurs précurseurs isoxazolidiniques. Sur la base des résultats préliminaires de l'équipe, deux voies asymétriques ont été expérimentées (i) une voie diastéréosélective utilisant un dipolarophile chiral riche en électron (ii) une voie énantiosélective utilisant un catalyseur chiral apte à activer un dipolarophile pauvre en électron de type énal. Pour accéder à ces acides aminés quaternaires, nous proposons d'utiliser des cétonitrones mono et di-fonctionnelles comme précurseurs pour ces réactions de cycloaddition.

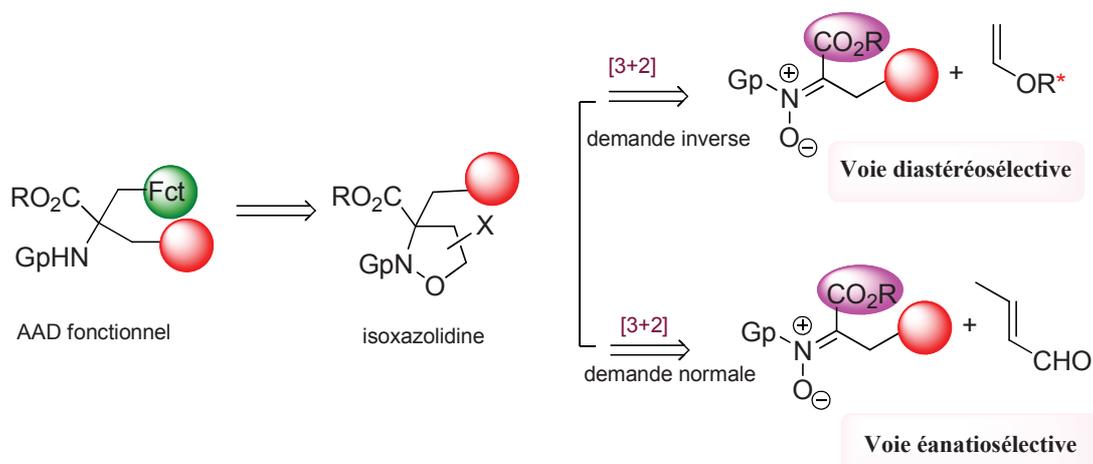


Schéma 1-47 : Accès asymétrique aux AAD fonctionnels via CD-1,3 de cétonitrones

CHAPITRE II : CYCLOADDITION DIPOLAIRE 1,3 DIASTEREOSELECTIVE DE NITRONES FONCTIONNELLES ET DE DIPOLAROPHILES CHIRAUX RICHES EN ELECTRONS

1. GENERALITES SUR LA CYCLOADDITION DIPOLAIRE 1,3 DE NITRONES VIS-A-VIS DE DIPOLAROPHILES CARBONES

La cycloaddition dipolaire 1,3 de nitrones est une réaction très ancienne qui a été décrite par Buchner⁸¹ dès 1893. Cependant les premières études systématiques ont été réalisées par Huisgen en 1960⁸². Au cours des vingt dernières années, cette réaction a connu un intérêt sans cesse croissant. En effet, la cycloaddition dipolaire-1,3 (CD-1,3) entre les nitrones et les alcènes ou les alcynes ont trouvé beaucoup d'applications en synthèse organique^{83,84}. Ces applications nécessitent de contrôler la régio-, la diastéréo- et l'énantiosélectivité de la CD-1,3 avec un choix de substrats appropriés, de conditions en présence éventuelle d'un catalyseur métallique ou organique influençant le cours régio- et stéréochimique de la réaction.

1.1. Interaction des orbitales moléculaires frontières

Les orbitales moléculaires frontières (OMF) sont les orbitales bordant la « frontière » imaginaire qui sépare les orbitales de plus haute énergie occupées par un doublet d'électrons (HO) et les orbitales vacantes vides d'électrons de plus basse énergie (BV).

L'état de transition d'une cycloaddition 1,3-dipolaire diastéréosélective ou énantiosélective dépend principalement de l'approche de ces orbitales (OMF) dans l'espace du dipôle et du dipolarophile. Il est à noter que le recouvrement se fait de manière suprafaciale pour les deux espèces. Selon les énergies relatives des orbitales OMF, Sustman⁸⁵ a envisagé trois possibilités de réactions de cycloaddition (**Schéma 2-1**) :

- (i) Dans les réactions de cycloaddition du type I (demande électronique normale), l'interaction OMF prédominante est celle entre la HO_{dipôle} et la BV_{dipolarophile}. On peut citer comme exemple la cycloaddition entre la *N*-méthyl-*C*-phénylnitronne et l'acrylate de méthyle.
- (ii) Pour les réactions de cycloaddition du type II, 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.
- (iii) Les réactions de cycloaddition du type III (demande électronique inverse) sont déterminées par l'interaction entre BV_{dipôle} et HO_{dipolarophile}. On peut citer comme exemple la réaction entre la nitronne précédente et l'éthyl vinyl éther.

⁸¹ E. Buchner, M. Fritsch, A. Papendieck, H. Witter *Liebigs Ann. Chem.* **1893**, 273, 214.

⁸² R. Huisgen *Angew. Chem.* **1963**, 75, 604.

⁸³ M. Frederickson *Tetrahedron* **1997**, 53, 403.

⁸⁴ J. J. Tufariello, "1,3-Dipolar Cycloaddition Chemistry", Vol. 2, p 83-168, Chapter 9, Wiley-Interscience, New York, **1984**

⁸⁵ (a) R. Sustmann *Pure Appl. Chem.* **1974**, 40, 569. (b) R. Sustmann *Tetrahedron Lett.* **1971**, 12, 2717.

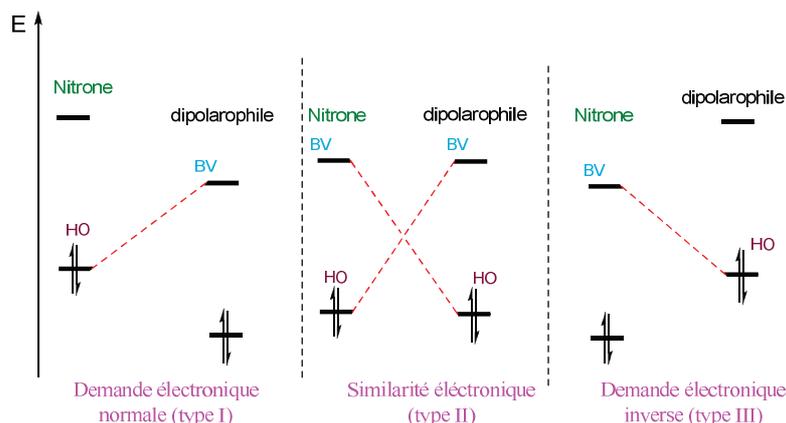


Schéma 2-1 : *Interaction des orbitales moléculaires frontières.*

Les niveaux énergétiques des orbitales moléculaires frontières (OMF) dépendent non seulement des effets électroniques des substituants des substrats mais également de la présence éventuelle d'un catalyseur. Dans la cycloaddition en demande électronique normale (type I), en se liant au carbonyle de l'acroléine, le catalyseur abaisse le niveau de la $BV_{\text{dipolarophile}}$ soit par complexation avec un acide de Lewis soit par la formation d'un iminium lors de l'utilisation d'un organocatalyseur (Schémas 2-2 et 2-3). L'emploi de ces deux types de catalyseurs en version asymétrique permet le contrôle de l'énantiosélectivité de la réaction.

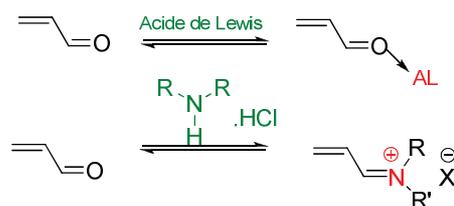


Schéma 2-2 : *Mode d'activation du groupement carbonyle*

Dans la cycloaddition en demande électronique inverse (type III), un acide de Lewis peut complexer l'oxygène de la nitronne conduisant à un abaissement de la BV du dipôle, ce qui facilite également la réaction (Schéma 2-3) et le contrôle énantiométrique s'il est chiral.

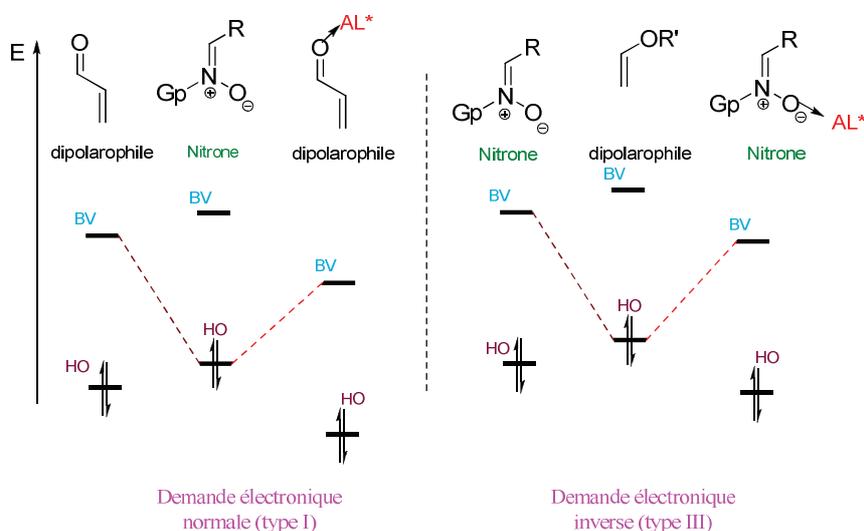


Schéma 2-3 : *Influence d'un acide de Lewis sur la BV des substrats*

1.2. Régiosélectivité

La régiosélectivité de la réaction est basée sur les effets électroniques et stériques des substrats. Lors de la cycloaddition avec les dipolarophiles mono-substitués riches en électrons (RE) ou neutres, la formation des adduits 5-substitués est favorisée à la fois par les effets stériques et électroniques tandis que, pour la cycloaddition des dipolarophiles mono-substitués pauvres en électrons (PE), la situation est plus compliquée car les deux effets stériques et électroniques sont contraires bien que l'effet stérique soit souvent déterminant. Dans ce cas, l'adduit 5-substitué est obtenu majoritairement (**Schéma 2-4**).

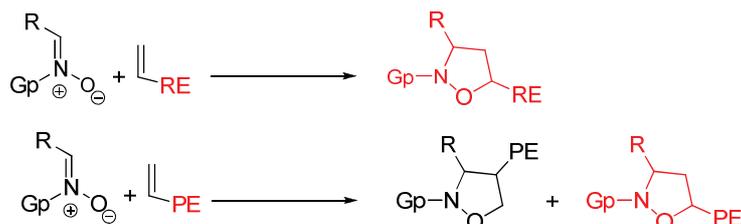


Schéma 2-4 : Régiosélectivité de la cycloaddition 1,3 dipolaire

1.3. Stéréosélectivités

La cycloaddition dipolaire-1,3 entre une nitronne et un dipolarophile monosubstitué riche ou pauvre en électron peut conduire aux 4 stéréoisomères possibles par la création de deux nouveaux centres stéréogènes (**Schéma 2-5**). Ces approches correspondent aux deux types de stéréosélectivité de la cycloaddition : la sélectivité *endo/exo* et la sélectivité faciale (approche des faces *Re/Si* de la nitronne). Le nombre de situations stéréochimiques possible est doublé si la nitronne existe dans un équilibre configurationnel entre ses deux isomères *Z* et *E*.

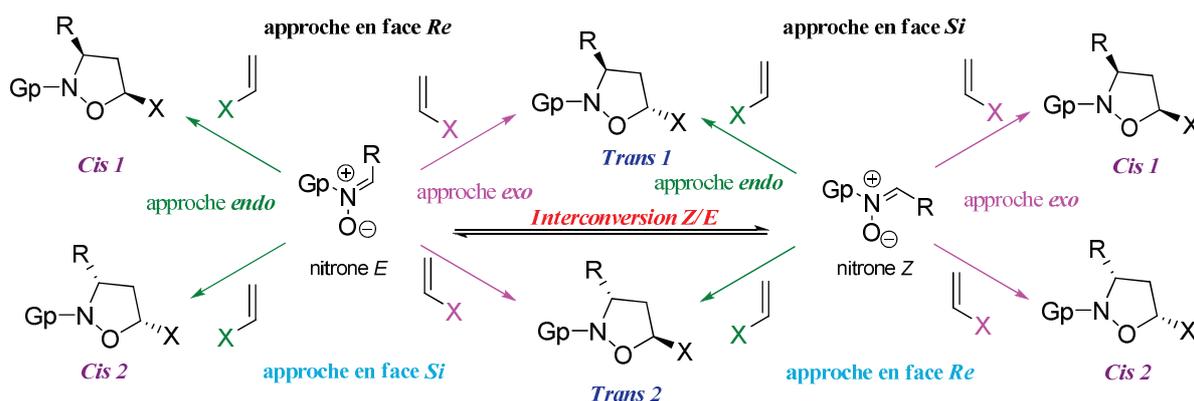


Schéma 2-5 : Stéréosélectivités mises en jeu dans la cycloaddition-1,3 dipolaire

Sélectivité *endo/exo*

Dans les cycloadditions dipolaires-1,3 ou la nitronne peut subir une interconversion *Z/E*, la sélectivité *endo/exo* n'est qu'un des deux paramètres stéréochimiques déterminant la sélectivité *cis* : *trans*. L'approche *endo* résulte d'une approche avec le groupe protecteur de la nitronne et le substituant du dipolarophile du même côté tandis que l'approche *exo* résulte

d'une approche où le groupe protecteur de la nitronne et le substituant du dipolarophile sont opposés.

Sélectivité faciale

Lors de la cycloaddition, l'approche du dipolarophile peut se faire par le dessus (approche *Re*) ou par le dessous (approche *Si*) du plan de la nitronne telle que représentée dans le (Schéma 2-5). Pour contrôler cette approche, deux stratégies peuvent être envisagées :

- L'utilisation d'une nitronne ou d'un alcène portant une copule chirale qui encombre une face créant les conditions d'une diastéréosélectivité faciale (approche diastéréosélective).
- L'utilisation d'un catalyseur acide de Lewis ou d'un organocatalyseur chirale qui peut se chélater, se complexer ou encombrer le dipolarophile pour masquer sélectivement l'une de deux faces créant les conditions d'une énantiosélectivité faciale (approche énantiosélective).

Par la mise en jeu de cétonitrones fonctionnelles, la cycloaddition dipolaire 1,3 est une voie prometteuse pour l'accès à des isoxazolidines quaternaires fonctionnelles, à la condition qu'un tel processus puisse être régio- et stéréochimiquement contrôlé. Ces composés hétérocycliques sont difficilement obtenus par d'autres voies et peuvent être transformés en AAD avec conservation de la stéréochimie du centre quaternaire après ouverture. Si la régiosélectivité de ce type de cycloaddition est facilement contrôlable par la nature du substituant, le contrôle *endo/exo* et facial reste encore un véritable défi pour les chimistes, comme l'illustre l'examen bibliographique suivant.

2. CD-1,3 ASYMETRIQUE DE NITRONES ET DE DIPOLAROPHILES RICHES : VOIE ENANTIOSELECTIVE

2.1. Etude bibliographique

Les premiers travaux sur la cycloaddition dipolaire-1,3 énantiosélective de nitronnes en demande électronique inverse ont été rapportés par le groupe de Scheeren⁸⁶ en 1994. Cette réaction se déroule entre une *C*-aryl-*N*-aryl aldonitronne et un acétal de cétène en présence d'une oxazaborolidine chirale comme catalyseur (Schéma 2-6). La discrimination énantiofaciale de la nitronne peut être expliquée par la présence des interactions attractives (π - π) entre le phényle du catalyseur et le *C*-aryl de la nitronne. Les cycloadduits obtenus subissent une hydrogénation catalytique pour donner un aminoacide, intermédiaire polyvalent, pouvant être transformé en une grande variété de composés biologiquement actifs.⁸⁷

⁸⁶ (a) J. G. Seerden, A. W.A. Reimer, H. W. Scheeren *Tetrahedron Lett.* **1994**, 35, 4419; (b) J. G. Seerden, M. M. Kuypres, H. W. Scheeren *Tetrahedron : Asymmetry* **1995**, 6, 1441.

⁸⁷ (a) A. Brossi, H. Lindlar, M. Walter, O. Schnider *Helv. Chim. Acta.* **1958**, 41,119; (b) A. I. Meyers. G.G. Munoz, W. Sobotka, K. Baburao *Tetrahedron Lett.* **1965**, 4, 255; (c) B.Pecherer, J. Stumpf, A. Brossi *Helv. Chim. Acta*,**1970**, 53, 763; (d) T.A. Crabb, J.S. Mitchell, R.F. J. Newton, *J. Chem. Soc. Perkin Trans 2.* **1977**, 370; (e) T. Koizumi, Y. Yanagawa, E. Yoshii, T. Yamazaki *Chem. Pharm. Bull.* **1978**, 26, 1308.

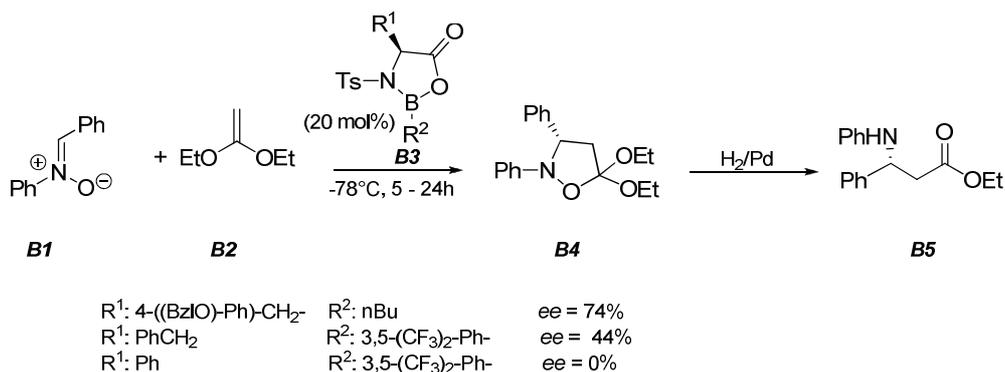


Schéma 2-6 : CD-1,3 entre une C-aryl-N-aryl aldonitrone et un acétal de cétène en présence d'une oxazaborolidine

En 1999, Jørgensen et coll⁸⁸. ont utilisé des 3,3'-diaryl-binolates de méthylaluminium pour catalyser la cycloaddition dipolaire-1,3 entre les C, N-diaryl aldonitrone et les éthers vinyliques achiraux. De bonnes sélectivités *cis* ont été observées avec d'excellentes énantiosélectivités allant jusqu'à 94%, résultant de l'approche *exo* de l'éther vinylique sur la face *Re* de la nitrone. L'approche *endo* est défavorisée due à la répulsion stérique entre le catalyseur et le substituant du dipolarophile (R^2) par les deux faces (**Schéma 2-7**).

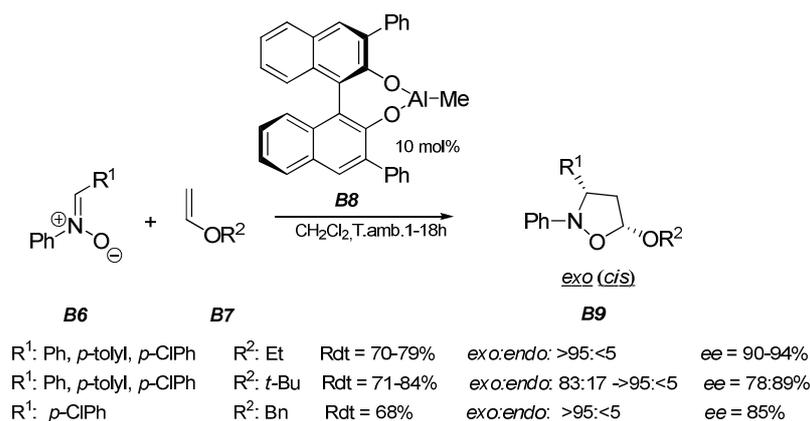


Schéma 2-7 : CD-1,3 entre C-aryl-N-aryl aldonitrone et éthers vinyliques en présence de 3,3'-diaryl-binolates de méthylaluminium

Dans une étude antérieure, cette équipe a montré que le complexe Cu(OTf)₂-bis-(*S,S*) 4,4'-di-*tert*-butyl-oxazoline est un catalyseur efficace pour la cycloaddition dipolaire 1,3 mettant en jeu une aldonitrone C-substituée par une fonction ester *N*-benzylée et l'éthyl vinyl éther⁸⁹ (**Schéma 2-8**). Ce complexe est capable de figer et d'activer l'aldonitrone en configuration (*Z*), sa présence dans le dichlorométhane conduit à une conversion de 98%, avec une sélectivité *cis* : *trans* moyenne de 84 :16 et une bonne énantiosélectivité de 89%. Ce contrôle asymétrique résulte de l'approche *exo* de l'éther vinylique par la face *Re* de la nitrone (*Z*). La diastéréosélectivité modérée limite l'intérêt de cette méthode.

⁸⁸ K. B. Simonsen, P. Bayon, R. G. Hazell, K. V. Gothelf, K. A. Jørgensen *J. Am. Chem. Soc.* **1999**, *121*, 3845.

⁸⁹ K. B. Jensen, R. G. Hazell, K. A. Jørgensen *J. Org. Chem.* **1999**, *64*, 2353.

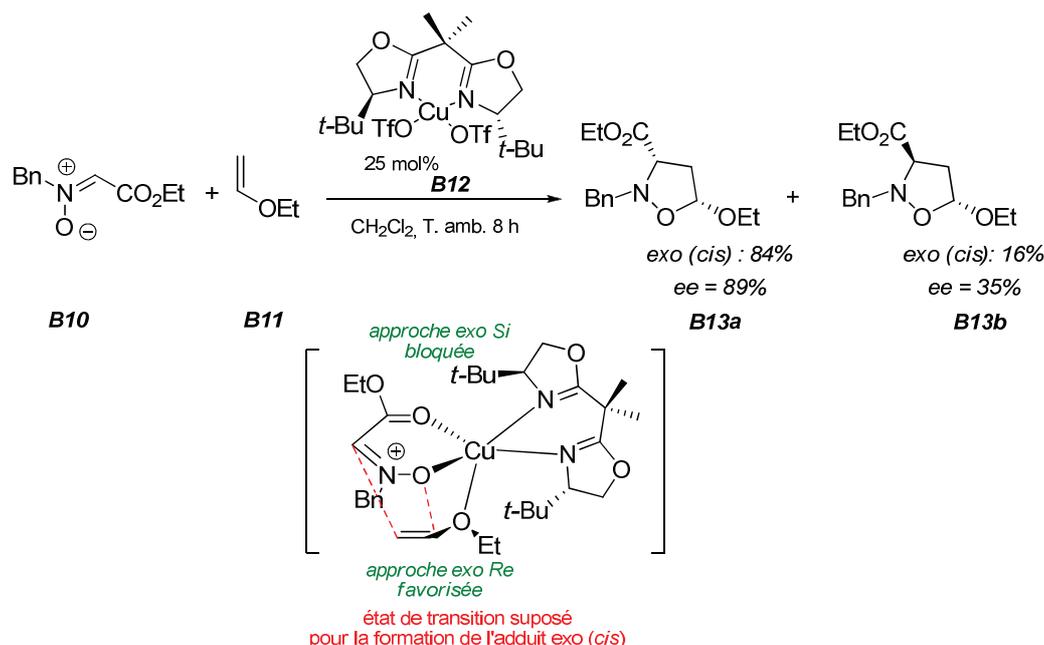


Schéma 2-8 : CD-1,3 entre une aldonitrone fonctionnelle et l'éthyl vinyl éther en présence de $Cu(OTf)_2$ -bis-(S,S) 4,4'-ditert-butyl-oxazoline

En 2006, Inomata et coll⁹⁰ ont utilisé un catalyseur zincique porteur d'un ligand chiral dérivé de l'acide tartrique pour activer la cycloaddition dipolaire-1,3 d'alcools allyliques et d'aldonitrone C-substituées par un groupement électroattracteur. Cette réaction conduit régiosélectivement aux isoxazolidinone correspondantes, avec d'excellentes diastéréo et énantiosélectivités et de bons rendements (**Schéma 2-9**). La réduction de ces adduits donne des dérivés de (2S, 4R)-4-hydroxyornithine, acides aminés non protéinogéniques.^{91,92}

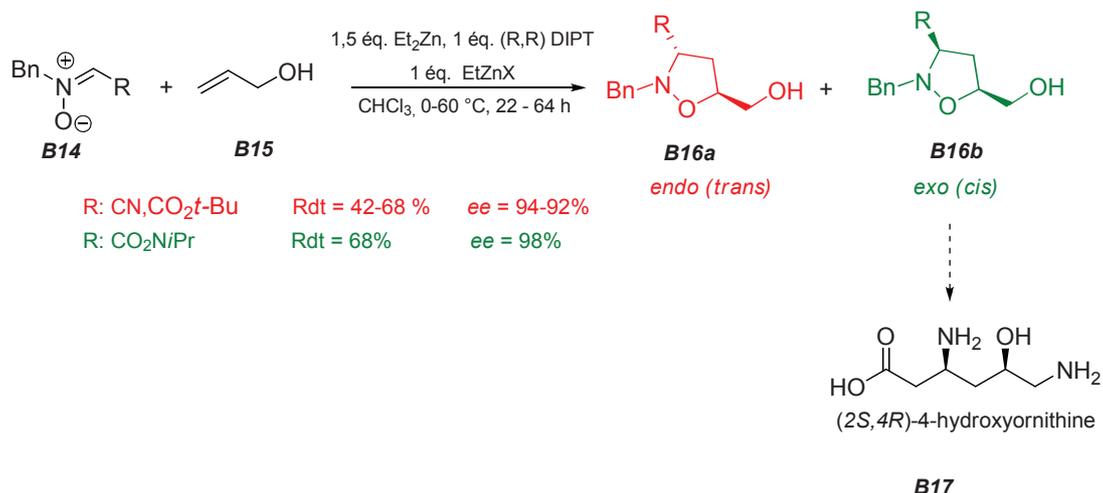


Schéma 2-9 : CD-1,3 entre une aldonitrone fonctionnelle et l'alcool allylique en présence d'un complexe chiral de Zn

Selon ces auteurs, l'approche *endo* de l'alcool allylique sur l'aldonitrone (*Z*) est plus favorisée que l'approche *exo* lorsque le C-substitué de l'aldonitrone est un groupement nitrile

⁹⁰ (a) X. Ding, K. Taniguchi, Y. Hamamoto, K. Sada, S. Fujinami, Y. Ukaji, K. Inomata *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **2006**, 79, 1069; (b) X. Ding, K. Taniguchi, Y. Ukaji, K. Inomata *Chem. Lett.* **2001**, 468.

⁹¹ I. Uchida, N. Shigematsu, M. Ezaki, M. Hashimoto, H. Aoki, H. Imanaka *J. Antibiot.* **1985**, 38, 1462; (b) C. C. Chang, G. O. Morton, J. C. James, M. M. Siegel, N. A. Kuck, R. T. Testa, D. B. Borders *J. Antibiot.* **1991**, 44, 674

⁹² K. Shibuya, M. Tanaka, T. Nanbata, K. Isono, S. Suzuki *Agric. Biol. Chem.* **1972**, 36, 1229

ou ester de *tert*-butyle à cause des répulsions stériques entre le groupement protecteur de la nitronne (R^2) et la fonction ester du catalyseur. Cela conduit majoritairement à l'isoxazolidine 3,5-*trans* (**cas a**, **Schéma 2-10**). Pour les aldonitrones *C*-substituées par un amide encombré ($R^1 = \text{CONBN}_2$), l'approche *exo* est favorisée pour conduire à l'isoxazolidine 3,5-*cis* à cause des répulsions stériques entre l'amide et la fonction ester du catalyseur (**cas b**, **Schéma 2-10**).

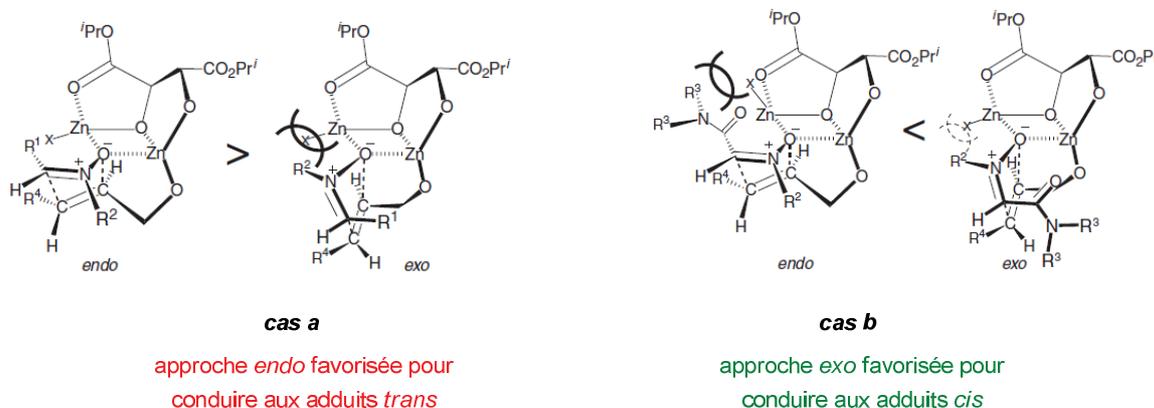


Schéma 2-10 : Influence des interactions stériques sur les deux approches endo/exo

Les données de la littérature relatives aux CD-1,3 entre les aldonitrones et les éthers vinyliques contrôlés par un organocatalyseur chiral sont beaucoup moins abondantes que celles relatives à l'emploi d'acides de Lewis chiraux. En effet, ces derniers se limitent à notre connaissance aux travaux de Yamamoto⁹³ en 2008 (**Schéma 2-11**). Cette équipe a testé les phosphoramidates dérivés de différents BINOLs substitués en position 3,3' par des aryles différemment encombrés. Ces organocatalyseurs sont très efficaces pour la cycloaddition dipolaire 1,3 entre des *C*-aryl-*N*-aryl aldonitrones (de géométrie *Z*) et l'éthylvinyléther. La réaction conduite avec 5% de catalyseur (binol 3,3'-disubstitué par un groupement 2,6 diisopropyl-4-adamantyl phényl **Y**) permet une haute sélectivité *trans* de l'ordre de 97% et une excellente énantiosélectivité de 90% après une heure de réaction à -55°C.

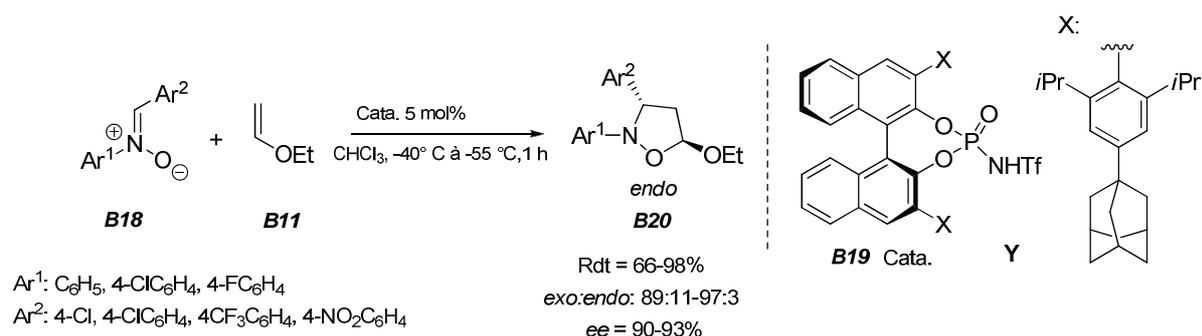


Schéma 2-11 : CD-1,3 entre des *C*-aryl-*N*-aryl aldonitrones et l'éthyl vinyl éther en présence de phosphoramidates

Selon l'hypothèse de Yamamoto et coll.⁹³ (**Schéma 2-12**), les adduits majoritaires *trans* sont issus de l'approche *endo* de l'éther vinylique sur la diaryl aldonitronne. L'approche *exo* est défavorisée dues aux interactions stériques entre le groupement éthoxy et le substituant *C*-aryl de la nitronne. Ces auteurs ont proposé un mécanisme concerté contrôlé par une liaison

⁹³ P. Jiao, D. Nakashima, H. Yamamoto *Angew. Chem. Int. Ed.* **2008**, *47*, 2411.

hydrogène faible entre le proton acide et l'atome d'oxygène de l'éthyl vinyl éther qui pourrait stabiliser l'approche *endo*.

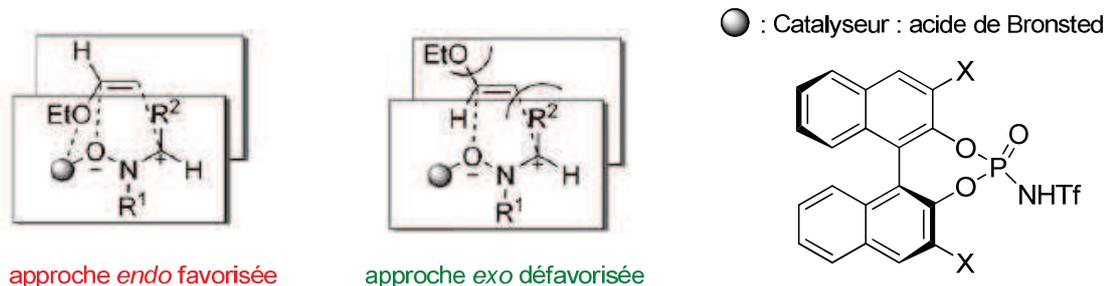


Schéma 2-12 : Etat de transition de CD-1,3 catalysée par un acide de Brønsted

2.2. Travaux antérieurs de l'équipe

Dans notre laboratoire, dans le cadre de ses travaux de thèse, P. Shpak-Kraievskiy⁹⁴ a examiné la CD-1,3 entre des cétonitrones ou des aldonitrones C-substituées par une fonction ester et différents éthers vinyliques achiraux en version énantiosélective en utilisant un acide de Lewis chiral ou un organocatalyseur chiral.

Dans un premier temps, il a été montré l'absence de réactivité des α -carboxy nitrones vis-à-vis des éthers vinyliques en présence d'acides de Lewis comme le catalyseur de Jørgensen⁸⁸ (3,3'-diaryl-binolates de méthylaluminium) (**Schéma 2-13**).

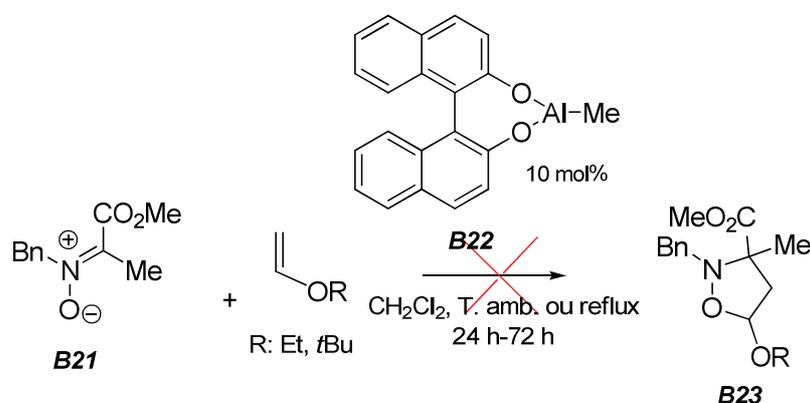


Schéma 2-13 : CD-1,3 des cétonitrones vis-à-vis des éthers vinyliques en présence d'acides de Lewis chiraux

Des catalyseurs de types de Brønsted ont été alors testés en se basant sur les travaux de Yamamoto et coll.⁹³ (**Schéma 2-14**). Seules les nitrones modèles C-aryle N-aryle ont montré une réactivité dans ces conditions organocatalysées. Toute modification structurale ou fonctionnelle à partir de ces aldonitrones modèles a conduit à une absence totale de réactivité. De même l'utilisation d'autres dipolarophiles riches, moins polymérisables, comme les sulfures vinyliques s'est avérée totalement infructueuse. Enfin, l'augmentation ou la diminution de l'acidité du catalyseur et l'accroissement de l'encombrement stérique du système catalytique n'a aucun effet positif sur la réactivité des différentes nitrones citées.

⁹⁴ P. Shpak-Kraievskiy, thèse de doctorat, Université du Maine, Le Mans. 2013.

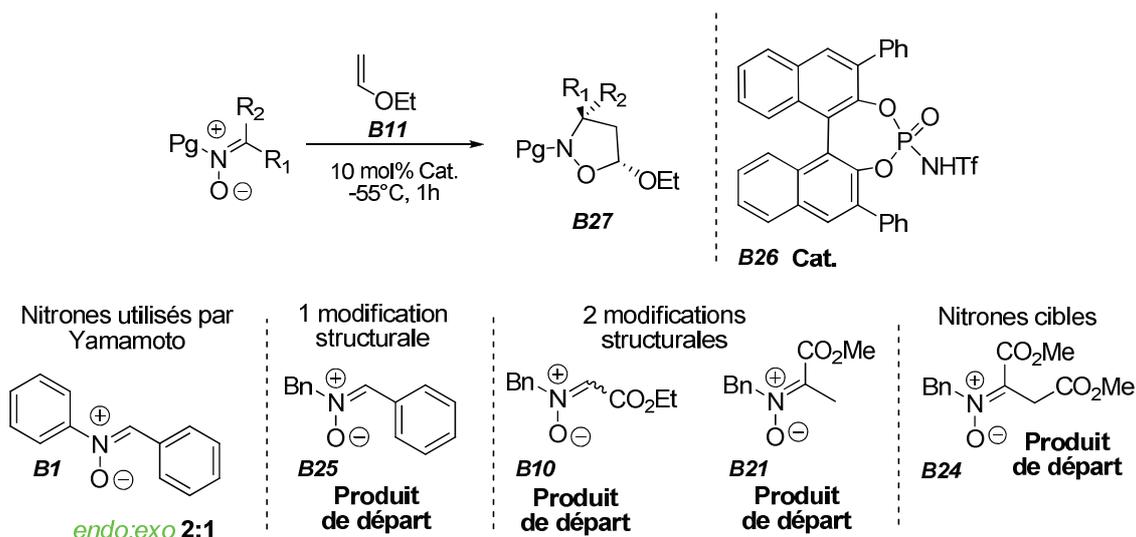


Schéma 2-14 : *Influence des structures des nitrones sur la CD-1,3 en présence d'un organocatalyseur chiral racémique*

Après l'obtention de ce large éventail de résultats négatifs, des calculs théoriques ont été réalisés pour déterminer le mécanisme de la réaction et localiser le site de protonation préférentiel sur la nitrone substituée par une fonction ester et sur la nitrone C-aryl, N-aryl employée par Yamamoto. Il a alors été montré que la réaction se déroule par protonation initiale de la nitrone suivie de l'addition de l'éther d'énol sur l'iminium formé. L'oxonium se cyclise pour conduire à l'isoxazolidine attendue la plus stable thermodynamiquement. Ces calculs confirment le caractère non concerté de la cycloaddition par catalyse avec un acide de Brønsted, contrairement à l'hypothèse proposé par Yamamoto et coll.⁹³ (**Schéma 2-15**)

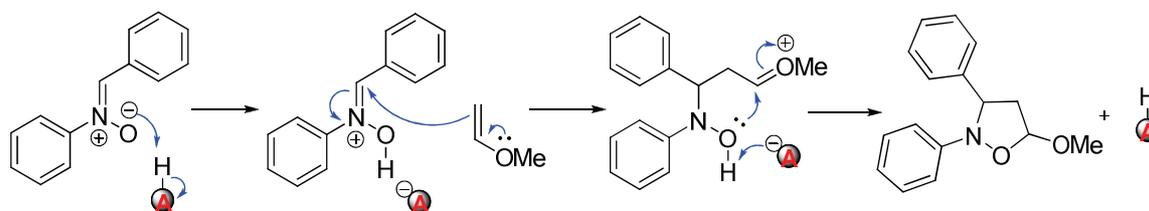


Schéma 2-15 : *Mécanisme proposé pour la CD-1,3 entre la nitrone C-aryl, N-aryl et l'éther d'énol catalysée par un acide de Brønsted*

La nitrone C-aryl, N-aryl a la capacité de stabiliser l'iminium formé par conjugaison de ses fonctions aryles. Au contraire, dans le cas de la nitrone ester, la fonction ester tend à se comporter comme un groupe électroattracteur qui a un effet défavorable sur la stabilisation de l'iminium (**Schéma 2-16**).

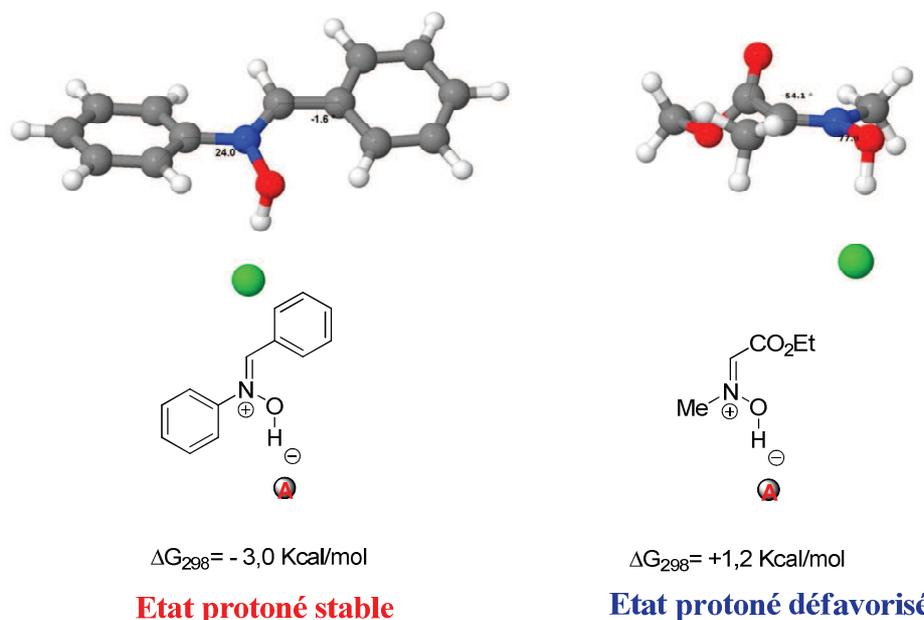


Schéma 2-16 : *Etats protonés de la nitrone C-Ar, N-Ar et de la nitrone ester*

2.3. Conclusion

A la lumière de ces travaux, on peut conclure que :

- (i) la fonction ester confère à la nitrone un comportement très défavorable en tant que base de Brønsted pouvant permettre son activation par un acide.
- (ii) ce manque de basicité de la nitrone ester conduit l'acide à promouvoir la polymérisation du dipolarophile plus facilement que la cycloaddition et fait de ces nitrones de mauvais substrats dans ce type de catalyse.

Devant cette situation, et dans l'objectif de parvenir à contrôler l'induction asymétrique dans ce type de cycloaddition dipolaire-1,3, la principale voie restante est le développement d'une version diastéréosélective, c'est à dire par utilisation d'un auxiliaire chiral portée par le dipôle ou par le dipolarophile. Cette approche correspond à l'examen bibliographique qui va suivre.

3. CD-1,3 ASYMETRIQUE DE NITRONES ET DE DIPOLAROPHILES RICHES : VOIE DIASTEREOSELECTIVE

Cette étude bibliographique va se concentrer sur l'utilisation de dipolarophiles chiraux riches en électrons, ce qui correspond à l'approche que nous avons ensuite expérimenté dans le cadre de cette thèse, et qui sera présenté après rappels des résultats antérieurs obtenus par l'équipe.

3.1. Etude bibliographique

Réactivité des dipolarophiles chiraux avec les aldonitrones acycliques

Du point de vue de leur stabilité configurationnelle, les aldonitrones présentent deux types de comportement. Ainsi, les aldonitrones *C,N*-diaryle ou *C*-aryle, *N*-alkyle existent sous une forme (*Z*) aussi bien à l'état solide qu'en solution. Au contraire, les aldonitrones *C*-ester, existant à l'état solide sous la forme (*Z*), s'isomérisent rapidement en solution et se présentent sous la forme d'un mélange des deux isomères (*Z/E*),⁹⁵ même à température ambiante. La forme *E* présente une répulsion stérique entre les deux groupements R^1 et CO_2R^2 tandis que dans la forme *Z*, des interactions électrostatiques s'exercent entre les deux atomes d'oxygène. Le rapport isomérique dépend du solvant, de la température, de l'encombrement du groupement alkyle et de la présence d'un agent chélatant. L'équilibre est fortement déplacé vers la forme (*Z*) en présence d'acide de Lewis chélatant (**Schéma 2-17**).

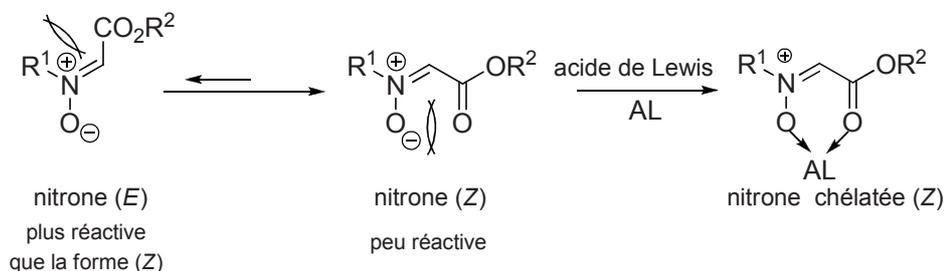


Schéma 2-17 : *Structure d'aldonitrones ester en équilibre E/Z*

Les premiers travaux réalisés sur la cycloaddition dipolaire-1,3 des aldonitrones avec les dipolarophiles chiraux de types sulfoxyde vinylique ont été rapportés par le groupe de Koizumi et al.⁹⁶ vis-à-vis de *C*-aryl nitrones. La cycloaddition entre le (*R*)-(+)-*p*-tolyl vinyl sulfoxide et la *C*-phényl aldonitron acyclique (de géométrie stable *Z*), conduit régio et diastéroselectivement aux adduits *trans* avec une haute diastéroselectivité (**Schéma 2-18**).

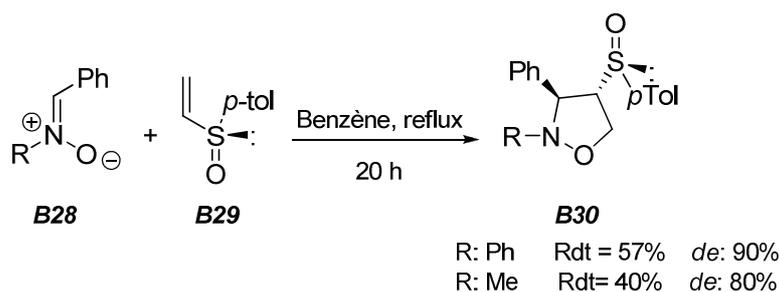


Schéma 2-18 : *CD-1,3 entre la C-phényl aldonitron et le (R)-(+)-p-tolyl vinyl sulfoxyde*

En 1993, Merli et coll.⁹⁷ ont décrit la cycloaddition dipolaire 1,3 des éthers d'énol avec la *C,N*-diphényl nitron. La cycloaddition conduit aux isoxazolidines fluorosubstituées avec une régio et diastéroselectivité complètes. La configuration absolue de cet adduit montre que l'approche favorisée est l'approche *exo* par la face *Si* de la nitron (*E*).

⁹⁵ Y. Inouye, J. Hara, H. Kakisawa *Chem. Lett.* **1980**, 1407

⁹⁶ T. Koizumi, H. Hirai, E. Yoshii *J. Org. Chem.* **1982**, 47, 4004

⁹⁷ P. Bravo, L. Bruché, A. Farina, G. Fornza, S. V. Meille, A. Merli *Tetrahedron: Asymmetry* **1993**, 4, 2131

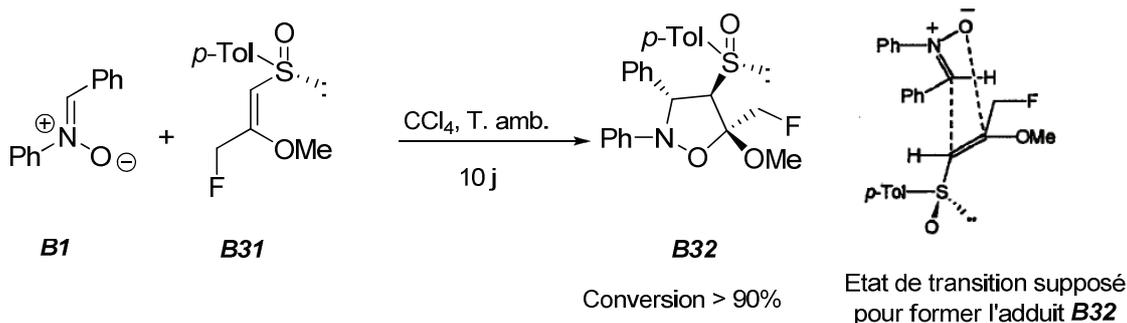


Schéma 2-19 : *CD-1,3* entre la *C,N* diphényl aldonitronne et l'éther d'énol **B31**

En 1995, Neuman et coll.⁹⁸ ont utilisé les acétals de cétène chiraux pour la cycloaddition dipolaire-1,3 de diaryl aldonitrones. Les cycloadduits sont obtenus avec d'excellents rendements après 3 minutes de contact sous activation micro-onde (450 W). La diastéréosélectivité globale induite par l'acétal de cétène chiral est très limitée (**Schéma 2-20**). La stéréochimie de ces cycloadduits est déterminée par RMN Noesy.

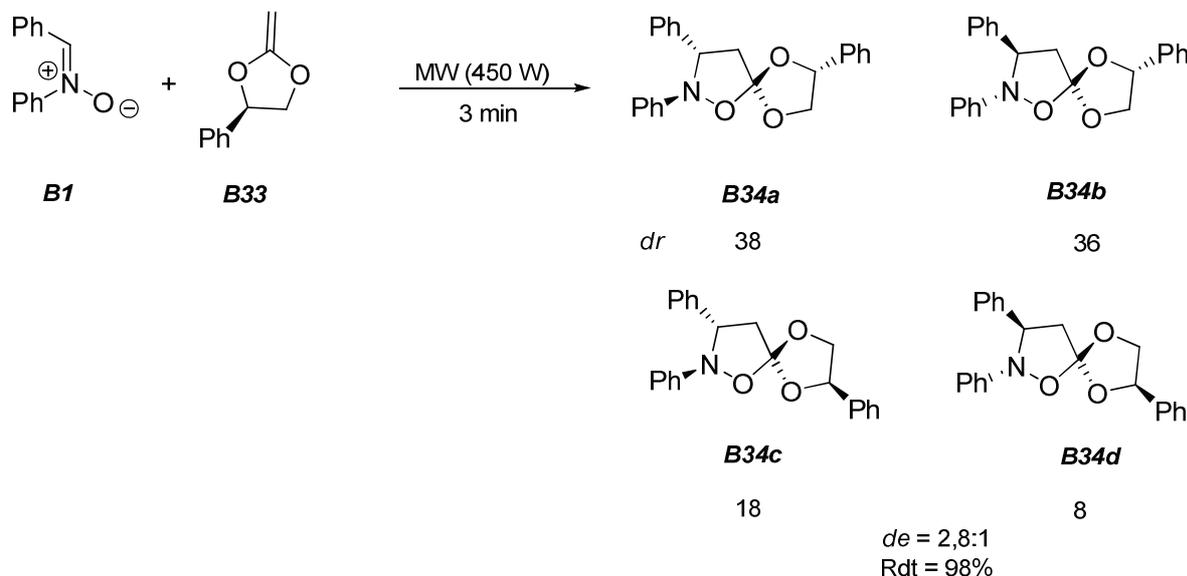


Schéma 2-20 : *CD-1,3* entre l'aldonitronne *C,N* diaryls et l'acétal de cétène chiral

En 2008, dans notre laboratoire, T. B. Nguyen a utilisé différentes *O*-vinyl oxazolidinones 4-substituées pour la cycloaddition dipolaire en conditions thermiques sans solvant avec l'aldonitronne ester **B10**.⁹⁹ Une faible diastéréosélectivité a été observée, imputable au moins en partie à l'isomérisation *E/Z* de la nitronne (**Schéma 2-21**).

⁹⁸ A.D. Ortiz, E. D. Barra, A. Hoz, P. Prieto, A. Moreno, F. Langa, T. Prangé, A. Neuman *J. Org. Chem.* **1995**, *60*, 4160.

⁹⁹ T. B. Nguyen, A. Martel, R. Dhal, G. Dujardin *J. Org. Chem.* **2008**, *73*, 2611.

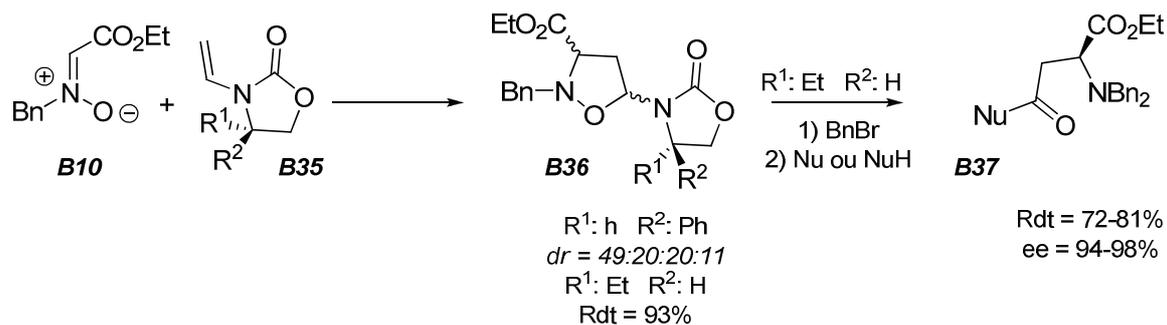


Schéma 2-21 : *CD-1,3* entre des aldinitrones et des carbamates vinyliques chiraux

Réactivité des dipolarophiles chiraux avec des nitrones cycliques

Deux types de nitrones cycliques ont été principalement développés : les nitrones cycliques à cinq chaînons de Katagiri¹⁰⁰ et les nitrones cycliques à six chaînons de Tamura.¹⁰¹ La géométrie de ces nitrones est fixée sous la forme *E* due à la présence d'une liaison covalente entre l'oxygène du C-substituant carbonylé et le N-substituant de la nitrone (**Schéma 2-22**). Il existe ici une corrélation directe et unique entre la stéréochimie des adduits et l'approche : l'adduit *trans* issu de l'approche *exo* et l'adduit *cis* issu de l'approche *endo*.

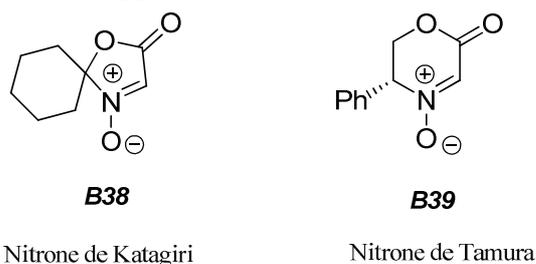


Schéma 2-22 : *Nitrones cycliques*

En 1991, Brandi et al.¹⁰² ont montré que la cycloaddition dipolaire 1,3 entre une nitrone cyclique et le phosphine vinylique chiral énantio pur conduit aux adduits correspondants avec sélectivités modérées (**Schéma 2-23**).

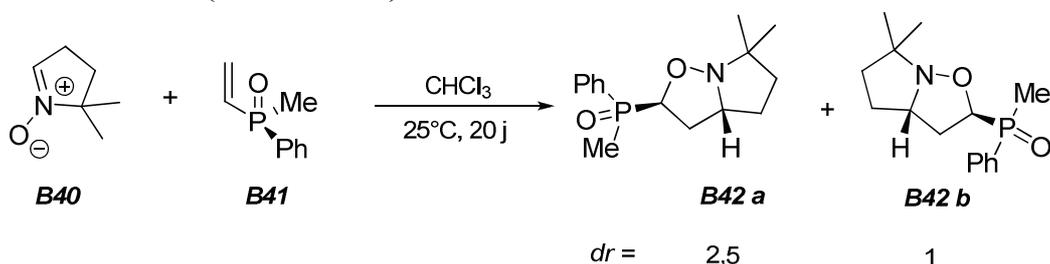


Schéma 2-23 : *CD-1,3* d'une nitrone cyclique vis-à-vis de phosphine vinylique chiral

Une étude plus détaillée publiée en 1991 par Carruthers et al.¹⁰³ a décrit la cycloaddition de nitrone cyclique avec des éthers vinyliques chiraux. Les cycloadduits sont obtenus avec de

¹⁰⁰ N. Katagiri, A. Kurimoto, A. Yamada, H. Sato, T. Katsuhara, K. Takagi, C. Kaneko *Chem. Commun.* **1994**, 281.

¹⁰¹ O. Tamura, K. Gotanda, R. Terashima, M. Kikuchi, T. Miyawaki, M. Sakamoto *Chem. Commun.* **1996**, 1861.

¹⁰² (a) A. Brandi, S. Cicchi, A. Goti, K. Pietrusiewicz, M. Zablocka, W. Wisniewski *J. Org. Chem.* **1991**, *56*, 4383; (b) A. Brandi, S. Cicchi, A. Goti, K. M. Pietrusiewicz *Tetrahedron: Asymmetry* **1991**, *2*, 1063.

¹⁰³ W. Carruthers, P. Coggins, J. B. Weston *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1991**, 117.

bons rendements et une excellente diastéréosélectivité, comme le montre les excès énantiomériques du 2-(*N*-benzylpiperidin-2-yl) éthanol **B46** obtenu en 2 étapes à partir de ces cycloadduits.

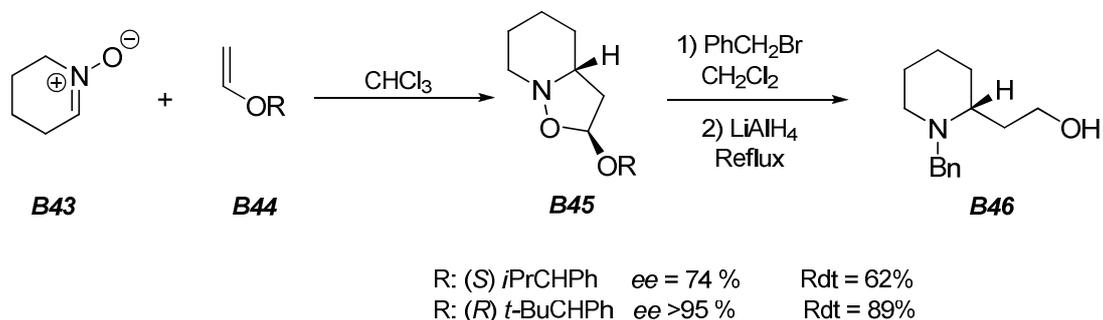


Schéma 2-24 : *CD-1,3 d'une nitrone cyclique et d'un éther vinylique chiral*

En 2013, l'équipe de Pansare¹⁰⁴ a testé la cycloaddition dipolaire 1,3 des nitrones pipéridiniques et pyrrolidiniques avec des dipolarophiles chiraux de type alkylidène morpholinone (sous une forme *Z*¹⁰⁵). Les spiroisoxazolidines sont obtenus avec de bons rendements et des régio- et diastéréosélectivités totales après 30 min de contact (**Schéma 2-25**). Les cycloadduits sont transformés après plusieurs étapes en une variété de composés naturels biologiquement actifs possédant un squelette indolizidine ou quinolizidine.

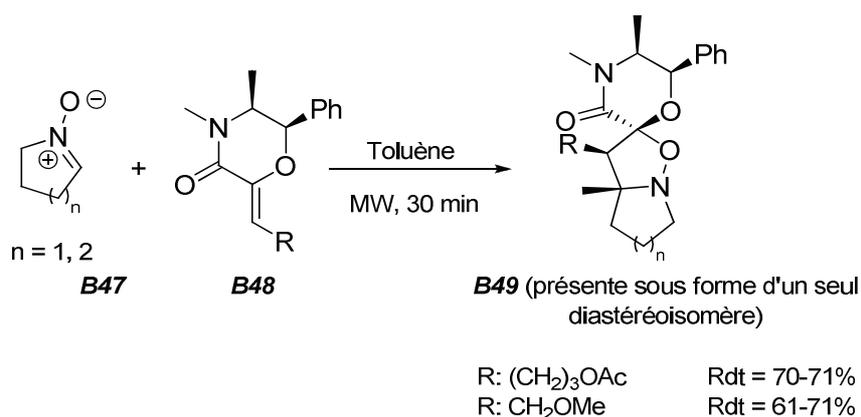


Schéma 2-25 : *CD-1,3 d'une nitrone cyclique vis-à-vis de l'alkylidène morpholinone chiral*

Afin d'expliquer la stéréochimie de ces spiroisoxazolidines, ces auteurs se sont basés sur deux facteurs (i) l'approche *exo* de la nitrone est favorisée par rapport à l'approche *endo* pour minimiser les interactions stériques. (ii) l'attaque du dipolarophile se fait par la face *Re* du dipolarophile (la face opposée des groupes méthyle et phényle) sur la nitrone.

3.2. Travaux antérieurs de l'équipe

Les travaux préliminaires de notre équipe relatifs à la cycloaddition dipolaire-1,3 des cétonitrones aspartiques chirales vis-à-vis des dipolarophiles riches en électrons ont permis d'obtenir des premiers résultats en version asymétrique avec un auxiliaire chiral porté soit par la nitrone, soit par le dipolarophile.

¹⁰⁴ R. G. Thorat, S. V. Pansare *Eur. J. Org. Chem.* **2013**, 7282.

¹⁰⁵ (a) S. V. Pansare, V. A. Adsool *Org. Lett.* **2006**, *8*, 5897; (b) S. V. Pansare, R. G. Ravi, R. P. Jain *J. Org. Chem.* **1998**, *63*, 4120.

Utilisation de cétonitrones fonctionnelles chirales

A notre connaissance, seules des cétonitrones chirales dérivées de sucre¹⁰⁶ avaient été utilisées pour la CD-1,3 diastéréosélective. Notre équipe a été la première à utiliser des cétonitrones portant une copule chirale sur l'azote¹⁰⁷. Ces nitrones possèdent une géométrie *E* stable et une bonne réactivité en conditions thermiques vis-à-vis de dipolarophiles achiraux. Elles sont facilement préparées à partir de l'hydroxylamine chirale et de l'acétylène dicarboxylate d'alkyle (DMAD ou DTAD) avec un rendement de 96% (**Schéma 2-26**).

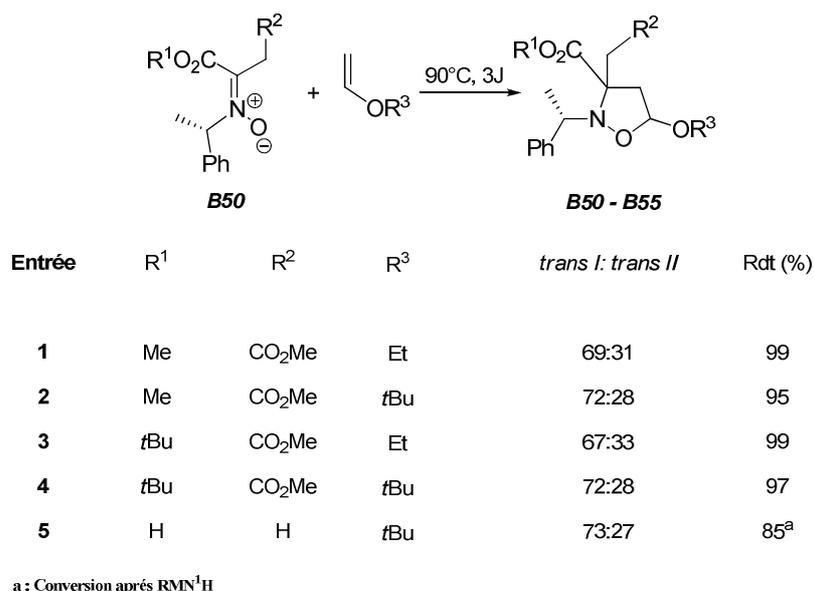


Schéma 2-26 : *CD-1,3 des cétonitrones fonctionnelles vis-à-vis d'éthers vinyliques achiraux*

Notre équipe a montré que les adduits sont obtenus avec d'excellents rendements et avec une sélectivité *trans* totale résultant de l'approche *exo* après 3 jours de contact à 90°C. Cependant, les sélectivités faciales sont modestes dans un rapport assez homogène de 7 : 3. L'augmentation de l'encombrement stérique lors de remplacement du groupement méthyle par un *tert*-butyle de la fonction ester (entrées 3 et 4) ou l'utilisation de cétonitronne dérivée d'alanine (entrée 5) n'améliore pas la sélectivité faciale.

P. Shpak-Kraievskiy⁹⁴ a montré dans ses travaux de sa thèse que l'emploi de la nitronne aspartique munie d'un auxiliaire chiral plus encombrant¹⁰⁸ (stéricol : (*S*)-1-(2,4,6-triisopropyl phényle)-(éthyle)) améliore la sélectivité faciale avec le *tert*-butyl vinyl éther à plus basse température (50°C) (**Schéma 2-27**). La diminution de la température évite la dégradation des substrats : ainsi cette dégradation passe de 58% à 90 °C à 8% quand on limite la température du milieu réactionnel à 50 °C. Malheureusement, les adduits ne sont pas séparables.

¹⁰⁶ (a) S.Torrente, B. Noya, M. D. Paredes, R. Alonso *J. Org. Chem.* **1997**, 62, 6710 ; (b) S.Torrente, B. Noya, V. Branchadell, R. Alonso *J. Org. Chem.* **2003**, 68, 4772.

¹⁰⁷ T. B. Nguyen, A. Martel, R. Dhal, G. Dujardin *Org. Lett.* **2008**, 10, 4493.

¹⁰⁸ Composé préparé et fourni par le Dr. S.Py, DCM-SERCO, UMR 5250, Université J. Fourier de Grenoble.

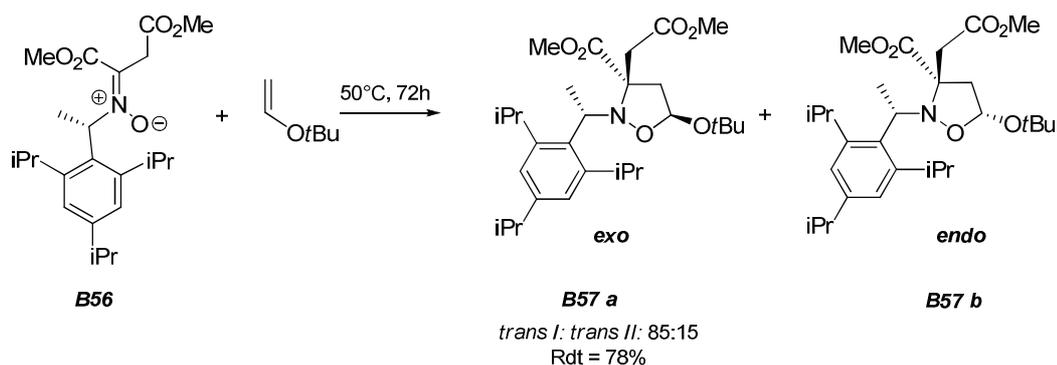


Schéma 2-27 : Influence de l'encombrement du groupe protecteur sur la CD-1,3

Utilisation de dipolarophiles chiraux

T. B. Nguyen a également initié au cours de sa thèse¹⁰⁷ l'étude de la cycloaddition 1,3-dipolaire entre une cétonitrone aspartique et différents dipolarophiles chiraux. Les vinyl-oxazolidinones ne sont pas réactives, en revanche différents éthers vinyliques ont été employés avec succès. Dans des conditions thermiques semblables au cas précédent, les adduits sont produits avec de hauts rendements (90-96%), une diastéréosélectivité *trans* élevée mais une faible sélectivité faciale (**Schéma 2-28**).

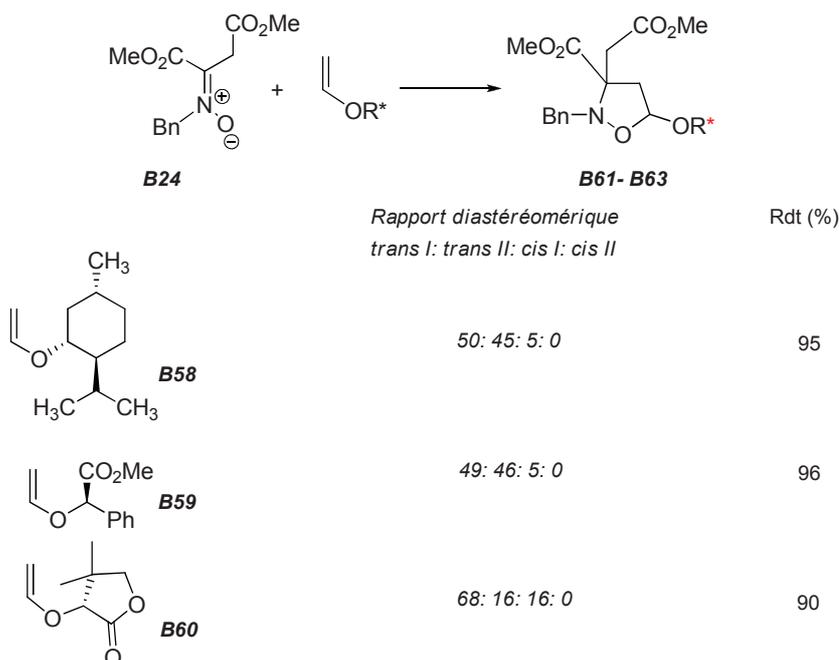


Schéma 2-28 : CD-1,3 de cétonitrones aspartiques et d'éthers vinyliques chiraux

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.

3.3. Conclusion

L'examen bibliographique des cycloadditions dipolaires 1,3 entre nitrones (cycliques ou acycliques) et dipolarophiles hétérosubstitués chiraux n'apporte pas d'exemple d'alternative

efficace à l'utilisation des éthers d'énols ou d'exemple mettant en jeu une nitronne fonctionnelle, en dehors des travaux menés par notre laboratoire.^{109,110} Les travaux antérieurs menés dans l'équipe montrent que l'utilisation d'une cétonitronne aspartique portant un auxiliaire chiral sur la position azotée vis à vis d'un éther vinylique simple conduit aux adduits correspondants de façon très trans-sélective mais avec de faibles sélectivités faciales. Dans le seul cas des cétonitrones à copule α -méthyl benzyl amine, des adduits isomériquement purs peuvent être isolés mais leur configuration absolue reste non déterminée¹⁰⁷. L'utilisation d'éthers vinyliques chiraux conduit également à de faibles sélectivités et n'a pas permis d'accéder à des diastéréoisomères purs. *L'objectif du travail présenté dans ce chapitre consiste à trouver de nouveaux dipolarophiles chiraux de type éther vinylique pour maîtriser cette approche diastéréosélective.*¹¹¹

4. NOS TRAVAUX

4.1. Synthèse des dipolarophiles chiraux

Pour préparer les éthers vinyliques chiraux nous avons choisi d'utiliser les méthodes de transvinylation directe. Ces méthodes sont basées sur la condensation d'alcools vinyliques chiraux avec des donneurs de vinyne commerciaux en utilisant différents catalyseurs de transvinylation comme le chloro 1,5-cyclooctadiène d'iridium¹¹² $[\text{Ir}(\text{cod})\text{Cl}]_2$, l'acétate de palladium¹¹³ $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ et le chlorure¹¹⁴ (triphénylphosphine) or AuClPPh_3 .

Trois éthers vinyliques chiraux ont été synthétisés (**Schéma 2-29**) : l'éther vinylique de menthol **1a**, l'éther vinylique de phénylethanol **1b** et l'éther vinylique de stéviol **1c**.

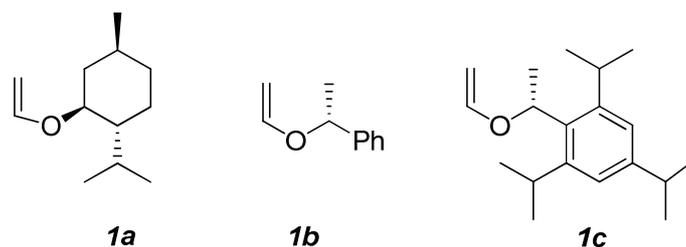


Schéma 2-29 : *Ethers vinyliques chiraux de l'étude*

- Utilisation de la méthode catalysée par le chloro 1,5-cyclooctadiène d'iridium

En 2002, Ishii et coll. a décrit la transvinylation directe catalysée par le chloro 1,5-cyclooctadiène d'iridium pour accéder aux éthers vinyliques chiraux à partir d'alcools correspondants (**Schéma 2-30**)¹¹².

¹⁰⁹ T. B. Nguyen, A. Martel, C. Gaulon, R. Dhal, Gilles Dujardin *Org. Prep. Proced. Int.* **2010**, *42*, 387.

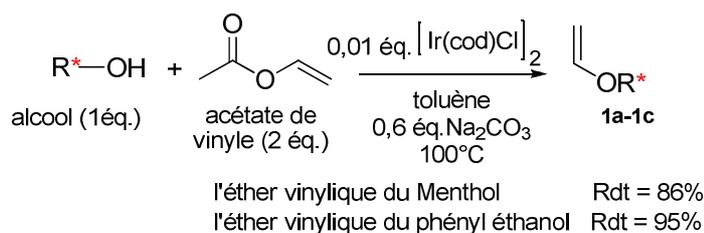
¹¹⁰ T. B. Nguyen, A. Martel, C. G. Nourry, R. Dhal, Gilles Dujardin *Org. Prep. Proced. Int.* **2012**, *41*, 1.

¹¹¹ En parallèle à ce travail, l'exploration de nouvelles cétones chirales a été réalisée par X. Zhang dans le cadre de sa thèse.

¹¹² Y. Okimoto, S. Sakaguchi, Y. Ishii *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 1590.

¹¹³ M. Bosch, M. Schlaf *J. Org. Chem.* **2003**, *68*, 5225.

¹¹⁴ A. Nakamura, M. Tokunaga *Tetrahedron Lett.* **2008**, *49*, 3729.



Sch\`ema 2-30 : *Synth\`ese des \`ethers vinyliques chiraux catalys\`e par [Ir(cod)Cl]₂*

La condensation des alcools chiraux avec l'ac\`etate de vinyle en pr\`esence du chloro 1,5-cyclooctadi\`ene d'iridium¹¹² et du carbonate de sodium \`a 100°C conduit aux \`ethers vinyliques chiraux (**1a-1c**) avec des rendements limit\`es. Cela est d\`u probablement \`a la faible r\`eactivit\`e de l'alcool puisque nous avons d\`etect\`e sur le spectre RMN ¹H du produit brut des signaux de l'alcool de d\`epart.

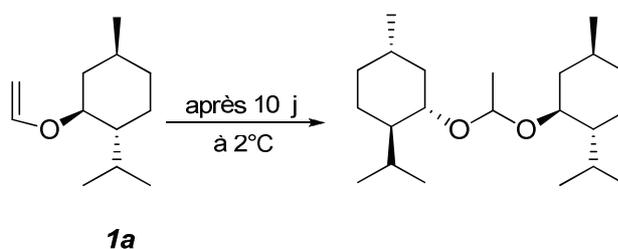
Ether vinylique chiral	Dur\`ee (h)	Rendement (%)
1a	2	25 ^a
1b	24	32 ^a
1c	2	42 ^b

a : en produit isol\`e apr\`es chromatographie

b : en produit isol\`e apr\`es filtration sur silice

Tableau 2-1 : *Rendements des \`ethers vinyliques catalys\`e par [Ir(Cod)Cl]₂*

L'\`ether vinylique du menthol obtenu par cette m\`ethode n'est pas stable et conduit \`a la formation de l'ac\`etal bis-mentholique. L'analyse RMN ¹H montre l'apparition d'un quadruplet \`a 4,7 ppm et deux doublets de triplets \`a 3,33 et 3,12 avec les r\`esonances relatives au proton de l'\`ether vinylique du menthol.

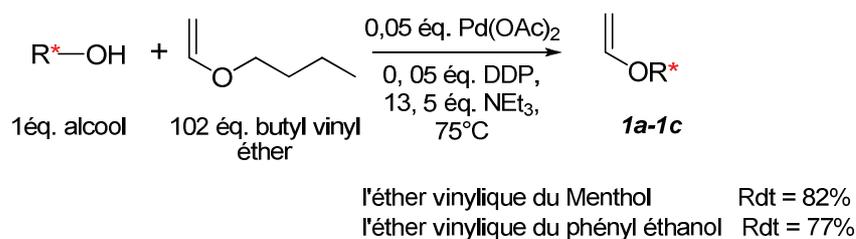


Sch\`ema 2-31 : *Transformation de l'\`ether vinylique du menthol **1b** en ac\`etal*

Cette m\`ethode n'est pas satisfaisante car elle ne conduit qu'\`a des rendements limit\`es. Nous avons cherch\`e \`a am\`eliorer la synth\`ese de ces \`ethers vinyliques chiraux par la m\`ethode utilisant l'ac\`etate de palladium.

- *Utilisation de la m\`ethode catalys\`e par l'ac\`etate de palladium Pd(OAc)₂*

En 2003, l'\`equipe de Schlaf¹¹³ a d\`ecrit la transvinylation pallado-catalys\`ee d'alcools chiraux pour aboutir aux \`ethers vinyliques correspondants (**Sch\`ema 2-32**)



Sch\u00e9ma 2-32 : *Synth\u00e8se des \u00e9thers vinyliques chiraux catalys\u00e9 par Pd(OAc)₂*

Pour pr\u00e9parer les \u00e9thers vinyliques chiraux par cette m\u00e9thode, nous avons fait r\u00e9agir les alcools chiraux dans le butyl vinyl \u00e9ther en pr\u00e9sence d'ac\u00e9tate de palladium, de 4,7-diph\u00e9nylph\u00e9nanthroline et de tri\u00e9thylamine \u00e0 75\u00b0C. Les rendements obtenus sont bons dans deux des trois cas (**Tableau 2-2**).

Ether vinylique chiral	Dur\u00e9e (h)	Rendement (%)
1a	24	91 ^b
1b	24	29 ^a
1c	55	93 ^a

a : en produit isol\u00e9 apr\u00e8s chromatographie

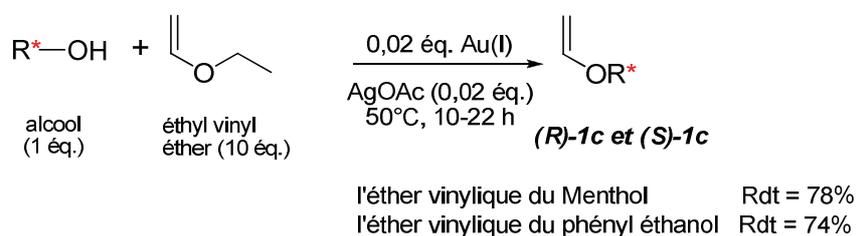
b : en produit isol\u00e9 apr\u00e8s filtration sur charbon

Tableau 2-2 : *Rendements en \u00e9thers vinyliques par la m\u00e9thode utilisant Pd(OAc)₂*

Contrairement \u00e0 la m\u00e9thode de Ishii, nous n'avons eu aucune difficult\u00e9 pour obtenir par la m\u00e9thode de Schlaf l'\u00e9ther vinylique du menthol **1a** avec un bon rendement. L'\u00e9ther vinylique de st\u00e9ricol **1c** a \u00e9t\u00e9 \u00e9galement obtenu par cette m\u00e9thode avec un rendement \u00e9lev\u00e9, de l'ordre de 93%, mais il n'est pas propre m\u00eame apr\u00e8s chromatographie sur gel de silice. Nous avons test\u00e9 une m\u00e9thode alternative dans le but d'augmenter la puret\u00e9 de cet \u00e9ther.

Utilisation du chloro-(triph\u00e9nylphosphine) d'or AuClPPh₃

En 2008, Nakamura et al ¹¹⁴ ont d\u00e9crit la transvinylation directe par complexe d'or pour aboutir \u00e9galement aux \u00e9thers vinyliques chiraux (**Sch\u00e9ma 2-33**).



Sch\u00e9ma 2-33 : *Synth\u00e8se des \u00e9thers vinyliques catalys\u00e9e par AuClPPh₃*

La r\u00e9action de l'\u00e9thyl vinyl \u00e9ther avec l'alcool de st\u00e9ricol en pr\u00e9sence de Au(I) et d'ac\u00e9tate d'argent \u00e0 55 \u00b0C pendant 24 heures permet d'aboutir \u00e0 l'\u00e9ther vinylique de st\u00e9ricol **1c** avec un rendement compris entre 57% et 70%.

Ether vinylique de stérical	Rendement (%) ^a
(R)- 1c	70
(S)- 1c	57

a : en produit isolé après chromatographie

Tableau 2-3 : *Rendements en éther vinylique de stérical par la méthode utilisant AuClPPh₃*

Cette méthode aboutit aux éthers vinyliques de Stérical (R) et (S) propres. Le mécanisme réactionnel proposé est le suivant : (**Schéma 2-34**). La présence de sel d'argent (AgOAc) active le catalyseur Au(I) par échange de contre ion.

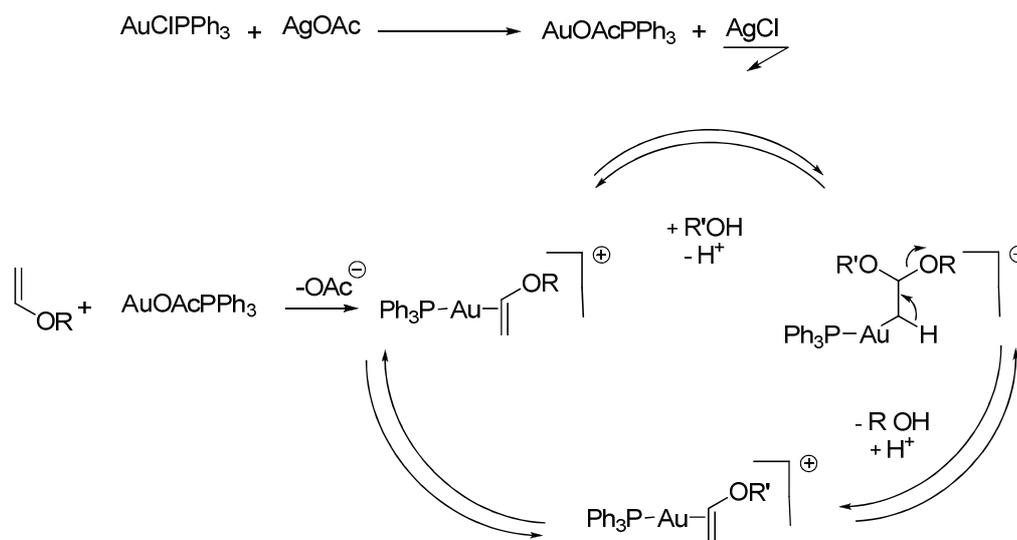


Schéma 2-34 : *Mécanisme de synthèse de l'éther vinylique de stérical par AuClPPh₃*

Dans le cadre de notre étude de cycloaddition dipolaire-1,3 de nitronne, nous avons également utilisé des éthers vinyliques β substitués comme le *D*-tri-O-Benzyle-glucal **1d** commercial. D'autres éthers vinyliques β substitués par un groupement méthyle ou benzyle dérivé de l'éther vinylique de stérical (**1f-1h**) ont été synthétisés et fournis pour l'étude par l'équipe de Jean-François Poisson¹¹⁵ de Grenoble.

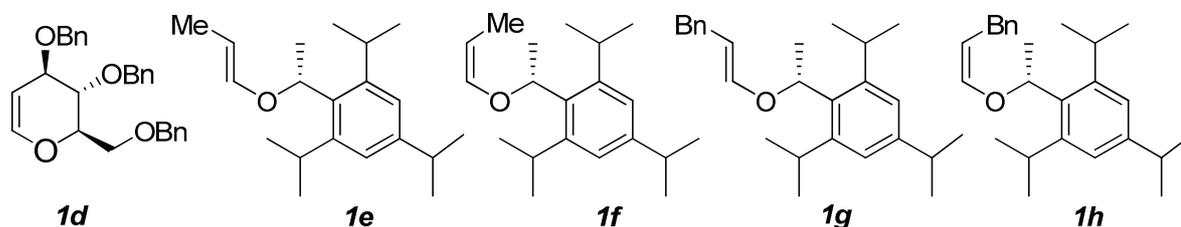


Schéma 2-35 : *Autres éthers vinyliques chiraux testés*

4.2. Synthèse des cétonitrones

Nous avons préparé trois nitrones qui diffèrent entre elles par le groupement protecteur sur l'azote. La préparation de ces cétonitrones nécessite la synthèse de l'hydroxylamine correspondante.

¹¹⁵ B. Darses, A. E. Greene, J.-F. Poisson *Org. Lett.* **2010**, *12*, 3994.

4.2.1. Synthèse d'hydroxylamines

Trois hydroxylamines ont été utilisées : le chlorhydrate de la *N*-benzylhydroxylamine **2a** est un produit commercial, la *N*-benzhydrylhydroxylamine **2b** et la *N*-*p*-méthoxybenzylhydroxylamine¹¹⁶ **2c** ont été synthétisées.

La synthèse de *N*-benzhydrylhydroxylamine **2b** se fait en 3 étapes selon le protocole décrit par Tokuyama et al.¹¹⁷ La première étape est la mono-cyanométhylation sélective de la diphenylméthylamine. La deuxième étape est l'oxydation régiosélective de **3** par l'acide métachloroperbenzoïque pour conduire à la nitrone **4**. Cette dernière est traitée finalement par le chlorhydrate d'hydroxylamine dans le méthanol pour aboutir à l'hydroxylamine **2b** sous la forme d'oxalate avec un rendement de 60%.

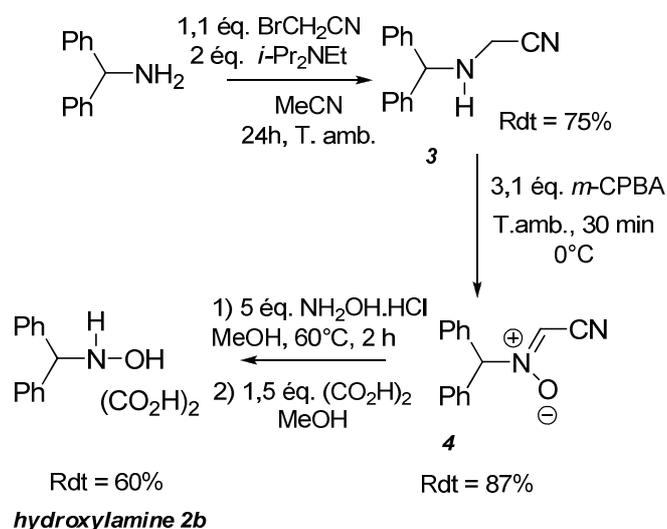


Schéma 2-36 : Synthèse de la *N*-benzhydryle hydroxylamine **2b**

La synthèse de la *N*-*p*-méthoxybenzylhydroxylamine **2c** a été réalisée selon le protocole décrit par Tamura et al.¹¹⁸ La synthèse consiste à condenser le *p*-anisaldéhyde sur la *p*-méthoxybenzylamine pour former l'imine **5** par distillation azéotropique toluène/eau. L'oxydation de l'imine par le *m*-CPBA conduit à l'oxaziridine **6** et son ouverture par le chlorhydrate d'hydroxylamine dans l'éthanol conduit à l'hydroxylamine **2c**. Cette dernière est isolée sous forme de sel avec un rendement global de 18% pour les trois étapes.

Ce faible rendement global s'explique par une réaction d'hydrolyse partielle de l'imine **5** lors de son oxydation par *m*-CPBA. Ceci a été attesté par la présence d'anisaldéhyde dans le spectre RMN ¹H (dd à 7,84 ppm) de **6**.

¹¹⁶ I. Abid, rapport de stage de M2, Université du Maine. Le Mans, 2013.

¹¹⁷ H. Tokuyama, T. Kuboyama, A. Amano, T. Yamashita, T. Fukuyama *Synthesis* 2000, 9, 1299.

¹¹⁸ O. Tamura, K. Gotanda, J. Yoshino, Y. Morita, R. Terashima, M. Kikuchi, T. Miyawaki, N. Mita, M. Yamashita, H. Ishibashi, M. Sakamoto *J. Org. Chem.* 2000, 65, 8544.

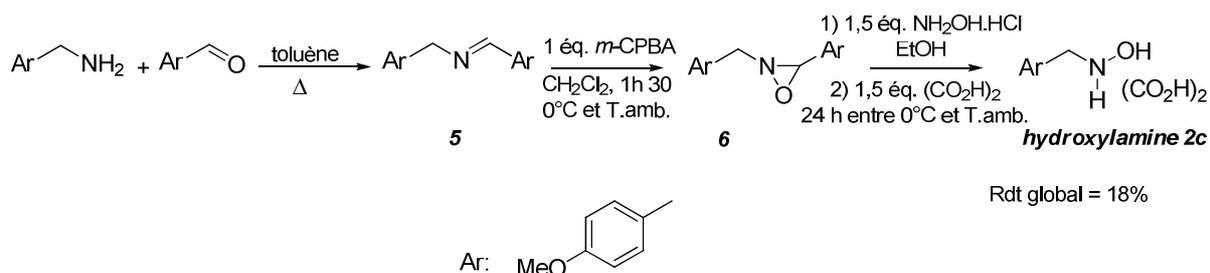
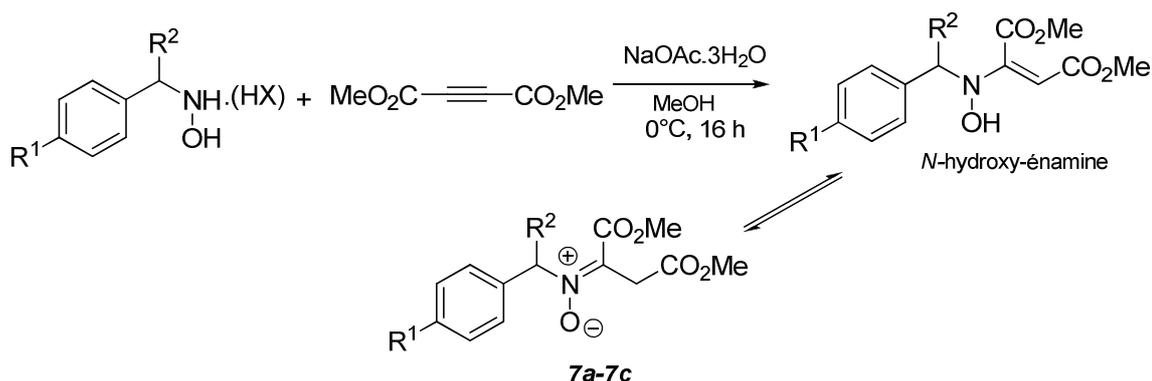


Schéma 2-37 : Synthèse de la *N*-(*p*-méthoxybenzyl) hydroxylamine **2c**

4.2.2. Synthèse des cétonitrones aspartiques

L'addition d'hydroxylamines (**2a-2c**) sur l'acétylènedicarboxylate de méthyle (DMAD) conduit aux cétonitrones (**7a-7c**) avec des rendements variables suivant l'encombrement de l'hydroxylamine utilisée (Schéma 2-38). La présence d'acétate de sodium a pour but de neutraliser le milieu réactionnel puisque l'hydroxylamine se présente sous forme d'un sel d'acide. La synthèse de ces cétonitrones est basée sur l'addition de Michael (1,4) de l'hydroxylamine sur la liaison triple du DMAD, l'intermédiaire obtenu (*N*-hydroxy-énamine) étant transformé par tautomérisation en cétonitrone.



Entrée	Nitrone	HX	R ¹	R ²	Rdt(%)
1	7a	HCl	H	H	95
2	7b	(CO ₂ H) ₂	H	Ph	75
3	7c	(CO ₂ H) ₂	OMe	H	50

Schéma 2-38 : Synthèse des cétonitrones aspartiques

Les spectres RMN ¹H et de ¹³C dans le CDCl₃ de ces trois cétonitrones montrent que ce type de nitrones existent sous forme d'un seul isomère, quelque soit la nature du groupe protecteur de l'azote. En effet, contrairement aux *C*-carboxyaldonitrones, les spectres RMN de *C*-carboxycétonitrones ne présentent qu'un seul système de quatre singulets pour les protons non aromatiques. Les déplacements chimiques sont très proches ce qui laisse supposer une même géométrie *E* pour les trois nitrones (**7a-7c**).

De plus, les expériences RMN NOESY sur **7a** ne montrent aucune tache de corrélation entre le CH₂Bn et CH₂CO₂Me confirmant l'hypothèse d'une pure géométrie *E* en solution.

Enfin, la cristallographie des rayons X pour la cétonitrone **7b** confirme que cette nitrone se présente sous la forme d'un seul isomère (*E*).

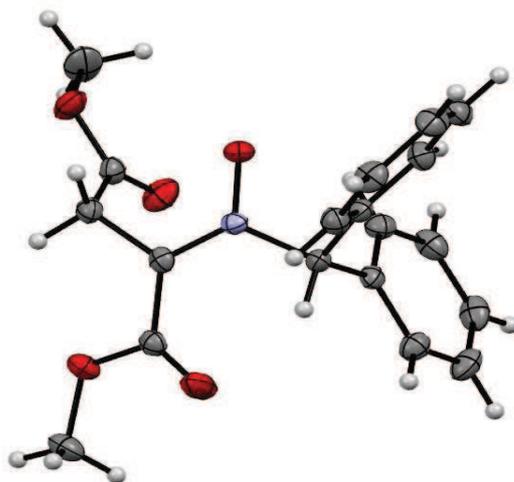


Schéma 2-39 : Structure cristalline de la cétonitronne **7b** obtenue par diffraction des rayons X

Pour expliquer la géométrie de la nitronne, nous supposons que l'isomère (*Z*) rencontre deux interactions défavorables :

- (i) l'interaction stérique entre le groupe protecteur (GP) et le $\text{CH}_2\text{CO}_2\text{R}$
- (ii) la répulsion électrostatique entre deux atomes d'oxygène du groupement nitronne et 1-carboxylate

Ainsi l'isomère (*E*) est plus stable que le (*Z*) puisque sa structure permet de minimiser ces deux interactions défavorables.

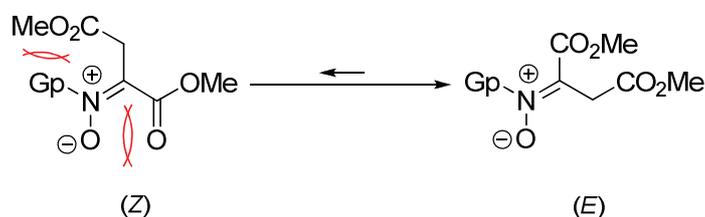
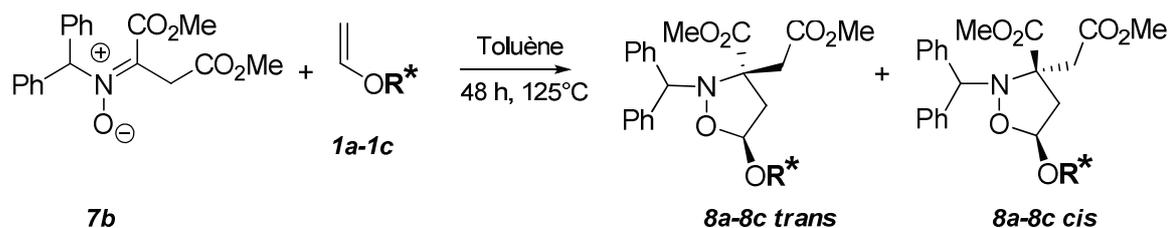


Schéma 2-40 : Les isomères *Z* et *E* de la nitronne aspartique

4.3. Cycloaddition dipolaire 1,3 de cétonitrones fonctionnelles avec des dipolarophiles chiraux

Partant des résultats de T. B. Nguyen¹⁰⁷ (**Schéma 2-28**), nous avons testé les éthers vinyliques (**1a-1c**) avec la cétonitronne *N*-benzhydryle **7b** présentant un groupement plus encombré sur la position azotée. Les cycloadditions sont réalisées dans le toluène pendant 48 h à 125°C et les résultats sont présentés dans le (**Tableau 2-4**).



Entrée	1	8	Rdt (%)	<i>trans</i> I : <i>trans</i> II : <i>cis</i> I : <i>cis</i> II	<i>trans</i> : <i>cis</i>	<i>trans</i> I : <i>trans</i> II
1	1a	8a	61 ^a	47 : 45 : 5 : 3	92 : 8	51 : 49
2	(R)-1b	8b	44 ^a	69 : 23 : 8 : 0	92 : 8	75 : 25
3	(S)-1c	8c	>95 ^b /83 ^a	77 : 18 : 5 : 0	95 : 5	81 : 19

^a Rendements isolé après colonne chromatographie

^b Rendements du brut

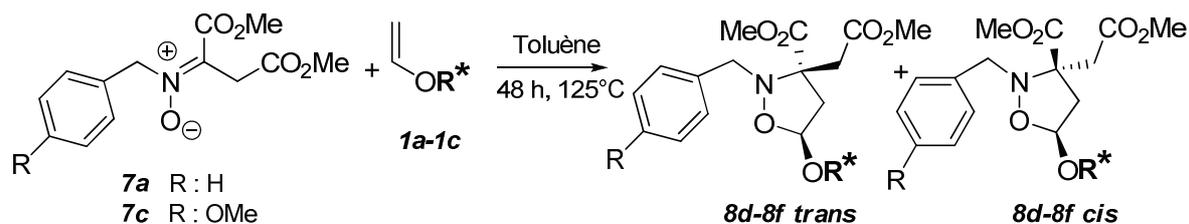
Tableau 2-4 : *CD-1,3 de cétonitrone 7b avec différents éthers vinyliques chiraux 1a-1c*

Ces cycloadditions dipolaires 1,3 conduisent à 4 diastéréoisomères ^c : deux *trans* issus de l'approche *exo* et présentant une relation *trans* entre le groupement ester en position 3 et le groupement alcoxy en position 5 et deux *cis* issus de l'approche *endo* présentant une relation *cis* entre le groupement ester en position 3 et le groupement alcoxy en position 5. Dans certains cas l'isomère *cis* minoritaire n'est pas présent.

La cycloaddition dipolaire 1,3 de **7b** avec **1a** conduit à une bonne sélectivité *trans* (92 :8) mais à une mauvaise sélectivité faciale (51 :49). Cette absence de sélectivité faciale traduit le fait que l'approche faciale du menthyl vinyl éther se fait sans discrimination par les faces de la nitrone quelque soit l'encombrement sur la position azotée de cette dernière. En revanche, la mise en jeu de l'éther vinylique du (**R**)-1-phényléthanol a conduit avec la même sélectivité *trans* à une sélectivité faciale encourageante (75 :25). Le rendement modeste 44% n'a pas été optimisé (**Tableau 2-4 : entrée 2**). L'utilisation d'un dipolarophile chiral plus encombré comme l'éther vinylique de Stérical (**S**)-**1c** avec la cétonitrone **7b** conduit au meilleur résultat : une très haute sélectivité *trans* (95 :5), une sélectivité faciale atteignant 81 :19 et un rendement quasi quantitatif. (**Tableau 2-4 : entrée 3**).

Dans les mêmes conditions réactionnelles, la CD-1,3 de la cétonitrone aspartique *N*-benzyle **7a** avec l'éther vinylique (**R**)-**1b** conduit à une diminution de la sélectivité *trans* sans augmentation de la sélectivité faciale. En revanche avec l'éther vinylique du Stérical, la CD-1,3 de **7a** conduit de façon quantitative au meilleur résultat stéréochimique : les sélectivités *trans* et faciale atteignant l'une et l'autre 9 pour 1 (**entrée 2**). Nous avons vérifié que les résultats de la CD-1,3 sont identiques lorsque l'on part du dipolarophile énantiomère (**S**)-**1c** (**entrée 3**). L'introduction du groupe para-méthoxy sur le benzyle de la nitrone **7c** avec (**R**)-**1c** diminue ces deux sélectivités *trans* et faciales à 88 :12. Le rendement obtenu 40% n'a pas été optimisé (**entrée 4**).

^c La diastéréosélectivité a été mesurée à partir du spectre RMN¹H des fractions purifiées, en calculant le rapport de l'intégrale d'un pic caractérisé de l'adduit (correspondant au dia majoritaire ou minoritaire d'*exo* ou d'*endo*) sur la somme de n intégrales (correspondant aux 4 dia : minoritaires et majoritaires de l'*exo* et l'*endo*).



Entrée	7	1	8	Rdt (%)	<i>trans</i> I : <i>trans</i> II : <i>cis</i> I : <i>cis</i> II	<i>trans</i> : <i>cis</i>	<i>trans</i> I : <i>trans</i> II
1	$7a$	(<i>R</i>)- $1b$	$8d$	>95 ^b /88 ^a	65 : 21 : 10 : 4	86 : 14	75 : 25
2	$7a$	(<i>R</i>)- $1c$	$8e$	>95 ^b	80 : 10 : 8 : 2	90 : 10	90 : 10
3	$7a$	(<i>S</i>)- $1c$	<i>Ent</i> $8e$	>95 ^b	80 : 10 : 8 : 2	90 : 10	90 : 10
4	$7c$	(<i>R</i>)- $1c$	$8f$	40 ^a	77 : 11 : 10 : 2	88 : 12	88 : 12

^a Rendements isolés après colonne chromatographique

^b Rendements en produit brut

Tableau 2-5 : CD-1,3 des cétonitrones $7a$ et $7c$ avec les éthers vinyliques chiraux $1b-1c$

Pour toute cette étude, les sélectivités *trans* et faciales ont été calculées par dosage des isomères par RMN ¹H 400MHz au niveau du proton acétylique H₅ de l'adduit (Schéma 2-41)

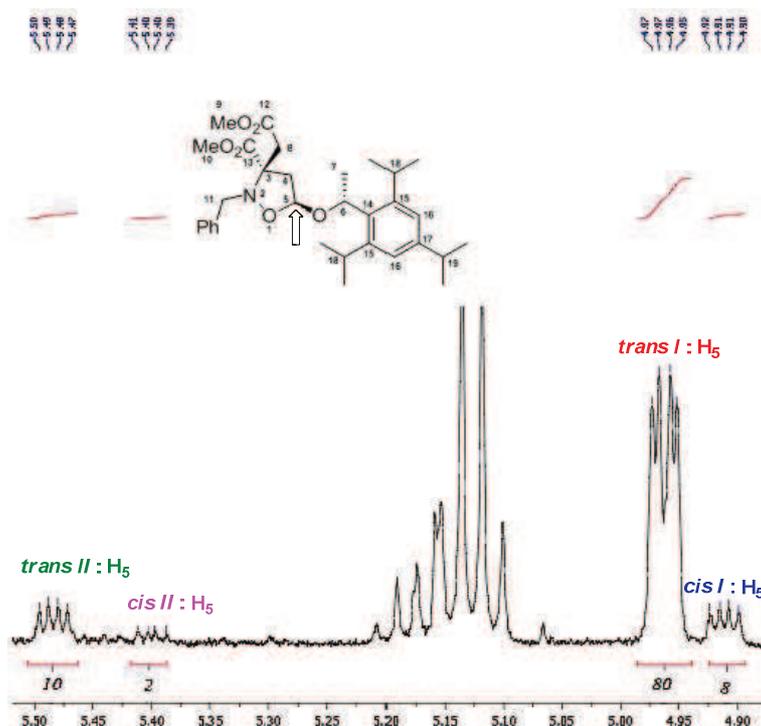


Schéma 2-41 : Calcul des sélectivités *trans* et faciale de l'adduit $8e$ à partir du dosage RMN ¹H

Le remplacement du groupement benzyle sur la position azotée de la nitrone par un benzhydryle accroît l'encombrement stérique et influe sur la CD-1,3. Cela peut expliquer la bonne sélectivité *trans* et la mauvaise sélectivité faciale des adduits obtenus à partir la nitrone *N*-benzhydryle avec les différents éthers vinyliques chiraux ($1a-1c$), avec la nitrone *N*-benzyle $7a$ la sélectivité faciale augmente. Nous pouvons donc retenir les points suivants :

- (i) la sélectivité *trans* augmente dans le cas de **7b** parce que l'approche *exo* est plus favorisée que l'approche *endo* du fait de l'encombrement du groupement du diphényl méthyle (Schéma 2-42).

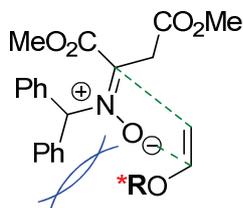


Schéma 2-42 : Facteurs défavorisant l'approche endo

- (ii) la sélectivité faciale diminue dans le cas de **7b** parce que les deux approches faciales sont encombrées par le groupement diphényl méthyle de la nitronne contrairement à la nitronne **7a** où l'approche faciale n'est pas gênée par le benzyle.

Cette étude a montré que la nature de l'éther vinylique chiral joue un rôle important sur la sélectivité *trans* et faciale dans la CD-1,3 de *C*-carboxycétonitronne et que l'éther vinylique de stéricol, disponible sous ses deux formes énantiomères a donné le meilleur résultat.

4.4. Extension aux dipolarophiles β substitués dérivés du stéricol

Ayant maîtrisé l'accès asymétrique aux adduits **8** possédant deux centres stéréogènes dont un quaternaire, nous nous sommes intéressés à la possibilité de contrôler la création d'un troisième centre stéréogène. Notre premier essai réalisé avec le glucal **1d** a montré une faible réactivité due probablement à l'encombrement stérique du dipolarophile.

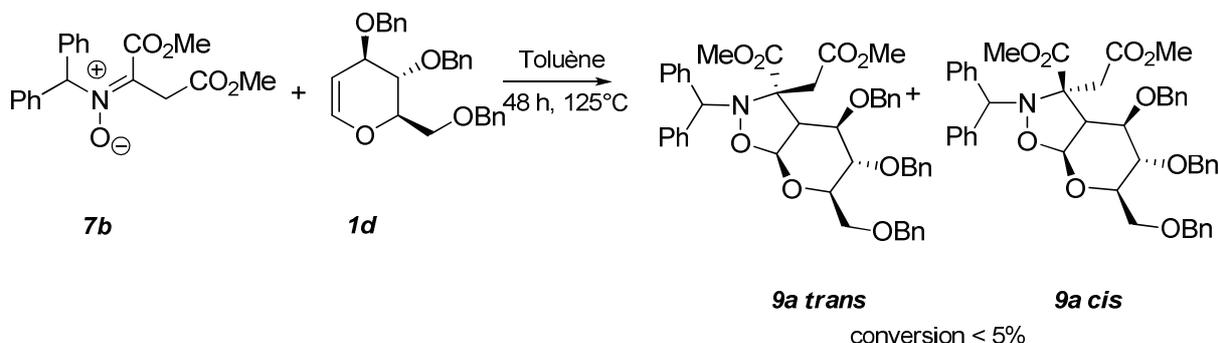
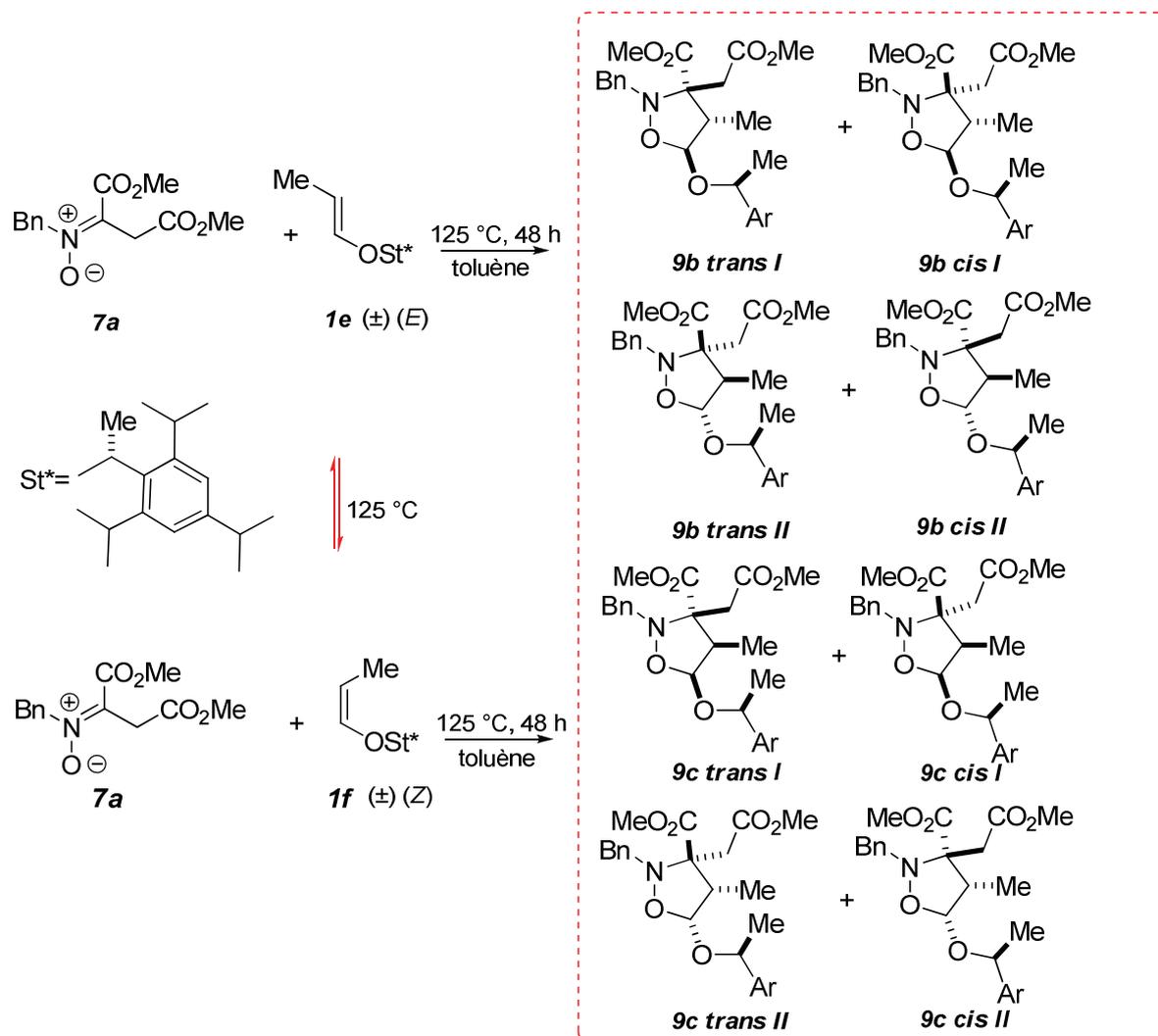


Schéma 2-43 : CD-1,3 de cétonitronne **7b** et l'éther vinylique du glucal **1d**

Encouragés par les résultats obtenus par CD-1,3 entre **7a** et le dipolarophile **1c**, nous avons étendu cette étude à d'autres éthers vinyliques chiraux (*E* et *Z*) dérivés du Stéricol et substitués par un méthyle ou un benzyle sur la position β. Les cycloadditions de la nitronne aspartique *N*-benzyle **7a** avec les éthers propényliques (*E*) ou (*Z*) du (±)-stéricol conduisent après 48 heures à 125°C à un mélange complexe de diastéréoisomères (8 diastéréoisomères). Les essais que nous avons réalisés sont regroupés dans le (Schéma 2-44).



Entrée	1	9	Rdt (%)	Composition (%) a : b : c : d : e : f : g : h
1	1e	9b	58	73 : 6 : 3 : 1 : 8 : 1 : 6 : 2
2	1f	9c	26	7 : 1 : 3 : 1 : 71 : 12 : 4 : 1

Schéma 2-44 : *CD 1,3 de la cétonitron 7a avec différents éthers vinyliques 1e-1f*

La cycloaddition de la nitron *N*-benzyle **7a** avec l'éther propénylique (*E*) du (±)-stérical **1e** conduit à un rendement moyen. L'éther propénylique (*Z*) du (±)-stérical **1f** donne un rendement nettement plus faible. La diastéréosélectivité est difficile à évaluer en raison de la complexité du spectre RMN. Néanmoins, nous pouvons affirmer que les 8 mêmes diastérisomères sont observés dans ces deux cas, par leur proton acétalique H₅ (**Schéma 2-45**).

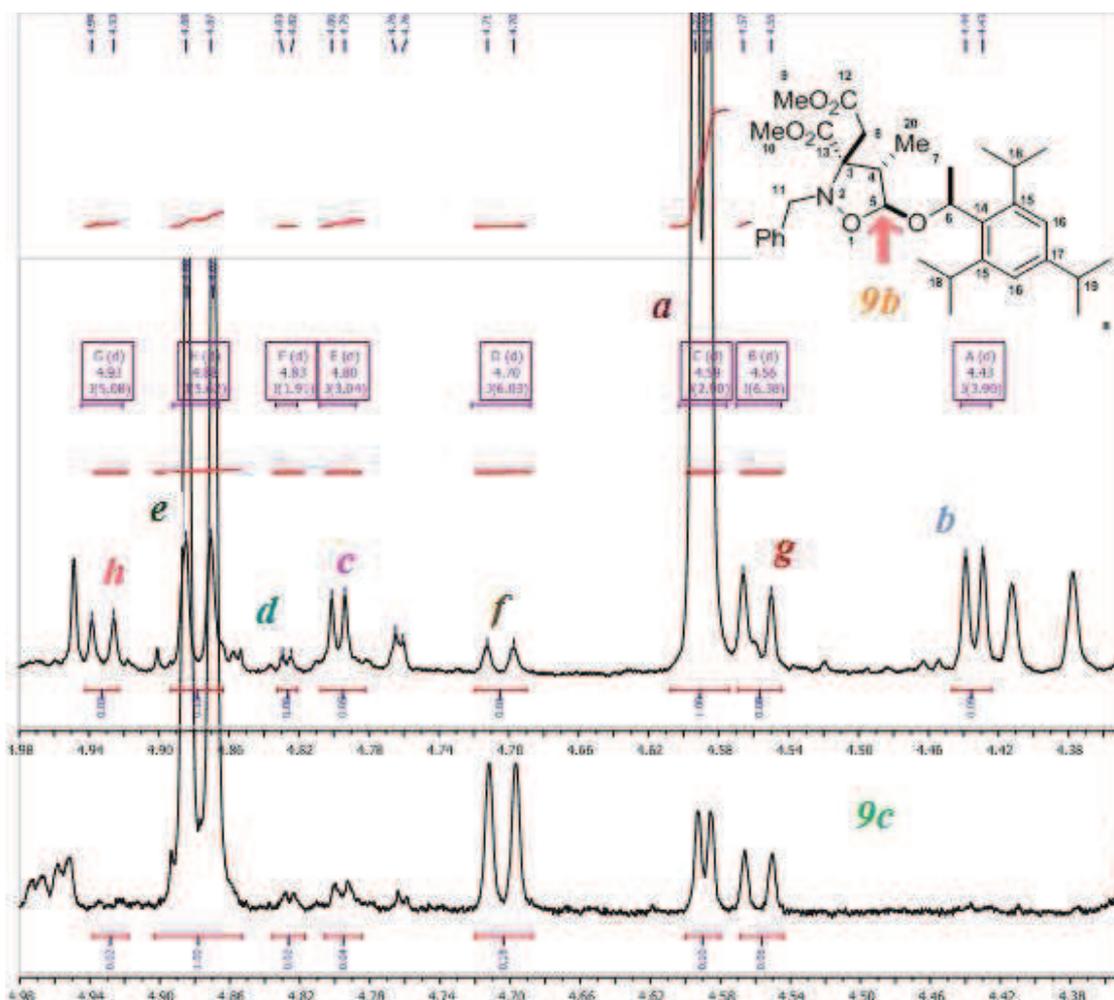


Schéma 2-45 : Résonances relatives au proton acétylique H₅ des adduits **9b** et **9c**

Les résonances relatives au proton acétylique H₅ pour les deux adduits **9b** et **9c** sur le spectre RMN ¹H permettent de détecter 4 diastéréoisomères (a:b:c:d) présentant des constantes de couplages (³J_{H4-H5}) faibles (entre 2 Hz et 4 Hz) et 4 diastéréoisomères (e:f:g:h) présentant des constantes de couplages (³J_{H4-H5}) plus importantes (entre 5 Hz et 6 Hz). Cela permet de penser que l'éther de géométrie (*E*) **1e** peut conduire aux 4 diastéréoisomères (a-d) présentant une configuration relative *trans* entre le groupement méthyle et le groupement alcoxy dont le (a) est majoritaire et 4 diastéréoisomères (e-h) présentant une configuration relative *cis*. L'éther vinylique de géométrie (*Z*) **1f** conduit à une distribution isomérique inverse. Nous avons trouvé que les signaux des diastéréoisomères majoritaires (a et b) de l'adduit **9b** obtenus lors de la cycloaddition effectuée avec l'éther de géométrie (*E*) se retrouvent comme signaux minoritaires dans l'adduit **9c** obtenu à partir de l'éther de géométrie (*Z*). De même les signaux majoritaires (e et f) de l'adduit **9c** se retrouvent comme signaux minoritaires dans l'adduit **9b**. Cela semble vouloir dire que, dans les conditions thermiques de la cycloaddition, les éthers d'énols s'isomérisent partiellement et que l'on ne conserve pas totalement l'information stéréochimique de ces éthers vinyliques au niveau de leur géométrie initiale.

Malheureusement, les analyses spectroscopiques de RMN NOESY ne permettent pas d'attribuer clairement les stéréochimies des adduits majoritaires (a) et (e) obtenus respectivement à partir des éthers de géométrie (*E* et *Z*). Nous avons proposé que ces deux adduits sont obtenus par l'approche *exo* et possèdent une relation *trans* entre le groupement

ester en position 3 et le groupement alkoxy en position 5. L'approche *endo* est défavorisée dans les deux cas. Avec l'éther propénylique (*E*), cette approche rencontre deux interactions stériques entre le groupement ester de la nitronne et le groupement méthyle de l'éther par la face *Re* et entre le groupement benzyle de la nitronne et le groupement aryle de la dipolaraophile par la face *Si*. Ces deux interactions existent également avec l'éther propénylique (*Z*) comme le montre le (Schéma 2-46).

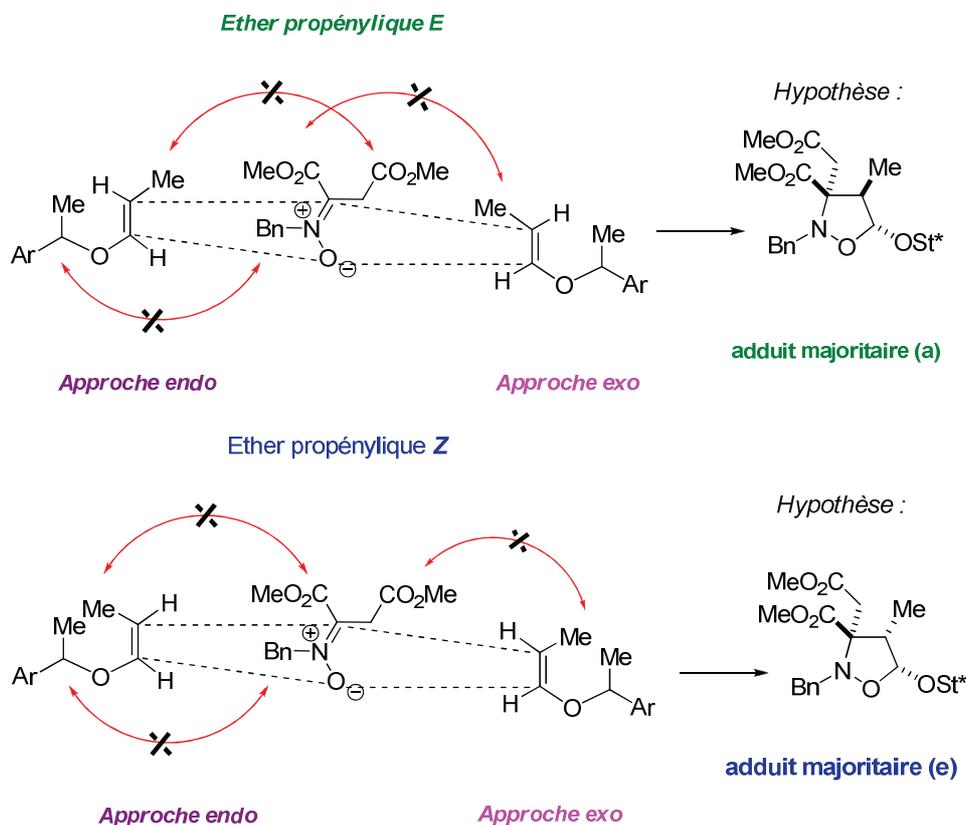
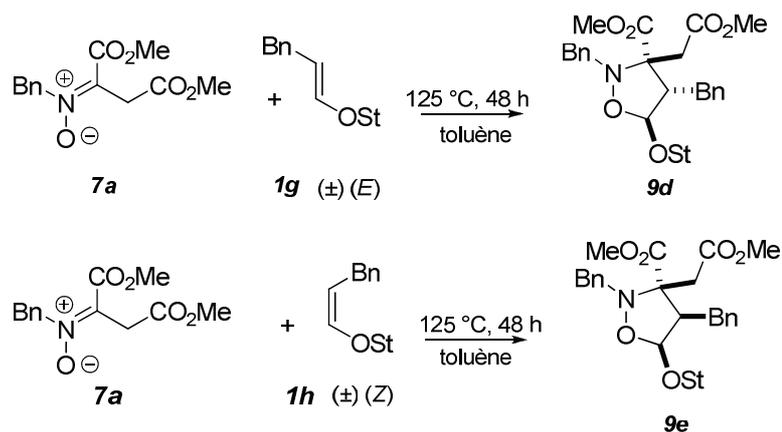


Schéma 2-46 : Séréochimie proposée pour les adduits a et e

Les mêmes conditions appliquées entre **7a** et l'éther d'énol substitué par un groupement benzyle (*E*) ou (*Z*) (**1g-1h**) conduisent à des conversions faibles (Schéma 2-47).



Entrée	<i>I</i>	<i>9</i>	Conversion (%)
1	<i>1g</i>	<i>9d</i>	44
2	<i>1h</i>	<i>9e</i>	46

Schéma 2-47 : *Conversions obtenues lors des CD-1,3 entre la cétonitronne 7a et 1g-1h*

Ces faibles conversions peuvent être expliquées par l'importance de l'encombrement stérique sur la position β de la double liaison du dipolarophile. Vu la complexité du spectre RMN, et le problème d'isomérisation en condition thermique, nous n'avons pas persévéré dans la recherche du contrôle de la sélectivité *exo/endo* et faciale dans cette série.

4.5. Extension à la cétonitronne de l'alanine

Encouragés par les résultats obtenus avec l'éther vinylique de stéricol (*S*)-*1c*, nous avons examiné la possibilité d'extension asymétrique de la cycloaddition dipolaire 1,3 de cet éther vinylique avec une nitronne monofonctionnelle activée par un groupement électroattracteur comme la cétonitronne dérivée de l'alanine. Cette molécule a été synthétisée à partir de la *N*-benzylhydroxylamine par condensation sur le pyruvate de méthyle selon un protocole de la littérature.⁸⁰ La nitronne *7d* est obtenue après purification par chromatographie sur gel de silice avec un rendement de 48% (**Schéma2-48**). Son spectre RMN¹H atteste d'une seule géométrie que nous pouvons attribuer à la géométrie (*E*) par analogie avec les cétonitrones aspartiques et référence à d'autres cétonitrones décrites dans l'équipe.

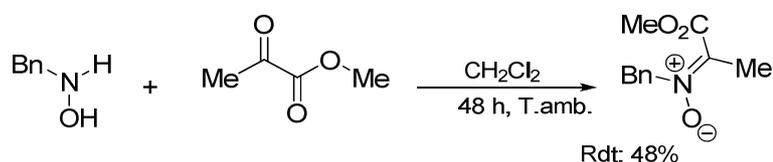


Schéma 2-48 : *Synthèse de la cétonitronne dérivée de l'alanine 7d*

La cycloaddition dipolaire 1,3 entre *7d* et (*S*)-*1c* conduit aux produits attendus *9d* avec un rendement de 68%, une sélectivité *trans* moyenne (85 : 15) et une faible sélectivité faciale (*trans I* : *trans II* = 72 : 28). La faible sélectivité est probablement due à la diminution de l'encombrement stérique lors du remplacement de la fonction ester par un groupement méthyle.

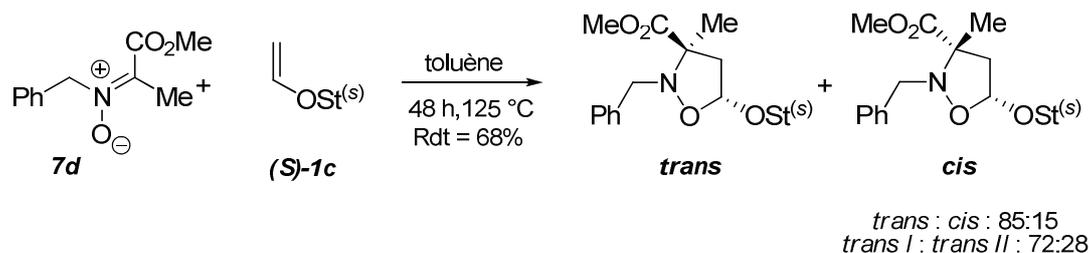


Schéma 2-49 : *CD-1,3 de la cétonitrone 7d avec l'éther vinylique de stéricol (S)-1c*

4.6. Extension aux aldonitrones

Nous avons également souhaité revisiter la cycloaddition des aldonitrones substituées par une fonction ester (**10a-10b**) avec les éthers vinyliques chiraux (**1a-1c**) développés précédemment. Les aldonitrones ont été préparées entre le glyoxylate d'éthyle et l'hydroxylamine correspondante (benzyle ou benzhydryle) selon un protocole adapté de la méthode décrite par Inouye.¹¹⁹

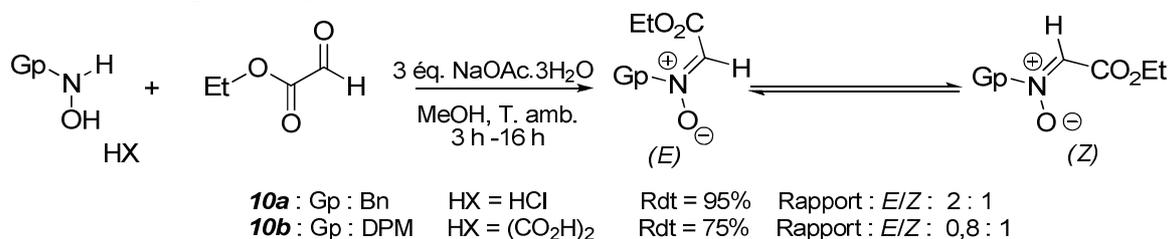


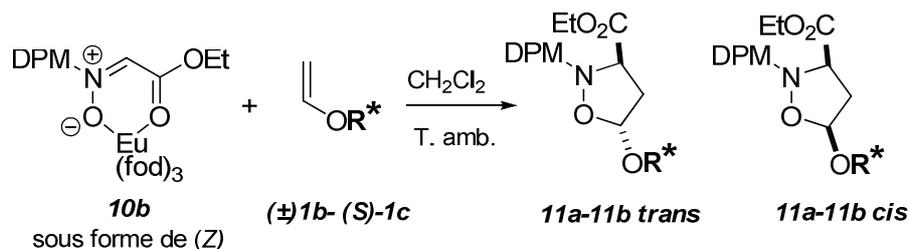
Schéma 2-50 : *Synthèse des aldonitrones (10a-10b)*

La synthèse de *N*-diphényl méthyle aldonitrone **10b** est plus lente (16 h) que la synthèse de son homologue *N*-benzyle **10a** (3h), ce qui est probablement dû à l'encombrement du groupement diphényl méthyle.

Tamura et coll.¹²⁰ ont montré que l'utilisation d'Eu(fod)₃ permettait d'améliorer la diastéréosélectivité *trans* entre les α-carboxy-aldonitrones et les éthers vinyliques achiraux. Cette haute sélectivité *trans* résulte de l'approche *endo* de la nitrone *Z* chélatée (l'approche *exo* étant ici gênée par la présence du catalyseur) et devient totale lorsque l'encombrement sur l'azote est important comme dans le cas de la nitrone *N*-benzhydryle. Nous avons appliqué cette stratégie aux éthers vinyliques chiraux ((±)-**1b**-(**S**)-**1c**) (Schéma 2-51).

¹¹⁹ Y. Inouye, S. Watanabe, H. Kakisawa *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1979**, 52, 3763.

¹²⁰ O. Tamura, N. Mita, Y. Imai, T. Nishimura, T. Kiyotani, M. Yamasaki, M. Shiro, N. Morita, I. Okamoto, T. Takeya, H. Ishibashid, M. Sakamoto *Tetrahedron* **2006**, 62, 12227.



Entrée	<i>I</i>	<i>II</i>	T (j)	Rdt (%)	<i>trans</i> : <i>cis</i>	<i>transI</i> : <i>transII</i>
1	(±)-1b	11a	3	70	80 :20	72 :28
2	(S)-1c	11b	7	51	82 :18	77 :23

Schéma 2-51 : *CD-1,3* d'aldonitrone **10b** avec des éthers vinyliques chiraux **(±)-1b** et **(S)-1c** en présence d'*Eu(fod)*₃.

La cycloaddition dipolaire par l'*Eu(fod)*₃ entre l'aldonitrone **10a** et les éthers vinyliques chiraux **(±)-1b-(S)-1c** ne donne pas lieu à la totale diastéréosélectivité *trans* décrite par Tamura avec les éthers vinyliques simples. Cela peut s'expliquer par l'existence d'interaction stérique entre le groupement *N*-benzhydryle de l'aldonitrone et la copule de l'éther vinylique chiral. Ces interactions pourraient défavoriser l'approche *endo* de l'aldonitrone chélaté par l'éther vinylique.

La configuration relative des adduits majoritaires **11a** et **11b** a été déterminée sans ambiguïté par les expériences de RMN Noesy comme indiqué dans le (Schéma 2-52).

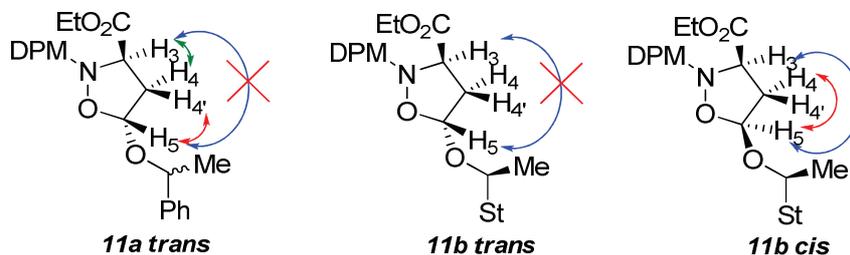
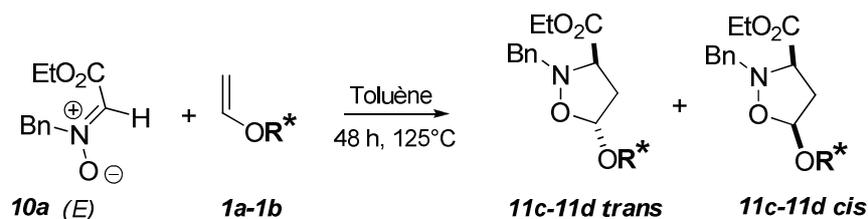


Schéma 2-52 : *Stéréochimie des adduits issus de l'aldonitrone 10b*

Dans le cas de l'adduit majoritaire **11a**, les deux protons H₄ et H_{4'} présentent une différence significative de leur déplacement chimique (3,27 et 2,94 ppm). La RMN Noesy montre une tache de corrélation entre H₄ et H₃ et l'absence de tache de corrélation entre H₄ et H₅. Par ailleurs, on observe une tache de corrélation entre H_{4'} et H₅ et l'absence de corrélation avec H_{4'} et H₃. L'absence de tache de corrélation entre H₅ et H₃ confirme la relation *trans* entre le groupement ester et le groupement alkoxy. Dans le cas de l'adduit **11b**, la différence de déplacement chimique entre H₄ et H_{4'} est négligeable, ce qui ne permet pas d'interpréter les corrélations Noesy avec les protons H₃ et H₅. Néanmoins, l'absence de tache de corrélation entre H₅ et H₃ nous permet d'affirmer que la configuration de cet adduit majoritaire est *trans*. Ceci est confirmé par le spectre Noesy de l'adduit minoritaire **11b** dans lequel H₅ et H₃ présentent une tache de corrélation entre eux.

Enfin, les tests de *CD-1,3* entre les éthers vinyliques chiraux (**1a-1b**) et l'aldonitrone **10a** ont conduit en conditions thermiques à un résultat surprenant (Schéma 2-53) : une sélectivité *trans* très élevée est observée, fait difficilement explicable si l'on considère l'isomérisation **10Z** / **10E**.

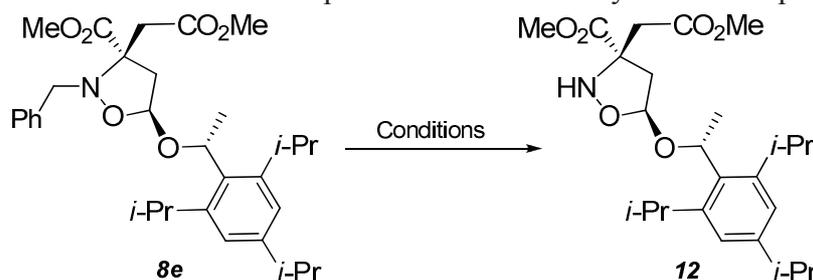


Entrée	<i>I</i>	<i>II</i>	Rdt (%)	<i>trans</i> : <i>cis</i>	<i>transI</i> : <i>transII</i>
1	1a	11c	86	>98 : 2	54 : 46
2	(±)-1b	11d	39	96 : 4	60 : 40

Schéma 2-53 : *CD-1,3* de l'aldonitronne **10a** avec les éthers vinyliques chiraux **1a** et **1b**

4.7. N-Déprotection des isoxazolidines

Afin de valoriser les adduits issus des nitrones aspartiques (**7a-7b**) et l'éther vinylique de stérique (**R**)-**1c**, dans un premier temps, nous avons envisagé la déprotection par réduction chimiosélective⁸⁰ de **8e** en présence de palladium activé par charbon et d'acide formique (**Tableau 2-6**). A priori, ces conditions de *N*-débenzylation peuvent conduire à deux réactions concurrentes, à savoir la coupure de la liaison N-O et l'hydrogénolyse de la liaison C-O du stérique. Mais on assiste dans ce cas uniquement à la *N*-débenzylation de la position azotée.



Entrée	Conditions ^a	Résultats	Rdt (%) en 12
1	Pd/C 10%, 73 éq HCO ₂ H, MeOH, 20 °C, 16 h	Hydrolyse de stérique environ 20%	66 ^a (87 : 13) 42 ^b (100:0)
2	Pd/C 10%, 73 éq HCO ₂ H, MeOH, 0° C, 18 h	Hydrolyse de stérique environ 50%	(0)
3	Pd/C 10%, 2,5 éq HCO ₂ H, MeOH, T.A, 16 h	Produit de départ	0
4	Pd/C 10%, 5 éq HCO ₂ H, MeOH, T.A, 16 h	Produit de départ	0
5	Pd/C 10%, 35 éq HCO ₂ H, MeOH, T.A, 48 h	Hydrolyse de stérique environ 40%	(48%) ^c
6	Pd/C 10%, 50 éq HCO ₂ H, MeOH, T.A, 60 h	Hydrolyse de stérique environ 47 %	(36%) ^c

^a Rendement en produit chromatographié. ^b : Rendement global après recristallisation du produit chromatographié.

^c Conversion de l'adduit N-H mesuré sur le spectre RMN ¹H du produit brut.

Tableau 2-6 : *Conditions pour la N-déprotection par hydrogénolyse sélective*

L'adduit **8e** conduit au produit attendu **12** avec un rendement en produit chromatographié de 66% sous la forme de 2 isomères dans un rapport (87 : 13) (**entrée 1**). Ce composé est un

solide blanc à partir duquel une recristallisation dans un mélange pentane : acétate d'éthyle permet d'obtenir le diastéréomère majoritaire pur sous une forme cristalline (F = 181,5-182,5 °C) avec un rendement global de 42%.

Ce rendement est limité par l'hydrolyse partielle du résidu stéricol en milieu acide. Nous avons donc cherché à modifier ces conditions acides dont le but d'améliorer ce rendement.

L'abaissement de la température du milieu d'hydrogénolyse conduit à une hydrolyse plus importante du stéricol, d'environ 50% (**entrée 2**). La diminution du nombre d'équivalent d'acide formique aboutit à la récupération du produit de départ (**entrées 3-4**). L'utilisation de 35 éq d'acide formique pendant 48 h conduit à l'adduit attendu **12** avec une conversion de 48% et 40% de stéricol hydrolysé (**entrée 5**). Cela montre que la débenzylation de l'adduit **12** et l'hydrolyse de stéricol se font simultanément. Enfin, la prolongation du temps de contact à 60 h (**entrée 6**) augmente encore la proportion d'hydrolyse de stéricol et diminue la conversion de l'adduit à 38%, ce qui pourrait indiquer une hydrolyse partielle de **12**.

D'autres essais de déprotection par des méthodes acylantes¹²¹ et oxydatives^{122,123} ont également été réalisés pour obtenir l'adduit NH **12** avec de meilleurs rendements. Mais, aucun essai n'a conduit à l'adduit déprotégé (**Tableau 2-7**)¹²⁴. L'utilisation de trichloroborane (BCl₃)¹²⁵ dans de dichlorométhane à 0 °C a conduit à une dégradation complète de l'adduit (**entrée 2**). Dans les autres cas, on observe le produit de départ inchangé.

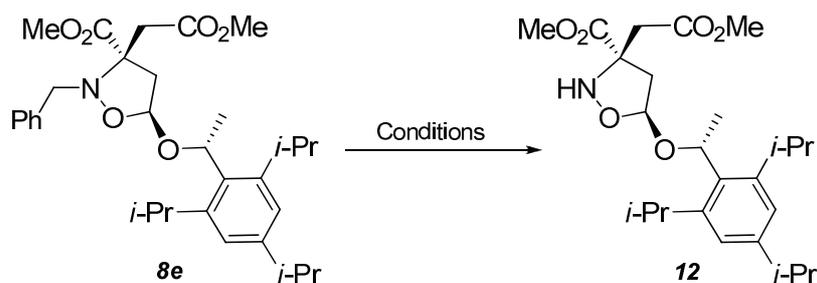
¹²¹ B. V. Yang, D. O'Rourke, J. Li *Synlett* **1986**, 27, 3979.

¹²² (a) P. F. Schuda, M. B. Cichowicz, M. R. Heiman *Tetrahedron Lett.* **1983**, 24, 3829; (b) P. F. Schuda, M. R. Heimann. *Tetrahedron Lett.* **1983**, 24, 4267.

¹²³ T. Hashimoto, M. Omote, T. Kano, K. Maruoka *Org. Lett.* **2007**, 23, 4805.

¹²⁴ Arel Djeumo Tamamba, rapport de stage de M1, Université du Maine. Le Mans, **2012**.

¹²⁵ V. Liautard, A. E. Christina, V. Desvergues, O. R. Martin *J. Org. Chem.* **2006**, 71, 7337.

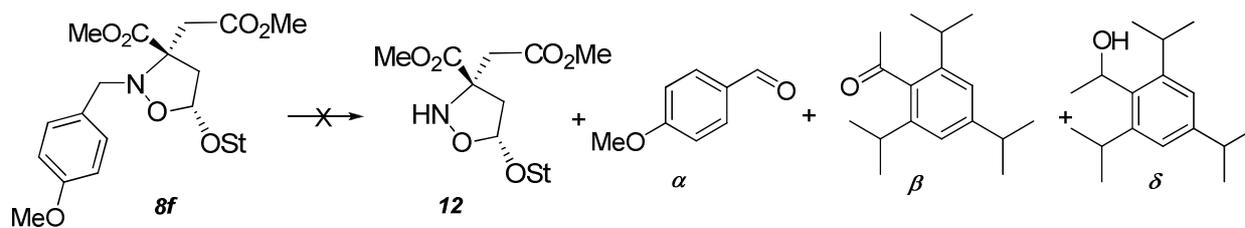


Entrée	Conditions	Résultats
Méthodes acylantes		
1	Chloroformate de 1-chloroéthyle (C ₃ H ₄ Cl ₂ O ₂), CH ₂ Cl ₂ , 0°C, 20°C puis T. amb. à 18h	Produit de départ
2	BCl ₃ , CH ₂ Cl ₂ , 0°C, 18 h	Dégradation de l'adduit
Méthodes oxydatives		
3	RuO ₂ .3H ₂ O (cat.), NaIO ₄ (4éq), CH ₂ Cl ₂ , CH ₃ CN, H ₂ O (2:2:3)	Produit de départ
4	NBS (1,1éq), CH ₂ Cl ₂ , H ₂ O (10:1) T. amb. 24h	Produit de départ

Tableau 2-7 : *Différentes conditions acides de déprotection par l'acide formique*

Compte tenu des difficultés pour obtenir des hauts rendements de *N*-déprotection avec les adduits **8e**, nous avons envisagé la mise en jeu d'un adduit présentant une position azotée déprotégeable de façon oxydative dans des conditions non acides (**Schéma 2-54**). C'est pour cette raison que nous avons préparé l'adduit **8e** possédant un groupe para-méthoxy sur le groupement protecteur de l'azote.

Différentes conditions oxydantes classiquement utilisées pour déprotéger les groupements *p*-méthoxybenzyle ont été testées : DDQ, CAN, NBS. Ces conditions oxydent la molécule mais malheureusement conduisent à la dégradation de produit de départ.



Entrée	Conditions	Produits observés
1	DDQ ¹²⁶ (1,5 éq), CH ₂ Cl ₂ , H ₂ O, 3h	α
2	CAN ¹²⁷ (1,8 éq), CH ₃ CN, H ₂ O, 3h	β+δ
3	NBS ¹²⁸ (1 éq), CH ₂ Cl ₂ , H ₂ O, 24h	β+δ

Schéma 2-54 : *Essais oxydatifs pour déprotéger l'adduit 8f*

Au bilan, les meilleures conditions pour la *N*-débenzylation de l'adduit **8e** restent les conditions initialement mises au point dans l'équipe en série racémique, c'est à dire utilisant du palladium activé sur charbon (10%) en présence d'un large excès d'acide formique dans le méthanol à température ambiante pendant 16 heures. Ce protocole nous a permis dans un ultime essai sans purification chromatographique d'obtenir un rendement de 50% en diastéréoisomère pur **12** après recristallisation directe du produit brut dans le pentane/acétate d'éthyle (**Schéma 2-55**).

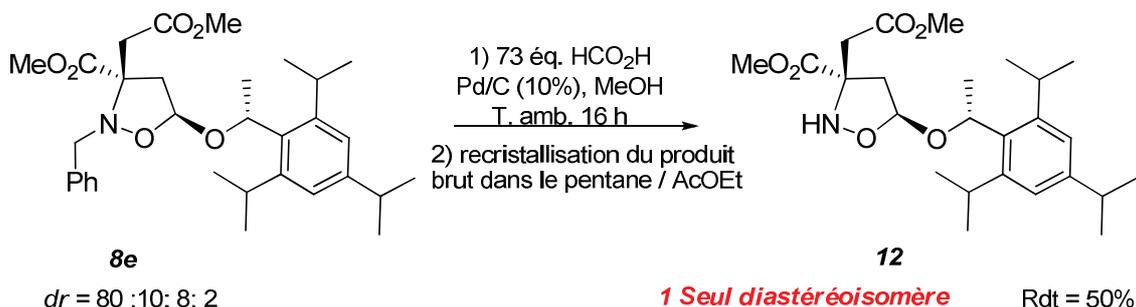


Schéma 2-55 : *Conditions optimales pour la N-déprotection de l'isoxazolidine 8e*

Ce protocole a été repris pour *N*-déprotéger l'adduit benzhydrique *ent* **8c** (**Schéma 2-56**). Le spectre RMN ¹H du produit brut montre une hydrolyse du stéricol d'environ 35%, sensiblement supérieure à celle observée à partir de **8e** dans les mêmes conditions. Cette méthode permet néanmoins de conduire à l'adduit attendu **12** avec un rendement de 62% après purification par chromatographie sur gel de silice sous la forme d'un mélange diastéréoisomérique (85:15). Lors de cette chromatographie, l'adduit minoritaire est élué le premier. La recristallisation de ce composé solide dans un mélange cyclohexane /acétate d'éthyle conduit à un mélange (98 : 2) des 2 isomères avec un rendement global de 45%.

¹²⁶ (a) F. M. Cordero, F. Pisaneschi, M. Gensini, A. Goti, A. Brandi *Eur. J. Org. Chem.* **2002**, 1941; (b) P. Li, H. Gi, L. Sun, K. Zhao *Eur. J. Org. Chem.* **1998**, 366.

¹²⁷ (a) S. D. Bull, S. G. Davies, G. Fenton, A. W. Mulvaney, R. S. Prasada, A. D. Smith *Chem. Commun.* **2000**, 337; (b) A. Zanobini, A. Brandi, A. de Meijere *Eur. J. Org. Chem.* **2006**, 1251.

¹²⁸ T. Hashimoto, M. Omote, T. Kano, K. Maruoka *Org. Lett.* **2007**, 23, 4805.

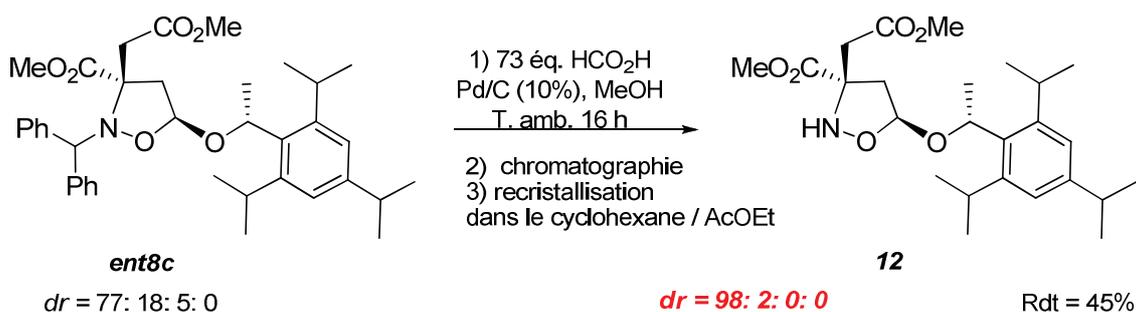


Schéma 2-56 : N-Déprotection de l'adduit ent 8c

4.8. Cristallographie des rayons X et configuration absolue de l'isoxazolidine 12

La recristallisation de l'adduit N-H **12** dans le pentane /acétate d'éthyle (2/1) conduit à un seul diastéréoisomère sous une forme énantiopure (+)-**12**. L'analyse HPLC chirale montre que ce diastéréoisomère a une pureté énantiomérique > 98%. À partir de ce composé obtenu sous la forme de cristaux blancs (Tf : 182 °C), une étude cristallographique par diffraction des RX a permis d'obtenir sa structure (Schéma 2-57).

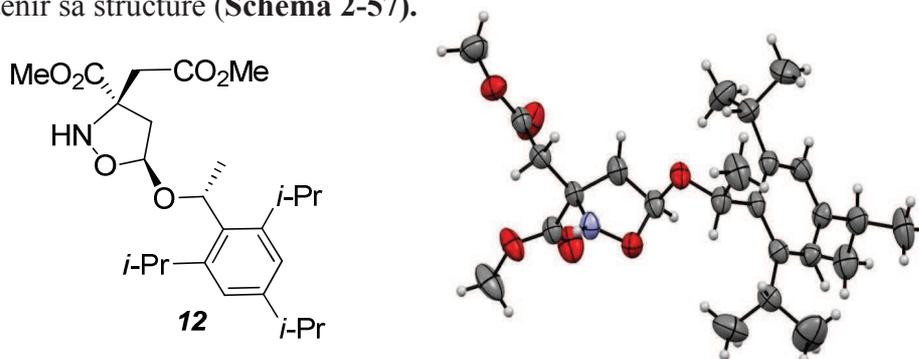


Schéma 2-57 : Structure cristallographique de l'adduit N-H 12

D'après cette structure cristallographique, on peut déterminer la stéréochimie absolue de la molécule **12**. En effet, nous connaissons la configuration absolue du stérical qui a été utilisé pour former l'éther vinylique: il s'agit du *R*-stérical. La structure cristallographique nous donne la stéréochimie relative par rapport à ce stéréocentre et par suite la configuration absolue de l'adduit (*3R*, *5S*, *3R*). Celle-ci désigne l'approche faciale pour obtenir l'adduit **8**.

4.9. Modélisation moléculaire des approches

On sait que la nitronne réagit en cycloaddition sous la forme *E* puisque qu'elle est la plus stable, la formation majoritaire de diastéréoisomère *trans* devrait être issue d'une approche *exo*. À partir de la structure cristallographique (Schéma 2-57) on remarque que l'attaque de l'éther vinylique de stérical se produit au dessous de la nitronne (approche en face *Si*) (Schéma 2-58). Ceci a permis à notre équipe d'établir pour la première fois l'orientation faciale dans une cycloaddition asymétrique mettant en jeu une nitronne aspartique.

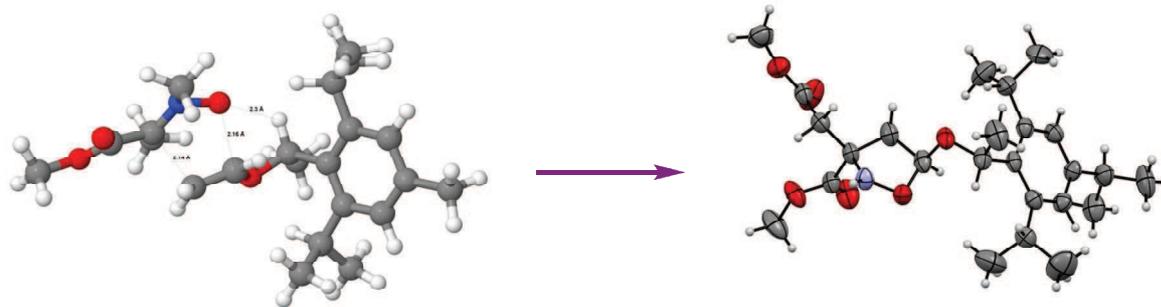


Schéma 2-58 : *Formation de l'adduit (+)-5 à partir de l'approche exo par la face Si*

Des calculs réalisés par Arnaud Martel, dans notre laboratoire, ont montré que l'approche *exo* par la face *Si* de la nitrone est l'approche favorisée, pour laquelle les interactions stériques entre la nitrone et le groupement triisopropylphényl du dipolarophile sont limitées. En revanche, cette approche est contrôlée par une liaison H faible entre l'oxygène de la nitrone et le H benzylique du stéricol (S). Cette interaction hydrogène va fixer l'orientation favorable de la copule chirale (**Schéma 2-59**).

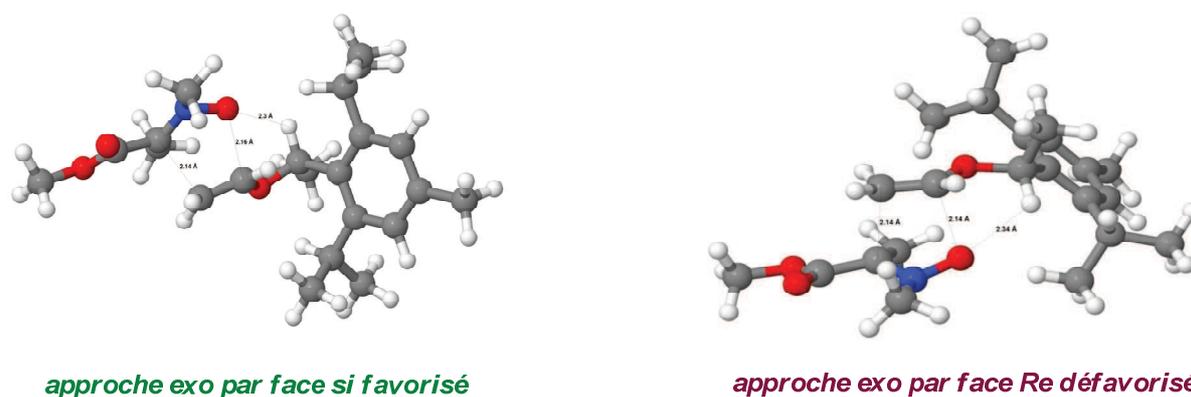


Schéma 2-59 : *Contrôle de la sélectivité faciale*

Les calculs des états de transition pour cette cycloaddition ont été réalisés au niveau MO6-2X/6-311+G (d,p) avec une simulation du solvant (toluène) par un modèle IEFPCM. L'écart d'énergie observé entre les 2 états de transition de 7,5 kJ/mol confirme la sélectivité observée expérimentalement (**Schéma 2-60**).

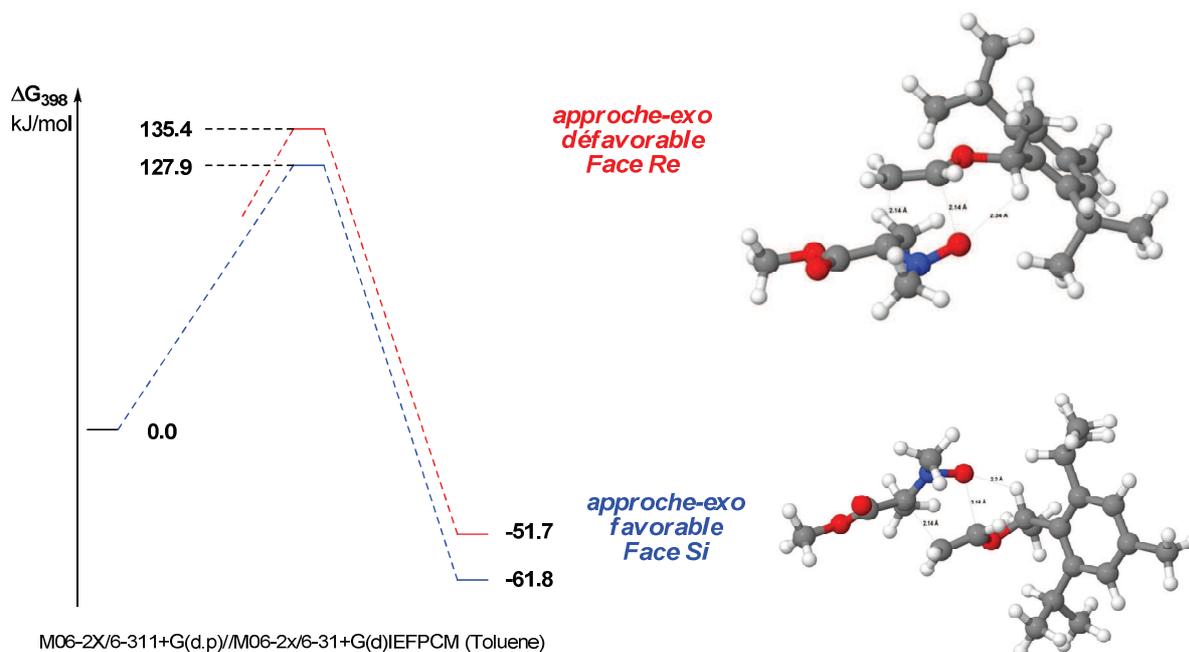


Schéma 2-60 : Calcul des états des transitions

5. CONCLUSION

Dans ce chapitre, nous avons réalisé une étude de la cycloaddition 1,3 dipolaire diastéréosélective entre des cétonitrones aspartiques vis-à-vis différents dipolarophiles chiraux. La CD-1,3 de la cétonitronne aspartique avec l'éther vinylique du (*R*) ou (*S*) Stéricol conduit à de hautes sélectivités *trans* et faciale (90 :10) et un rendement quantitatif (>95%) (Schéma 2-61). Les dipolarophiles chiraux utilisés sont obtenus facilement par une réaction de *trans*-vinylation directe.

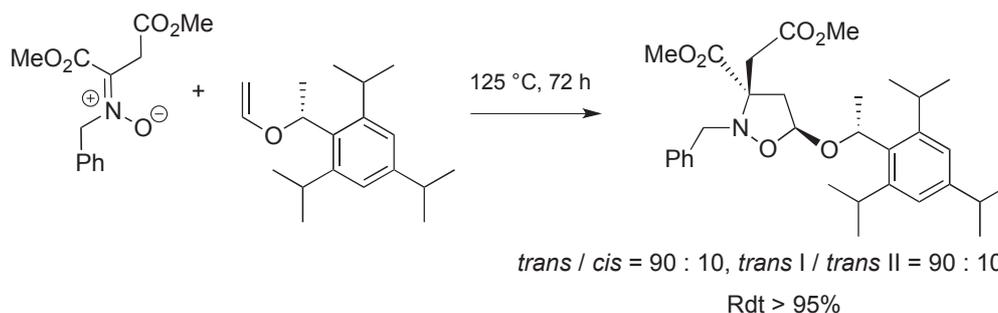


Schéma 2-61 : CD-1,3 entre une cétonitronne aspartique et l'éther vinylique du stéricol

Différents essais de *N*-déprotection ont été testés pour débenzyler la position azotée. Nous avons montré que la méthode d'hydrogénolyse utilisée précédemment par notre équipe est la plus efficace pour accéder à l'isoxazolidine **12**, avec des rendements moyens dans les deux séries *N*-benzyle et *N*-benzyhydryle (Schéma 2-62). La recrystallisation du produit brut permet d'isoler le diastéréoisomère majoritaire cristallin **12**, de configuration absolue établie, sous une forme énantiopure.

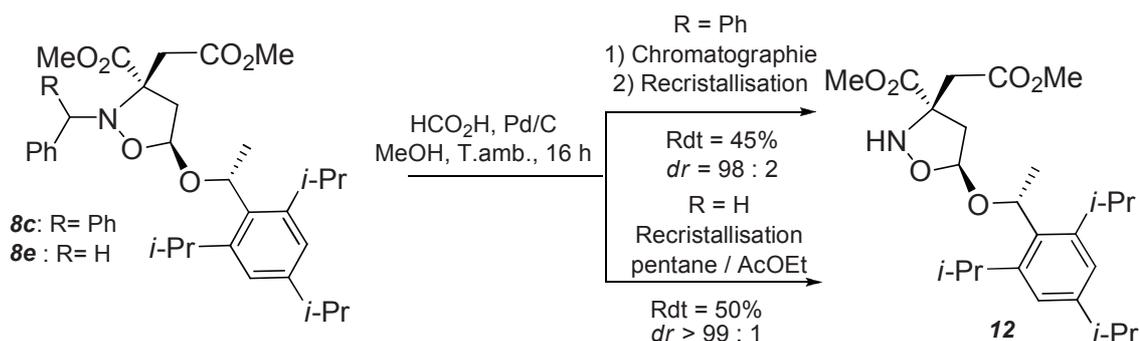


Schéma 2-62 : Déprotection chimiosélective pour obtenir l'adduit débenzylé 12

La synthèse de dérivés d'acides aminés di-substitués à partir de cet adduit diastéréo- et énantiopur **12** ainsi que d'analogues feront l'objet du troisième chapitre.

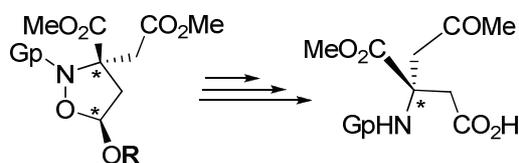


Schéma 2-63 : Vers la synthèse d'acides aminés α,α disubstitués

Avant de clore ce chapitre, il est important de mentionner que des travaux parallèles à ceux présentés ici, menés à Grenoble par X. Zhang et utilisant des cétonitrones aspartiques chirales ont également conduit à des résultats très positifs (**Schéma 2-64**). En particulier, la cycloaddition thermique entre la nitronne tert-butyl aspartique porteuse d'une copule dérivée du D-mannose et l'éthyl vinyl éther conduit quantitativement aux adduits avec de hautes diastéréosélectivités *trans* et faciales et l'isomère *trans* majoritaire est obtenu pur après recristallisation dans l'éthanol avec un rendement de 73%.¹²⁹

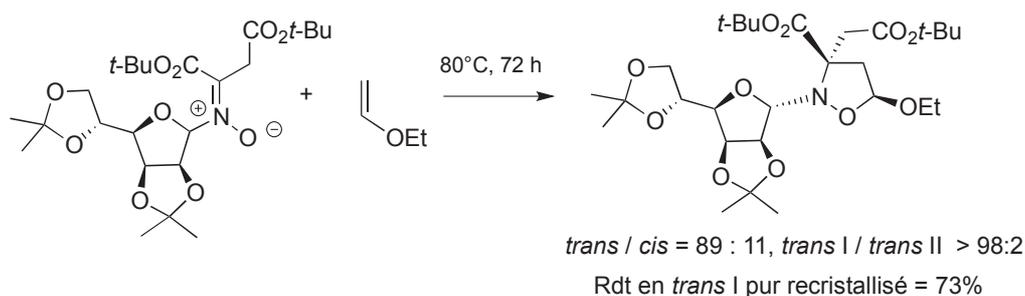


Schéma 2-64 : Approche complémentaire aux précurseurs d'AAD énantiopurs par CD-1,3 de cétonitrones aspartiques chirales

¹²⁹ X. Zhang, P. Cividino, J.F.Poisson, P. S.Kraievskyi, M. Y. Laurent, A. Martel, G. Dujardin, S. Py *Org. Lett* **2014**, *16*, 1936.

CHAPITRE III : ACCES AUX DERIVES ACIDES AMINES α , α' -DISUBSTITUES DE TYPE SUPER ASPARTIQUE

1. ISOXAZOLIDINES QUATERNAIRES : UNE NOUVELLE VOIE D'ACCES AUX ACIDES AMINES α -DISUBSTITUES

L'isoxazolidine est un composé cyclique saturé à cinq chaînons dont l'atome d'azote et l'atome d'oxygène sont adjacents. Ce type de structure se retrouve dans des molécules possédant une activité antimicrobienne^{130,131}, une activité antivirale⁴ ou utilisées comme analogues de nucléosides¹³². Ce motif est également considéré comme un précurseur précieux pour la synthèse de produits naturels ou de biomolécules via la rupture de la liaison N-O¹³³. Ce composé hétérocyclique est obtenu à partir de la cycloaddition dipolaire-1,3 de nitrones vis-à-vis de dipolarophiles enrichis ou appauvris en électrons. Dans le cas où une cétonitrone fonctionnelle est utilisée vis-à-vis d'un éther vinylique, des isoxazolidines fonctionnelles sont obtenues présentant deux centres stéréogènes dont un quaternaire (**Schéma 3-1**).

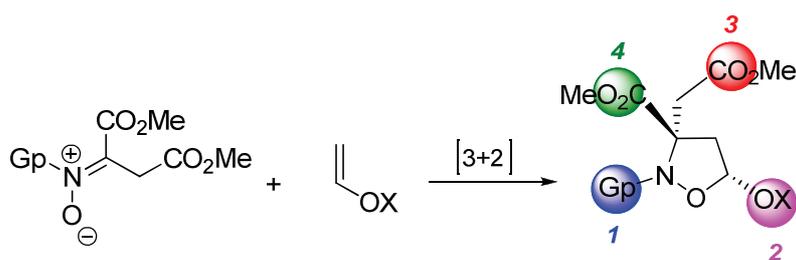


Schéma 3- 1 : *Synthèse des isoxazolidines fonctionnelles*

La présence de quatre groupes fonctionnels sur cette isoxazolidine complique les modifications chimiques qui seront effectuées sur cette molécule pour transformer cet adduit en acide aminé comportant deux chaînes aspartiques distinctes. En fait, ces transformations ne sont pas aisées et posent plusieurs questions :

- Comment réaliser sélectivement la coupure de la liaison N-O ?
- Comment déprotéger sélectivement l'azote (position 1) ?
- Comment enlever chimiosélectivement la copule chirale (position 2) ?
- Comment différencier les deux chaînes fonctionnelles (position 3 et 4) ?

Si des solutions satisfaisantes ont été apportées au second point dans la fin du précédent chapitre, le premier point (coupure de la liaison N-O) est à résoudre en premier lieu et fait l'objet de l'examen bibliographique qui va suivre.

¹³⁰ M. Sadashiva, H. Mallesha, N. Hitesh, K. Rangappa *Bioorg. Med. Chem.* **2004**, *12*, 6389.

¹³¹ K. R. Kumar, R. Mallesha, H. Basappa, K. S. Rangappa *Eur. J. Med. Chem.* **2003**, *38*, 613.

¹³² U. Chiacchio, F. Genovese, D. Iannazzo, A. Piperno, P. Quadrelli, C. Antonino, R. Romeo, V. Valveri, A. Mastino *Bioorg. Med. Chem.* **2004**, *12*, 3903.

¹³³ (a) K. B. G. Torssell *Nitrile Oxides, Nitrones and Nitrile Oxides in Organic Synthesis*, VCH, New York, **1988**, p 14; (b) A. Padwa, W. H. Pearson *Synthetic Applications of 1,3-Dipolar Cycloaddition Chemistry Toward Heterocycles and Natural Products*, John Wiley & Sons, Inc., New York, **2002**, 1 et 361.

2. ETUDE BIBLIOGRAPHIQUE SUR L'OUVERTURE DES ISOXAZOLIDINES PAR RUPTURE DE LA LIAISON N-O

Dans la littérature, trois voies principales ont été utilisées pour la rupture de la liaison N-O d'isoxazolidines : des méthodes oxydantes, des méthodes dismutatives et enfin des méthodes réductrices.

2.1. Voie oxydante

Les données de la littérature relatives aux voies oxydantes d'ouverture des isoxazolidines sont limitées à l'utilisation de l'acide méta-chloroperbenzoïque pour conduire à des nitrones cycliques^{134,135}, utilisées comme précurseurs pour synthétiser des alcaloïdes¹³⁶ comme la scopolamine et la pseudotropine, la *dl*-cocaïne¹³⁷, la crambescidine 359¹³⁸, la batzelladine F¹³⁹, l'anatoxine¹⁴⁰ et des dérivés de l'acide pinnaïque¹⁴¹.

Ali et al.¹⁴² ont expliqué le mécanisme d'oxydation pour couper la liaison N-O par l'acide méta-chloroperbenzoïque afin d'accéder aux nitrones correspondantes (**Schéma 3-2**). L'addition de l'acide méta-chloroperbenzoïque (*m*-CPBA) sur l'isoxazolidine **C1** conduit à un intermédiaire non-isolable de type *N*-oxyde **C2**. Ce dernier se transforme en nitroxonium **C3** qui subit une tautomérisation pour conduire aux nitrones **C4** ou **C6** en fonction de la nature du solvant. Dans un solvant aprotique comme dans le dichlorométhane, l'alcoolate de nitroxonium arrache le proton H^c pour former majoritairement la nitrone **C4**.

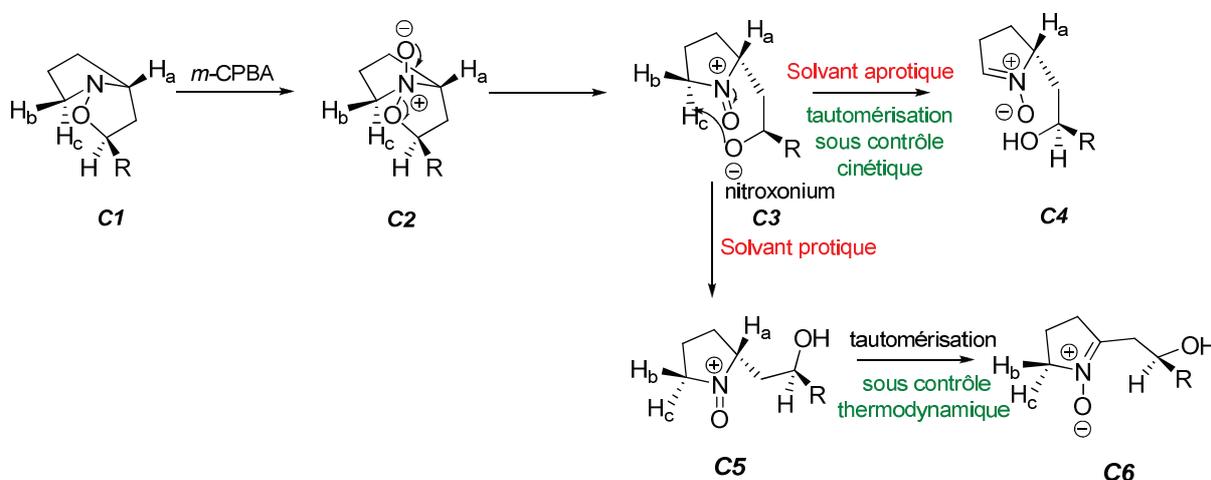


Schéma 3-2 : Mécanisme de rupture de la liaison N-O par *m*-CPBA

L'utilisation d'un solvant protique comme le méthanol conduit à un changement de la régiochimie de la réaction due à la protonation de l'alcoolate pour former un intermédiaire **C5** : ce dernier tautomérise sous contrôle thermodynamique pour conduire à la formation d'un

¹³⁴ J. J. Tufariello, A. S. Milowsky, M. Al-Nuri, S. Goldstein *Tetrahedron Lett.* **1987**, 28, 263.

¹³⁵ A. Dondoni, D. Perrone *Tetrahedron* **2003**, 59, 4261.

¹³⁶ J. J. Tufariello *Acc. Chem. Res.* **1979**, 12, 396.

¹³⁷ J. J. Tufariello, G. B. Mullen, J. J. Tegeler, E. J. Trybulski, S. C. Wong, S. A. Ali *J. Am. Chem. Soc.* **1979**, 101, 2435.

¹³⁸ K. Nagasawa, A. Georgieva, H. Koshino, T. Nakata, T. Kita, Y. Hashimoto *Org. Lett.* **2002**, 4, 177.

¹³⁹ K. Nagasawa, H. Koshino, T. Nakata *Tetrahedron Lett.* **2001**, 42, 4155.

¹⁴⁰ J. J. Tufariello, H. Meckler, K. P. A. Senaratne *Tetrahedron* **1985**, 41, 3447.

¹⁴¹ S. H. Yang, V. Caprio *Synlett* **2007**, 8, 1219.

¹⁴² (a) S. A. Ali, M. I. M. Wazeer *Tetrahedron Lett.* **1992**, 33, 3219; (b) S. A. Ali, M. I. M. Wazeer *Tetrahedron Lett.* **1993**, 34, 137.

mélange **C4** et **C6** dans un rapport 1:1. Ces nitrones sont utilisées comme des précurseurs pour synthétiser des dérivés des pipéridines et des alcaloïdes.

Le groupe de Wazeer¹⁴³ a examiné la rupture de la liaison N-O des différentes isoxazolidines par l'acide méta-chloroperbenzoïque (*m*-CPBA) pour aboutir aux nitrones de type **C8**. Ces dernières sont en équilibre avec les hydroxylamines **C9** et la vitesse d'interconversion est déterminée par le solvant et la nature des substituants R¹ et R². Ces hydroxylamines cycliques peuvent être converties en nitrones de type **C10** par oxydation avec la *p*-benzoquinone.

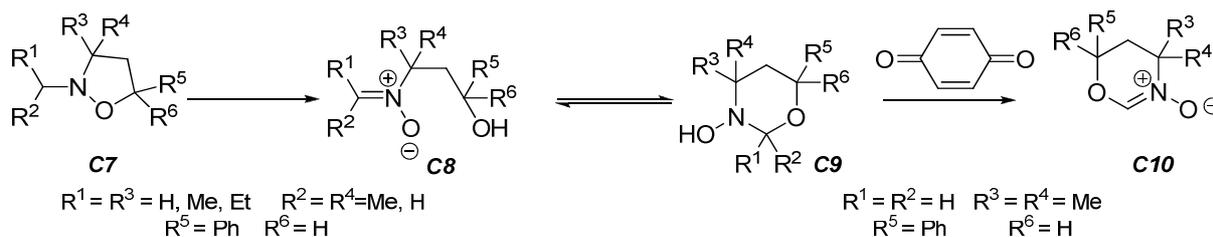


Schéma 3-3 : *Synthèse de nouvelles nitrones par le m-CPBA*

2.2. Voie dismutative

Les premiers travaux réalisés sur ce type de rupture ont été réalisés par Murahashi et al. en 1988¹⁴⁴. Cette équipe a utilisé des agents alkylants comme l'iodure de méthyle, les bromures de benzyle, d'allyle ou de cinnamyle sur les isoxazolidines **C11** pour former intermédiairement le sel d'isoxazolidinium **C12** qui possède une liaison N-O fragilisée. La présence d'une base comme le DABCO dans des conditions thermiques favorise la β -élimination pour conduire aux produits désirés (**Schéma 3-4**).

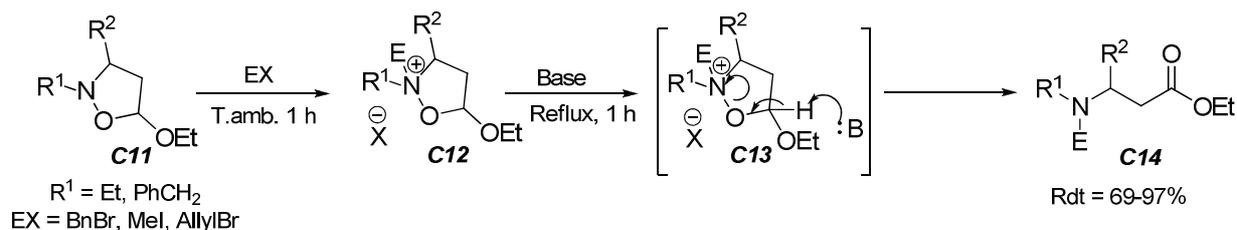


Schéma 3-4 : *Rupture de la liaison N-O par voie dismutative*

En 2010, T. B. Nguyen¹⁴⁵ a examiné la synthèse des aspartimides **C18** à partir de l'isoxazolidine **C15** par une dismutation utilisant le bromure de benzyle comme agent alkylant. Cette réaction passe par l'intermédiaire réactionnel **C16** de faible stabilité thermique qui se transforme spontanément en **C17**. Ce dernier est converti en **C18** avec un excellent rendement en milieu légèrement basique (**Schéma 3-5**).

¹⁴³ S. A. A. Hashmi, S. A. Ali, M. I. M. Wazeer *Tetrahedron* **1998**, *54*, 12959.

¹⁴⁴ S. I. Murahashi, Y. Kodera, T. Hosomi *Tetrahedron Lett.* **1988**, *29*, 5949.

¹⁴⁵ T. B. Nguyen, A. Martel, C. Gaulon, R. Dhal, G. Dujardin *Organic Preparations and Procedures International*. **2010**, *42*, 387.

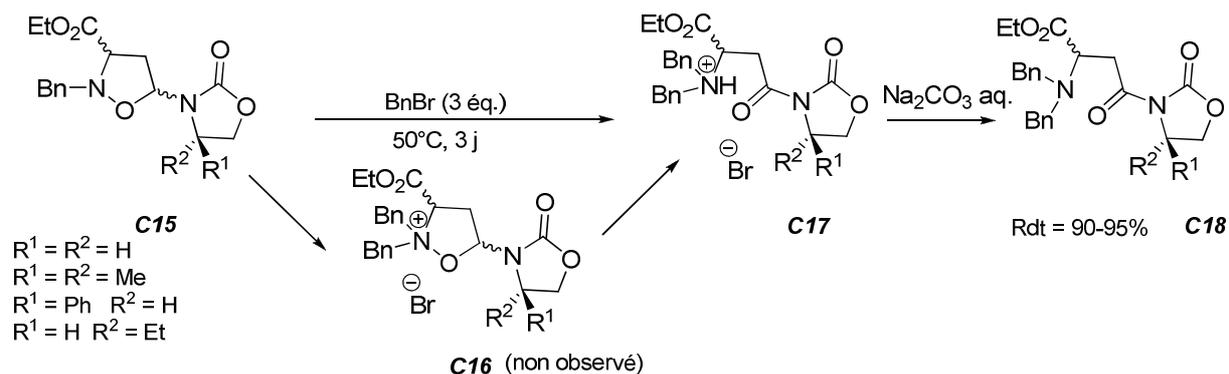


Schéma 3-5 : Synthèse des aspartimides C18 par voie dismutative

2.3. Voie réductrice

Cette voie est basée sur la rupture de la liaison N-O d'isoxazolidines substituées en position 5 à l'aide d'un réducteur métallique comme $Zn/H^{+146,147}$, $TMSCl/KI/H_2O^{148}$, In^{149} , $Mo(CO)_6^{150}$, $Zn/Cu/(OAc)_2/HOAc^{151}$, $CrCl_2^{152}$, $SmI_2^{153,154}$ ou à l'aide de complexes d'hydrure comme $Mo(CO)_6/NaBH_4^{155}$, $LiAlH_4/NiCl_2^{156}$, $NaBH_4/NiCl_2^{157,158}$ ou à l'aide d'un réactif d'hydrogénolyse par $H_2/Pd/C^{159}$, $H_2/Pd(OH)_2^{160,161}$, H_2/Pt^{162} , H_2/Rh^{163} , $H_2/Ni^{164,165}$.

Nous citons dans ce sous-chapitre quelques exemples de systèmes dont le mécanisme de réduction est bien connu.

2.3.1. Iodotriméthylsilane (TMSI)

Boruah et al ont montré que l'iodotriméthylsilane permet la rupture réductrice de la liaison N-O de l'isoxazolidine **C19** pour former le 1,3-amino-alcool **C23**.¹⁴⁸ Cette réduction se déroule à température ambiante et en présence d'eau et permet de générer TMSI *in situ*.

¹⁴⁶ (a) R. Huisgen, R. Grashey, H. Hauck, H. Seidl *Chem. Ber.* **1968**, *101*, 2548; (b) R. Huisgen, R. Grashey, H. Seidl, H. Hauck *Chem. Ber.* **1968**, *101*, 2559; (c) R. Huisgen, H. Hauck, R. Grashey, H. Seidl *Chem. Ber.* **1968**, *101*, 2568; (d) R. Huisgen, H. Hauck, R. Grashey, H. Seidl *Chem. Ber.* **1969**, *102*, 736.

¹⁴⁷ A. E. Walts, W. R. Roush *Tetrahedron* **1985**, *4*, 3463.

¹⁴⁸ M. Boruah, D. Konwar *J. Chem. Res.* **2002**, 601.

¹⁴⁹ S. Cicchi, M. Bonanni, F. Cardona, J. Revuelta, A. Goti *Org. Lett.* **2003**, *5*, 1773.

¹⁵⁰ S. Cicchi, A. Goti, A. Brandi, A. Guarna, F. De Sarlo *Tetrahedron Lett.* **1990**, *31*, 3351.

¹⁵¹ (a) A. Dondoni, D. Perrone *Tetrahedron* **2003**, *59*, 4261; (b) V. Liautard, A. E. Christina, V. Desvergnès, O. R. Martin *J. Org. Chem.* **2006**, *71*, 7337.

¹⁵² M. S. Karatholuvhu, A. Sinclair, A. F. Newton, M. L. Alcaraz, R. A. Stockman, P. L. Fuchs *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 12656.

¹⁵³ B. Westermann, A. Walter, U. Florke, H. J. Altenbach *Org. Lett.* **2001**, *3*, 1375.

¹⁵⁴ J. Revuelta, S. Cicchi, A. Brandi *Tetrahedron Lett.* **2004**, *31*, 3351.

¹⁵⁵ J. Bigeault, L. Giordano, I. de Riggi, Y. Gimbert, G. Buono *Org. Lett.* **2007**, *9*, 3567.

¹⁵⁶ J. J. Tufariello, H. Meckler, K. Pushpananda, A. Senaratne *Tetrahedron* **1985**, *41*, 3447.

¹⁵⁷ (a) S. K. Armstrong, E. W. Collington, J. G. Knight, A. Taylor, S. J. Warren *Chem. Soc. Perkin Trans. 1* **1993**, 1433; (b) A. D. Jones, D. W. Knight, S. R. Thornton *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1* **1999**, 3337;

¹⁵⁸ L. C. Baillie, J. R. Bearder, D. A. Whiting *J. Chem. Soc., Chem. Comm.* **1994**, 2487.

¹⁵⁹ C. M. Tice, B. Ganem *J. Org. Chem.* **1983**, *48*, 5048.

¹⁶⁰ P. DeShong, L. M. Leginus *J. Am. Chem. Soc.* **1983**, *105*, 1686.

¹⁶¹ O. Tamura, S. Yoshida, H. Sugita, N. Mita, Y. Uyama, N. Morita, M. Ishiguro, T. Kawasaki, H. Ishibashi, M. Sakamoto *Synlett* **2000**, 1553.

¹⁶² S. Ito, S. Narita, K. Endo *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1973**, *46*, 3717

¹⁶³ (a) A. Vasella *Helv. Chim. Acta.* **1977**, *60*, 1273; (b) A. Vasella, A. Voeffray *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1981**, 97.

¹⁶⁴ V. O. Smirnov, A. S. Sidorenkov, Y. A. Khomutova, S. L. Ioffe, V. A. Tartakovsky *Eur. J. Org. Chem.* **2009**, 3066.

¹⁶⁵ P. Camps, T. Gómez, D. M. Torrero, J. Rull, L. Sánchez, F. Boschi, M. C. Franchini, A. Ricci, T. Calvet, M. F. Bardia, E. D. Clercq, L. Naesens *J. Org. Chem.* **2008**, *73*, 6657.

L'étude mécanistique de cette réaction (**Schéma 3-6**) montre que l'iodotriméthylsilane réagit tout d'abord avec l'atome d'oxygène de l'isoxazolidine **C19** pour former l'oxonium **C20**, ce dernier se transforme rapidement en l'intermédiaire **C21**. La présence de HI (généralisé par *TMSI* et H₂O) avec cet intermédiaire conduit après protonation en amino éther **C22** qui se transforme en 1,3 amino-alcool **C23** après élimination de TMSOH par hydrolyse.

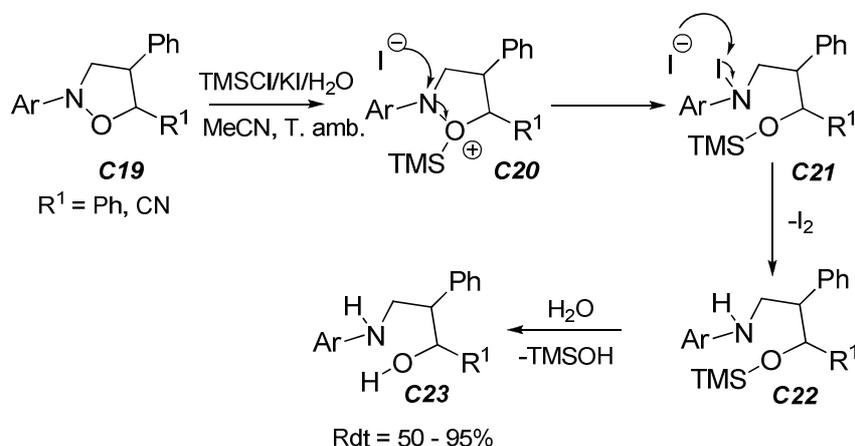


Schéma 3-6 : *Rupture de la liaison N-O par TMSI*

2.3.2. Le molybdène hexacarbonyle (Mo(CO)₆)

En 1990, Cicchi et al.¹⁵⁰ ont utilisé l'hexacarbonyle de molybdène Mo(CO)₆ en présence d'eau pour la rupture de la liaison N-O d'isoxazolidines. Dans leur cas, les conditions réactionnelles utilisées sont simples, douces et sélectives. Les produits obtenus sont hautement fonctionnalisés avec des bons rendements et la configuration des centres stéréogènes est conservée. Dans le cas où le carbone porteur de l'azote est encombré, la réaction ne se déroule pas.

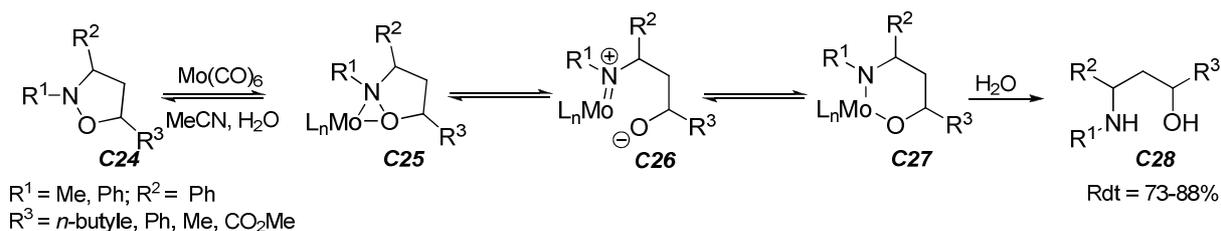


Schéma 3-7 : *Rupture de la liaison N-O par Mo(CO)₆*

Du point de vue mécanistique (**Schéma 3-7**), l'hexacarbonyle de molybdène va complexer l'isoxazolidine **C24** pour former l'intermédiaire **C25**, et ce dernier se transforme facilement en **C26**. L'attaque nucléophile de l'oxygène sur le Mo conduit à l'intermédiaire **C27** qui transforme facilement en **C28**. La présence d'eau est important dans cette réduction parce qu'elle facilite le déplacement de l'équilibre entre **C25** et **C26** d'une part et qu'elle est responsable de la décomposition du complexe **C27** pour conduire à l'aminoalcool d'autres part.

2.3.3. L'iodure de samarium (SmI_2)

En 2004, le groupe de Brandi a démontré que l'iodure de samarium (SmI_2) permet de réduire la liaison N-O de l'isoxazolidine **C29** pour aboutir à un aminoalcool **C32**.¹⁵⁴ L'iodure de samarium est connu comme un donneur monoélectronique puissant, il réagit avec l'isoxazolidine **C29** pour former l'alcoxysamarium **C30** (Schéma 3-8). Le deuxième équivalent de SmI_2 va réduire le radical sur l'azote pour former le complexe chélaté **C31**. Ce dernier est traité par l'ammoniaque pour libérer le 1,3-aminoalcool **C32**.

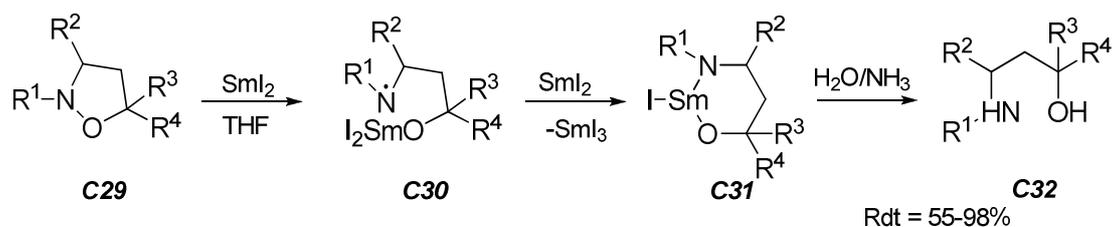


Schéma 3-8 : *Rupture de la liaison N-O par SmI_2*

3. TRAVAUX ANTERIEURS de L'EQUIPE

En 2010, dans notre équipe, T. B. Nguyen⁸⁰ a testé le $\text{Mo}(\text{CO})_6$ pour réduire la liaison N-O des isoxazolidines présentant un centre stéréogène quaternaire **C33**. La réduction conduit à un aminoaldéhyde **C34** avec de bons rendements si le groupe alkyle (R^2) est un éthyle. L'augmentation de l'encombrement de ce groupe par un *tert*-butyle diminue le rendement à 30% (Schéma 3-9).

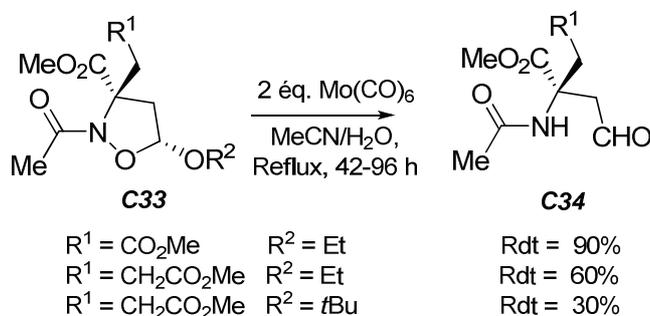


Schéma 3-9 : *Synthèse d'alpha-aminoaldéhyde par $\text{Mo}(\text{CO})_6$*

P. Shpak-Kraievskyi a utilisé le $\text{Mo}(\text{CO})_6$ pour ouvrir l'isoxazolidine couplée avec la *N*-phtaloyl(L)-valine **C35** dans le but d'obtenir l'aldéhyde β^3, β^3 -dipeptidique **C36**.⁹⁴ La réaction conduit au produit attendu avec un rendement de 43% après purification chromatographique sur gel de silice (Schéma 3-10). Cette purification ne permet pas de séparer les diastéréoisomères de l'aldéhyde β^3, β^3 -dipeptidique **C36**.

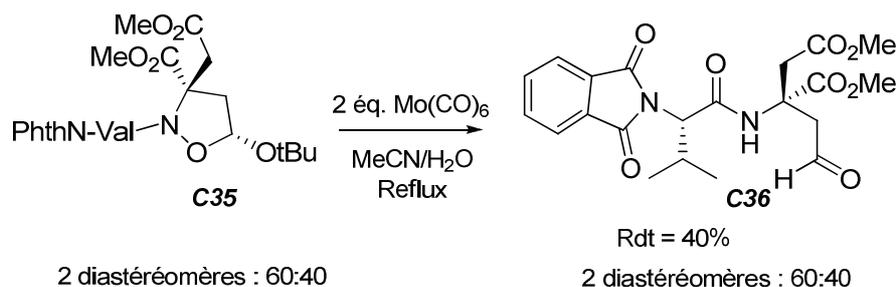


Schéma 3-10 : *Synthèse d'aldéhyde β^3, β^3 -dipeptidique via ouverture par $Mo(CO)_6$*

Notre équipe a également utilisé l'iodure de samarium (SmI_2) pour couper la liaison N-O de l'isoxazolidine **C37**.⁸⁰ Cette réduction conduit rapidement, après 10 minutes de contact à l'aminoaldéhyde **C38** ou à l'ester **C39** avec de bons rendements (**Schéma 3-11**). La nature du produit final dépend de la nature du groupe protecteur de l'azote. En fait, le mécanisme admis pour cette ouverture conduit à la formation de l'aldéhyde **C38**, ce qui est observé avec l'acétamide. Cependant, si le groupe protecteur utilisé est plus électroattracteur comme le (CF_3CO) l'ouverture conduit d'une façon inattendue aux esters **C39**.

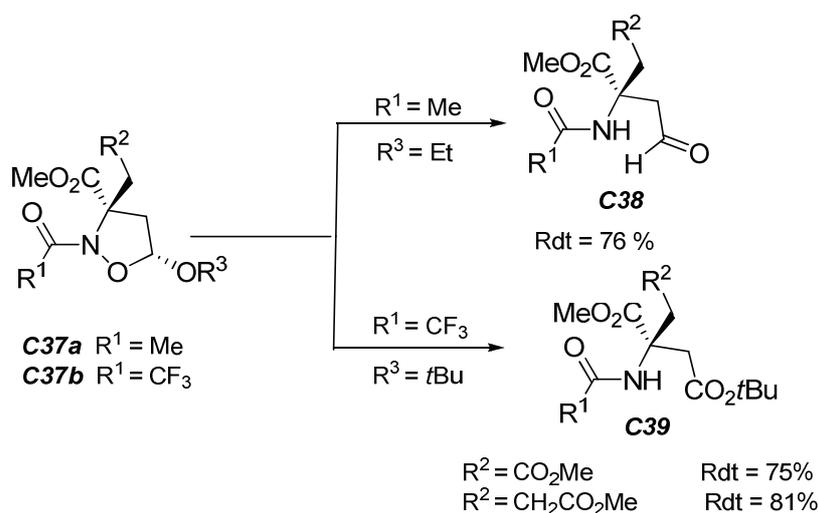


Schéma 3-11 : *Synthèse de l'aminoaldéhyde **C38** et de l'ester **C39** via ouverture par SmI_2*

4. BILAN

Au bilan, nous allons mettre à profit ces différentes méthodes pour les intégrer dans une séquence visant à transformer l'isoxazolidine quaternaire polyfonctionnelle **12** en AAD énantiopur et comportant les étapes suivantes : (i) Protection acylante (ii) Ouverture par rupture de la liaison N-O (iii) relarguage de la copule chirale (**Schéma 3-12**). Cette séquence devrait par ailleurs intégrer la différenciation des 2 fonctions ester de méthyle.

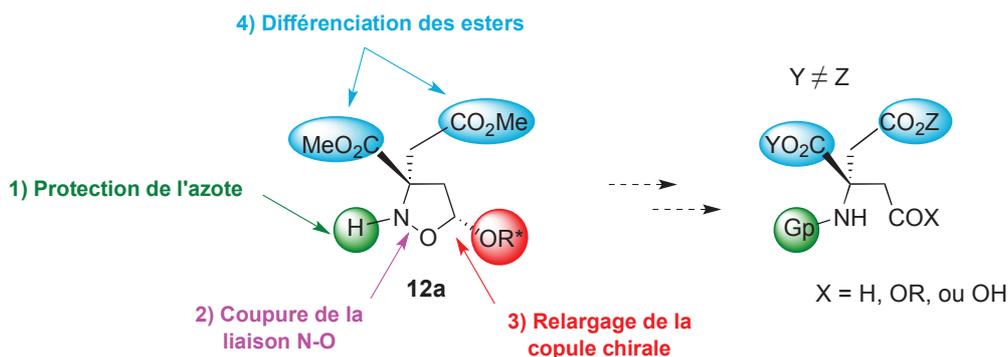


Schéma 3-12 : Accès aux acides aminés α,α' disubstitués

5. NOS TRAVAUX : transformations de l'isoxazolidine 12

5.1. Synthèse d'AAD de type "super-aspartique" par ouverture de la liaison N-O

Partant de l'isoxazolidine **12** chimiosélectivement *N*-déprotégée en présence de palladium activé sur charbon et d'acide formique, nous avons choisi cette isoxazolidine comme substrat modèle qui donnerait des acides aminés super aspartiques α, α' -disubstitués et leurs précurseurs. Avant l'ouverture de ces composés hétérocycliques, nous avons envisagé dans un premier temps la protection de la fonction amine afin d'éliminer les réactions parasites d'une part et d'obtenir des acides aminés directement *N*-protégés d'autre part qui pourraient être facilement déprotégés de manière chimiosélective dans des conditions douces. Trois réactifs d'acylation ont été utilisés pour cela : le dicarbonate de di-*tert*-butyle (Boc_2O), l'anhydride acétique et l'anhydride trifluoroacétique.

Bode et coll.¹⁶⁶ ont ainsi montré que le dicarbonate de di-*tert*-butyle (Boc_2O) peut être utilisé pour protéger la fonction azotée d'une 3-carboéthoxy isoxazolidine **C40**, dans l'acétonitrile en présence de DMAP. Cette méthode a été appliquée avec succès au laboratoire sur le dérivé quaternaire 5-*tert*butoxy **C42** (Schéma 3-13), proche de **12**.

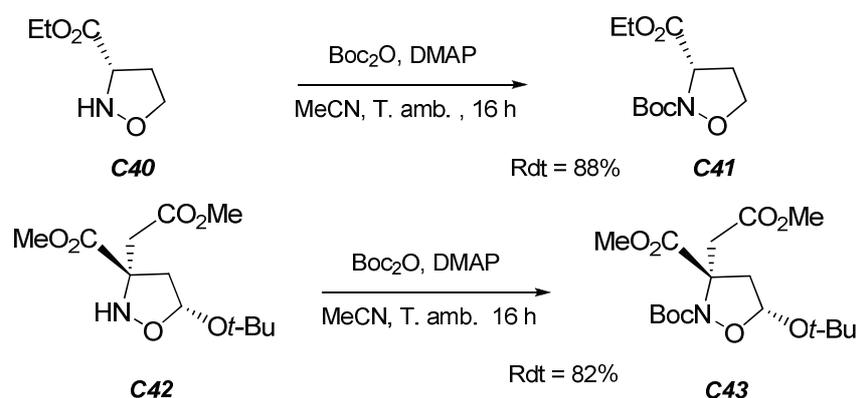


Schéma 3-13 : *N*-Protection d'isoxazolidines par un groupement Boc

Dans notre cas, ce système réactif n'a montré pourtant aucune réactivité et conduit au produit de départ, probablement en raison de l'encombrement stérique de l'isoxazolidine **12**.

¹⁶⁶ V. R. Pattabiraman, A. O. Ogunkoya, J. W. Bode *Angew. Chem. Int. Ed.* **2012**, *51*, 5114.

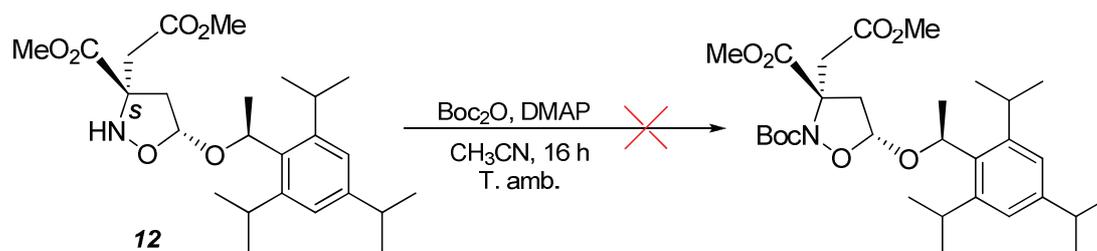


Schéma 3-14 : Essai de protection de l'isoxazolidine 12 par Boc₂O

En revanche, l'acétylation de l'isoxazolidine **12** se déroule sans difficulté, en présence d'anhydride acétique pendant 16 heures à température ambiante. La réaction conduit au produit attendu avec un rendement quantitatif et une haute pureté sans besoin de purification par chromatographie (Schéma 3-15).

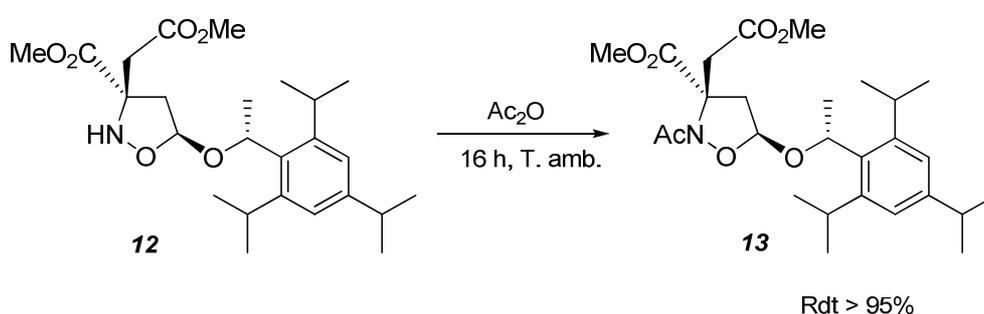
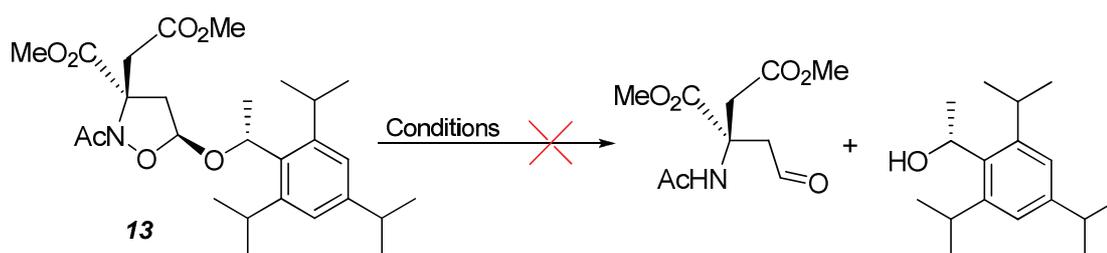


Schéma 3-15 : Acétylation de l'isoxazolidine 12 par l'anhydride acétique

L'utilisation des conditions décrites précédemment par notre équipe⁸⁰ concernant la rupture de la liaison N-O par SmI₂ ou Mo(CO)₆ montre l'inefficacité de ces deux réducteurs pour ouvrir le cycle isoxazolidinique N-acétylé dans le cas de **12**. La réduction par SmI₂ conduit au composé de départ, alors que la réduction par Mo(CO)₆ conduit à la dégradation du produit et à la libération de l'alcool de stéricol avec un rendement de 52%.



Entrée	Conditions	Produit obtenu
1	17 éq SmI ₂ , THF, T. amb., 15min	Composé de départ 13
2	2 éq Mo(CO) ₆ , CH ₃ CN, H ₂ O, 90°C, 48h	Stéricol (52%)

Tableau 3-1 : Tentatives d'ouverture de la liaison N-O de l'isoxazolidine 13

Cette isoxazolidine N-acétylée semble donc particulièrement difficile à ouvrir par réduction. Cela est probablement dû à l'encombrement stérique imposé par la copule chirale. Mais un autre problème vient du fait que cette copule est aussi sensible à l'hydrolyse dans les conditions réductrices requises avec Mo(CO)₆. Nous montrerons plus loin (Schéma 3-25) que la copule peut être éliminée avant ouverture pour contourner cette difficulté.

En ultime alternative, la *N*-protection de l'isoxazolidine **12** a été envisagée par traitement par l'anhydride trifluoroacétique en présence de triéthylamine dans le tétrahydrofurane à température ambiante. Cette réaction a conduit à l'isoxazolidine **14** attendue avec un excellent rendement de 97% et une haute pureté après 16 heures de contact.

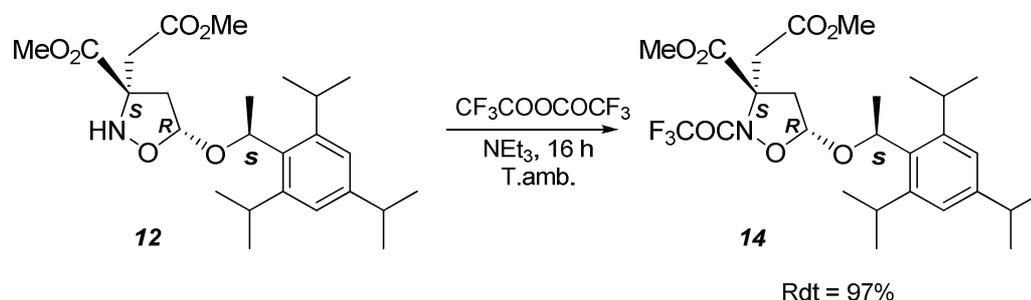


Schéma 3- 16 : *Protection de l'isoxazolidine 12 par l'anhydride trifluoroacétique*

La rupture de la liaison N-O par voie réductrice a été mise en œuvre. La réaction utilisant le Mo(CO)₆ conduit à la dégradation du produit. En revanche, l'utilisation d'un équivalent d'iodure de samarium conduit rapidement après 10 minutes de contact à l'ester **15** avec un rendement de 60% (**Schéma 3-17**). Ce résultat positif peut s'interpréter par le caractère électroattracteur du groupement trifluoroacétyl, qui affaiblit la liaison N-O, ce qui la rendrait plus facilement réductible par SmI₂ par rapport à la liaison N-O liée à un groupement acétyl.

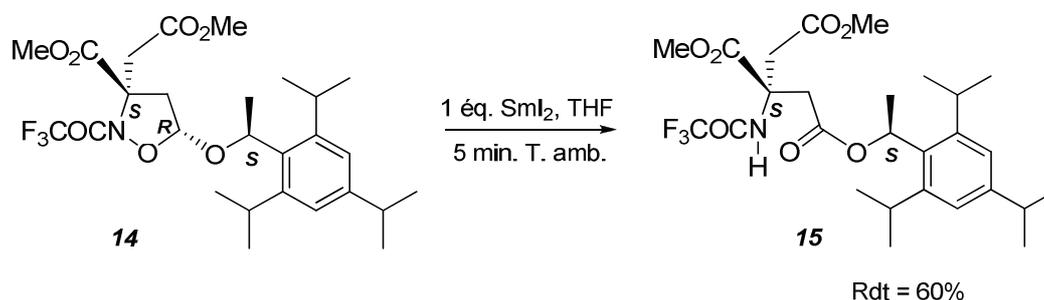


Schéma 3-17 : *Rupture de la liaison N-O de l'isoxazolidine 14 par SmI₂*

Comme précédemment observé sur des isoxazolidines racémiques⁸⁰ (**Schéma3-11**) et confirmés récemment par X. Zhang au cours de sa thèse,^{123,167} l'ouverture de l'isoxazolidine **14** équipée d'un groupement *N*-trifluoroacétyl conduit chimiosélectivement à l'amido ester **15**.

Le mécanisme est différent de l'ouverture réductrice normalement observée avec SmI₂, et qui conduit à la formation d'un amido aldéhyde. Le mécanisme proposé comprendrait la formation d'un trifluoroacétimide de samarium ainsi que la formation d'un radical centré sur l'oxygène. L'ester obtenu résulterait de la β-fragmentation homolytique de ce radical alkoxy, la nature de l'espèce chimique responsable de la capture du radical hydrogène restant non élucidée à ce jour. Ce mécanisme fait donc encore l'objet de différentes questions, mais il est en accord avec la mise en jeu d'un seul équivalent d'iodure de samarium alors que le mécanisme d'ouverture en aldéhyde requiert 2 équivalents. Dans le cas de l'isoxazolidine **12**, il s'agit donc de la seule voie permettant d'accéder au composé ouvert.

¹⁶⁷ Thèse de Xiaofei Zhang, Université du Maine, 2016.

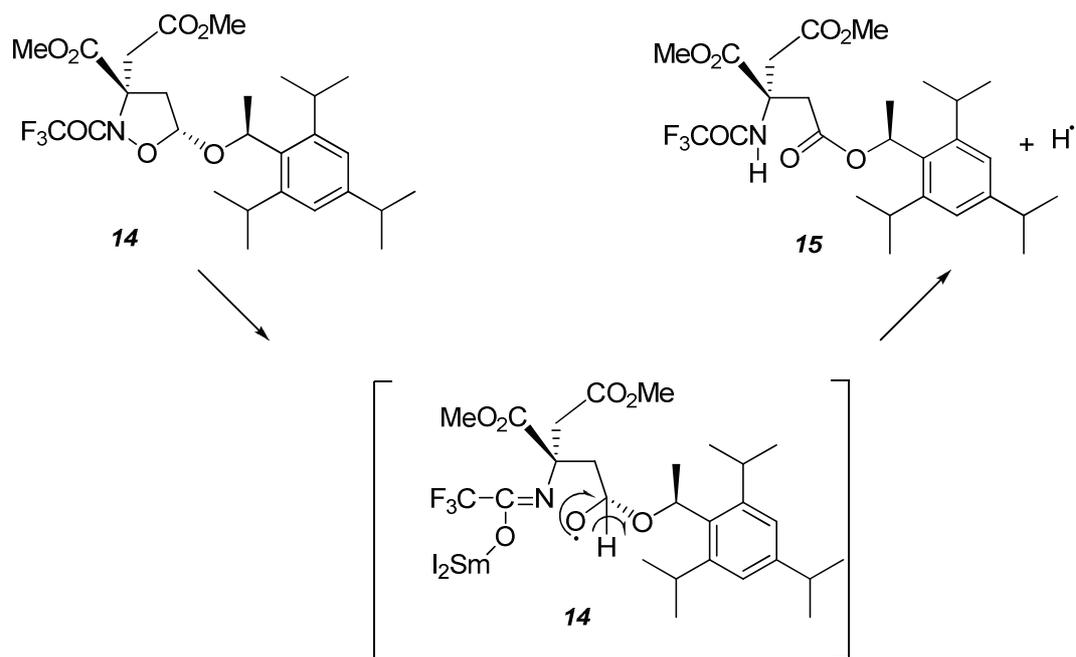


Schéma 3-18 : Mécanisme proposé pour la formation de l'ester 15

Pour obtenir l'acide aminé super aspartique α,α' -disubstitué *N*-protégé **16**, nous avons essayé de convertir l'ester de stérical **15** par hydrogénolyse ou par hydrolyse acide. Nous avons d'abord utilisé le palladium activé sur charbon en présence de dihydrogène : cette méthode conduit au composé de départ après 20 heures de contact. En revanche, l'utilisation de l'acide trifluoroacétique conduit à l'acide attendu **16** avec un haut rendement de 95% après 16 heures de contact. (Schéma 3-19).

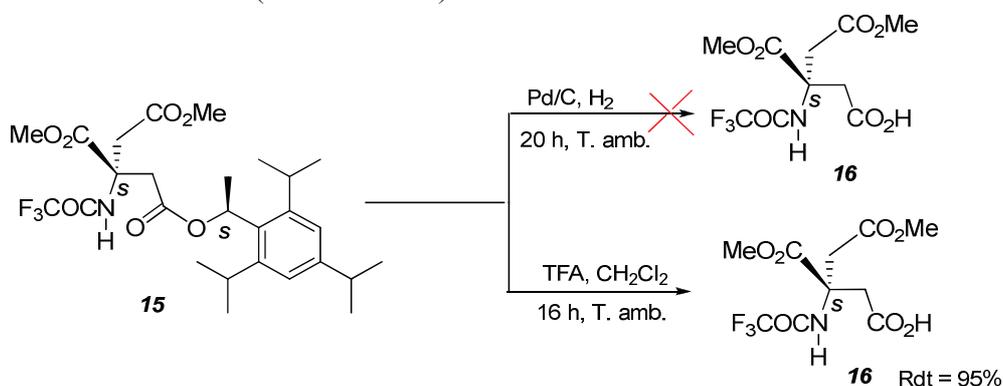


Schéma 3-19 : Synthèse de l'acide aminé super aspartique α,α' -disubstitué 16

5.2. Discrimination des 2 fonctions esters du système aspartique avant ouverture du cycle.

La présence des deux fonctions esters sur le même carbone cause un problème de différenciation entre eux. A partir de l'isoxazolidine **13**, et en prenant pour modèle l'isoxazolidine **17**, nous avons essayé de différencier les deux fonctions esters en modifiant sélectivement l'une d'entre elles, en particulier la fonction ester la moins encombrée.

Sur l'isoxazolidine modèle **17**, nous avons d'abord essayé de réduire par 1 équivalent de DIBAL¹⁶⁸ l'une des deux fonctions ester pour obtenir un carbone quaternaire présentant deux fonctions différentes. Mais, malheureusement, la réduction n'a pas abouti et nous avons récupéré le composé de départ.

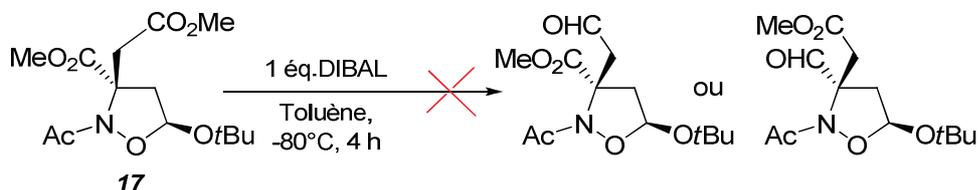


Schéma 3-20 : Réduction de l'isoxazolidine **17** par DIBAL

En revanche, le traitement de cette isoxazolidine modèle **17** par 1 équivalent d'hydroxyde de lithium (LiOH) dans l'eau et le THF permet d'hydrolyser sélectivement l'une des deux fonctions ester et conduit à un monoacide avec de bons rendements (Schéma 3-21), attesté par la disparition d'un des 2 signaux méthyle en RMN ¹H et ¹³C. Le spectre HMBC ne permet pas de déterminer quel ester a été hydrolysé. Nous avons fait l'hypothèse que l'hydrolyse s'effectue sur l'ester le moins encombré.

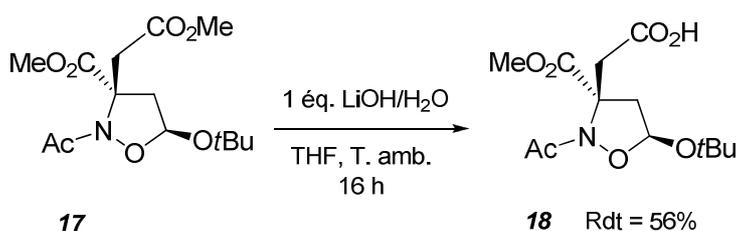


Schéma 3-21 : Hydrolyse sélective du diester **17** en ester-acide **18**

La saponification sélective a alors été menée dans les mêmes conditions avec le diester **13** et a conduit au monoacide **19** avec un rendement non optimisé de 40% probablement dû à l'encombrement stérique du stérol.

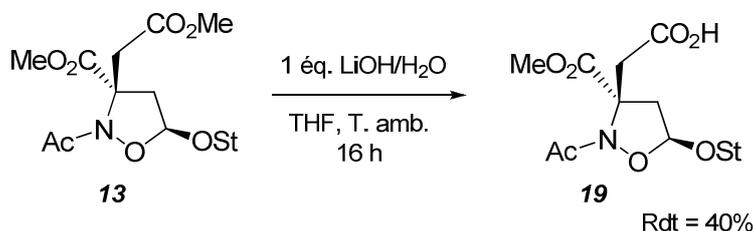


Schéma 3-22 : Hydrolyse sélective du diester **13** en acido ester **19**

5.3. Elimination de la copule chirale avant ouverture du cycle

Différentes méthodes ont été testées sur l'isoxazolidine *N*-déprotégée **12** et l'isoxazolidine *N*-acétylée **13** pour enlever la copule chirale à savoir les méthodes oxydatives, les méthodes acides et la réduction ionique.

¹⁶⁸ C. Pearson, K. L. Rinehart, M. Sugano, J. R. Costerison *Org. Lett.* **2000**, 2, 2901.

5.3.1. Méthodes oxydatives

Un essai en conditions oxydantes a été mis en œuvre pour couper la copule chirale de l'isoxazolidine **12** et pour obtenir en une seule étape un précurseur cyclique d'AAD avec une position azotée libre (Schéma 3-23). Ainsi, nous avons testé l'éthérate de trifluorure de bore ($\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$) en présence l'acide métachloroperbenzoïque (*m*-CPBA), en vue d'obtenir l'isoxazolidinone.¹⁶⁹ Mais malheureusement, cette méthode n'a conduit qu'à la dégradation du produit.

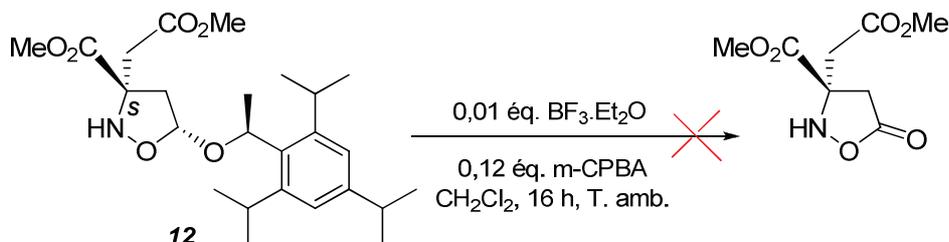


Schéma 3-23 : Tentative pour éliminer la copule chirale de l'isoxazolidine 12

5.3.2. Hydrolyse en milieu acide

Le groupe de Poisson¹⁷⁰ a montré que la copule stéricol de l'indolidizine **C44** peut être éliminée en milieu acide pour conduire à l'alcool **C45** avec un haut rendement (Schéma 3-24).

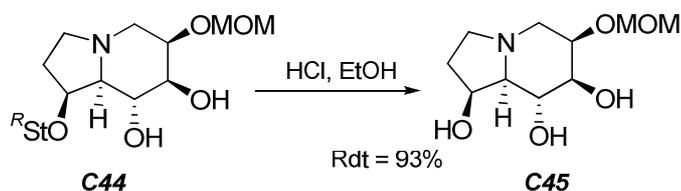


Schéma 3-24 : Elimination de la copule stéricol en milieu acide

Dans notre cas, le relargage de la copule chirale de l'isoxazolidine acétylée **13** par l'acide trifluoroacétique a conduit à la formation du lactol **20** avec un rendement de 81% après 24 heures de contact à température ambiante. Les spectres RMN ^1H et du ^{13}C montrent que ce lactol **20** se présente sous la forme de deux anomères dans un rapport 60 :40, ce qui traduit la perte du contrôle de la configuration absolue en C-5 (Schéma 3-25).

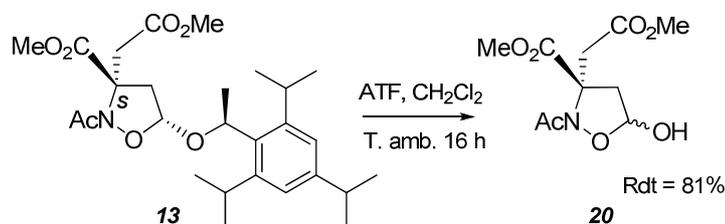


Schéma 3-25 : Synthèse du lactol 20

¹⁶⁹ P. A. Grieco, T. Oguri, Y. Yokoyama *Tetrahedron. Lett.* **1978**, 5, 419.

¹⁷⁰ (a) J. Cecon, G. Danoun, A. E. Greene, J.-F. Poisson *Org. Biomol. Chem.* **2009**, 7, 2029; (b) B. Darses, A. E. Greene, S. C. Coote, J.-F. Poisson *Org. Lett.* **2008**, 10, 821.

Un traitement identique de l'isoxazolidine N-déprotégée **12** conduit au lactol **21** avec une faible conversion de 36%. La prolongation de la réaction pendant 24 heures à la même température conduit à la dégradation du produit.

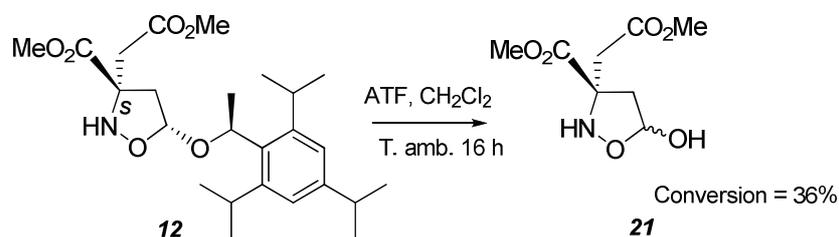


Schéma 3-26 : *Synthèse du lactol 21*

5.3.3. Réduction ionique

La réduction ionique¹⁷¹ a également été utilisée dans le but de couper la copule chirale de l'isoxazolidine débenzylée **12** afin d'accéder à un adduit non substitué en C-5. Cependant, dans notre cas, cette réduction conduit aux adduits substitués en C-5 par une fonction alcool (lactol **21**) avec un rapport anomérique (73 :27). Deux essais ont été effectués (Schéma 3-27).

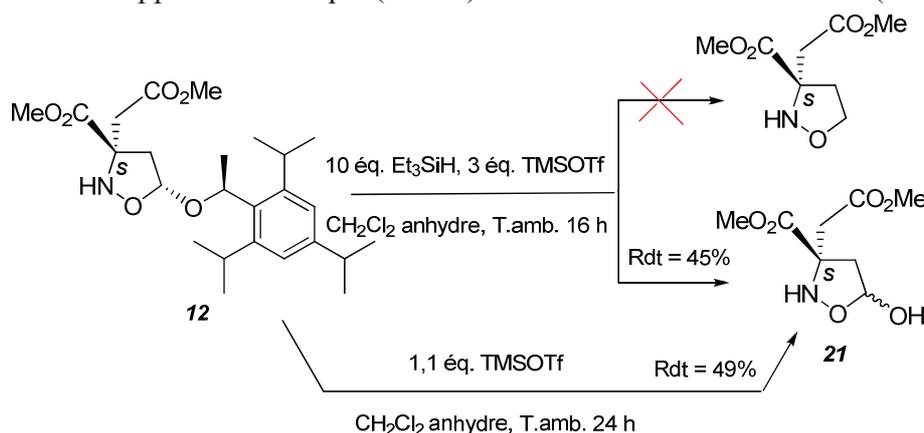


Schéma 3-27 : *Tests de réduction ionique de l'isoxazolidine 12*

Dans le cas général, la réduction ionique des isoxazolidines substituées en C-5 permet de donner des adduits non substitués en cette position **22**. Dans notre cas nous avons obtenu le lactol **21**. Trois mécanismes ont été proposés pour la formation de ce lactol (Schéma 3-28).

- Dans le premier mécanisme, nous avons proposé que l'hydrolyse de TMSOTf conduit à libérer l'acide triflique, qui va jouer le même rôle que l'acide trifluoroacétique (Schéma 3-26) pour conduire à la formation du lactol **21**.
- Dans le deuxième mécanisme, nous avons proposé que l'addition de TMSOTf sur l'adduit débenzylé **12** conduit à la formation de l'oxonium α qui peut être transformé en lactol **21** en présence de l'eau.
- Enfin, nous avons suggéré que la formation protonée de **12** évolue vers la formation de l'acétal silylé au lieu de la formation de l'oxonium. Cet acétal permet évoluer et se transforme en lactol **21**.

¹⁷¹ H. Brice, J. Clayden *Chem. Comm.* **2009**, 1964.

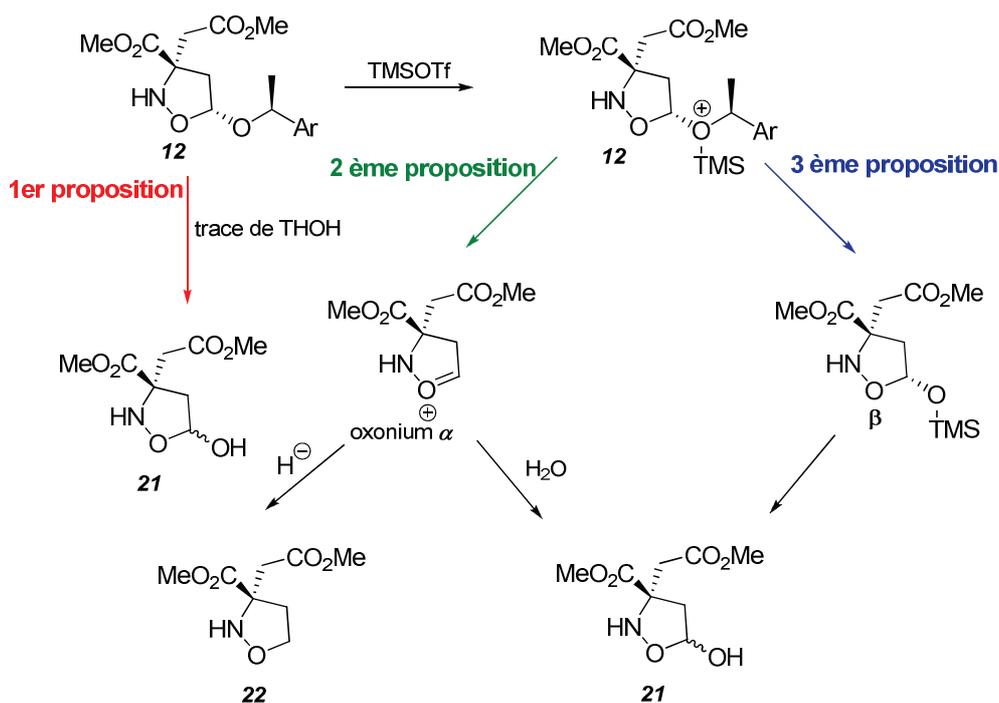


Schéma 3-28 : Mécanisme de la réduction ionique et la formation du lactol **21**

5.4. Accès aux isoxazolidinones énantiopures

La tentative d'oxydation de l'isoxazolidinol **21** par le PDC¹⁷² n'a conduit qu'au composé de départ après 16 h à température ambiante. En revanche, le traitement des isoxazolidinols **20** et **21** par TPAP/NMO a permis d'obtenir après 16 heures du contact à température ambiante les isoxazolidinones énantiopures correspondantes, de configuration (S) (Schéma 3-29). L'isoxazolidinone **22** est obtenue avec un rendement de 41% tandis que son homologue non protégée **23** est obtenue avec une conversion de 33%. Faute de temps, ce dernier produit n'a pas été purifié, et la conversion devra être optimisée.

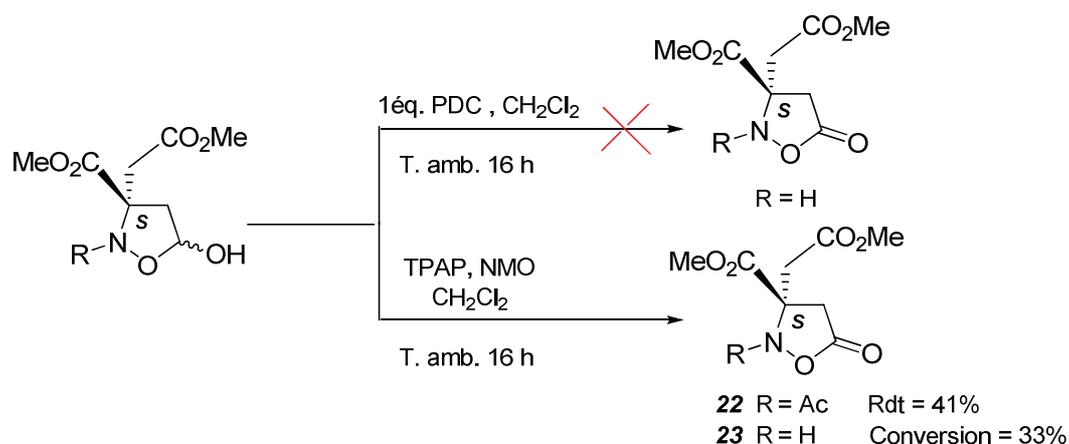


Schéma 3-29 : Préparation des isoxazolidinones **22** et **23** par TPAP/NMO

Ces essais semblent indiquer que la présence du groupe protecteur sur l'azote est important pour éviter les réactions secondaires et la dégradation du lactol pendant l'oxydation.

¹⁷² D. Keirs, D. Moffat, K. Overton *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1988**, 654.

6. NOS TRAVAUX : transformations de l'isoxazolidine 24'

Les voies d'accès et la caractérisation des isoxazolidinols et isoxazolidones de configuration (S) à partir de l'isoxazolidine **12** nous a permis d'envisager la valorisation d'adduits obtenus précédemment par notre équipe de façon asymétrique.

6.1. Détermination de la configuration absolue de l'adduit 24'

Nous avons ainsi cherché à déterminer par corrélation chimique la configuration absolue de l'adduit **24'**, qui est le diastéréoisomère majoritaire de la cycloaddition entre la cétonitrone aspartique chirale dérivée de la (R) α -méthyl benzyl amine et le *tert*-butyl vinyl éther (**Schéma 2-25**). Jusqu'alors, la configuration de cette isoxazolidine était basée uniquement sur les données spectroscopiques de RMN Cosy et Noesy (**Schéma 3-30**) et seule la configuration relative des centres C-3 et C-5 de cette isoxazolidine était établie.

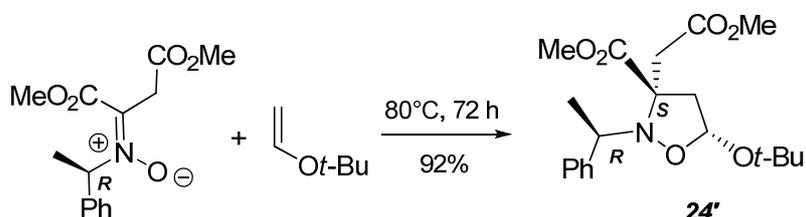


Schéma 3-30 : Synthèse d'isoxazolidine 24'

La configuration absolue de cette isoxazolidine **24'** a pu être déterminée par corrélation chimique avec l'isoxazolidine **12** dont la structure a été déterminée par cristallographie (**Schéma 2-57**). L'isoxazolidine **24'** a tout d'abord été isolée sous forme d'un seul diastéréoisomère *trans* après une purification par chromatographie sur gel de silice avec un rendement de 50%. Cette dernière a ensuite été débenzylée dans les conditions mises au point au laboratoire puis *N*-acétylée classiquement et enfin traitée par l'acide trifluoroacétique pour conduire à l'isoxazolidinol **20'** qui est soit identique à **20** précédemment obtenu soit identique à l'énantiomère de **20** (**Schéma 3-31**).

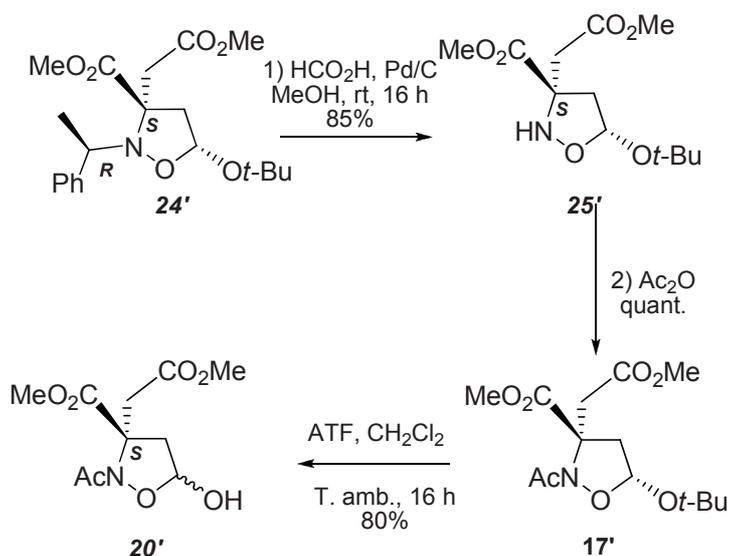


Schéma 3-31 : Synthèse d'isoxazolidinol 20'

L'analyse HPLC chirale a montré que les 2 isoxazolidinols **20'** et **20** possèdent la même configuration absolue (S). Cette attribution est confirmée par le signe négatif des 2 pouvoirs rotatoires. Cet exemple démontre que la connaissance de la stéréochimie absolue de l'isoxazolidine **12** permet désormais d'établir l'orientation faciale et les configurations absolues des isoxazolidines obtenues par une cycloaddition asymétrique mettant en jeu une cétonitrone aspartique chirale.

6.2. Accès aux dérivés non substitués en C-5

6.2.1. Réduction ionique

Les essais précédents de réduction ionique, réalisés sur l'isoxazolidine **12**, n'ont pas donné de résultats positifs pour éliminer la copule chirale. Néanmoins, étant donné le réel intérêt de pouvoir accéder à des composés non-substitués en C-5 et la difficulté de les obtenir par cycloaddition directe avec l'éthylène, nous avons voulu explorer un peu plus cette réaction sur l'adduit **24'** de configuration maintenant établie.

La réduction ionique de l'isoxazolidine **24'** a été effectuée dans des conditions classiques⁴⁵ par Sandrine Py à l'Université du Grenoble. Cette réduction a été effectuée sur un mélange de diastéréoisomères (*dr* : 75 :25) par l'addition successive de triéthylsilane et le trifluorométhanesulfonate de triméthylsilyle dans le dichlorométhane. La réaction conduit à l'isoxazolidine non-substituée en C-5 attendue avec un rendement de 65% après purification par colonne chromatographique sur gel de silice (**Schéma 3-32**).



Schéma 3-32 : Réduction ionique de l'isoxazolidine **24**

6.2.2. Accès à une lactone

Les conditions éprouvées par notre équipe⁸⁰ de *N*-déprotection par palladium activé sur charbon en présence d'acide formique de l'isoxazolidine **26a** non substituée en C-5 conduit à une lactone avec un rendement de 56% (**Schéma 3-29**). Le spectre RMN ¹H montre l'absence de l'un des deux singulets de méthoxy et l'apparition de protons cycliques géminés qui ne sont plus équivalents. De plus le spectre RMN ¹³C montre la disparition de l'un des deux signaux ester vers 170 ppm et l'apparition un nouveau signal plus déblindé vers 178 ppm correspondant au signal de la lactone. Ces données spectroscopiques de RMN permettent de suggérer que le composé obtenu est la lactone à cinq chaînons **27**.

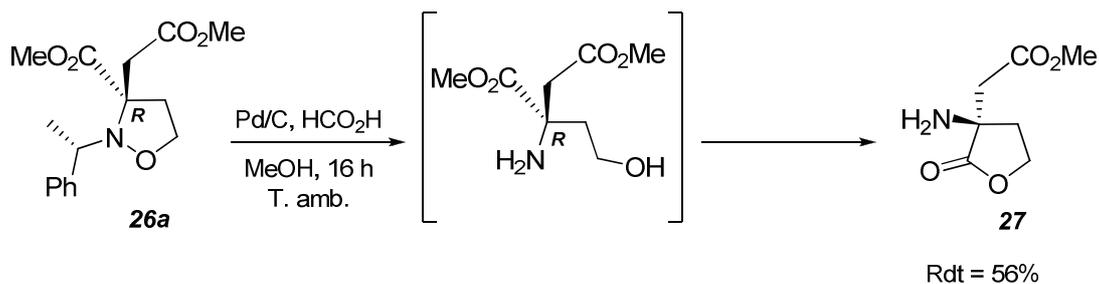
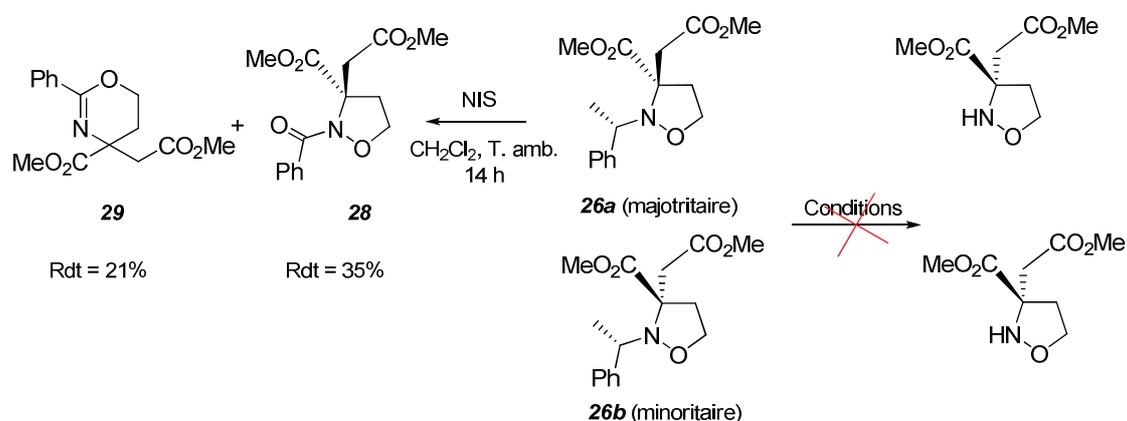


Schéma 3-33 : *Synthèse d'une lactone par hydrogénolyse*

Ce résultat peut être expliqué par le fait que l'isoxazolidine non substituée en C-5 est d'abord totalement hydrogénolysée en un amino alcool ouvert intermédiaire qui subit rapidement en milieu acide une cyclisation pour former la lactone. Donc on peut en déduire que les conditions de *N*-débenzylation ne sont pas sélectives pour ces isoxazolidines non substituées en C-5, ces conditions ne respectent pas le cycle isoxazolidine.

6.2.3. N-Déprotection sélective

Différentes conditions de N-déprotection ont été testées sur l'isoxazolidine **26** :



Entrée	Diastéréoisomère	Conditions	Conversion
Méthodes acylantes			
1	26a	1,1-4,4 éq. Troc-Cl ¹⁷³ , CH ₃ CN T. amb. 4-48 h	Composé de départ
	26b		Composé de départ
2	26a	1 éq. AllocCl ¹⁷⁴ 0°C, CH ₂ Cl ₂ T. amb. 20 h	Composé de départ
	26b		Composé de départ
3	26b	2-4,3 éq AllocCl 0°C, CH ₂ Cl ₂ , 81-100°C, 4h	Composé de départ
Méthodes oxydatives			
4	26a	0,05 éq. TPAP ¹⁷⁵ , 1,5 éq. NMO, CH ₃ CN, T. amb. 4 h	Composé de départ
	26b		Composé de départ
5	26b	1,1 éq. NBS ¹⁷⁶ , CH ₂ Cl ₂ /eau T. amb. 24 h	Composé de départ
6	26b	1 éq. NIS ¹⁷⁷ , CH ₂ Cl ₂ T. amb. 16h	Composé de départ
7	26b	6 éq. NIS, CH ₂ Cl ₂ T. amb. 16h	Composé de départ
8	26a	6 éq. NIS, CH ₂ Cl ₂ T. amb. 14h	28 et 29

Tableau 3-2 : Conditions et résultats des essais de déprotection

Malheureusement, aucun essai n'a abouti au composé déprotégé. En fait, dans presque tous les cas, nous avons récupéré l'isoxazolidine majoritaire **26a** ou minoritaire **26b** de départ. Le traitement du diastéréoisomère majoritaire **26a** par le *N*-iodosuccinimide conduit à deux produits inattendus avec de faibles rendements. Nous avons proposé que ces deux composés sont l'isoxazolidine **28** et l'oxazine **29** (Tableau 3-2) car ces structures sont cohérentes avec les analyse spectroscopiques de RMN et de HRMS. Mais, nous n'avons pas d'explication pour la perte du groupement méthyle d'une part et pour le mécanisme mis en jeu avec NIS d'autre part.

¹⁷³ V. H. Rawal, R. J. Jones, M. P. Cava *J. Org. Chem.* **1987**, 52, 19.

¹⁷⁴ E. Magnier, Y. Langlois *Tetrahedron. Lett.* **1995**, 36, 9475.

¹⁷⁵ A. Goti, M. Romani *Tetrahedron. Lett.* **1994**, 35, 6567.

¹⁷⁶ T. Hashimoto, M. Omote, T. Kano, K. Maruoka *Org. Lett.* **2007**, 9, 4805.

¹⁷⁷ E. J. Grayon, B. G. Davis *Org. Lett.* **2005**, 7, 2361.

6.2.4. Transprotection

La déprotection d'un benzyle semblant être difficile une fois le substituant C-5 réduit, nous avons voulu accéder aux isoxazolidines C-5 non-substituées et équipées d'un autre groupe protecteur. Ainsi, l'isoxazolidine **25** a pu être *trans*-protégée par un groupement allyle¹⁷⁸ en présence de bromure d'allyle et de *N,N*-diisopropyléthylamine¹⁷⁹ (Schéma 3-34). La réduction ionique de ce dernier permet de donner une nouvelle isoxazolidine **31** non substituée en C-5, dont l'azote est protégé par un allyle avec un faible rendement d'environ 25%, dû à la formation de produits secondaires au cours de cette réduction ionique. La déprotection du groupe allyle n'a pas pu être testée faute de temps.

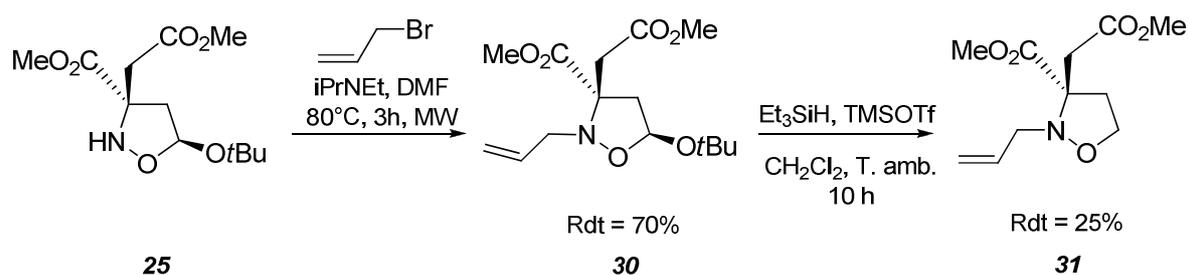


Schéma 3-34 : *Synthèse de l'isoxazolidine allylée 31*

6.3. Modification fonctionnelle du système aspartique

6.3.1. Différenciation des 2 fonctions esters

Les conditions de différenciation fonctionnelle des deux fonctions ester de méthyle par saponification régiosélective mises au point à partir des *N*-acétyl isoxazolidines **13** et **17** (Schéma 3-21 et 3-22) ont été expérimentées sur l'adduit **24** de configuration maintenant établie. La saponification sélective par la lithine est particulièrement efficace dans ce cas, permettant d'obtenir après acidification finale l'acido ester **32** avec un rendement de 77% (Schéma 3-35).

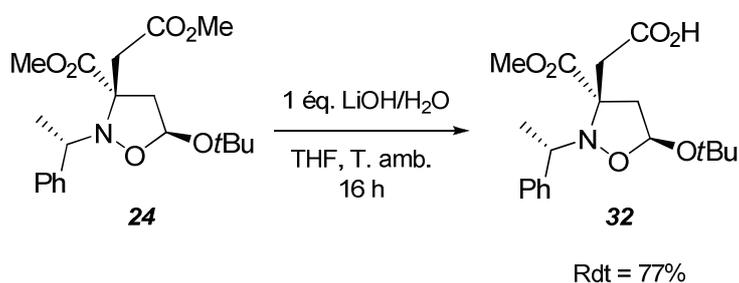


Schéma 3-35 : *Hydrolyse sélective du diester 24 en ester-acide*

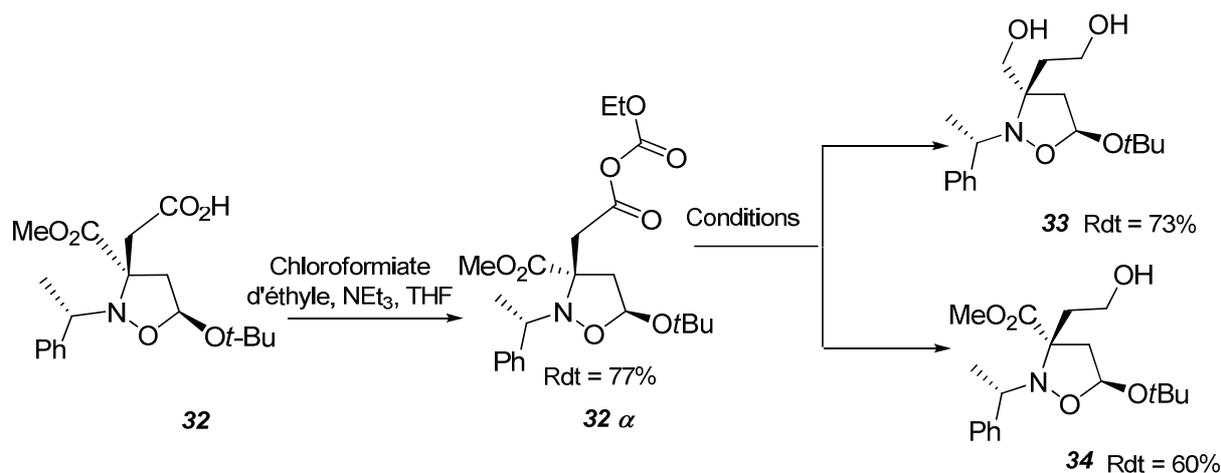
L'analyse RMN ¹H et HMBC confirment que la saponification est régiosélective. Le spectre RMN ¹H montre l'absence de l'un des deux singulets de méthoxy. Le spectre HMBC montre (i) que le C-ester couple avec les protons du méthoxy, les deux protons latéraux et les deux protons du cycle tandis que le C-acide qui est plus déblindé que le carbone de l'ester

¹⁷⁸ A. Klimash, rapport de stage de M2, Université du Maine, Le Mans, 2014

¹⁷⁹ S. J. Buhlage, B.B. Brennan, A. R. Minter, A. K. Mapp *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, 127, 12456.

couple seulement avec les deux protons latéraux et (ii) l'absence de tache de corrélation entre le C-méthoxy et les deux protons de la chaîne latérale. Ces données confirment que la saponification s'effectue sur l'ester de la chaîne latérale, l'ester le moins encombré.

Partant du résultat encourageant pour la transformation sélective du diester en acide ester, nous avons choisi l'isoxazolidine **24** comme substrat modèle pour explorer la possibilité de variation fonctionnelle. Dans un premier temps, nous avons transformé l'acide en alcool, en utilisant la méthode de Soai. Différents essais au stade de la réduction ont été nécessaires pour obtenir sélectivement le produit attendu **34** ou le diol **33**. Les conditions et les résultats sont regroupés dans le tableau ci-dessous.



Entrée	chloroformiate d'éthyle (n d'éq.)	NEt ₃ (n d'éq.)	NaBH ₄ ^a (n d'éq.)	Résultats
1	2	4	3,9	33 (73%) ^d
2	1	1	3,9	<i>t</i>
3 ^b	2	4	3,9 ^c	<i>t</i>
4	2,8	5	2,8	34 (60%) ^d

^a : La réduction par NaBH₄ se fait dans le MeOH pendant 1 heure à température ambiante ^b : l'utilisation de 4 éq. de NaBH(OAc)₃ en présence de 4 ou 8 éq. d'AcOH pendant 16h à température ambiante conduit au produit de départ ^c : absence du MeOH au cours du réduction ^d : Rendement obtenu après purification sur colonne chromatographique

Tableau 3-3 : Conditions et résultats des essais de réduction

L'addition goutte à goutte de chloroformiate d'éthyle sur l'isoxazolidine **32** en présence de triéthylamine dans le THF conduit à un changement de couleur (incolore au marron foncé) et à l'apparition d'un précipité au sein du milieu réactionnel résultant de la formation d'anhydride mixte **32 α**. Ce dernier est alors facilement réduit en alcool en présence de NaBH₄. L'excès de ce réducteur conduit à la formation du diol **33** (**entrée 1**). La diminution du nombre d'équivalent du chloroformiate d'éthyle et de triéthylamine ne conduit pas à la formation d'anhydride mixte **32 α** (absence de précipité) et mène à la récupération du composé de départ (**entrée 2**). La présence de méthanol au cours de la réduction est importante puisqu'il transforme l'alcoolate formé en alcool. Son absence conduit également à

récupérer le composé de départ (**entrée 3**). Le remplacement de NaBH₄ par NaBH(OAc)₃ en présence d'acide acétique ne permet pas de réduire l'intermédiaire formé **32α**. L'utilisation d'une autre méthode d'activation utilisant le DIEA et le BOP¹⁸⁰ ne conduit non plus à l'ester alcool attendu **34** après réduction par NaBH(OAc)₃ en présence d'acide acétique. En revanche la diminution du nombre d'équivalent du NaBH₄ permet de réduire seulement l'anhydride mixte **32α** sans toucher à l'ester et conduit à l'hydroxy ester **34** avec un rendement de 60% (**entrée 4**).

6.3.2. Accès à des composés spiro-lactoniques

À partir de l'isoxazolidine **26** non substituée en C-5, nous avons obtenu précédemment une lactone à cinq chaînons via la cyclisation de l'alcool de la chaîne ouverte et l'ester du centre quaternaire. Nous avons exploré la possibilité d'obtenir une lactone spirannique à partir de l'hydroxy ester **34**.

Partant de l'isoxazolidine **34**, nous avons effectivement obtenu la lactone **35** par une cyclisation intramoléculaire dans des conditions douces en présence de méthanolate de sodium. La réaction conduit au produit attendu avec un rendement de 48% après 3 heures de contact à température ambiante (**Schéma 3-36**). Par ailleurs, la cyclisation en milieu acide, par traitement avec la montmorillonite K10 conduit au mélange de cette spiro-lactone avec son analogue **36** substitué en C-5 par un groupement méthoxy. Les lactones **35** et **36** ne sont pas séparables par colonne chromatographique sur gel de silice.

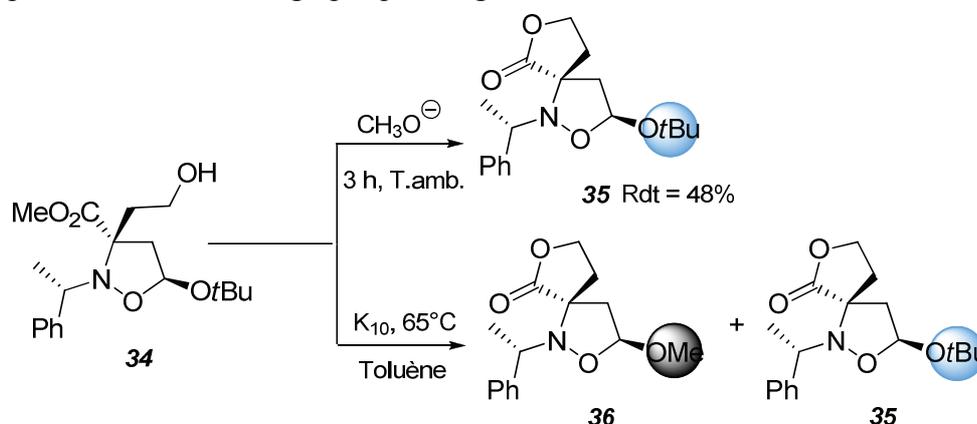


Schéma 3-36 : *Synthèse de la lactone 35*

L'adduit **36** est obtenu à partir de **35** par un échange entre le groupe (OtBu) et le méthanol formé au cours de la réaction. Le mécanisme réactionnel proposé est présenté ci-dessous.

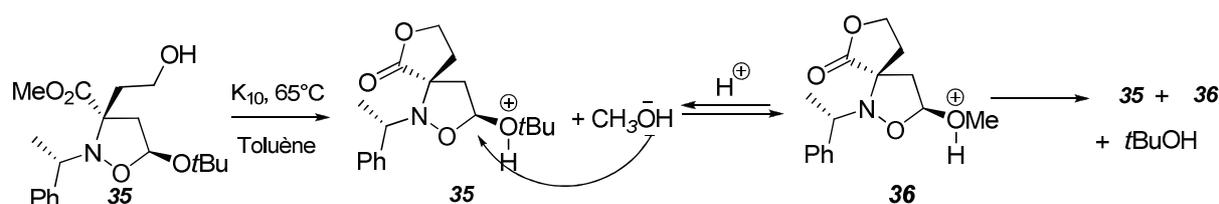


Schéma 3-37 : *Mécanisme de formation de 36 à partir de 35 (via l'oxonium)*

¹⁸⁰ M. Bouazaoui, J. Martinez, F. Cavelier *Eur. J. Org. Chem.* **2009**, 2729.

Enfin, nous sommes parvenus à N-débenzyler la lactone **35** par le palladium activé sur charbon en présence d'acide formique avec un faible rendement de 24% restant à optimiser (**Schéma 3-38**)

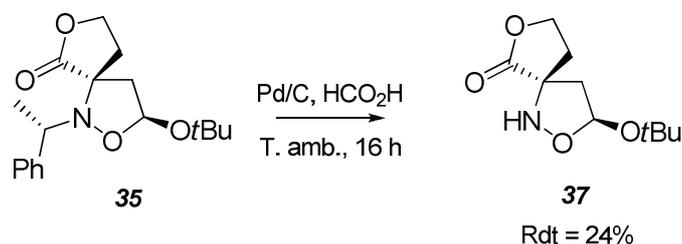


Schéma 3-38 : *Synthèse de la lactone 37*

7. CONCLUSION

Dans ce chapitre, nous avons exploré dans un premier temps, les possibilités synthétiques de l'isoxazolidine issue de la CD-1,3 diastéréosélective entre la cétonitrone aspartique et l'éther vinylique du stéricol. Cet adduit permet de conduire après la protection de l'azote soit à un composé ouvert à savoir l'acide aminé **16**, soit à un composé cyclique comme l'acide ester **19** ou l'isoxazolidinone **22** (**Schéma 3-39**).

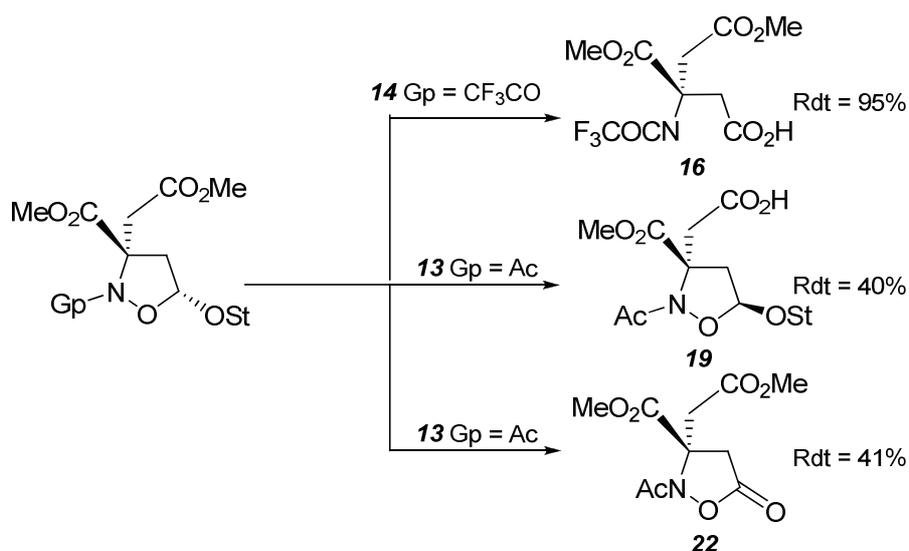


Schéma 3-39 : *Différentes transformations de l'adduit 12*

La synthèse de l'acide aminé **16** est basée sur la rupture chimiosélective de la liaison N-O par une voie réductrice suivie d'une élimination de la copule chirale en milieu acide. Cependant que la présence de l'adduit **13** en milieu acide permet d'éliminer la copule chirale et d'accéder à un isoxazolidinol après protection de l'azote par un groupement acétyle. Ce lactol peut être transformé en l'isoxazolidinone **22** après oxydation. Nous avons réussi également à différencier les deux fonctions ester par saponification basique afin d'obtenir le composé **19**.

Dans un second temps, nous avons déterminé la configuration absolue de l'adduit **24** qui a été obtenu précédemment par l'équipe. Cet adduit peut subir une réduction ionique pour conduire aux adduits **27** non substitués en C-5 (**schéma 3-40**). Plusieurs essais ont été réalisés

pour déprotéger l'azote, malheureusement aucun essai ne conduit au résultat désiré et la déprotection acide utilisant le Pd/C a abouti à la formation d'une lactone **28**. Nous avons transprotégé l'adduit **25** et changé le groupe protecteur par un allyle dans le but d'accéder au composé N-H déprotégé.

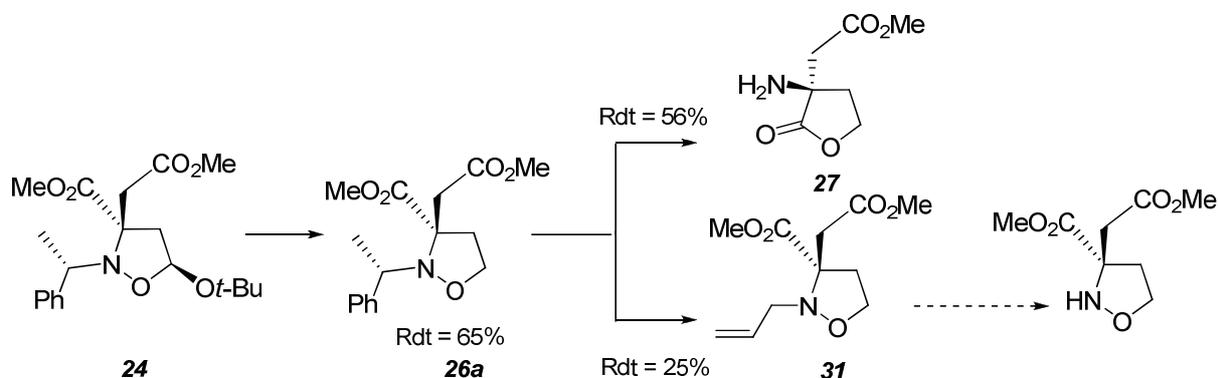


Schéma 3-40 : Formation de la lactone **27** non substituée en C-5 à partir de l'isoxazolidine **24**

Nous avons réussi également à différencier l'une des deux fonctions ester des adduits substitués en C-5 par une saponification basique afin d'accéder à un ester acide. La cyclisation entre l'acide et l'ester obtenu réalisée en milieu basique permet de conserver le substituant en C-5. La débenzylation de l'adduit **36** conduit à la lactone déprotégée **37** avec un rendement restant à optimiser.

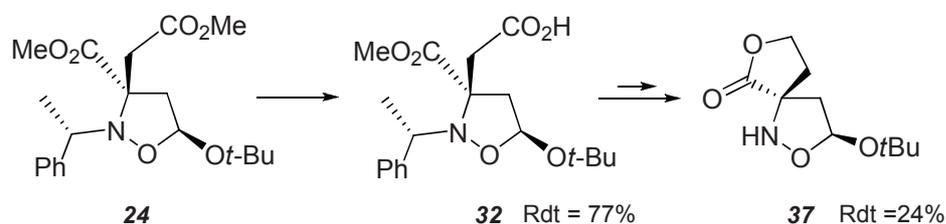


Schéma 3-41 : Formation de la lactone **37** via l'isoxazolidine **24** substituée en C-5

CHAPITRE IV : CYCLOADDITION DIPOLAIRE 1,3 ENANTIOSELECTIVE DE CETONITRONES ESTER VIS A VIS D'ALDEHYDES α, β INSATURES

La cycloaddition dipolaire-1,3 entre les nitrones et les dipolarophiles éthyléniques électroniquement appauvris en présence d'un catalyseur chiral est une méthode puissante pour la synthèse d'isoxazolidines énantiopures. Le principe de cette cycloaddition à demande électronique normale est basé sur la diminution de la BV du dipolarophile soit par complexation par un acide de Lewis chiral dans un cas général soit par activation sous forme d'iminium en présence d'un organocatalyseur chiral dans le cas particulier des énales.

L'efficacité de ce type de cycloaddition repose sur sa capacité à s'effectuer de façon régio, diastéréo et énantiométrée.

Dans ce chapitre, nous nous intéresserons au contrôle de l'induction asymétrique mettant en jeu différentes cétonitrones fonctionnelles vis-à-vis de dipolarophiles α, β insaturés de type énales ou ynals. Avant de présenter nos résultats, nous ferons quelques rappels bibliographiques.

1. ETUDE BIBLIOGRAPHIQUE : CYCLOADDITIONS DIPOLAIRES-1,3 D'ENALS CATALYSEES PAR UN ACIDE DE LEWIS CHIRAL

Dans la littérature, la cycloaddition dipolaire-1,3 asymétrique entre une nitronne et un dipolarophile de type acrylamide bidenté en présence d'un acide de Lewis a été très étudiée. Le premier exemple a été rapporté par Gothelf et Jørgensen¹⁸¹ en 1994 entre des *N*-aryl *C*-alkyl aldonitrones et des 3-alcénoyle-2-oxazolidinones en présence de complexes de titane chiraux (**Schéma 4-1**).

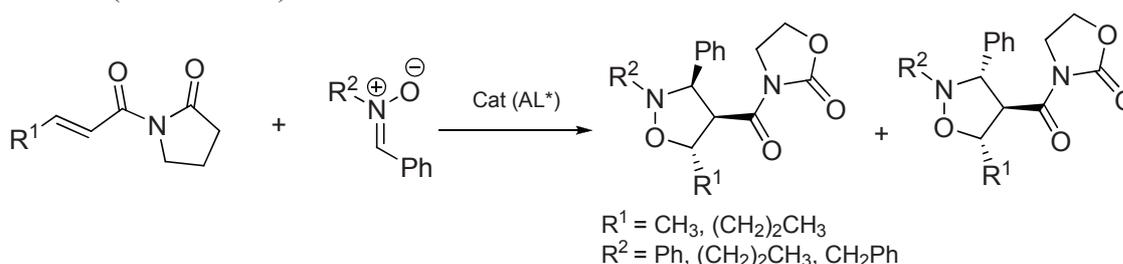


Schéma 4-1 : *CD-1,3 de 3-alcénoyle-2-oxazolidinones avec des nitrones catalysée par des complexes de Ti*

Ces dipolarophiles bidentés sont, en général, constitués d'un acrylamide substitué par un groupement capable d'effectuer un deuxième lien de complexation avec le métal. L'acide de Lewis se chélate alors sélectivement avec le dipolarophile, et non avec la nitronne, et peut alors activer la réaction.

La cycloaddition des dipolarophiles monodentés vis-à-vis des nitrones est, par contre, très limitée. Nous présenterons dans cette partie les travaux concernant les dipolarophiles monodentés en particulier les énales vis-à-vis de nitrones.

¹⁸¹ K. V. Gothelf, K. A. Jørgensen *J. Org. Chem.* **1994**, *59*, 5687.

Les premiers exemples de cycloadditions dipolaires-1,3 énantiosélectives dans ce type de demande électronique normale ont été décrits par Kündig et coll. En 2002, ce groupe¹⁸² a montré que le complexe de fer **D4** est un catalyseur efficace pour la cycloaddition dipolaire-1,3 entre la nitronne cyclique et la méthacroléine **D2**. Les réactions conduisent régiosélectivement aux isoxazolidines *endo* avec de hautes énantiosélectivités et de bons rendements (**Schéma 4-2**).

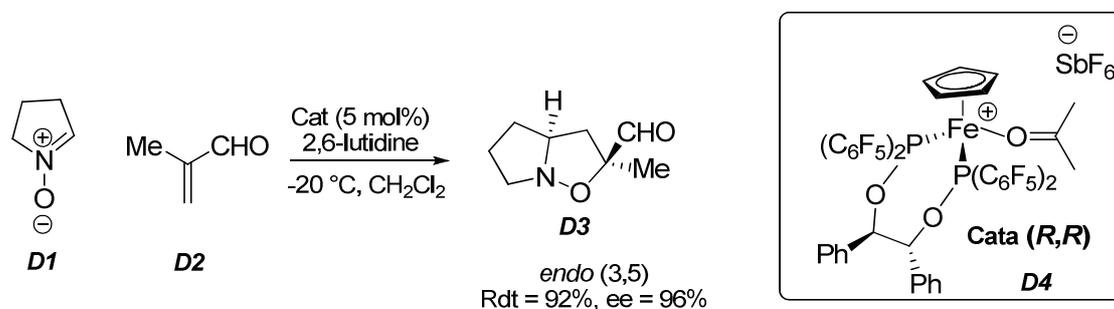
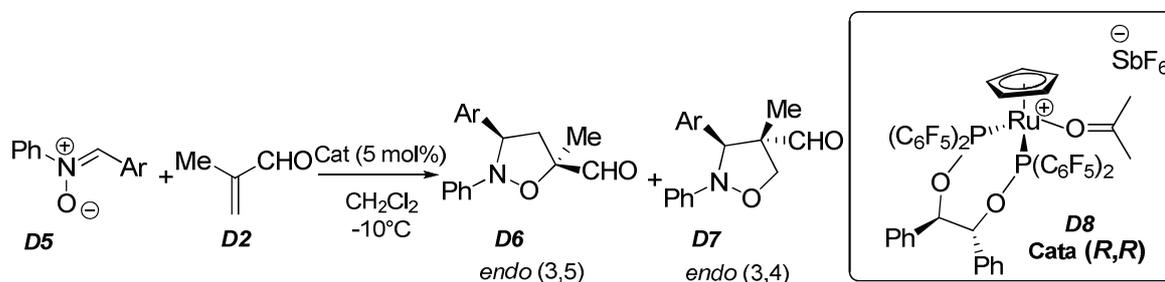


Schéma 4-2 : *CD-1,3 entre les nitrones cycliques et la méthacroléine catalysée au fer*

En 2008, Kündig et coll.¹⁸³ ont montré que la cycloaddition dipolaire-1,3 entre les nitrones *C,N*-diarylées **D5** et la méthacroléine **D2** en présence du catalyseur cationique de ruthénium **D8** conduit diastéréosélectivement aux isoxazolidines *trans* résultant de l'approche *endo* de la nitronne de configuration *Z* par la face *Si* de la double liaison de méthacroléine chélaté. La régiosélectivité est variable en fonction des propriétés électroniques du substituant *C*-aryl de l'aldonitronne (**Tableau 4-1**).



Entrée	Ar	nitronne	T(h)	Rdt (%)	<i>endo</i> D6/ <i>endo</i> D7 ^a	<i>ee</i> (D6/D7)
1	<i>p</i> -NO ₂	D5a	74	16	95/5	71/-
2	<i>p</i> -CF ₃	D5b	64	>98	91/9	74/88
3	<i>p</i> -Me	D5c	22	>98	41/59	74/95
4	<i>p</i> -OMe	D5d	22	>98	21 /79	75/92

^a Les diastéréoisomères *exo* **D6** et **D7** ne sont pas détectés dans ces conditions catalytiques

Tableau 4-1 : *CD-1,3 entre les diaryls nitrones et la méthacroléine ruthéno-catalysée*

Les aldonitrones substituées par un groupement électroattracteur conduisent aux isoxazolidines 3,5-disubstituées avec une énantiosélectivité modérée (**entrées 1-2**),

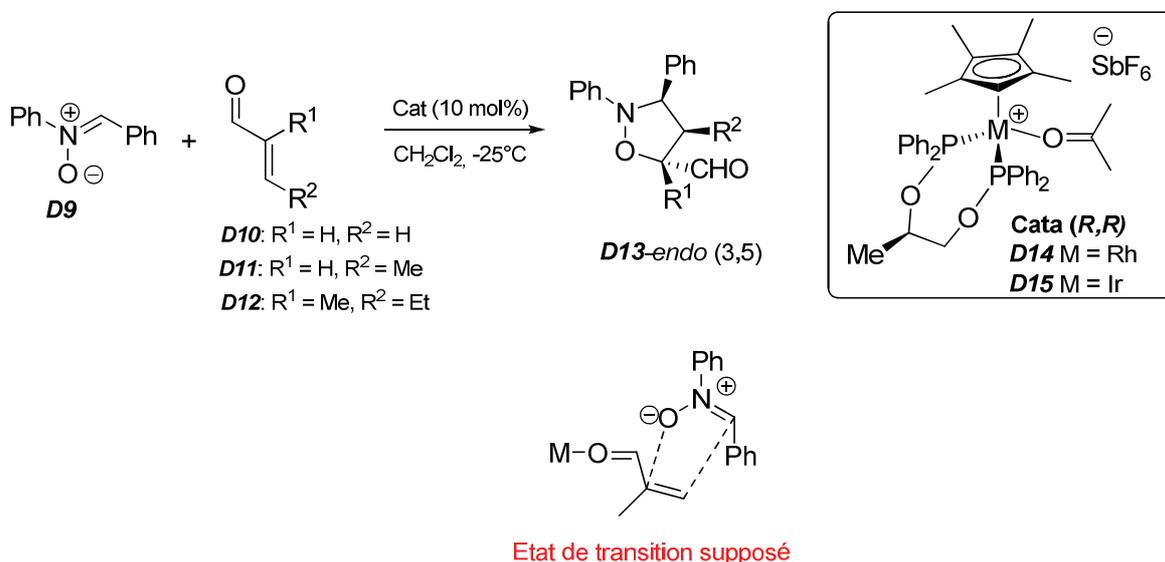
¹⁸² F. Viton, G. Bernardinelli, E. P. Kundig *J. Amer. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 4968.

¹⁸³ (a) A. Bădoiu, Y. Brinkmann, F. Viton, E. P. Kündig *Pure and Applied Chemistry*. **2008**, *80*, 1013; (b) A. Bădoiu, G. Bernardinelli, J. Mareda, E. P. Kundig, F. Viton *Chem. Asian J.* **2008**, *3*, 1298.

contrairement aux aldonitrones substituées par un groupement électrodonneur qui conduisent principalement aux isoxazolidines 3, 4 avec une haute énantiosélectivité (**entrées 3-4**).

Le remplacement du groupe protecteur de la nitrone **D5b** par un méthyle¹⁸⁴ ou un diphenylméthyle¹⁸⁵ dans les mêmes conditions catalytiques a un effet positif sur la cycloaddition dipolaire : cette modification conduit régiosélectivement aux adduits 3,5 avec une excellente sélectivité *endo* (>93%) d'une part et une haute énantiosélectivité (>90%) d'autre part. Les diastéréoisomères *exo* (3,5) dans ces dernières conditions ne dépassent pas 10%.

Carmona et al.¹⁸⁶ ont montré que les catalyseurs à base de rhodium **D14** ou d'iridium **D15** sont efficaces pour la CD-1,3 entre les aldonitrones diaryles et différents énals dans le dichlorométhane à -25°C (**Tableau 4-2**). La réaction conduit aux adduits attendus avec une excellente énantiosélectivité avec l'iridium. Les diastéréoisomères sont séparées par chromatographie sur gel de silice.



Entrée	Catalyseur	énal	t(h)	Rdt (%)	ee (%)
1	D14	D10	16	100	78
2	D15	D10	16	100	90
3	D14	D11	72	98	68,5
4	D15	D11	25	100	84,5
5	D14	D12	96	10	90,5
6	D15	D12	72	55	94

Tableau 4-2 : *CD-1,3* entre la diaryl aldonitrone **D9** et différents énals en présence des catalyseurs à base de rhodium **D14** et d'iridium **D15**

Les intermédiaires de la réaction ont été isolés et caractérisés par cristallographie et par spectroscopie. La mise en évidence de ces espèces a permis d'expliquer le cycle catalytique

¹⁸⁴ A. Bâdoiu, G. Bernardinelli, E. P. Kündig *Synthesis* **2010**, 13, 2207.

¹⁸⁵ A. Bâdoiu, E. P. Kündig *Org. Biomol. Chem.* **2012**, 10, 114.

¹⁸⁶ (a) D. Carmona, M. P. Lamata, F. Viguri, R. Rodriguez, T. Fischer, F. J. Lahoz, I. T. Dobrinovitch, L.A. Oro *Adv. Synth. Catal.* **2007**, 349, 1751; (b) D. Carmona, M. P. Lamata, F. Viguri, R. Rodriguez, L.A. Oro, A. I. Balana, F. J. Lahoz, T. Tejero, P. Merino, S. Franco, I. Montesa *J. Amer. Chem. Soc.* **2004**, 126, 2716.

de la réaction et les sélectivités obtenues. La stéréochimie et la configuration absolue du complexe catalytique ligandé au dipolarophile favorise l'approche *endo* de la nitronne par la face *Re* de l'énal car l'approche *Si* est encombrée par le phényle du ligand (*R*) Prophos.

Ces auteurs ont montré également que la CD-1,3 de nitronne **D9**^{186b} avec la méthacroléine en présence de **D14** conduit à une faible régiosélectivité mais à une bonne énantiosélectivité *endo* pour les isoxazolidines (3,4) allant jusqu'à 92% (**Schéma 4-3**). Cette sélectivité *endo* résulte de l'attaque de la nitronne par la face *Si* du dipolarophile. L'approche *exo* est défavorisée due à la présence des interactions stériques entre le substituant de l'azote et le méthyle du ligand (*R*) Prophos.

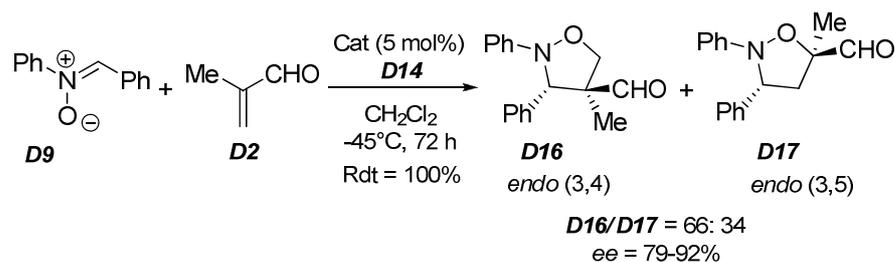
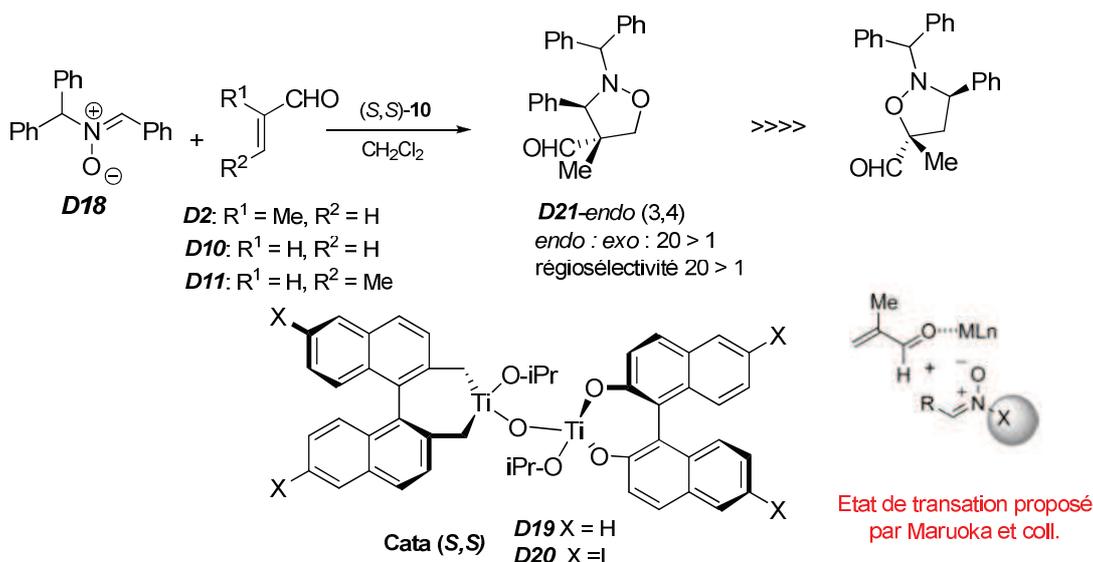


Schéma 4-3 : CD-1,3 entre la diaryl aldonitronne **D9** et le méthacroléine en présence de **D14**

Dans une autre étude, l'équipe de Maruoka¹⁸⁷ a utilisé un *bis*-binolate de titane chiral (**D19-D21**) pour la cycloaddition dipolaire-1,3 entre la *N*-diphénylméthyl *C*-phényl aldonitronne et différents énals (**D2**, **D10**, **D11**). La réaction conduit régiosélectivement à un seul diastéréoisomère avec une haute énantiosélectivité et un bon rendement (**Tableau 3-3**). Ces adduits proviennent de l'approche *endo* par la face *Si* de l'aldonitronne *Z*. La régiosélectivité de la réaction dépend de l'énal utilisé.

¹⁸⁷ (a) T. Hashimoto, M. Omote, T. Kano, K. Maruoka *Org. Lett.* **2007**, *9*, 4805; (b) T. Hashimoto, M. Omote, K. Maruoka *Org. Biomol. Chem.* **2008**, *6*, 2263; (c) T. Hashimoto, M. Omote, T. Kano, K. Maruoka *Chem Asian. J.* **2008**, *3*, 407.



Entrée	catalyseur	énal	T°C	t(h)	Rdt	<i>ee</i> D21 ^a
					(%)	(%)
1	D19	D2	0	24	80	93
2	D20	D10	- 40	13	91	97
3	D19	D11	0	24	94	89

^a les diastéréoisomères *exo* ne sont pas détectés dans ces cycloadditions

Tableau 4-3 : *CD-1,3 énantiosélective de la diphenylméthyl nitronne vis-à-vis de différents énals en présence d'un catalyseur à base de Ti*

Pour compléter cette recherche bibliographique, nous citons les autres groupes qui utilisent des acides de Lewis chiraux pour la cycloaddition dipolaire 1,3 entre des dipolarophiles monodentés et des aldonitrones non activées (**Schéma 4-4**): Yamada et coll.¹⁸⁸ ont utilisé le complexe β-cétoiminato de cobalt (III) pour la CD-1,3 entre les diaryls aldonitrones et différents énals. Kanemasa¹⁸⁹ et coll. ont utilisé des complexes de nickel(II), de magnésium (II) et de zinc (II) pour la CD-1,3 entre les diaryls nitrones et l'acroleïne.

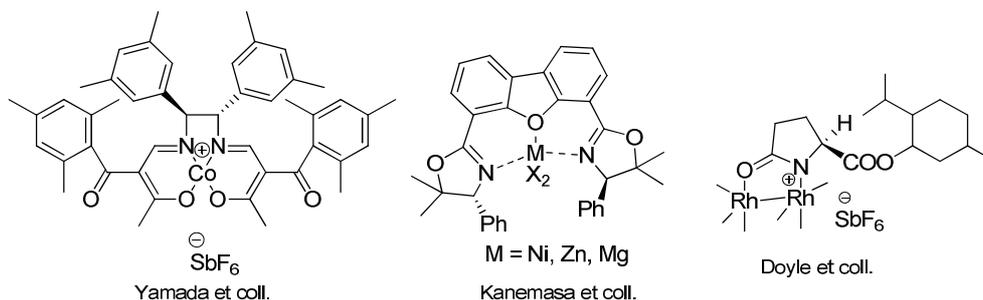


Schéma 4-4 : *Différents acides de Lewis chiraux utilisés pour la CD-1,3 entre les diaryls aldonitrones et les énals α,β insaturés*

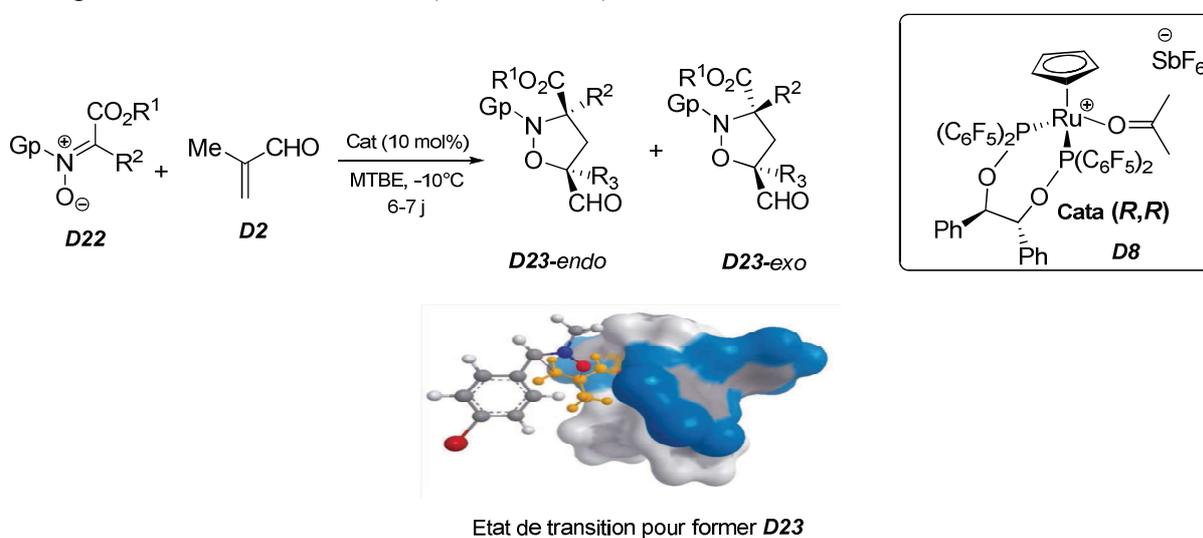
¹⁸⁸ N. Ohtsuki, S. Kezuka, Y. Kogami, T. Mita, T. Ashizawa, T. Ikeno, T. Yamada *Synthesis* **2003**, 9, 1462.

¹⁸⁹ (a) M. Shirahase, S. Kanemasa, Y. Oderaotoshi *Org. Lett.* **2004**, 6, 5, 675; (b) M. Shirahase, S. Kanemasa, M. Hasegawa *Tetrahedron Lett.* **2004**, 45, 4061.

Doyle et coll.¹⁹⁰ ont utilisé le carboxamidates de dirhodium (II) pour la CD-1,3 entre les diaryls nitrones et différents énales (**Schéma 4-7**). Ces catalyseurs conduisent toujours à une *endo* sélectivité et une bonne énantiosélectivité.

Pour l'ensemble de ces travaux bibliographiques, les cycloadditions dipolaires-1,3 de dipolarophiles pauvres monodentés mettent en jeu uniquement des diaryls aldonitrones, et les premiers exemples en catalyse métallique impliquant des nitrones fonctionnelles ont été réalisés par notre équipe¹⁹¹ avec des cétonitrones formellement dérivées de l'alanine.

Dans notre laboratoire, Dujardin et coll.¹⁹¹ ont ainsi montré que la cycloaddition entre des cétonitrones dérivées d'alanine et la méthacroléine **2a** en présence du catalyseur à base de ruthénium **1b** dans le *tert*-butyl méthyl éther à -10°C conduit régiosélectivement aux isoxazolidines *endo* avec une haute diastéréo- et énantiosélectivité résultant de l'approche *endo* par la face *Si* de la nitrone. (**Tableau 4-4**)



Entrée	GP	R ¹	R ²	Rdt (%)	<i>exo</i> : <i>endo</i>	<i>ee(exo : endo)</i> (%) ^b
1	Bn	Me	Et	91	99 : 1	84 :-
2	Bn	t-Bu	Me	99	92 : 8	92 :-
3	DPM	Me	Me	-	-	-
4	Me	Et	Me	42(86) ^a	15 : 85(7 : 93) ^a	- : 77(- : 81) ^a

^a Réaction dans CH₂Cl₂ ^b : Diastéréoisomères séparés par chromatographie sur gel de silice. Excès énantiomériques déterminés par HPLC après réduction de l'aldéhyde en alcool

Tableau 4-4 : *CD-1,3 de cétonitrones avec la méthacroléine en présence du catalyseur à base de ruthénium*

Le groupe protecteur de la nitrone et le changement du solvant jouent un rôle très important sur l'induction asymétrique de la réaction. L'introduction du groupement diphenyle méthyle comme groupe protecteur conduit à une cétonitronne inactive dû à l'augmentation de l'encombrement stérique de ces cétonitrones. L'introduction d'un groupement méthyle inverse la diastéréosélectivité et conduit majoritairement aux isoxazolidines *exo* (*endo* : *exo* :

¹⁹⁰ X. Wang, C. Weigl, M. P. Doyle *J. Amer. Chem. Soc.* **2011**, 133, 9572.

¹⁹¹ K. B. Selim, A. Martel, M. Y. Laurent, J. Lhoste, S. Py, G. Dujardin *J. Org. Chem.* **2014**, 79, 3414.

15 :85) avec une énantiosélectivité environ de 77%. Le changement du solvant par le dichlorométhane améliore l'*exo* sélectivité à 93% ainsi que l'énantiosélectivité à 81%.

2. CYCLOADDITION DIPOLAIRE-1,3 UTILISANT UN ORGANOCATALYSEUR CHIRAL

2.1. Avec les énales

2.1.1. Vis-à-vis d'aldonitrones

Au cours des dernières années, l'organocatalyse asymétrique a été d'abord développée dans une version énantiosélective entre des aldonitrones géométriquement stables sous forme *Z* (C-aryl) et des énales. Les premiers exemples de ces cycloadditions ont été décrits par MacMillan¹⁹² et coll. en 2000. La réaction se déroule dans le nitrométhane à -20°C en présence de 20% du perchlorate d'imidazolidinium **D26a** à -20°C. Après 100 h de contact, l'adduit 4-formyl est obtenu avec une régiosélectivité totale, une haute *endo*-sélectivité (>93%) et d'excellentes énantiosélectivités ainsi que de bons rendements (**Schéma 4-5**).

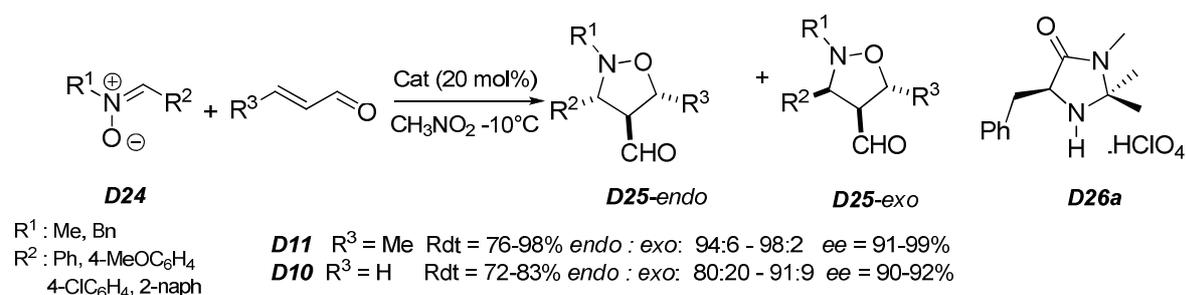
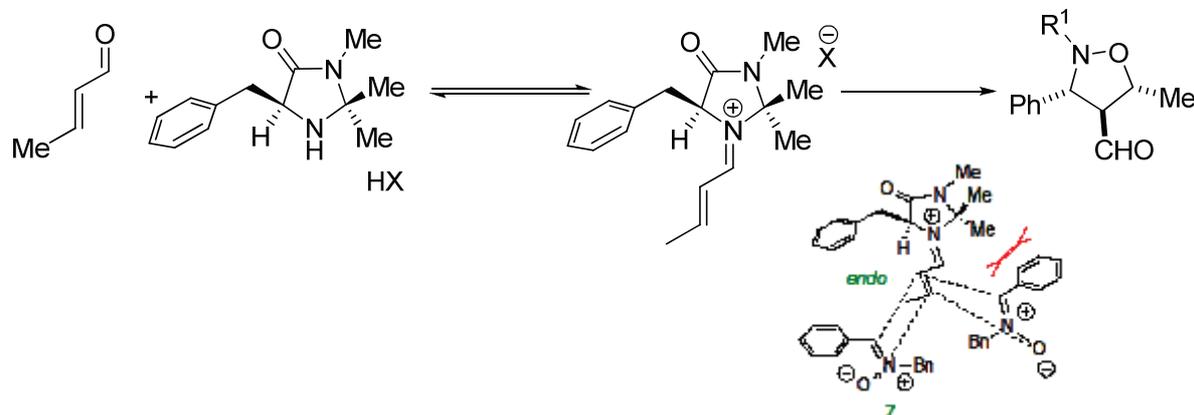


Schéma 4-5 : CD-1,3 entre des C-aryldonitrones et des énales organocatalysée dans les conditions de MacMillan

Pour interpréter les résultats, cette équipe propose que l'énal soit transformé en ène-iminium suite à l'attaque nucléophile de la fonction amine sur l'aldéhyde activé par l'acide (**Schéma 4-6**). Cet ène-iminium est fixé sous une géométrie (*E,E*)¹⁹³ dans une conformation *s-trans* ce qui favorise l'approche *endo* par la face *Re* de la nitrone.



¹⁹² W. S. Jen, J. J. M. Wiener, D. W. C. MacMillan. *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 9874.

¹⁹³ J. B. Brazier, G. Evans, T. J. K. Gibbs, S. J. Coles, M. B. Hursthouse, J. A. Platts, N. C. O. Tomkinson. *Org. Lett.* **2009**, *11*, 133.

De nombreuses équipes ont utilisé le catalyseur de Mac Millan pour ce type de CD-1,3, certains en version sur support solide^{194,195} et d'autres en modifiant les conditions opératoires.^{196,197}

L'équipe d'Ogilvie¹⁹⁸ a montré que l'hydrazide **D28** permet de catalyser la CD-1,3 entre les *C*-arylaldonitrones et le (*E*)-crotonaldéhyde. Cet organocatalyseur conduit à une diastéréosélectivité moyenne mais à une haute énantiosélectivité atteignant 93% d'excès pour l'*exo* et 94% d'excès pour l'*endo* (**Schéma 4-7**). La faible diastéréosélectivité observée est due à la capacité limitée de l'iminium à discriminer les deux approches *exo* et *endo*.

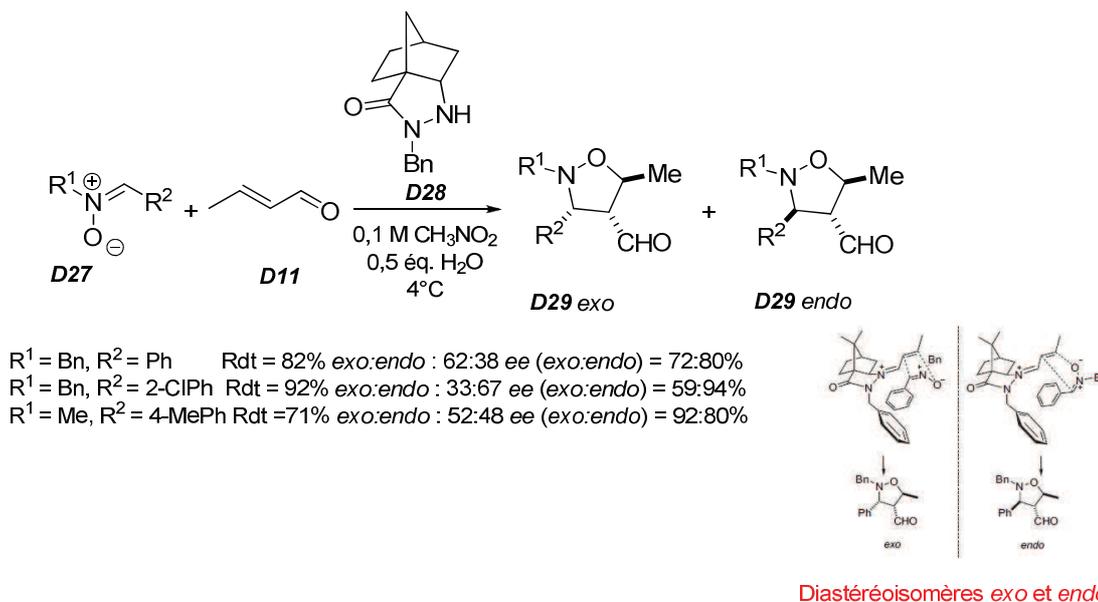


Schéma 4-7 : *CD-1,3 d'énal organocatalysée par un hydrazide dérivé de camphre*

Nevalainen¹⁹⁹ et coll. ont utilisé différents catalyseurs à base de (*S*) proline pour la cycloaddition 1,3 dipolaire entre le *C*-phényl-*N*-benzyle nitronium et le (*E*) crotonaldéhyde. La présence catalytique du triflate d'ammonium du (*S*)-diphénylprolinol O-silylé **D32** conduit à une bonne induction asymétrique lors de la cycloaddition (**Schéma 4-8**). L'*endo* sélectivité de la réaction résulte de l'attaque par la face *Re* de la nitronium.

¹⁹⁴ (a) A. Puglisi, M. Benaglia, M. Cinquini, F. Cozzi, G. Celentano *Eur. J. Org. Chem.* **2004**, 567; (b) V. Chiroli, M. Benaglia, A. Puglisi, R. Porta, R. P. Jumde, A. Mandoli *Green Chem.* **2014**, *16*, 2798.

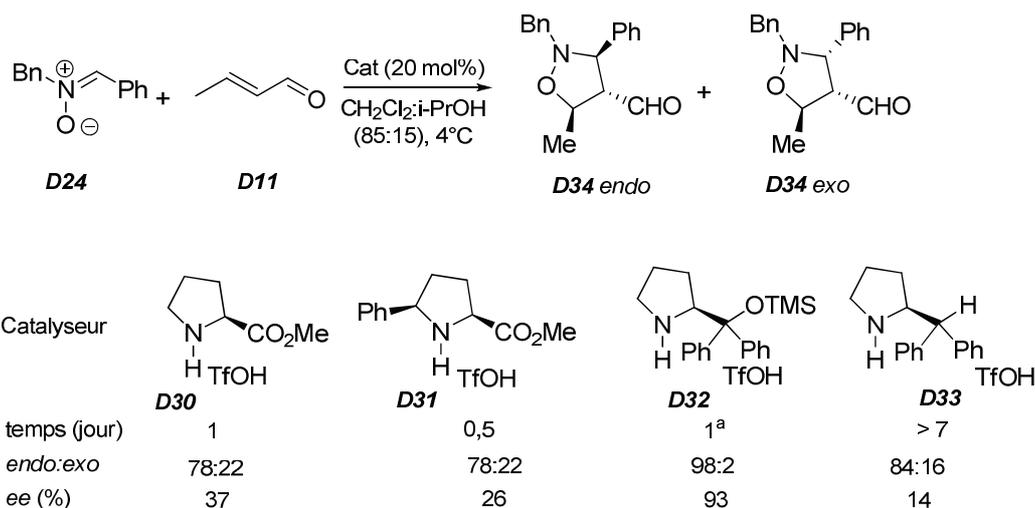
¹⁹⁵ S. Pagoti, D. Dutta, J. Dash *Adv. Synth. Catal.* **2013**, *355*, 3532.

¹⁹⁶ X. Nie, C. Lu, Z. Chen, G. Yang, J. Nie *J. Mol. Catal. A: Chem.* **2014**, *393*, 171.

¹⁹⁷ M. Mojzesová, M. Mečiarová, A. Almásy, R. Martí, R. Šebesta *Chem. Pap.* **2015**, *69*, 737.

¹⁹⁸ M. Lemay, J. Trant, W. W. Ogilvie *Tetrahedron* **2007**, *63*, 11644.

¹⁹⁹ S. Chow, M. Nevalainen, C. A. Evans, C. W. Johannes *Tetrahedron Lett.* **2007**, *48*, 277.



a: La réaction se déroule dans le toluène

Schéma 4-8 : CD-1,3 d'énal organocatalysée par un dérivé de la L-proline

La cycloaddition dipolaire 1,3 entre les nitrones et les aldéhydes cycliques en présence d'un organocatalyseur chiral est beaucoup plus limitée : la première cycloaddition a été publiée en 2002 par le groupe de Karlsson²⁰⁰. Cette cycloaddition se déroule entre la C-aryl-N-méthyl aldonitronne et le 1-cyclopentène-1-carboxaldéhyde dans le diméthylformamide (DMF) à température ambiante. La présence de pyrrolidinium **D36** conduit aux isoxazolidines bicycliques avec un bon rendement et haute diastéréo et énantiosélectivité (**Schéma 4-9**)

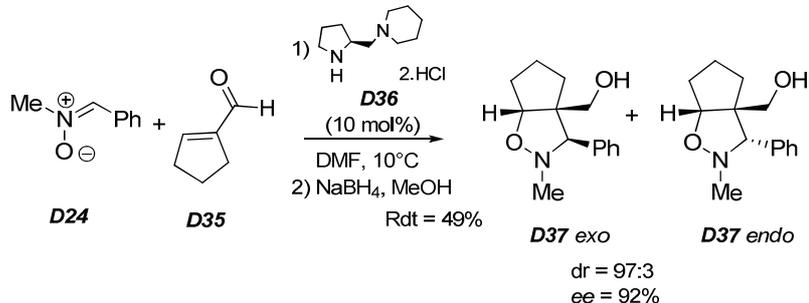


Schéma 4-9 : CD-1,3 de N-méthyle nitrones avec le 1-cyclopentène-1-carboxaldéhyde organocatalysée par D36

En 2003²⁰¹ cette équipe a établi par étude RMN *NOe* la géométrie de l'adduit bicyclique majoritaire, obtenu avec des excès énantiomériques allant jusqu'à 99% en présence du catalyseur **D37**. Là encore, l'ène-iminium de fort encombrement stérique est supposé favoriser la formation de l'adduit par approche *exo* de l'aldonitronne *Z*.

Jurczak et coll.²⁰² ont utilisé les diamines **D38** à chiralité centrée et axiale²⁰³ pour catalyser la cycloaddition des diaryl aldonitrones et du (*E*) crotonaldéhyde. La réaction se déroule dans le nitrométhane en présence de 9% d'acide trifluorométhanesulfonique (TfOH) à 4°C. Les adduits sont isolés avec de bons rendements, des *endo* sélectivités variables et de hautes énantiosélectivités (**Schéma 4-10**).

²⁰⁰ S. Karlsson, H. E. Hogberg *Tetrahedron: Asymmetry* **2002**, 13, 923.

²⁰¹ S. Karlsson, H. E. Högborg *Eur. J. Org. Chem.* **2003**, 2782.

²⁰² L. Weseliński, P. Stępnik, J. Jurczak *Synlett* **2009**, 14, 2261

²⁰³ B. Kowalczyk, A. Tarnowska, L. Weseliński, J. Jurczak *Synlett* **2005**, 15, 2373.

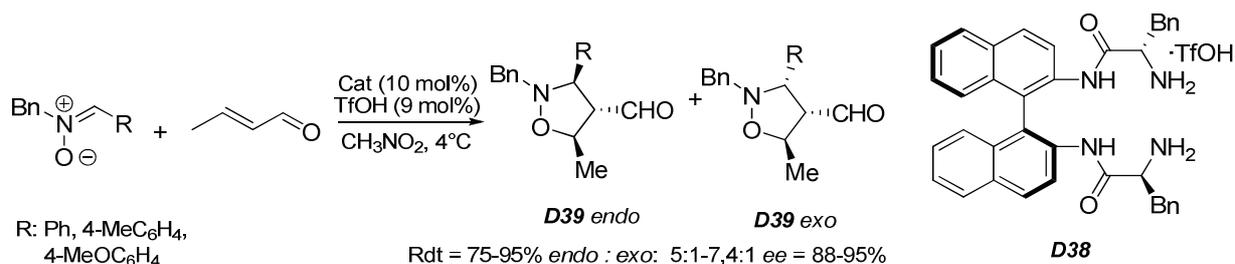


Schéma 4-10 : *CD-1,3 énantiosélective entre les diaryls aldonitrones et le (E) crotonaldéhyde en présence du catalyseur D38*

Dans les mêmes conditions organocatalytiques, cette même équipe a réussi pour la première fois à élargir le champ d'application de ces cycloadditions énantiosélectives en mettant en jeu une aldonitrone C-substituée par une fonction ester²⁰⁴ (**Schéma 4-11**).

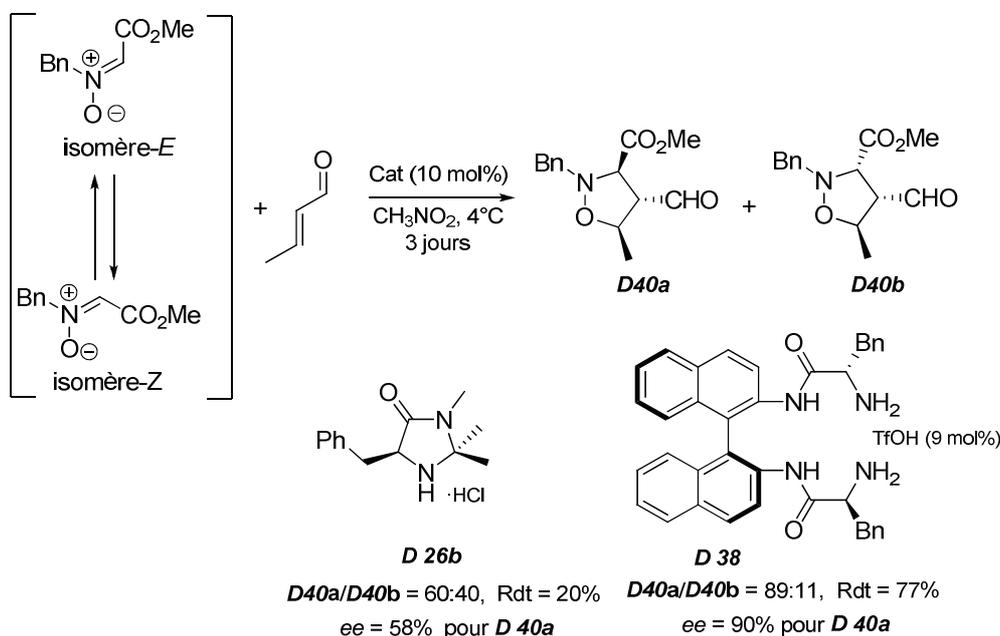


Schéma 4-11 : *CD-1,3 énantiosélective entre des aldonitrones ester et le (E) crotonaldéhyde*

Avec ces aldonitrones, une bonne réactivité a été obtenue et, malgré leur instabilité configurationnelle bien établie à température ambiante, de bons contrôles diastéréo- et énantiomériques ont été observés avec les diamines **D38**. Le chlorhydrate d'imidazolidinium **D26b** ne permet pas d'améliorer la diastéréo et l'énantiosélectivité de la réaction.

L'étude bibliographique montre que la plupart des cycloadditions organocatalysées d'énals qui ont été développées mettent en jeu des C-aryl aldonitrones. La première équipe à avoir impliqué des aldonitrones fonctionnelles est l'équipe de Jurczak. Ce groupe a obtenu de bons résultats avec la nitrone dérivant du glyoxylate d'éthyle en terme de réactivité et de stéréosélectivités (*endo-exo* et faciale), malgré l'instabilité configurationnelle de cette dernière.

²⁰⁴ Ł. Weselinski, E. Słyk, J. Jurczak *Tetrahedron Lett.* **2011**, 52, 381.

2.1.2. Vis-à-vis de cétonitrones

La littérature ne mentionne aucun résultat impliquant des cétonitrones non fonctionnelles, connues pour être elles-aussi configurationnellement instables²⁰⁵. En 2010, les résultats obtenus par notre équipe avec les cétonitrones dérivées de l'alanine⁸⁰ indiquaient clairement l'opportunité de développer une version organocatalytique des cycloadditions impliquant ces cétonitrones avec des énales.²⁰⁶ La proposition faite par notre équipe à l'équipe de Jurczak de collaborer sur ce point étant restée sans réponse, les travaux préliminaires des deux groupes ont été réalisés indépendamment et publiés la même année.

Travaux de l'équipe de Jurczak

Contrairement aux résultats obtenus avec les aldonitrones, la cycloaddition, conduite à 4 °C dans le nitrométhane avec la cétonitronne monofonctionnelle **D41**²⁰⁷ et la diamine **D38** donnent des résultats faibles en termes d'énantiosélectivité (**Schéma 4-12**). Dans les mêmes conditions de température et de solvant, la réaction en présence catalytique de chlorhydrate d'imidazolodinium **D26b** conduit à une bonne énantiométrie mais à un rendement limité à 45%, malgré une conversion totale. Par ailleurs, la montée en échelle de cette réaction de 0,25 à 2 mmol aboutit à un rendement encore plus faible (≈20%) et à une baisse de de l'ee (84%).

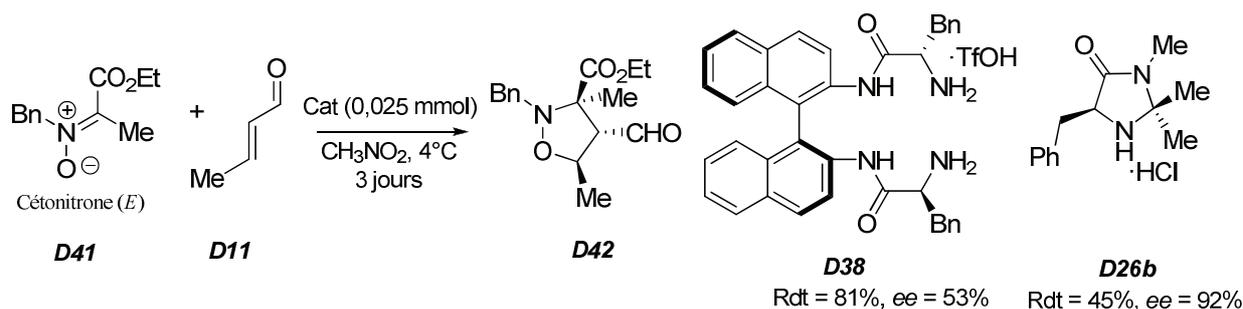


Schéma 4-12 : *CD-1,3 énantiosélective entre une cétonitronne et le (E) crotonaldéhyde (Jurczak)*

Ces travaux omettent de mentionner certaines indications très importantes pour décrire et comprendre le cours stéréochimique de la réaction comme :

- la diastéréosélectivité de la réaction (le rapport cis/trans n'est jamais indiqué)
- la configuration absolue de l'adduit majoritaire et l'orientation de l'énantiosélectivité.

Enfin, aucune explication n'est donnée pour expliquer les écarts entre les hautes conversions et les faibles rendements obtenus.

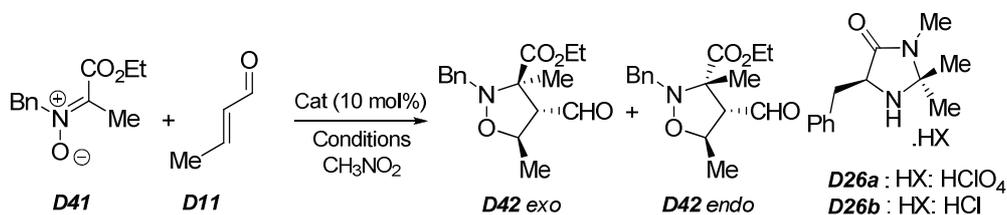
²⁰⁵ J. Y. Pfeiffer, A. M. Beauchemin *J. Org. Chem.* **2009**, *74*, 8381.

²⁰⁶ Proposé une première fois en 2010, ce projet a été soutenu par l'ANR en 2011 (Projet "Oxaprol" BS-07-005-01)

²⁰⁷ Ł. Weselinski, E. Kalinowska, J. Jurczak *Tetrahedron: Asymmetry* **2012**, *23*, 264.

Travaux de notre équipe

Notre équipe a étudié de façon indépendante et approfondie la cycloaddition dipolaire-1,3 organocatalysée entre la cétonitrone **D41**²⁰⁸ et le (*E*)-crotonaldéhyde.



Entrée	conditions	Rdt (%)	<i>exo</i> : <i>endo</i>	<i>ee</i> (%)
1	10 mol% D26b , traces H ₂ O, 4°C, 3 j	43	94 :6	94
2	10 mol% D26a , traces H ₂ O, 4°C, 3 j	54	87 :13	92
3	10 mol% D26b , sans H ₂ O, 4°C, 3 j	61	94 :6	92
4	10 mol% D26b , 4Å MS, 4°C, 3 j	10	95 :5	40
5	10 mol% D26b , sans H ₂ O, -10°C, 5j	75	96 :4	95
6	5 mol% D26b , sans H ₂ O, -10°C, 7j	67	95 :5	94
7	10 mol% D26b , sans H ₂ O, -17°C, 5j	75	96 :4	95

Tableau 4-5 : *CD-1,3 énantiosélective entre D41 et le (E) crotonaldéhyde (notre équipe)*

Notre équipe a utilisé les mêmes conditions organocatalytiques que celles utilisées par le groupe de MacMillan (**D26a** et **D26b**) et les résultats de la cycloaddition, conduisant régiosélectivement à l'adduit **D42**, sont cohérents avec ceux obtenus par Jurczak (*ee* élevé et rendement faible) (**entrées 1-2**). La diastéréosélectivité *exo* élevée n'est pas totale et a pu être déterminée par dosage RMN ¹H. Nous avons attribué les faibles rendements à une hydrolyse acide importante de la cétonitrone. L'absence d'eau permet d'augmenter le rendement dans le cas du catalyseur imidazolidinium **D26b** (**entrée 3**) par contre, l'emploi de conditions strictement anhydres en présence de tamis moléculaire empêche le turn-over du catalyseur (**entrée 4**). L'optimisation des conditions réactionnelles (**entrées 5-7**) a permis de déterminer la température et la charge catalytique optimales (**entrée 5** : -10°C et 10%).

Pour déterminer la stéréochimie absolue de l'adduit majoritaire obtenu, la fonction aldéhyde de l'isoxazolidine **D42** *exo* a été transformée en acide par oxydation de Pinnick. Le couplage de cet acide par la (*S*) phényléthylamine conduit à un amide **D43** qui a été recristallisé. La structure de cet amide a été déterminée par cristallographie des rayons X et permet de connaître la stéréochimie absolue de l'isoxazolidine **D42a** (**Schéma 4-13**).

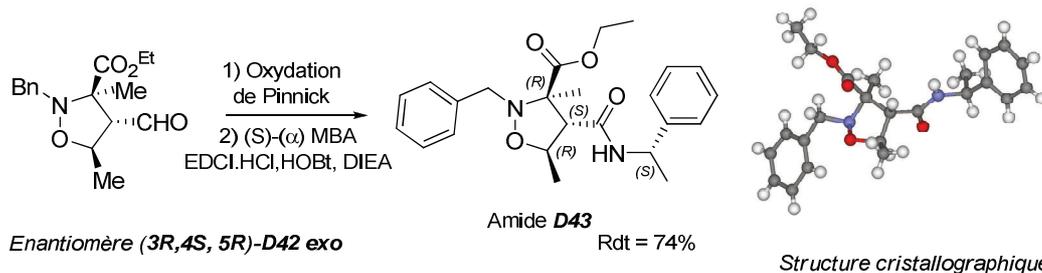


Schéma 4-13 : *Détermination de la configuration absolue de l'isoxazolidine* *exo*

²⁰⁸ K. B. Selim, A. Beauchard, J. Lhoste, A. Martel, M. Y. Laurent, G. Dujardin *Tetrahedron : Asymmetry* **2012**, 23, 1670.

La connaissance de la configuration absolue de l'adduit **D42** *exo* majoritaire a permis de proposer une hypothèse mécanistique pour l'orientation faciale et diastéréosélective de la cycloaddition. En considérant la géométrie (*E*) de la cétonitrone et les critères géométriques et conformationnels admis pour l'ène-iminium²⁰⁸, il apparaît que l'approche *exo* limite la gêne stérique entre la fonction ester de la nitrone et le groupement gem-diméthyle de l'ène-iminium qui sont rencontrés dans l'approche *endo* (**Schéma 4-14**). L'approche *exo* est par ailleurs facialement contrôlée à l'opposé du groupement benzyle, par la face *Re* de la nitrone.

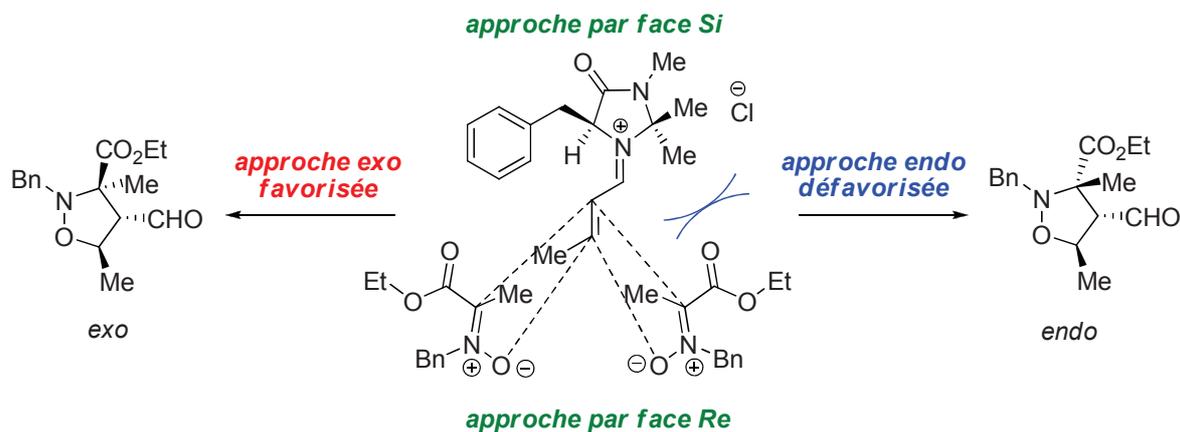


Schéma 4-14 : Contrôle de la diastéréosélectivité

2.2. Avec les ynals

Les isoxazolines sont des composés intéressants dans les domaines pharmacologiques²⁰⁹ et biologiques²¹⁰ et ont également été utilisés comme précurseurs pour la préparation de β -lactames²¹¹, d'amino-alcools²¹² et de nouveaux composés hétérocycliques²¹³. La cycloaddition dipolaire-1,3 asymétrique mettant en jeu une aldonitrone et un ynal est une stratégie prometteuse pour la synthèse de ces isoxazolines énantiopures, mais cette stratégie a toutefois été beaucoup moins développée que pour les isoxazolidines correspondantes, précédemment évoquées.

Sun²¹⁴ et coll. ont montré que le bis(3,5-di(trifluorométhyl)phényl) prolinol **D46** et l'acide 3,5-dinitrobenzoïque sont capables d'activer le propynal et transformé en iminium de géométrie (*E*). La cycloaddition dipolaire entre cet iminium et la *N*-benzyle-*C*-aryl aldonitrone dans le chloroforme à -10°C pendant 24 h conduit aux isoxazolines hautement énantiopures résultant de l'approche par la face *Re* (**Schéma 4-15**). L'absence du co-catalyseur diminue le rendement à 76% ainsi que légèrement l'énantiosélectivité à 88%.

²⁰⁹ (a) A. C. Habeeb, P. N. Praveen Rao, E. E. Knaus *J. Med. Chem.* **2001**, *44*, 2921; (b) R. D. Cramer, R. J. Jilek, S. Guessregen, S. J. Clark, B. Wendt *J. Med. Chem.* **2004**, *47*, 6777.

²¹⁰ (a) J. M. Atienza, D. Susanto, C. Huang, A. S. McCarty, J. Colicelli *J. Biol. Chem.* **1999**, *274*, 4839; (b) A. I. Hubich, T. A. Zheldakova, T. V. Chernikhova, E. V. Koroleva, F. A. Lakhvich, M. V. Sholukh *Biochem Biophys. Res. Commun.* **2006**, *341*, 357.

²¹¹ A. Sakakura, M. Hori, M. Fushimi, K. Ishihara *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, *132*, 15550.

²¹² (a) V. Mancuso, C. Hootel, *Tetrahedron Lett.* **1988**, *29*, 5917; (b) P. Macours, J. C. Braekman, D. Daloz, *Tetrahedron* **1995**, *51*, 1415; (c) P. Aschwanden, L. Kærnø, R. W. Geisser, F. Kelnbeck, E. M. Carreira *Org. Lett.* **2005**, *7*, 5741.

²¹³ (a) A. M. Gonzales-Nogal, M. Calle *Tetrahedron* **2009**, *65*, 5472; (b) S. M. M. Lopes, C. M. Nunes, T. M. V. D. Pinho Melo *Tetrahedron* **2010**, *66*, 6078.

²¹⁴ X. Cai, C. Wang, J. Sun *Adv. Synth. Catal.* **2012**, *354*, 359.

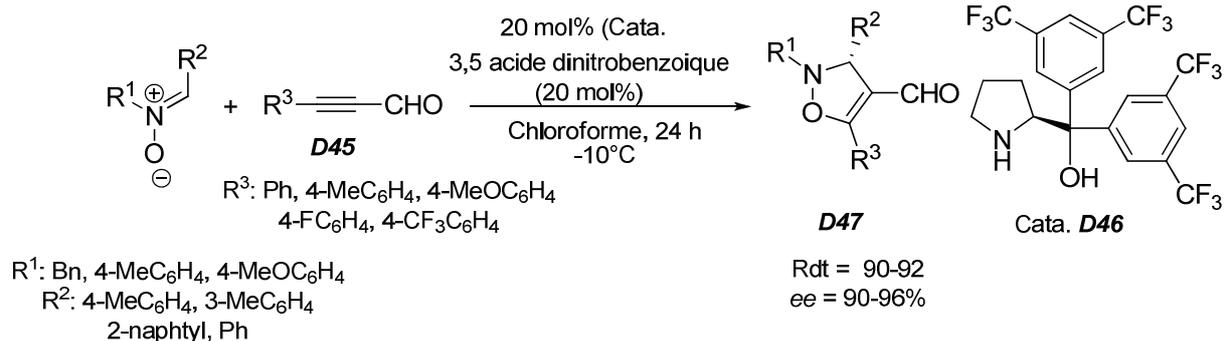


Schéma 4-15 : CD-1,3 organocatalysée par le bis(3,5-di(trifluorométhyl)phényl) prolinol
D46

L'équipe de Tendero²¹⁵ a démontré que la (*S*)-2-(fluorodiphénylméthyl) pyrrolidine est un catalyseur efficace pour la cycloaddition dipolaire-1,3 entre la *N*-phényl aldonitrone et le phényl propynal. La réaction conduit régiosélectivement à l'adduit 4-formyl avec une conversion quantitative après 24 h de contact à -10°C (**Schéma 4-16**). La réactivité et l'énantiosélectivité de la réaction sont conservées avec une charge catalytique réduite à 1%. Le remplacement du groupement phényle de l'ynal par un groupement électroattracteur ou électrodonneur conduit à des rendements compris entre (80->99%) et de bonnes énantiométries (>90%).

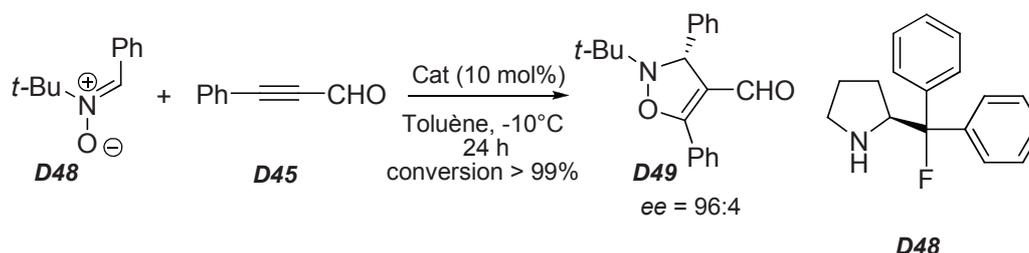


Schéma 4-16 : CD-1,3 organocatalysée par la (*S*)-2-(fluorodiphénylméthyl) pyrrolidine

3. BILAN ET OBJECTIFS

L'étude bibliographique ci-dessus démontre que plusieurs méthodes permettent d'accéder énantiosélectivement à des isoxazolidines formylées en position 4 ou 5 par cycloaddition dipolaire-1,3 à demande électronique normale d'énals mettant en jeu une C-aryl aldonitrone. L'induction asymétrique peut être contrôlée par la présence d'un acide de Lewis ou d'un organocatalyseur chiral. La mise en jeu d'un mode organocatalytique spécifique a permis d'étendre ces cycloadditions énantiosélectives à une aldonitrone fonctionnelle. En revanche, les travaux, initiés par notre groupe, concernant la cycloaddition énantiosélective de cétonitrone fonctionnelles variées avec différents énals reste à développer et fait l'objet de ce chapitre de thèse, avec les objectifs suivants :

- étudier la cycloaddition 1,3 dipolaire de différentes cétonitrone vis à vis du (*E*) crotonaldéhyde

²¹⁵ J. Aleman, A. Fraile, L. Marzo, J. L. G. Ruano, C. Izquierdo, S. D. Tendero *Adv. Synth. Catal.* **2012**, 354, 1665.

- étudier la cycloaddition 1,3 dipolaire de la cétonitrone dérivée d'alanine vis à vis de différents énals β substitués par un groupement alkyle ou aryle.
- Par ailleurs, nous avons voulu tester la cycloaddition 1,3-dipolaire organocatalysée de la cétonitrone dérivée d'alanine vis-à-vis d'énals.

4. NOS TRAVAUX

4.1. Cycloaddition dipolaire 1,3 des nitrones dérivés d'acides aminés et le (*E*) crotonaldéhyde

Encouragés par les résultats préliminaires obtenus par notre équipe,¹⁹² nous avons examiné la cycloaddition dipolaire-1,3 diastéreo-et énantiosélective du crotonaldéhyde avec d'autres nitrones, présentant une variation du groupe *N*-protecteur, de la chaîne ester ou du C-substituant.

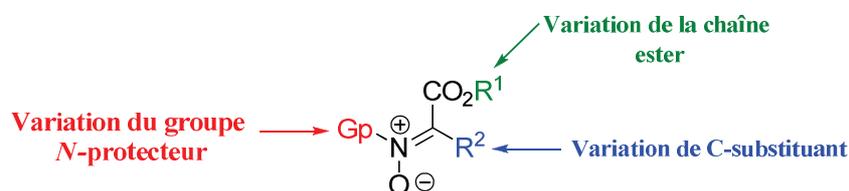
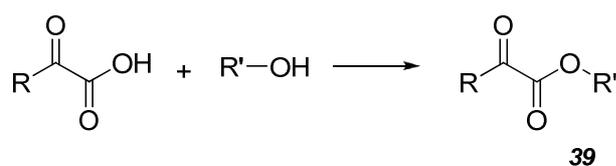


Schéma 4-17 : *Différents points de variation de la nitrone*

• Synthèse des précurseurs de nitrones

A l'exception de la nitrone **7d** dont le précurseur (pyruvate de méthyle) est commercial, nous avons synthétisé les trois autres précurseurs par estérification de l'acide correspondant. La condensation de l'acide avec l'alcool en condition douce conduit aux esters attendus (Tableau 4-6).



Entrée	Ester	R	R'	Conditions	Rdt (%)
1	38e	Me	<i>t</i> -Bu	Pyridine, MeSO ₂ Cl, THF	16
2	38f	n-Pr	Me	<i>p</i> TSOH, Toluène, 16h,	18
3	38g	Et	Et	<i>p</i> TSOH, benzène, 5h, reflux	29 ^a

^a Rendement isolé sans purification par distillation sous pression réduite

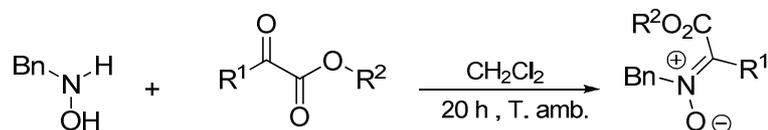
Tableau 4-6 : *Synthèse des précurseurs de nitrones 7e-7g*

Ces esters ont été purifiés par distillation sous pression réduite avec de faibles rendements ne dépassant pas 30% et nettement inférieurs à ceux décrits dans la littérature,²¹⁶ mais en quantité suffisante permettant la synthèse des nitrones.

²¹⁶ A. F. Hegarty, P. O'Neill *Synthesis* **1993**, 606.

Synthèse des nitrones

Les nitrones (**7d - 7i**) ont été préparées par condensation de la benzylhydroxylamine libre avec l' α -cétoester correspondant dans le dichlorométhane. Après 20 h de contact à température ambiante, nous avons obtenu les nitrones brutes attendues. Les rendements obtenus en produits chromatographiés sur gel de silice de ces nitrones sont regroupés dans le (Tableau 4-7).



Entrée	7	R ¹	R ²	Rdt (%) ^a
1	7d	Me	Me	45
2	7e ¹⁹¹	Me	<i>t</i> -Bu	45
3	7f	<i>n</i> -Pr	Me	50
4	7g	Et	Et	58
5	7i ²⁰⁸	Et	Me	58

^a en produit isolé après chromatographie (Eluant : Cyclo:AcOEt)

Tableau 4-7 : Nitrones synthétisées pour l'étude

4.1.1. Cycloaddition dipolaire 1,3 par voie thermique et non-catalysée

La cycloaddition dipolaire-1,3 entre la nitrone dérivée d'alanine **7d** et le (*E*) crotonaldéhyde sous activation micro-onde et sans solvant conduit après 3 h de contact à 90°C à l'adduit **39** sous la forme d'un mélange de 3 isomères avec un rendement de 84%. Les rapports diastéréoisomériques (90:4:6) sont établis par dosage RMN du proton aldéhydique.

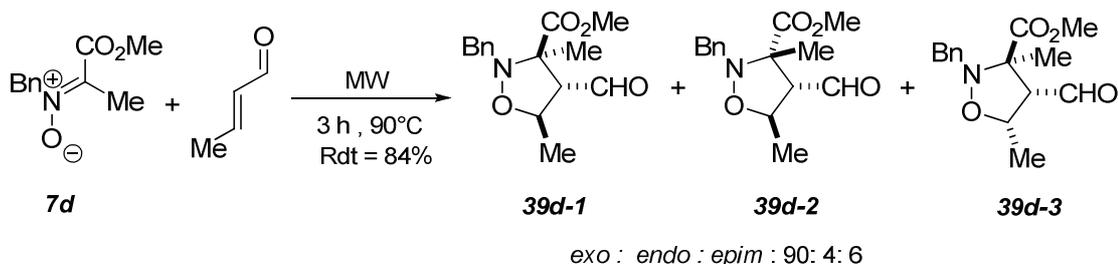


Schéma 4-18 : CD-1,3 entre la nitrone **7d** et le (*E*) crotonaldéhyde en conditions thermiques

Pour identifier ces trois isomères, nous nous sommes basés sur les travaux antérieurs de l'équipe qui concernent la CD-1,3 entre l'analogue ester d'éthyle de la nitrone **7d** et le (*E*) crotonaldéhyde. La stéréochimie de l'adduit majoritaire obtenue pour cette cycloaddition a été déterminée par diffraction de rayons X (Schéma 4-13) et correspond à l'adduit issu de l'approche *exo* par la face *Re* de la nitrone. L'analyse RMN ¹H montre que le proton aldéhydique de cet adduit majoritaire se présente sous la forme d'un doublet à 9,83 ppm avec une constante de couplage de 2,9 Hz (Schéma 4-19). Dans notre cas, nous avons trouvé que le proton aldéhydique de l'isoxazolidine majoritaire **39d-1** apparaît au même déplacement chimique (9,82 ppm) et présente une constante de couplage très proche (2,8 Hz) de ce dernier. Par ces analogies RMN (Schéma 4-19, spectre 1-2), nous avons donc confirmé que

l'isoxazolidine majoritaire **39d-1** est *exo*, et également que l'adduit minoritaire **39d-2** correspond au produit *endo* (proton aldéhydique à 9,74 ppm).

Pour la structure de l'adduit minoritaire **39d-3**, 2 hypothèses ont été envisagées : ou bien un régioisomère 3,5 formyl (*exo* ou *endo*), ou bien un épimère. En ce qui concerne les régioisomères, ceux-ci sont notamment observés dans des cycloadditions dipolaires 1,3 catalysées par un acide de Lewis. Ainsi, notre équipe a montré que la CD-1,3 impliquant la nitroène **7d** (Schéma 4-19, spectre 3) en présence d'un complexe de ruthénium conduit à la formation de l'adduit majoritaire *exo* et minoritaire *endo*, ainsi qu'à la formation de 2 régioisomères (le régioisomère *exo* à 9,78 ppm et son homologue *endo* à 9,69 ppm). Dans notre cas, ces régioisomères ne sont pas présents (schéma 4-19, spectre 2) mais on observe un doublet plus déblindé que l'*exo* à 9,89 ppm. Donc nous avons supposé que l'isoxazolidine **39-d3** est un épimère présentant une relation *cis* des 2 substituants en C-4 et C-5 et présentant la même configuration relative des centres C-3 et C-4 que l'adduit *exo* **39d-1** (groupe CHO *trans* par rapport à l'ester). Pour justifier la formation de cet adduit en conditions thermiques, nous faisons l'hypothèse d'une légère isomérisation du crotonaldéhyde (E -> Z) à la température réactionnelle.

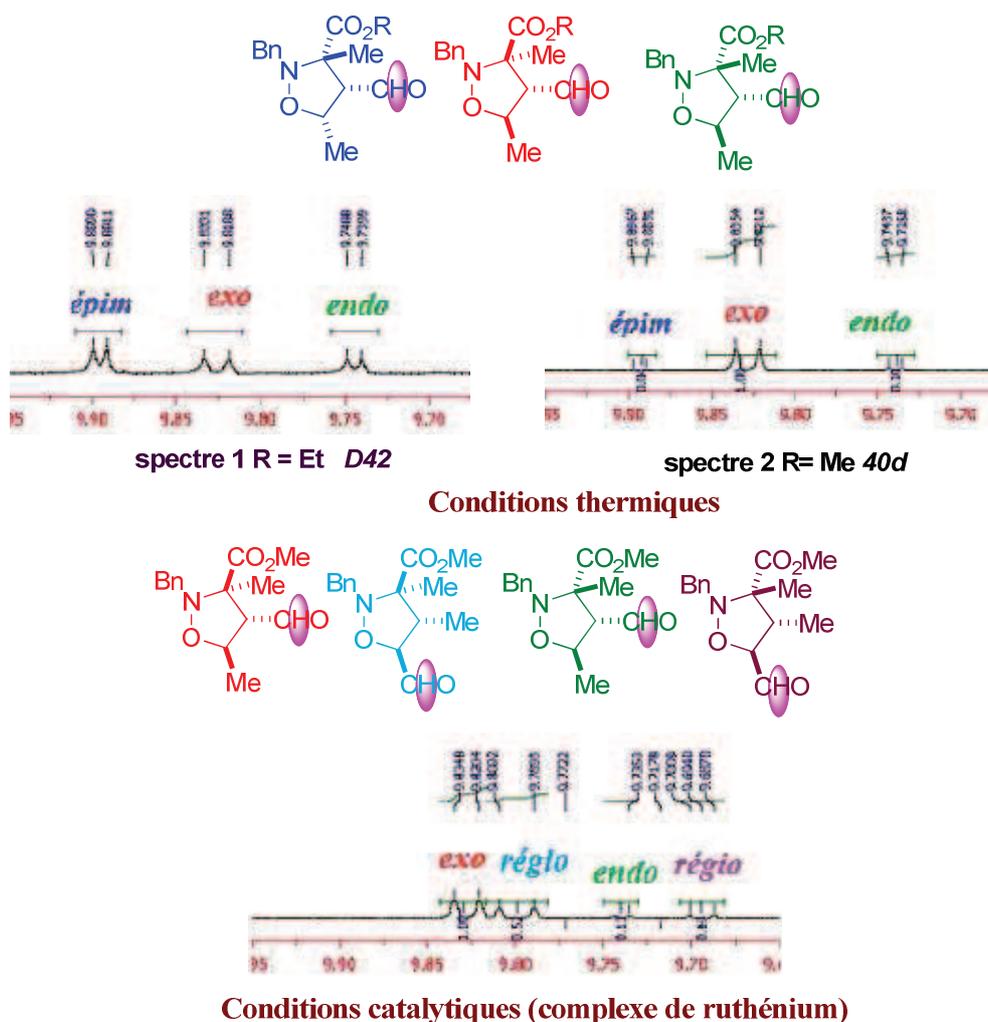
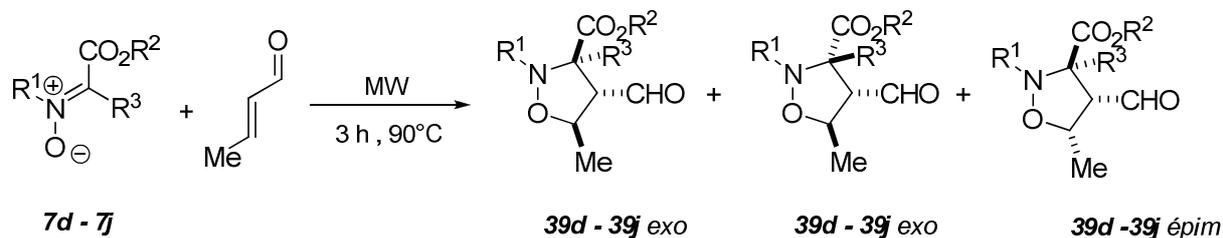


Schéma 4-19 : Différentiation entre les diastéréoisomères (*exo/endo*) et les régioisomères obtenus par la CD-1,3 entre le **7d** et le (*E*) crotonaldéhyde

Nous avons élargi ces cycloadditions par l'utilisation d'autres cétonitrones alkyl-substituées (**7d-7i**) avec le (*E*) crotonaldéhyde dans les mêmes conditions thermiques (**Tableau 4-8**).



Entrée	R ¹	R ²	R ³	7	adduit	Rdt ^a (%)	<i>exo</i> : <i>endo</i> : <i>épim</i> ^b	<i>exo</i> : <i>endo</i> ^b
1	Bn	Me	Me	7d	39d	84	90 : 4 : 6	96 : 4
1'	Bn	Et	Me	7i	D42	78	82 : 10 : 8	88 : 12
2	Bn	<i>t</i> -Bu	Me	7e	39e	68	89 : 11 : <2	90 : 10
3	Bn	Me	<i>n</i> -Pr	7f	39f	77	70 : 20 : 10	77 : 23
4	Bn	Et	Et	7g	39g	81	69 : 20 : 11	78 : 22
5	Me	Et	Me	7h^c	39h	73	91 : 8 : 1	92 : 8
6	Me	Me	Me	7j^c	39j	56	84 : 12 : 4	87 : 13

^a Rendements globaux des adduits purifiés après chromatographie sur gel de silice

^b Sélectivités déterminées par RMN ¹H de fractions purifiées

^c Adduit préparé par K. Selim

Tableau 4-8 : CD-1,3 thermiques entre le (*E*) crotonaldéhyde et les nitrones (**7d-7i**)

Dans les 5 cinq spectres RMN ¹H des adduits **39d-39j** (entrées 2-6), nous observons pour le proton aldéhydique de chaque isomère des déplacements chimiques très similaires : avec un signal majoritaire au centre de la zone (pour l'*exo*), un signal plus blindé pour l'*endo* minoritaire et enfin un signal plus déblindé pour l'adduit épimère (**Tableau 4-9**). Ces signaux sont suffisamment distincts pour étendre la même attribution aux 5 adduits : adduit majoritaire *exo* et adduits minoritaires : *endo* et épimère.

Diastéréoisomère δ ppm (400MHz)	7d	7e	7f	7g	7h	7i
<i>exo</i>	9,83-9,84	9,80-9,82	9,85-9,87	9,85-9,87	9,81-9,82	9,81-9,82
<i>endo</i>	9,74	9,74-9,75	9,78	9,79	9,73-9,74	9,73-9,74
<i>épim</i>	9,89-9,90	9,88-9,89	9,90-9,91	9,91-9,92	9,90-9,91	9,91-9,92

Tableau 4-9 : Déplacements chimiques des protons aldéhydiques des isoxazolidines issues à partir de la CD 1,3 des nitrones (**7d-7j**)

De la comparaison de ces résultats du (**Tableau 4-8**), il ressort que la cycloaddition thermique est *exo* sélective. La nature de l'ester a peu d'effet sur la sélectivité, son influence sur le rendement est plus net. (**Tableau 4-8**, entrées 1-3). L'allongement de R³ (*n*-Pr au lieu

de Me) conduit à une diminution de la sélectivité *exo* et une augmentation de la proportion d'épimère (**Tableau 4-8, entrée 3**). Pour l'effet de la diminution de la taille du groupe *N*-protecteur, il est difficile de conclure (**Tableau 4-8, entrées 5-6**). Dans deux cas, nous avons réussi à séparer totalement le diastéréoisomère *exo* (**39d** avec un rendement de 46%, **39f** avec un rendement inférieur à 30%); dans les autres cas les diastéréoisomères *exo* n'ont pas pu être totalement séparés par chromatographie sur gel de silice.

4.1.2. Cycloaddition dipolaire-1,3 par voie organocatalytique

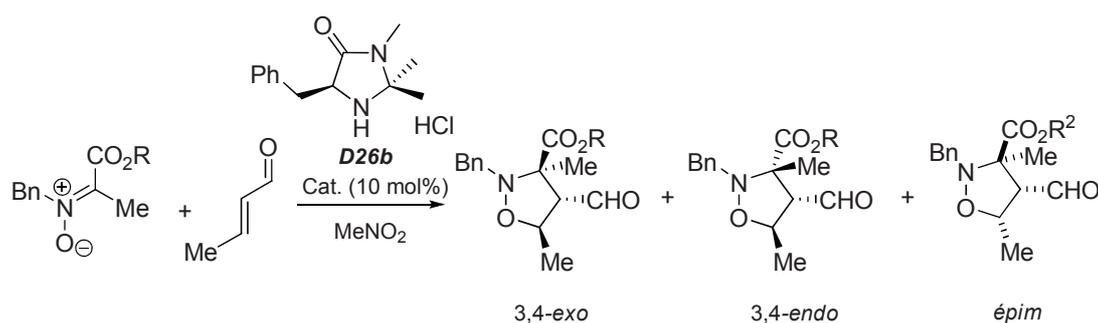
Nous avons envisagé l'extension asymétrique de ces cycloadditions pour l'accès aux adduits (**39d-39j**) en présence d'un organocatalyseur de type MacMillan (**D26b**) dans le nitrométhane. Pour les différentes cétonitrone utilisées, nous avons classé nos résultats suivant différentes modifications structurales : la variation de la chaîne ester ensuite celle du C-substituant et enfin celle du groupe *N*-protecteur. Comme pour les essais en conditions thermiques, les diastéréosélectivités ont été déterminées par dosage RMN ¹H 400 MHz du proton aldéhydique. En ce qui concerne les excès énantiomériques pour l'adduit majoritaire, deux méthodes ont été utilisées:

* soit par dosage HPLC chirale après réduction de l'aldéhyde en alcool.

* soit par dosage RMN ¹H des imines diastéréoisomères obtenues par traitement de l'isoxazolidine par la (*S*)-méthylbenzylamine

Variation de la chaîne ester

La variation de la nature de l'ester n'apporte pas de changement notable : la sélectivité *exo* et l'énantiosélectivité restent à un très haut niveau. Pour la nitrone méthylée **7d** la diminution de la température de -10 à -20 °C augmente cette sélectivité *exo* mais ne permet pas d'éviter la formation minoritaire de l'épimère **39d-3** (**entrées 1-2**). L'utilisation d'un ester encombré limite la formation de ce dernier et conduit à un excellent *ee* pour l'adduit *exo* allant jusqu'à 96% (**entrée 3**).

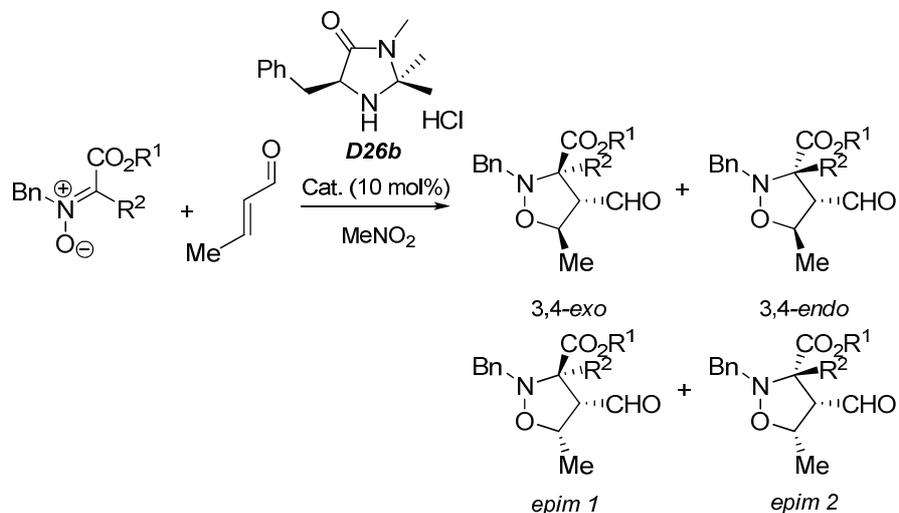


Entrée	7	R	adduit	T°C/t(j)	Rdt (%)	<i>exo</i> : <i>endo</i> : <i>epim</i>	<i>exo</i> : <i>endo</i>	<i>ee</i> (%)
1	7i	Et	D42	-10/5	75	96 : 4 : 0	96 : 4	95
2	7d	Me	39d	-10/5	57	94 : 3 : 3	97 : 3	-
3	7d	Me	39d	-20/7	58	96 : 1 : 3	99 : 1	93
4	7e	<i>t</i> -Bu	39e	-15/7	60	94 : 6 : 0	94 : 6	96

Tableau 4-10 : *Variation de la chaîne ester*

Variation du C-substituant de la nitronne

La nature du C-substituant de la nitronne (**Tableau 4-11**) a une influence notable sur la sélectivité *exo* de la réaction et sur son rendement. En revanche, les excès énantiomériques restent élevés pour l'adduit *exo* majoritaire.



Entrée	7	R ¹	R ²	adduit	T°C/ t(j)	Rdt (%)	<i>exo</i> : <i>endo</i> : <i>epim 1</i> : <i>epim2</i>	<i>exo</i> : <i>endo</i>	<i>ee</i> (%)
1	7d	Me	Me	39d	-10/5	57	94 : 3 : 3 : 0	97 : 3	-
2	7d	Me	Me	39d	-20/7	58	96 : 1 : 3 : 0	99 : 1	93
3	7g	Et	Et	39g	-10/5	54	72 : 15 : 8 : 5	83 : 17	-
4	7g	Et	Et	39g	-15/7	56	87 : 10 : 3 : 0	90 : 10	92
5	7f	Me	n-Pr	39f	-15/7	33	81 : 15 : 4 : 0	84 : 16	90
6	7a	Me	CH ₂ CO ₂ Me	39a^a	-18/4	0	-	-	-
7	7k	tBu	CH ₂ OAc	39k^a	-18/4	0	-	-	-

^a : Q. Jaros, stage Licence, Université du Maine, Le Mans, 2015

Tableau 4-11 : Variation du C-substituant de la nitronne

L'allongement du C-substituant de la nitronne a un effet négatif sur la sélectivité *exo* et dans une moindre mesure sur le rendement. Cette baisse de sélectivité est atténuée lorsque l'on diminue la température de la réaction. Cette diminution est due probablement au fort encombrement stérique entre le C-substituant de la nitronne et le groupement gem-diméthyle de l'ène-iminium dans l'état de transition *exo* (**Schéma 4-20**).

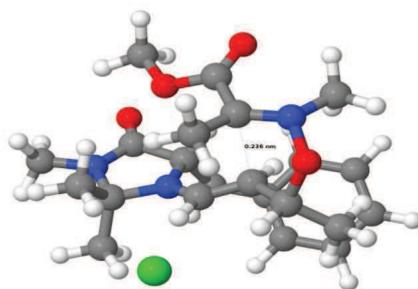


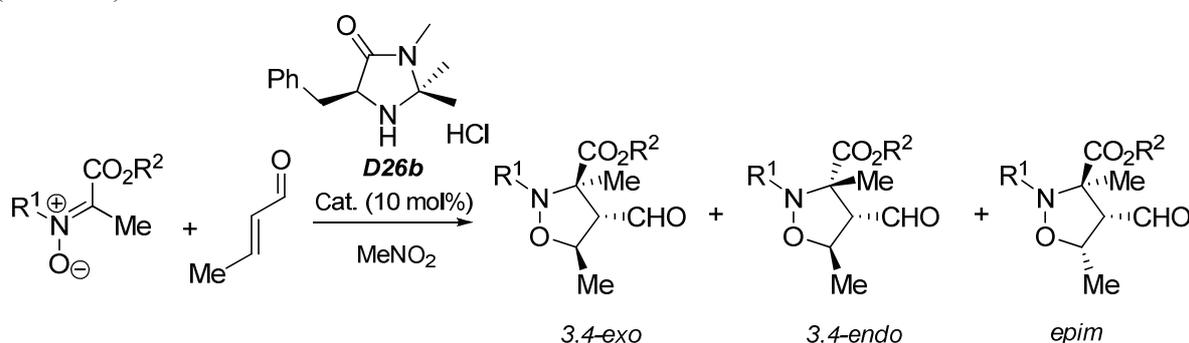
Schéma 4-20 : Etat de transition de la CD-1,3 entre la cétonitronne ester et le (E) crotonaldéhyde en conditions organocatalytiques

Dans le cas de la formation de l'adduit **39g**, (entrée 3) on observe la formation d'un quatrième isomère caractérisé par un proton aldéhydique moins déblindé que celui de l'*endo* ($\delta = 9,69$ ppm), isomère que nous avons attribué à la forme *endo* de l'épimère.

Enfin, les essais réalisés avec les 2 nitrones di-fonctionnelles **7a** et **7k** n'ont conduit dans les mêmes conditions organocatalytiques à aucun adduit identifié (entrées 6-7).

Variation du N-substituant de la nitronne

Le remplacement du groupe benzyle par un groupement méthyle sur la position azotée de la nitronne n'affecte en rien les hauts niveaux d'*exo* sélectivité (Tableau 4-12) et les énantiosélectivités restent supérieures à 90%, avec le même effet bénéfique de l'abaissement de la température. Cependant on assiste dans l'un des 2 cas à la formation de l'épimère *exo* (entrée 3).



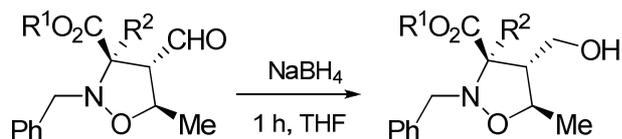
Entrée	7	R ¹	R ²	adduit	T°C/ t(j)	Rdt (%)	<i>exo</i> : <i>endo</i> : <i>epim</i>	<i>exo</i> : <i>endo</i>	<i>ee</i> (%)
1	7i	Bn	Et	D42	-10/5	75	96 : 4 : 0	96 : 4	95
2	7h	Me	Et	39h	-10/5	56	90 : 3 : 7	97 : 3	-
3	7h	Me	Et	39h	-20/7	57	94 : 1 : 5	99 : 1	92
4	7d	Bn	Me	39d	-10/5	57	94 : 3 : 3	97 : 3	-
5	7j	Me	Me	39j	-18/7	(100) ^a	98 : 1,5 : 0,5	98 : 2	92

^a : conversion obtenue à partir du spectre RMN ¹H

Tableau 4-12 : Variation de groupe N-protecteur de la nitronne

Détermination des excès énantiomériques

Les 6 adduits (**39d-39j**), obtenus à l'état de diastéréoisomère *exo* pur (**39d-39f**) ou très enrichi après chromatographie, ont été réduits sous forme racémique par NaBH₄ dans le THF. La séparation des alcools obtenus a été testée sur l'ensemble des colonnes HPLC chirales disponibles au laboratoire. Seuls les alcools racémiques **40e** et **40f** ont pu être convenablement séparés. La détermination des excès énantiomériques issus des réactions organocatalysées a pu être réalisée par HPLC chirale pour ces 2 termes (Tableau 4-13).

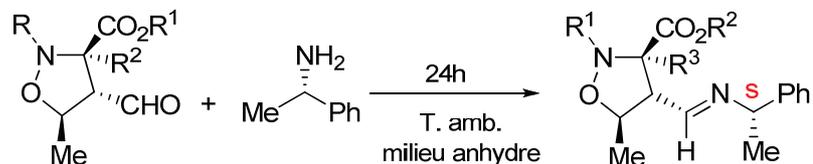


Entrée	Adduit <i>exo</i>	Alcool	R ¹	R ²	Rdt (%)	<i>ee</i> (%) ^a
1	39e	40e	<i>t</i> -Bu	Me	87	96
2	39f	40f	Me	<i>n</i> -Pr	74	90

^a rapport des énantiomères obtenus à partir du HPLC chiral

Tableau 4-13 : *Synthèse et détermination des ee des alcools 40e-40f*

Dans les autres cas, en série racémique et en série énatioenrichie, l'adduit *exo* a été mis en réaction avec la (*S*)-méthylbenzylamine pour former l'imine correspondante avec des rendements quantitatifs. Le dosage par RMN ¹H des imines diastéréoisomères, mis au point en série racémique, permet en série énatioenrichie de déterminer un rapport diastéréoisomérique dont on déduit l'excès énantiomérique de l'adduit précurseur.



Entrée	Adduit	Imine	R	R ¹	R ²	Solvant	<i>dr</i> ^a	<i>ee</i> (%)
1	39d	40d	Bn	Me	Me	Benzène (C ₆ D ₆)	97 :3	94
2	39g	40g	Bn	Et	Et	Chloroforme sur feuille d'argent (CDCl ₃)	96 :4	92
3	39h	40h	Me	Et	Me	Benzène (C ₆ D ₆)	96 :4	92
4	39j	40j	Me	Me	Me	CDCl ₃	96 :4	92

^a rapport des imines diastéréoisomères mesuré en RMN ¹H 400 MHz

Tableau 4-14 : *Synthèse et détermination des dr des imines*

Nous avons montré à titre d'exemple pour déterminer l'excès énantiomérique de l'adduit **39g** (Schéma 4-21). En conditions thermiques, nous avons trouvé un mélange racémique comme le montre le schéma ci dessous. En revanche en conditions organocatalytiques, nous avons trouvé un diastéréoisomère majoritaire et son homologue minoritaire avec un rapport diastéréomérique (96 :4) qui permet de déterminer l'excès énantiomérique de la cycloaddition.

4.1.3. Conclusion

La cycloaddition dipolaire-1,3 entre les cétonitrone (**7d-7j**) et le (*E*) crotonaldéhyde en conditions thermiques conduit à des hautes *exo*-sélectivités avec de bons rendements. En conditions organocatalytiques avec le catalyseur de MacMillan, ces cétonitrones conduisent à une bonne induction asymétrique quelque soit la variation du groupe N-protecteur ou la chaîne ester de la nitrone. En revanche la variation du C-substituant de la nitrone diminue la sélectivité *exo* mais conduit toujours à une haute énantiosélectivité, supérieure à 90%.

4.2. Hypothèse mécanistique

L'*exo*-sélectivité et l'orientation faciale de la réaction en faveur des énantiomères (**3R,4S,5R**) pour tous les adduits est en accord avec le mécanisme postulé par Mac Millan¹⁹² (**Schéma 4-23**), proposition qui est fondée d'une part sur un processus concerté, et d'autre part sur des géométries et conformations bien définies pour les partenaires de la cycloaddition.

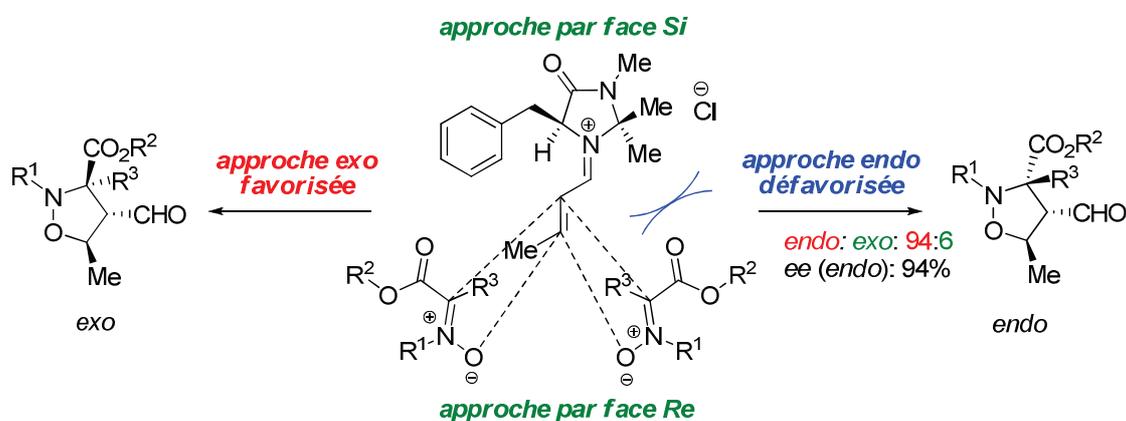


Schéma 4-23 : Interprétation du cours stéréochimique selon un mécanisme concerté

Pour la première fois dans le cadre de ce travail²⁰⁸, des calculs d'énergie relative de la configuration et de la conformation de l'iminium formé au sein du milieu réactionnel ont été réalisés par le docteur Arnaud Martel. Ces calculs ont été effectués par B3LYP/6-311+G (d,p) avec une simulation du solvant (nitrométhane) par un modèle IEFPCM.

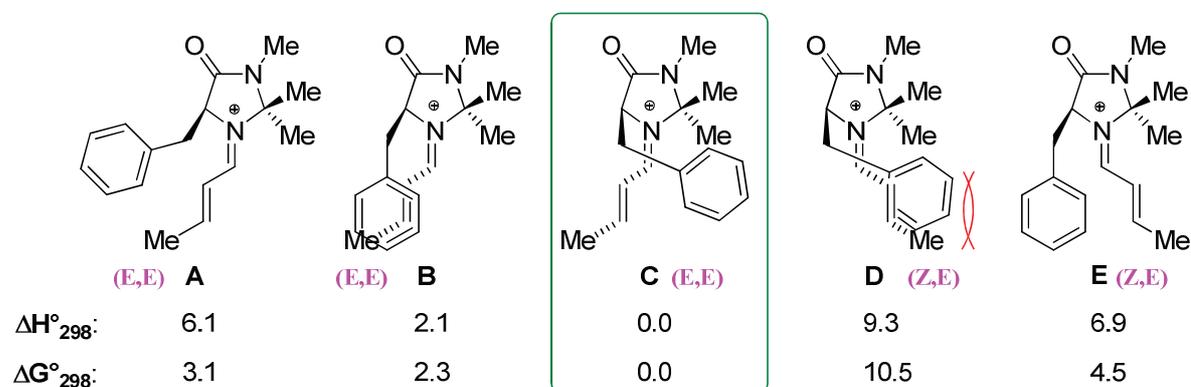


Schéma 4-24 : Calcul des énergies des conformères

D'après les calculs réalisés, nous avons constaté que le conformère de l'iminium **C** est le plus stable, sa géométrie (*E,E*) permettant d'éviter les interactions stériques entre le groupement phényle du catalyseur et le méthyle du crotonaldéhyde qui sont rencontrées dans le conformère **D** de géométrie (*Z,E*). Ces calculs ont également mis en évidence que le groupe benzyle est déplacé au dessus de la double liaison de l'iminium, créant ainsi des interactions π stabilisantes avec le phényle. Pour cette raison nous pouvons confirmer que l'approche *exo* par la face *Re* de la nitrone est favorisée par rapport à l'approche *exo* par la face *Si*.

Toutefois, cette hypothèse mécanistique fondée sur un mécanisme concerté ne permet pas d'expliquer un certain nombre de résultats et en particulier la formation d'épimère à une température où l'isomérisation thermique du dipolarophile ne peut être considérée.

Afin de mieux comprendre les paramètres influant sur le cours stéréochimique de la réaction, des calculs plus poussés visant à identifier le ou les états de transition de la cycloaddition ont été réalisés.

Les calculs ont été menés à l'aide de Gaussian 09²¹⁷ au niveau M06-2X/6-311+G(d,p) utilisant la fonctionnelle de densité développée par Truhlar²¹⁸. L'effet du solvant (nitrométhane) a été simulé par un modèle de cage de solvant de type IEFPCM. Les états de transition calculés ont été confirmés par des calculs de fréquence et si nécessaire par une analyse IRC. La plupart des réactions ayant été menées à -18°C, les calculs d'enthalpie (ΔH) et d'enthalpie libre (ΔG) ont été effectués pour une température de 256 K. Afin de simplifier les calculs, une nitrone modèle porteuse de groupements méthyle sur l'ester, l'azote et le carbone a été choisie.

Le profil énergétique calculé met en évidence un seul état de transition. Toutefois, le cours réactionnel met en jeu un processus en deux étapes procédant dans un premier temps par formation de la liaison C-O par addition de l'oxygène de la nitrone sur l'ène-iminium et suivi d'une cyclisation conduisant à la formation de la liaison C-C (**Schéma 4-25**). Aucun état de transition correspondant à un cours concerté de la réaction n'a pu être obtenu et l'état de transition correspondant à l'addition de l'oxygène de la nitrone sur l'ène-iminium n'a pas pu être obtenu, indiquant une très faible barrière énergétique vers cet intermédiaire A électroniquement plus stable (**Figure 4-1**). Ces éléments indiquent que l'étape limitante de la cycloaddition est la formation de la liaison C-C. Ce processus réactionnel non concerté laisse envisager la formation d'épimères lors de l'étape de cyclisation. L'intermédiaire A pouvant potentiellement conduire à la rotation de la nitrone pour former les cycloadduits épimères qui correspondent à la cycloaddition formelle du dipolarophile **Z**. Ces épimères seront par

²¹⁷ Gaussian 09, Revision D.01, M. J. Frisch, G. W. Trucks, H. B. Schlegel, G. E. Scuseria, M. A. Robb, J. R. Cheeseman, G. Scalmani, V. Barone, B. Mennucci, G. A. Petersson, H. Nakatsuji, M. Caricato, X. Li, H. P. Hratchian, A. F. Izmaylov, J. Bloino, G. Zheng, J. L. Sonnenberg, M. Hada, M. Ehara, K. Toyota, R. Fukuda, J. Hasegawa, M. Ishida, T. Nakajima, Y. Honda, O. Kitao, H. Nakai, T. Vreven, J. A. Montgomery, Jr., J. E. Peralta, F. Ogliaro, M. Bearpark, J. J. Heyd, E. Brothers, K. N. Kudin, V. N. Staroverov, T. Keith, R. Kobayashi, J. Normand, K. Raghavachari, A. Rendell, J. C. Burant, S. S. Iyengar, J. Tomasi, M. Cossi, N. Rega, J. M. Millam, M. Klene, J. E. Knox, J. B. Cross, V. Bakken, C. Adamo, J. Jaramillo, R. Gomperts, R. E. Stratmann, O. Yazyev, A. J. Austin, R. Cammi, C. Pomelli, J. W. Ochterski, R. L. Martin, K. Morokuma, V. G. Zakrzewski, G. A. Voth, P. Salvador, J. J. Dannenberg, S. Dapprich, A. D. Daniels, O. Farkas, J. B. Foresman, J. V. Ortiz, J. Cioslowski, and D. J. Fox, Gaussian, Inc., Wallingford CT, 2013.

²¹⁸ Y. Zhao and D. G. Truhlar, "The M06 suite of density functionals for main group thermochemistry, thermochemical kinetics, noncovalent interactions, excited states, and transition elements: two new functionals and systematic testing of four M06-class functionals and 12 other functionals," *Theor. Chem. Acc.*, **2008**, *120*, 215

conséquent nommés « exo » Z et « endo » Z. Ainsi les huit cycloadduits potentiellement formés au cours de cette réaction sont représentés dans le tableau suivant (**Tableau 4-15**).

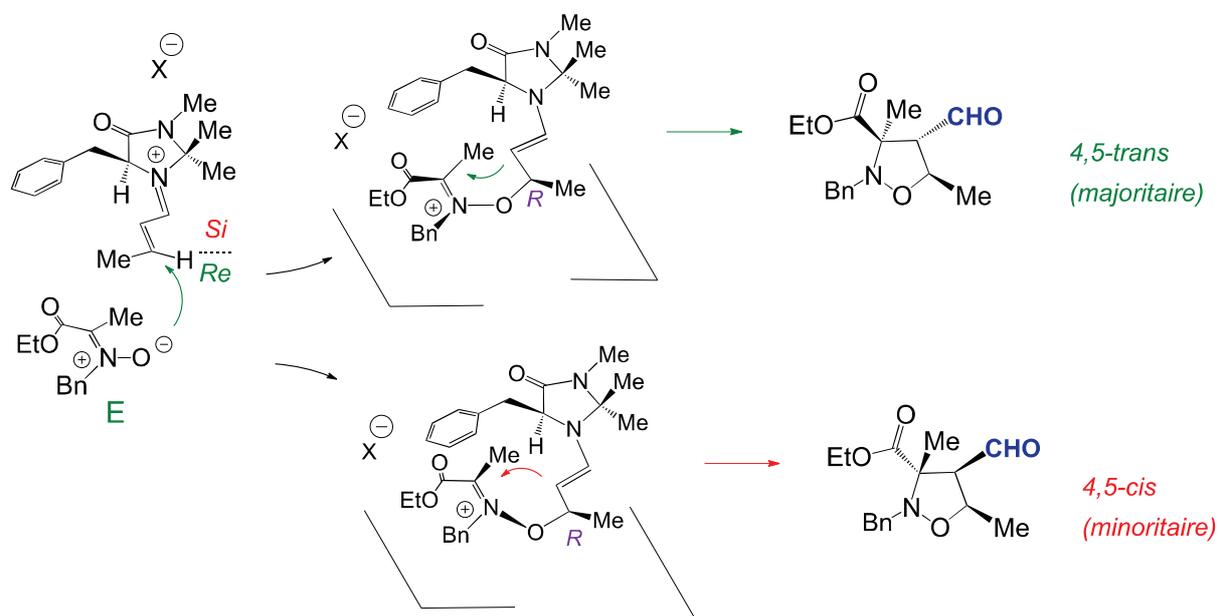


Schéma 4-25 : *Processus réactionnel non concerté via l'intermédiaire ène-iminium*

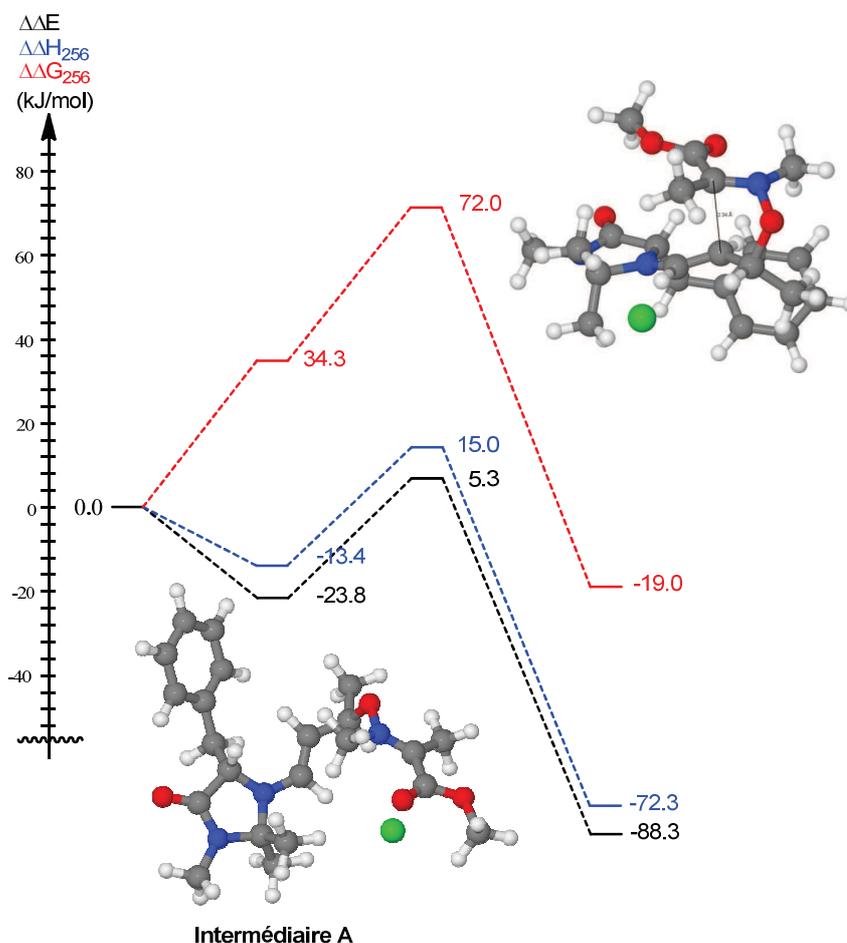


Figure 4-1 : *Profil énergétique de l'intermédiaire ène-iminium A*

La **figure 4-2** représente le profil énergétique correspondant à la formation de l'adduit majoritaire "exo" *E Re*. Sur ce graphique sont représentés les profils d'énergie électronique ($\Delta\Delta E$) ainsi que d'enthalpie ($\Delta\Delta H_{256}$) et d'enthalpie libre ($\Delta\Delta G_{256}$) à 256K. Ce graphique fait apparaître dès le premier regard des profils très différents en raison d'une forte contribution du terme entropique et des termes vibrationnels. Ainsi, l'intermédiaire A calculé bénéficie d'effets de stabilisation électronique significatifs qui sont responsables des difficultés rencontrées pour la recherche du premier état de transition. Cet intermédiaire A perd son caractère d'intermédiaire réactionnel lorsque l'on prend en compte la contribution du terme entropique à 256 K dans le calcul de l'enthalpie libre. Cet intermédiaire fait apparaître une longueur de liaison C-O de 1,50 Å indiquant la formation de l'intermédiaire A tel qu'il est représenté dans le (**Schéma 4-25**). L'intermédiaire A bénéficie par ailleurs d'une stabilisation de l'iminium de la nitrone par interaction avec le contre-ion Cl⁻.

La forte influence du terme entropique défavorable sur le cours de la réaction est par ailleurs probablement responsable de la faible influence de la température sur la cinétique de la réaction. En effet, une diminution de la température de réaction contribue à abaisser dans le même temps la barrière énergétique ($\Delta\Delta G$) en raison d'un affaiblissement de l'effet entropique défavorable. L'effet de l'abaissement de température sur la cinétique de réaction est ainsi quasi intégralement compensé.

Afin d'identifier les paramètres influant sur la sélectivité de la cycloaddition, le profil énergétique a également été calculé pour les produits "endo" *E Re* et *E Si*. Les profils d'enthalpies libres à 256 K sont décrits dans la **Figure 4-2**.

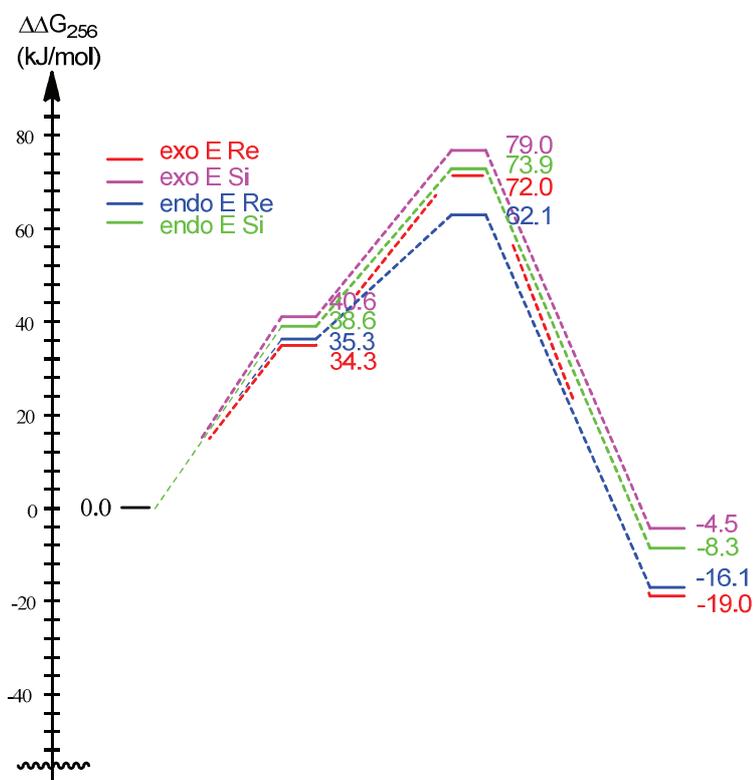
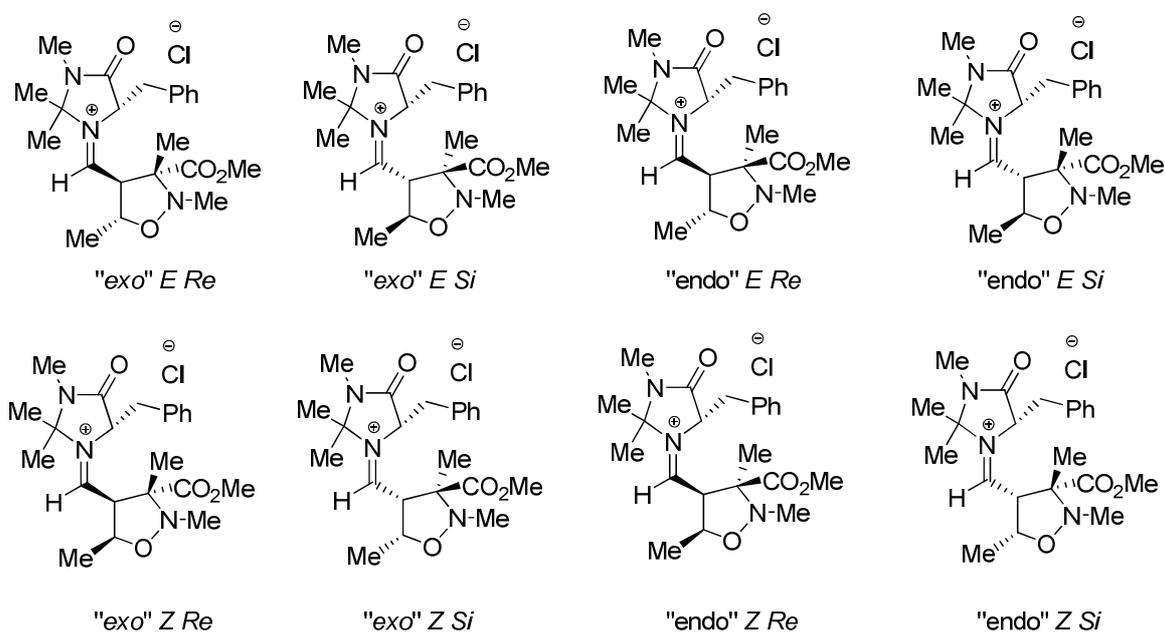


Figure 4-2 : Profil énergétique correspondant à la formation de l'adduit majoritaire "exo" *E Re*

Ces profils font apparaître un état de transition le plus bas pour le produit "endo" *E Re* pourtant minoritaire lors de la réaction, ce qui n'est pas en accord avec la formation du produit "exo" *E Re* observé si la réaction est sous pur contrôle cinétique. On observe par ailleurs une inversion des positions relatives de "exo" *E Re* et de l'"endo" *ERe* entre l'état de transition et le produit de cycloaddition. Enfin, on observe que l'énergie des produits de cycloaddition est proche de celle des produits de départ et que la barrière énergétique correspondant à l'état de transition est faible. Ces éléments suggèrent que la cycloaddition est sous contrôle thermodynamique partiel pondéré par l'étape d'hydrolyse de l'iminium du cycloadduit. Sur l'ensemble des cycloadduits formés, trois apparaissent assez proches en énergie ("exo" *E Re*, "endo" *E Re* et "exo" *Z Re*) et correspondent aux iminiums des trois cycloadduits observés (**Tableau 4-15**).



Cycloadduits	"exo" <i>E Re</i>	"exo" <i>E Si</i>	"endo" <i>E Re</i>	"endo" <i>E Si</i>	"exo" <i>Z Re</i>	"exo" <i>Z Si</i>	"endo" <i>Z Re</i>	"endo" <i>Z Si</i>
$\Delta\Delta G_{256}$ (kJ/mol)	0.0	14,5	2,9	10,7	4,2	15,5	19,5	30,4
% à 256 K	73	-	17	-	10	-	-	-

Tableau 4-15

On peut supposer qu'un équilibre thermodynamique s'établit entre les différents cycloadduits dans ces conditions. Toutefois, les écarts d'énergies calculés ne reflètent pas exactement les rapports diastéréoisomériques observés lors de cette cycloaddition (**entrée 5, Tableau 4-12**). On peut donc vraisemblablement penser que l'étape d'hydrolyse de l'iminium joue également un rôle dans la sélectivité observée, renforçant dans le cas présent la préférence pour le cycloadduit "exo" *E Re*. En effet, chaque cycloadduit présente un environnement spécifique autour du carbone de l'iminium induisant probablement des cinétiques d'hydrolyse légèrement différentes et partiellement responsables des sélectivités élevées observées dans ce cas.

4.3. Cycloaddition dipolaire-1,3 entre la nitronne dérivée d'alanine et d'autres énaIs β substitués

Encouragés par les résultats précédents et en vue d'applications synthétiques, nous avons poursuivi l'extension asymétrique des cycloadditions 1,3 dipolaires diastéréo- et énantiosélectives des nitrones dérivées d'alanine vis à vis de différents énaIs β-substitués (**Schéma 4-26**), ou d'énaIs présentant un autre type de substitution. Nous avons choisi la nitronne **7i**²⁰⁸ comme partenaire modèle.

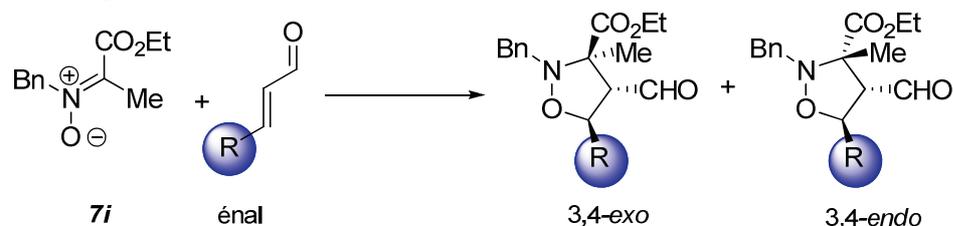


Schéma 4-26 : CD 1,3 entre la nitronne dérivée d'alanine **7i** et les énaIs β- substitués

Les pluparts des dipolarophiles aldéhydiques utilisés pour notre étude sont commerciaux sauf l'aldéhyde **41e** qui a été préparé préalablement (**Schéma 4-27**).

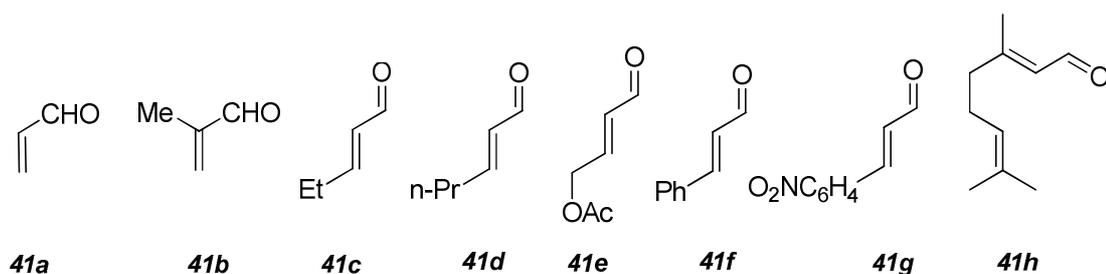


Schéma 4-27: Différents énaIs testés

*Synthèse du (E)-4- acétoxy but-2-énaI **41e***

Nous avons mis au point une méthode de préparation efficace de cet énaI partant du but-2-yne diol en trois étapes :

- (i) la première étape est la réduction *trans*-sélective du but-2-yne diol en *trans* but-2-ène diol **42** en présence de LiAlH_4 ²¹⁹ dans le THF à 0°C. Les rendements obtenus dans cette étape sont quantitatifs après filtration par célite.

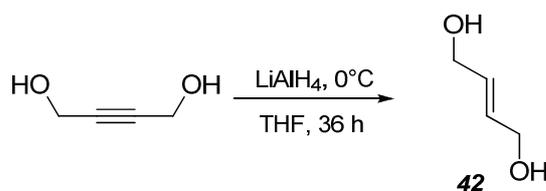


Schéma 4-28 : Synthèse du *trans* but-2-èn-1,4-diol

Du point de vue mécanistique, cette réduction comporte 3 étapes: (i) l'internalisation du réducteur par formation d'une liaison Al-O (ii) l'hydroalumination *trans* sélective, dans cette

²¹⁹ P. James, F. X. Felpin, Y. Landais, K. Schenk *J. Org. Chem.* **2005**, *70*, 7985.

étape l'aluminohydrure attaque la triple liaison pour former un métallacycle à 5 chaînons (iii) l'hydrolyse pour obtenir l'ène diol *trans* **42**.

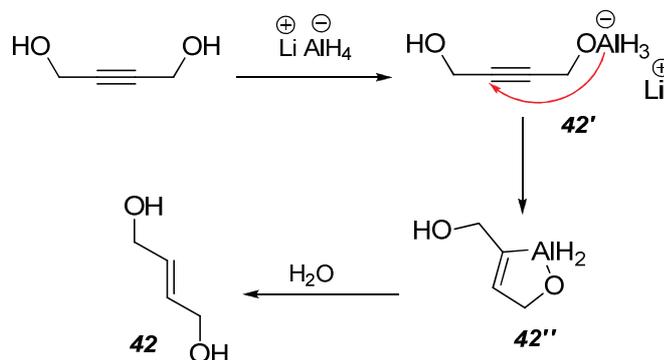


Schéma 4-29 : Mécanisme de synthèse du *trans* but-2-èn-1,4-diol par LiAlH_4

- (i) la deuxième étape est la monoacétylation²²⁰. La présence de quantités équimolaires d'hydrure de sodium (NaH) et de chlorure d'éthanoyle comme agent acylant dans le THF conduit au produit attendu **43** avec un rendement de 52% après purification par chromatographie sur gel de silice.

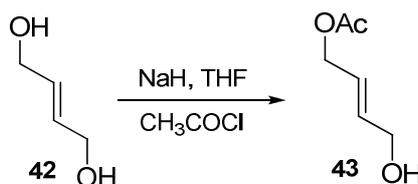


Schéma 4-30 : Synthèse du 1-acétate-4-hydroxy-but-2-ène

- (ii) la dernière étape est l'oxydation par le dioxyde de manganèse (MnO_2)²²¹ dans le dichlorométhane à 0°C. Après 2 h de contact à température ambiante, le produit attendu **41e** a été obtenu avec un rendement de 46 % après purification par chromatographie sur gel de silice. Ce faible rendement peut être expliqué par la volatilité du produit au cours de l'évaporation sous pression réduite.

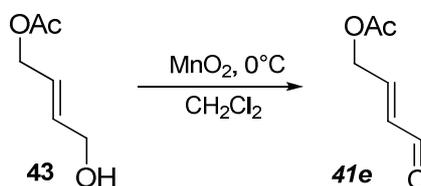


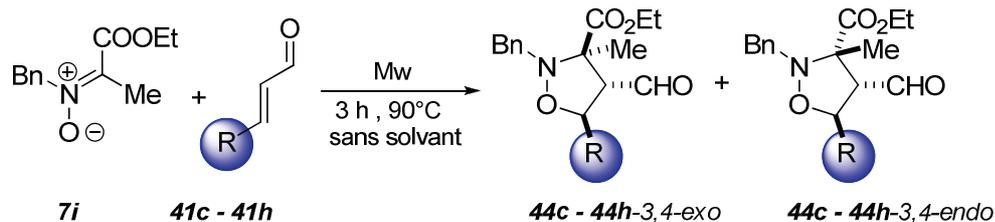
Schéma 4-31 : Oxydation du 1-acétate-4-hydroxy-but-2-ène

²²⁰ M. G. Organ, J. T. Cooper, L. R. Rogers, F. Soleymanzadeh, T. Paul *J. Org. Chem.* **2000**, 65,7959.

²²¹ N. Tanaka, T. Suzuki, T. Matsumura, Y. Hosoya, M. Nakada *Angew. Chem. Int. Ed.* **2009**, 48, 2580.

4.3.1. Version thermique

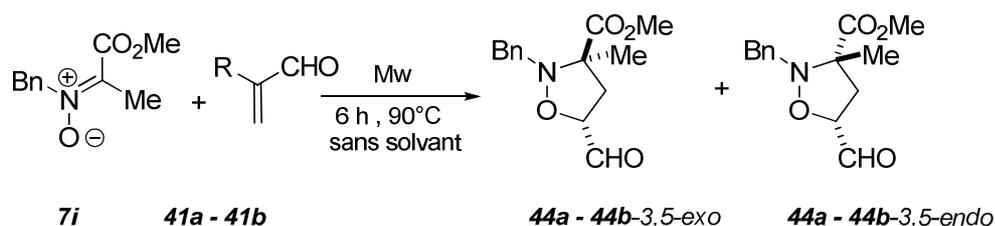
La cycloaddition thermique sous activation microonde entre la cétonitrone **7i** et les différents énaux β -substitués a donné des bons résultats en termes de réactivité et de sélectivité après 3h de contact à 90°C sauf avec les énaux β -substitués par des groupements aryle. C'est le cas également du citral, énal disubstitué, qui conduit à des rendements ne dépassant pas 5% (**entrée 6**). La prolongation du temps à 10 h n'améliore ni le rendement ni la sélectivité de la réaction. Les diastéréoisomères obtenus n'ont pas pu être séparés par colonne chromatographique sur gel de silice.



Entrée	R	aldéhyde	adduit	Rdt (%)	<i>exo</i> : <i>endo</i> : <i>epim</i> ^c	<i>exo</i> : <i>endo</i>
1	Et	41c ^a	44c	84	88 : 9 : 3	91 : 9
2	<i>n</i> -Pr	41d ^a	44d	78	90 : 8 : 2	92 : 8
3	CH ₂ OAc	41e ^b	44e	82	92 : 8 : 0	92 : 8
4	Ph	41f ^a	44f	26 ^c	80 : 20 : 0	80 : 20
5	C ₆ H ₄ NO ₂ ^d	41g ^a	-	< 5 ^e	-	-
6	Citral	41h ^a	-	< 5 ^e	-	-

^a Énaux (6éq) par rapport de (1éq) de nitrone ^b Énaux (4éq) par rapport de (1éq) de nitrone ^c Rapport diastéréomérique déterminé par analyse de RMN ¹H sur les fractions purifiées. ^d Cycloaddition réalisée dans le nitrométhane ^e Même résultat après 10 h.

Tableau 4-16 : Résultats de CD 1,3 en conditions thermiques avec les énaux β substitués



Entrée	R	aldéhyde	adduit	Rdt (%)	<i>exo</i> : <i>endo</i>
1	H	41a	44a	39	50 : 50
2	Me	41b	44b	85	62 : 39

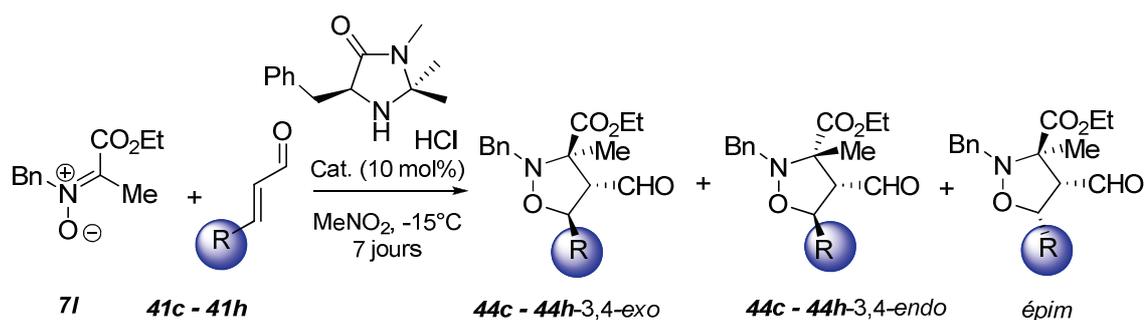
Tableau 4-17 : Résultats de CD 1,3 en conditions thermiques avec l'acroléine **41a et la méthacroléine **44b****

De la même manière que pour les adduits **39** précédemment obtenus, le signal RMN proton de l'aldéhyde est caractéristique de chaque stéréochimie, ce qui nous permet d'attribuer les configurations relatives des 2 ou 3 isomères observés dans chaque cas.

Ces résultats encourageants obtenus avec les énaux β -substitués par un groupement alkyle nous poussent à tester ces énaux en conditions organocatalytiques.

4.3.2. Version organocatalytique

Les énaux utilisés en conditions thermiques sont engagés en CD-1,3 organocatalysée suivant les conditions précédemment établies : à -15°C en présence de 10% du catalyseur de MacMillan. Avec les énaux β -substitués par un groupement alkyle, ces conditions conduisent aux adduits attendus avec de hautes sélectivités *exo* malgré de faibles rendements obtenus (**entrées 1-3**). Malgré des excès énantiomériques encore modérés, ces exemples montrent qu'il est possible de moduler le dipolarophile y compris en introduisant un groupe fonctionnel supplémentaire (**entrée 3**). Avec les énaux β -substitués par un groupement aryle (**entrées 4-6**) ou disubstitués comme le cas du citral **41h**, ces cycloadditions montrent un manque total de réactivité.



Entrée	R	aldéhyde	adduit	Rdt (%)	<i>exo</i> : <i>endo</i> : <i>épim</i> ^a	<i>exo</i> : <i>endo</i>	<i>ee</i>
1	Et	41c	44c	31	96 : 4 : 0	96 : 4	56
2	<i>n</i> -Pr	41d	44d	34	93 : 5 : 2	95 : 5	54
3	CH ₂ OAc	41e	44e	18	89 : 15 : 2	92 : 8	76
4	Ph	41f	44f	0	-	-	-
5	NO ₂ Ph	41g	44g	0	-	-	-
6	Citral	41h	44h	0	-	-	-

^a Rapport diastéréomérique non déterminable sur le produit brut et déterminé par défaut par analyse RMN ¹H sur les fractions purifiées en considérant les masses des différentes fractions.

Tableau 4-18 : CD-1,3 en conditions organocatalytiques entre la cétonitrone **7i** vis-à-vis d'énaux β substitués à -15°C

Dans cette étude sur la généralité du dipolarophile, nous avons voulu également tester l'activation iminium sur une énone. L'utilisation de la (*E*)-pent-3-èn-2-one comme dipolarophile dans les mêmes conditions organocatalytiques montre un manque total de réactivité (**Schéma 4-32**), ce qui tend à indiquer que ce système catalytique est spécifique des énaux.

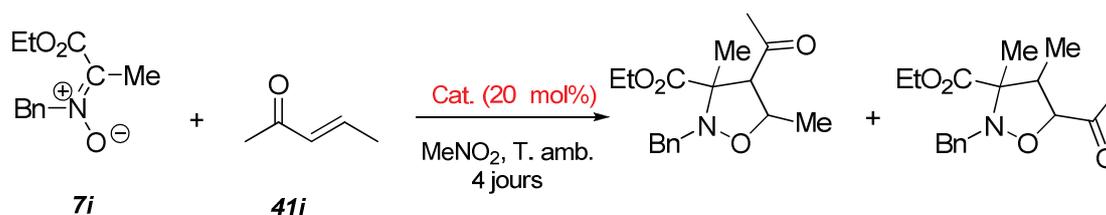
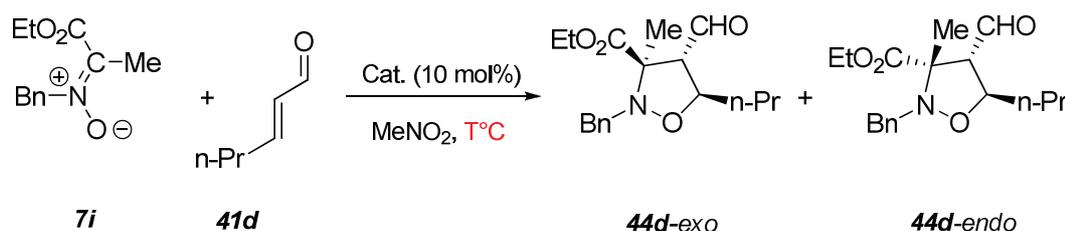


Schéma 4-32 : *CD-1,3 entre une cétonitrone fonctionnelle et une cétone α,β, insaturée*

Devant ces premiers résultats obtenus avec la nitronne **7i** vis à vis des énales β substitués par un groupement alkyle, nous avons recherché d'autres conditions pour améliorer les rendements et les énantiosélectivités. Nous avons modifié trois paramètres : la température, la quantité catalytique du catalyseur et le co-acide utilisé.

(i) Influence de la température

L'augmentation de la température à 0°C ou à température ambiante ne conduit qu'à des faibles conversions qui ne dépassent pas 30 % avec le 2-*trans* pentéanal **41c**. Avec le 2-*trans* hexéanal **41d**, cette élévation de température permet d'augmenter la conversion de la nitronne mais conduit à un faible rendement en adduit isolé, ce qui est le signe d'une dégradation partielle de la nitronne.

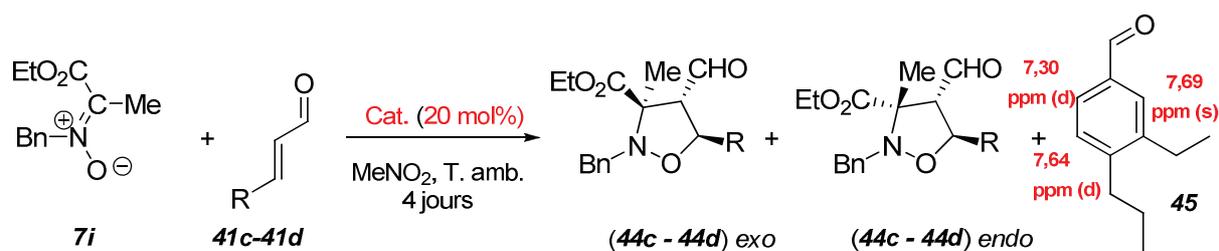


Entrée	T°C	Temps (j)	Conversion	Rdt (%)	exo :endo
1	-15	7	38	34	95 :5
2	0	5	58	13	91 :9
3	20	3	44	-	-

Tableau 4-19 : *Influence de la température sur la CD-1,3 en conditions organocatalytiques*

(ii) Influence de la quantité du catalyseur

L'augmentation de la quantité catalytique du catalyseur de 10% en 20% à température ambiante conduit à des conversions moyennes mais à des faibles rendements qui ne dépassent pas 30% avec les deux énales (**41c-41d**) après purification par chromatographie sur gel de silice. Un nouveau coproduit **45** a été formé au cours de la réaction avec 2-*trans* hexéanal **41d**. Dans ce dernier cas, les données spectroscopiques de ce produit nous ont permis d'identifier un aldéhyde aromatique pourvu de 2 chaînes alkyle en méta et para.



Entrée	R	Conversion	Rdt (%)	exo : endo
1	Et	58	16	97 : 3
2	<i>n</i> -Pr	45	27 ^a	92 : 8

^a Co-produit X obtenu avec 58% de rendement

Tableau 4-20 : Effet de la charge catalytique sur la CD-1,3 à T.A

Après recherche bibliographique, nous avons trouvé que la formation de tels benzaldéhydes substitués a été décrite par dimérisation aromatisante de différents énales aliphatiques dans des conditions d'organocatalyse duale énamine-iminium (catalyseur de Jorgensen + additif comme le 4-nitrophénol) à température ambiante.²²² Dans notre cycloaddition avec le 2-*trans* hexéanal **41d**, nous avons isolé ce coproduit **45** avec un rendement de 58%.

Pour expliquer les faibles rendements isolés après chromatographies sur gel de silice, nous avons utilisé un étalon interne (nitrobenzène) avec le 2-*trans* hexéanal **41d** (Entrée 2). Les calculs réalisés à partir du spectre RMN ¹H de cette cycloaddition confirme que la nitrone est instable dans les conditions organocatalytiques à température ambiante :

- 18 % de nitrone transformée en adduit
- 20 % de nitrone résiduelle
- 62 % de nitrone dégradée

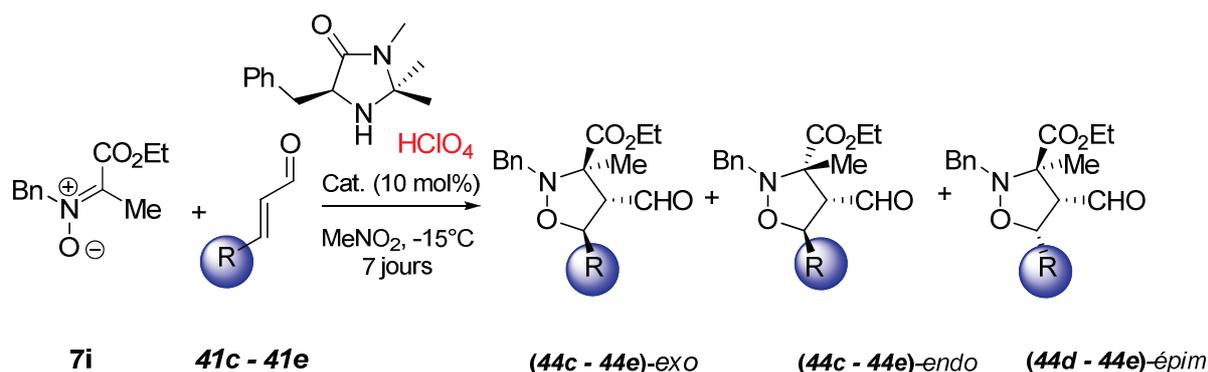
Cette cycloaddition permet de confirmer que l'acidité du milieu et l'augmentation de la température conduisent à la dégradation de la nitrone d'une part et favorise la formation d'un coproduit **45** d'autre part ce qui conduit à de faibles rendements dans ces conditions organocatalytiques.

Devant ces résultats décevants, nos efforts se sont concentrés sur la recherche d'autres conditions pour résoudre le problème de réactivité entre la nitrone **7i** et les énales (**41c-41d**) dans des conditions organocatalytiques. Ainsi nous avons cherché à améliorer les excès énantiomériques.

(iii) Influence de l'acide employé comme co-catalyseur

Comme dernier paramètre de modulation envisagé, nous avons comparé les résultats précédents avec ceux obtenus avec un catalyseur équipé d'un contre-anion différent. Ainsi, avec le perchlorate d'imidazolidinium, nous avons obtenu des résultats sensiblement améliorés (**Tableau 4-21**) les rendements dépassent 60% et surtout les excès énantiomériques sont améliorés au delà de 80%.

²²² (a) X. Song, X. i Zhang, S. Zhang, H. Li, W. Wang *Chem. Eur. J.* **2012**, *18*, 9770; (b) B. C. Hong, H. C. Tseng, S. H. Chen. *Tetrahedron* **2007**, *63*, 2840.



Entrée	R	Rdt (%)	<i>exo</i> : <i>endo</i> : <i>epim</i>	<i>exo</i> : <i>endo</i>	<i>ee</i>
1	Et	18	85 : 15 : 0	85 : 15	-
2	<i>n</i> -Pr	62	93 : 6 : 1	94 : 6	88
3	CH ₂ OAc	61	83 : 15 : 2	85 : 15	82

Tableau 4-21 : Effet de l'acidité du catalyseur dans la C,D 1,3 à -15°C

Le changement de co-acide induit des modifications de plusieurs paramètres: (i) l'acidité qui est sensiblement différente (pKa = -3 pour HCl et -7 pour HClO₄) (ii) la force de la paire d'ion formée avec l'ène-iminium (iii) la capacité du contre-ion à orienter l'approche de la nitronne sur l'ène-iminium.

Nous avons proposé deux hypothèses pour expliquer l'amélioration des résultats obtenus avec le perchlorate d'imidazolidinium, l'une pour expliquer les bons rendements et l'autre pour expliquer l'amélioration des excès énantiomériques, mais ces hypothèses actuellement ne sont pas confirmées.

- (i) l'amélioration du rendement serait due à une efficacité catalytique accrue, c'est-à-dire que la cinétique de cycloaddition qui opère dans le cycle catalytique serait plus rapide que la cinétique de dégradation de la nitronne,
- (ii) l'augmentation de l'excès énantiomérique avec le perchlorate d'imidazolidinium pourrait être due à la position du contre-ion ClO₄⁻ par rapport à l'ène-iminium formé, la position d'un contre-ion jouant un rôle très important dans le contrôle de l'approche faciale.

En prenant en compte nos hypothèses mécanistiques, on doit également considérer que la sélectivité faciale dépend de la stabilité relative des différents cycloadduits sous leur forme iminium. Cette stabilité est également liée à la position du contre ion et la nature des interactions avec celui-ci, et aussi dépend à la nature du chaîne alkyle de l'aldéhyde.

4.3.3. Conclusion

La cycloaddition de la nitronne dérivée d'alanine avec les énales β-substitués par un groupement alkyle en présence du chlorhydrate d'imidazolidinium conduit à des bons résultats en terme de diastéréosélectivités mais à des résultats limités en terme d'énantiosélectivités et de rendement. Ces faibles rendements sont en partie dus à la dégradation de la nitronne en milieu acide et dans un cas particulier à la formation majoritaire d'un sous produit (benzaldéhyde) issu du dipolarophile. Nous avons réussi à résoudre ce problème de réactivité par le changement de co-acide associé à l'organocatalyseur en prenant le sel de l'acide perchlorique, ce qui améliore sensiblement les rendements et les excès

énantiomériques. Toutefois, en dehors de ces améliorations, nous n'avons pas réussi à maîtriser la cycloaddition d'énals beta-substitués par un groupement aryle ou disubstitués que ce soit en conditions thermiques ou organocatalytiques.

Cette étude nous a montré la possibilité de mettre en jeu dans cette cycloaddition organocatalysée de cétonitrone des énals différemment substitués. Ceci nous a incité à explorer la réactivité des cétonitrone vis à vis des ynals correspondants.

5. EXTENSION ASYMETRIQUE AUX YNALS

La cycloaddition 1,3-dipolaire organocatalysée entre les ynals et les C-aryl aldonitrone est bien décrite dans la littérature et conduit à de bons rendements et d'excellents excès énantiomériques. Un effort important a été fait dans ce travail pour tester les cycloadditions dipolaires entre les ynals et les cétonitrone monofonctionnelles, qui n'ont jamais été décrites dans la littérature.

Deux ynals ont été testés, l'ynal **46a** a été préparé par notre équipe et l'ynal **46b** est un dipolarophile commercial



Schéma 4-33 : *Ynals testés*

Synthèse du phényl propynal **46a**

Trois méthodes ont été testées au laboratoire pour préparer l'ynal **46a** :

- (i) Par voie organomagnésienne²²³: le phénylpropynal a été synthétisé en deux étapes avec un rendement global de 30%, la première étape consiste en la condensation d'un organomagnésien sur le phénylacétylène pour obtenir l'intermédiaire (**X**), l'addition de 4-formylmorpholine sur cet intermédiaire s'effectue dans la deuxième étape suivie d'une hydrolyse acide (HCl) et extraction par le toluène pour conduire au produit attendu **46a**, l'ynal est purifié par chromatographie (Schéma 4-34).

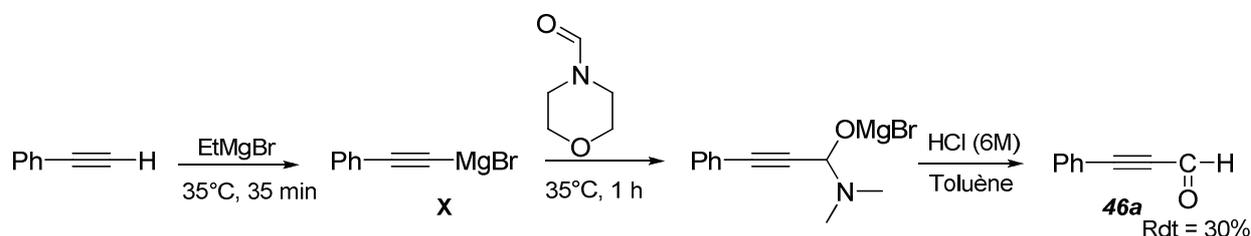


Schéma 4-34 : *Synthèse de l'ynal 46a par voie organomagnésienne*

- (ii) Par oxydation en présence de dioxyde de manganèse²²⁴ : l'oxydation de prop-2-yn-1-ol par le de dioxyde de manganèse MnO_2 dans le dichlorométhane à température ambiante conduit à l'adduit attendu après 16 h de contact et purification par colonne chromatographie avec un rendement de 43%.

²²³ A. Zanka. *Organic Process Research & Development*. **2000**, 4, 46.

²²⁴ Y. F. Qiu, F. Yang, Z. H. Qiu, M. J. Zhong, L. J. Wang, Y. Y. Ye, B. Song, Y. M. Liang *J. Org. Chem.* **2013**, 78, 12018.



Schéma 4-35 : *Synthèse de l'ynal 46a par oxydation en présence de MnO₂*

- (iii) Par oxydation en présence de TPAP/NMO : le phénylpropynal a été synthétisé en une seule étape par oxydation par TPAP/NMO avec une conversion complète après 4 h de contact à température ambiante.

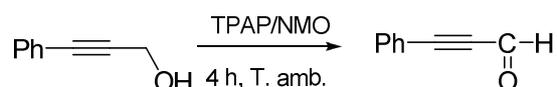
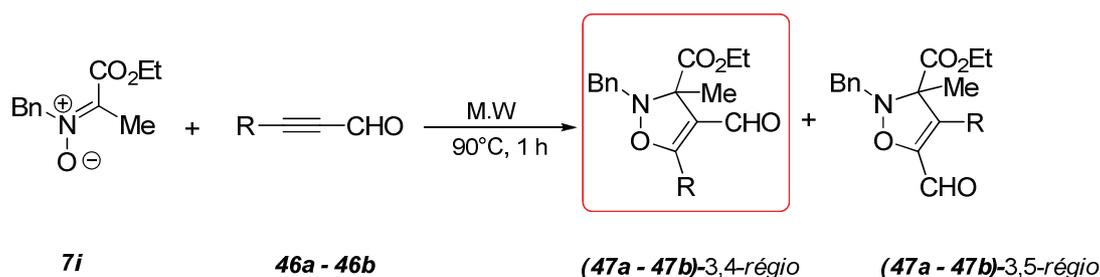


Schéma 4-36 : *Synthèse de l'ynal 46a par oxydation avec TPAP/NMO*

Parmi ces méthodes, nous avons choisi d'utiliser la méthode d'oxydation par MnO₂. Cette méthode utilise un réactif peu coûteux et conduit au produit attendu avec une haute pureté.

5.1. Version thermique

Dans les mêmes conditions thermiques (sans solvant), les cycloadditions dipolaires 1,3 de la nitronne **7i** avec les deux ynals **46a** et **46b** conduit après 1 h de contact à 90°C à des bonnes conversions avec une régiosélectivité totale en faveur de l'adduit 4-formylé. Les rendements obtenus en produit chromatographié sur gel de silice sont regroupés dans (**Tableau 4-22**).



R	adduits	Régio 3,4 : Régio 3,5	Rdt (%)
Ph	47a	100 : 0	86
-(CH ₂)-CH ₃	47b	100 : 0	80

Tableau 4-22 : *Résultats des cycloadditions avec les ynals en conditions thermiques*

La régiochimie-3,4 de ces deux adduits (**47a-47b**) est déterminée sans ambiguïté à l'aide d'expérience de NOESY comme le montre la figure ci-dessous pour le composé **47a**.

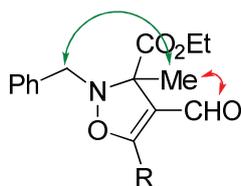


Schéma 4-37 : *Détermination par RMN Noesy de la régiochimie de l'adduit 47a*

Dans les deux cas, il existe deux tâches de corrélation (i) entre le Me et le H-aldéhydique, (ii) entre le Me et CH₂ benzylique ce qui permet d'affirmer que la réaction conduit au régioisomère-3,4.

Nous avons testé également la réactivité d'un ynal dans une version diastéréosélective, la CD-1,3 de cet ynal avec la nitronne dérivée de mannosyle dans des conditions thermiques (90°C) sans solvant conduit à de bon rendement (60%) mais à une faible sélectivité faciale 60 :40.

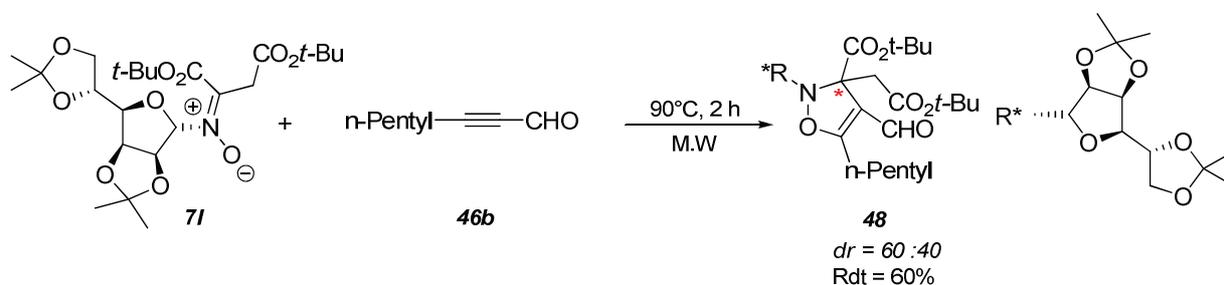


Schéma 4-38 : *C.D 1,3 diastéréosélective entre une cétonitrone chirale 71 et 46b*

5.2. Version organocatalytique

Devant ces résultats encourageants dans des conditions thermiques, nous avons testé ces cycloadditions dans des conditions organocatalytiques en utilisant les organocatalyseurs chiraux qui ont été décrits comme catalyseurs efficaces de la cycloaddition (ynal + C-aryl aldonitrone).

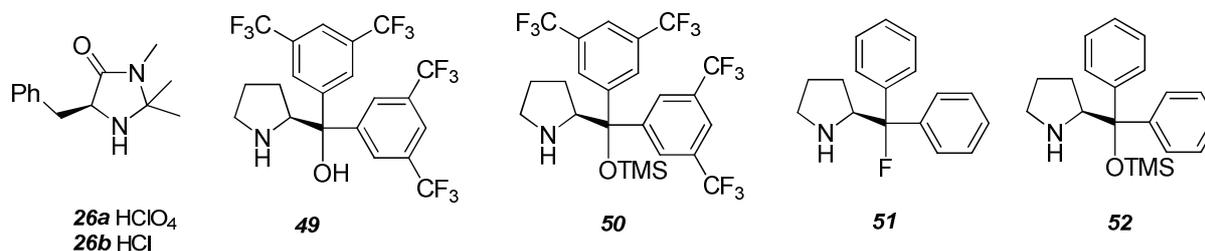


Schéma 4-39 : *Catalyseurs testés*

Tous les catalyseurs utilisés pour notre étude sont commerciaux, mais nous avons choisi de synthétiser le catalyseur **51** en adaptant la méthode de Gilmour²²⁵ en raison de son coût élevé. Ce catalyseur a été préparé à partir du (S)-(-)- α,α -diphénylprolinol dans le dichlorométhane en présence de trifluorure de diéthylaminosulfure (DAST) en conditions douces (à 0°C). Le produit attendu est obtenu après 6.5 h de contact et purification par chromatographie sur gel de silice avec un rendement de 40%.

²²⁵ C. Sparr, E.M. Tanzer, J. Bachmann, R. Gilmour *Synthesis* **2010**, 8, 1394.

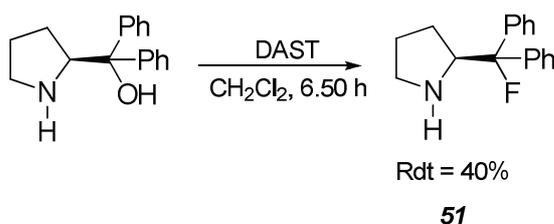
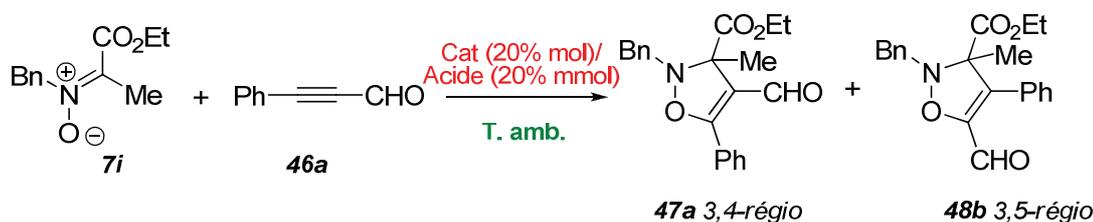


Schéma 4-40 : Synthèse de la (S)-2-(fluorodiphénylméthyl)pyrrolidine **51**

Contrairement aux résultats obtenus par le groupe d'Almanen²¹⁵ avec les aldonitrone, les cycloadditions dipolaires catalysées entre la cétonitrone **7i** et le phénylpropynal à température ambiante en présence de l'un des 4 catalyseurs (**49-52**) conduit dans tous les cas à de faibles conversions qui ne dépassent pas 20%.



Entrée	Solvant	Temps	Catalyseur	Conversion (%)
1	CH ₃ NO ₂	3-5 j	-	3-7
2	PhCH ₃	5 j	-	9
3	PhCH ₃	24 h	52	2
4	PhCH ₃	24 h	50	3
5	PhCH ₃	24 h	49	17
6	PhCH ₃	24 h	51	3 (dégradation de l'aldéhyde)
7	PhCH ₃	24 h	51 / acide 3,5 dinitrobenzoïque	11 (Dégradation de l'aldéhyde et de nitrone)

Tableau 4-23 : C.D 1,3 entre la nitrone **7i** et l'ynal **46a** dans les conditions d'Almanen

En particulier, l'utilisation du catalyseur **51** conduit à des résultats négatifs, la conversion ne dépassant pas 3% avec une dégradation de la nitrone (**entrée 6**). La présence d'acide 3,5-dinitrobenzoïque porte la conversion à 11% mais conduit à une dégradation importante de la nitrone (**entrée 7**).

Devant ce manque de réactivité, nous avons cherché à résoudre ce problème en utilisant les conditions de Cai²¹⁴. La diminution de la température à -10°C et la prolongation de temps n'ont conduit qu'à des conversions plus faibles par rapport aux résultats obtenus dans les conditions d'Almanen.

Les cycloadditions organocatalytiques de ces cétonitrones en utilisant le chlorhydrate d'imidazolidinium montrent :

- une bonne réactivité avec le (E) crotonaldéhyde, quelque soit la nature de la fonction ester et du *N*-substituant portée par cette nitrone. Des limitations en rendement et sélectivité *exo* sont cependant observées avec des nitrones C-substituées par des groupements autre que méthyle. En revanche, l'énantiosélectivité reste élevée dans tous les cas (> 90%).
- une faible réactivité et un contrôle asymétrique limité avec les énaux β substitués par groupement alkyle. Heureusement nous avons réussi à résoudre ce problème de réactivité en utilisant le perchlorate d'imidazolidinium au lieu de son analogue chlorhydrate.
- un manque de réactivité avec les énaux β -substitués par un groupement aryle ou disubstitué, et avec les ynals.

Cette étude a par ailleurs mis en évidence la formation minoritaire d'adduits dont la formation ne peut être expliquée par un mécanisme concerté, comme initialement proposé par MacMillan. Une étude de modélisation et des calculs *ab initio* approfondis a conduit à remettre en cause ce mécanisme concerté et à faire l'hypothèse d'un cours réactionnel en deux étapes sous contrôle thermodynamique partiel.

CHAPITRE V : ACCES ASYMETRIQUE A DES DERIVES D'ACIDES AMINES α,α -DISUBSTITUES PRESENTANT UNE CHAINE POLYHYDROXYLEE

La cycloaddition dipolaire-1,3 énantiosélective développée dans le chapitre précédent permet d'accéder à des isoxazolidines esters avec trois carbones asymétriques adjacents et porteurs de fonctionnalités oxygénées. Nous avons vu dans le chapitre III que les isoxazolidines esters sont des précurseurs d'acides aminés α,α -disubstitués. Dans le cas des cycloadduits obtenus par organocatalyse avec des énal, l'application de ces méthodologies permettraient d'obtenir des acides aminés α -disubstitués polyhydroxylés.

Les acides aminés naturels α -disubstitués présentant une chaîne polyhydroxylée sont largement étudiés dans la littérature²²⁶ (Schéma 5-1). Parmi les représentants principaux, nous pouvons citer la myriocine, la famille des mycestéricines et des sphingofungines. Ces composés possèdent un centre acide aminé disubstitué et un, deux ou trois centres stéréogènes adjacents porteurs de fonctions hydroxyles. Ils ont de plus une chaîne alkyle équipée d'une ou de deux doubles liaisons *trans* et d'une fonction oxygénée (alcool ou cétone) en position 14. La présence de la chaîne grasse polyhydroxylée confère à ces acides aminés leur activité biologique.

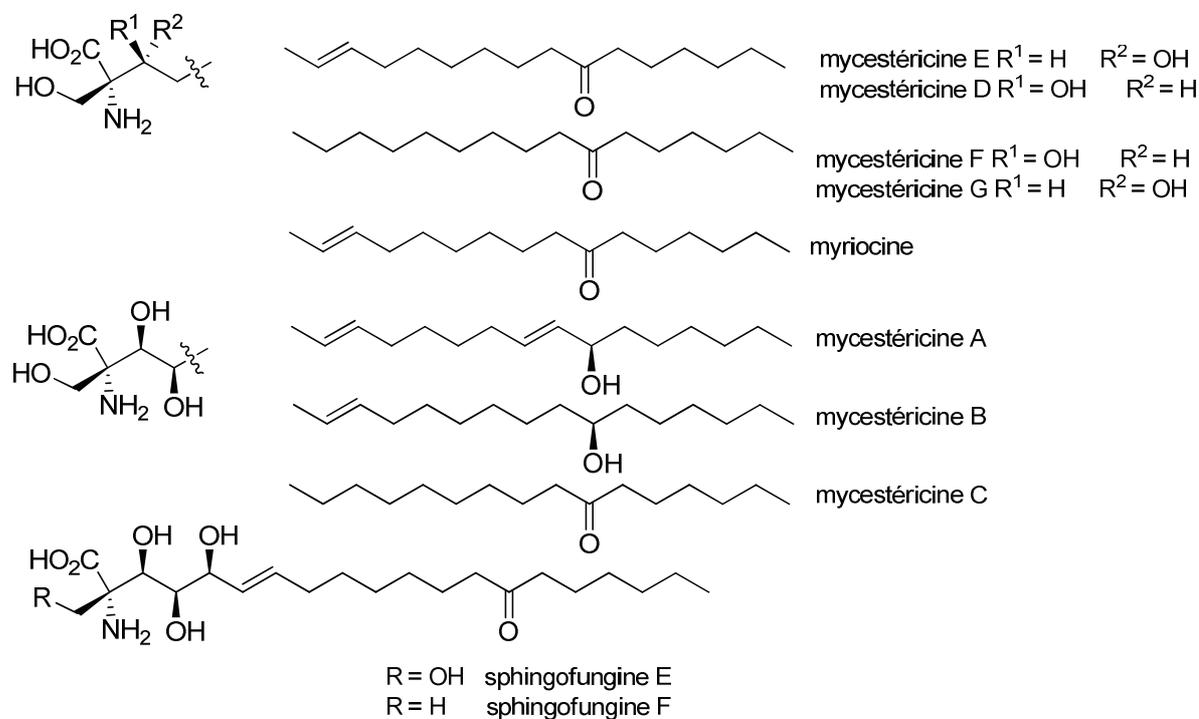


Schéma 5-1 : *Acides aminés α -disubstitués présentant une chaîne polyhydroxylée*

²²⁶ S. H. Kang, S. Y. Kang, H.-S. Lee, A. J. Buglass *Chem. Rev.* **2005**, *105*, 4537.

Dans le cadre de ce travail, nous nous sommes fixés comme objectif de développer la CD-1,3 énantiosélective vers un accès potentiel à un acide aminé comme la myriocine.

1. ETUDE BIBLIOGRAPHIQUE DES ACIDES AMINES PRESENTANT UNE CHAÎNE POLYHYDROXYLÉE

1.1. Découverte et activité biologique

La myriocine est le premier acide aminé polyhydroxylé naturel de cette série qui a été isolé en 1972 à partir de champignons thermophiles, *Myriococcum albomyces*²²⁷, et *Mycelia sterilia*.²²⁸ Elle présente une bonne activité immunosuppressive^{229,230} et une activité antibiotique antifongique.^{227,228}

Plus récemment, en 1992, les sphingofungines E et F ont été isolées à partir de la fermentation de *Paecilomyces variotti*.²³¹ Les sphingofungines A, B, C et D, qui ne présentent pas de centre quaternaire, proviennent quant à elles de la fermentation de *Aspergillus fumigatus*.²³² Elles présentent toutes des activités antifongiques. Structurellement, cette famille se signale par la présence d'un hydroxyle supplémentaire en position C-5.

En 1994, les mycestéricines ont été isolées à partir de *Mycelia sterilia*.^{233,234} Tout comme la myriocine et les sphingofungines, ces molécules ont montré une activité immunosuppressive importante. Leur étude structurale montre qu'elles présentent une structure proche particulièrement les mycestéricines A à C qui possèdent deux stéréocentres hydroxylés comme la myriocine (**Schéma 5-1**). Les mycestéricines D à G n'en présentent qu'un seul. L'autre source de variation se trouve dans la chaîne grasse.

1.2. Synthèse des acides aminés polyhydroxylés à partir de molécules naturelles chirales

Depuis leurs découvertes, ces trois familles de molécules ont fait l'objet de nombreuses synthèses totales. La plupart d'entre elles font usage de chirois issus du pool chiral naturel. Ainsi, les premières synthèses de la myriocine débutent de dérivés du glucose tels que le 2-déoxy-D-glucose²³⁵, la D-glucurono- γ -lactone²³⁶ (**Schéma 5-2**). Des synthèses vers la

²²⁷ (a) D. Kluepfel, J. Bagli, H. Baker, M.-P. Charest, A. Kudelski, S. N. Sehgal, C. Vézina *J. Antibiotics* **1972**, *25*, 109 (b) J. F. Bagli, D. Kluepfel, M. St-Jacques *J. Org. Chem.* **1973**, *38*, 1253.

²²⁸ (a) F. Aragozzini, P. L. Manachini, R. Craveri, B. Rindone, C. Scolastico *Tetrahedron* **1972**, *28*, 5498 (b) R. Destro, A. Colombo *J. Chem. Soc., Perkin Trans 2* **1979**, 896.

²²⁹ (a) T. Fujita, K. Inoue, S. Yamamoto, T. Ikumoto, S. Sasaki, R. Toyama, K. Chiba, Y. Hoshino, T. Okumoto *J. Antibiotics*. **1994**, *47*, 208; (b) T. Fujita, K. Inoue, S. Yamamoto, T. Ikumoto, S. Sasaki, R. Toyama, M. Yoneta, K. Chiba, Y. Hoshino, T. Okumoto *J. Antibiotics* **1994**, *47*, 216; (c) Y. Miyake, Y. Kozutsumi, S. Nakamura, T. Fujita, T. Kawasaki *Biochem. Biophys. Res. Comm.* **1995**, *211*, 396.

²³⁰ M. Yoshikawa, Y. Yokokawa, Y. Okuno, N. Yagi, N. Murakami *Chem. Pharm. Bull.* **1995**, *43*, 1647.

²³¹ W. S. Horn, J. L. Smith, G. F. Bills, S. L. Raghoobar, G. L. Helms, M. B. Kurtz, J. A. Marrinan, B. R. Frommer, R. A. Thornton, S. M. Mandala *J. Antibiot.* **1992**, *45*, 1692.

²³² F. Van Middlesworth, R. A. Giacobbe, M. Lopez, G. Garrity, J. A. Bland, R. A. Fromtling, J. Polishook, M. Zweerink, A. M. Edison, W. Rozdilsky, K. E. Wilson, R. L. Monaghan *J. Antibiot.* **1992**, *45*, 861.

²³³ S. Sasaki, R. Hashimoto, M. Kiuchi, K. Inoue, T. Ikumoto, R. Hirose, K. Chiba, Y. Hoshino, T. Okumoto, T. Fujita *J. Antibiot.* **1994**, *47*, 420.

²³⁴ T. Fujita, N. Hamamichi, M. Kiuchi, T. Matsuzaki, Y. Kitao, K. Inoue, R. Hirose, M. Yoneta, S. Sasaki, K. Chiba *J. Antibiot.* **1996**, *49*, 846.

²³⁵ (a) M. Yoshikawa, Y. Yokokawa, Y. Okuno, N. Murakami *Chem. Pharm. Bull.* **1994**, *42*, 994; (b) M. Yoshikawa, Y. Yokokawa, Y. Okuno, N. Yagi, N. Murakami *Chem. Pharm. Bull.* **1994**, *42*, 2662; (c) M. Yoshikawa, Y. Yokokawa, Y. Okuno, N. Murakami *Tetrahedron* **1995**, *51*, 6209.

sphingofungine E existent également au départ du *D*-glucose.^{237,238,239} D'autres hexoses sont utilisés comme composés de départ tels que des dérivés du ribose,²⁴⁰ du mannose,²⁴¹ du fructose,²⁴² du xylose.²⁴³ De même, les mycestéricines F et G sont obtenues au départ du xylose²⁴⁴ et la sphingofungine F au départ du ribose.²⁴⁵

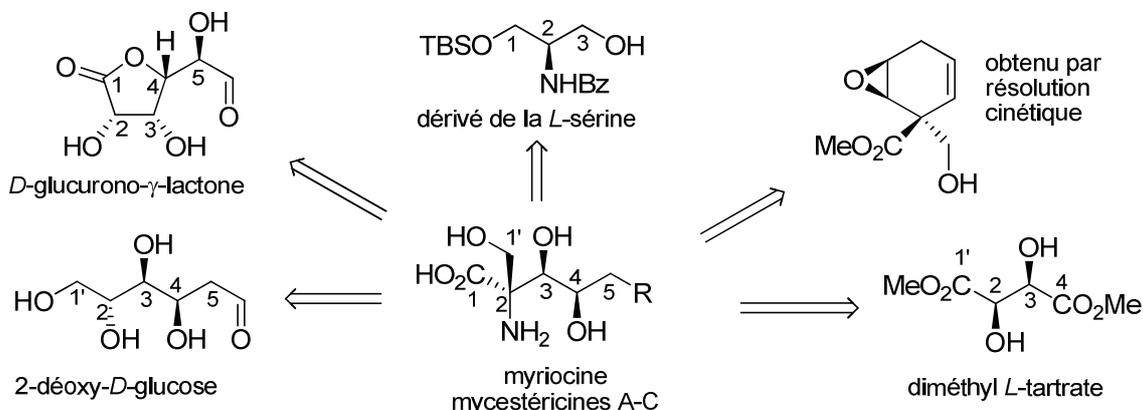


Schéma 5-2 : *Exemples des différentes molécules naturelles utilisées dans la synthèse totale de la myriocine et des mycestéricines*

D'autres chiron courants sont mis à profit tels que les dérivés de l'acide tartrique²⁴⁶ vers les mycestéricines ou vers les sphingofungines^{247,248} ou encore un acide aminé comme la sérine^{249,250} (**Schéma 5-2**). Toutes ces synthèses utilisent les centres présents pour former la chaîne polyhydroxylée et doivent installer le centre quaternaire ultérieurement. Ces différentes synthèses nécessitent classiquement de 15 à 30 étapes de synthèse.

Enfin, le chiron initial peut être obtenu par résolution cinétique d'une molécule avancée possédant déjà le centre quaternaire^{251,252} (**Schéma 5-2**).

1.3. Synthèse asymétrique de la myriocine et des mycestéricines

Toutes ces séquences synthétiques font usage de composés de départ chiraux qui permettent de construire le reste de la myriocine. Il existe assez peu de synthèses dans

²³⁶ S. Torrente, R. Alonso *Org. Lett.* **2001**, 3, 1985.

²³⁷ (a) T. Nakamura, M. Shiozaki *Tetrahedron Lett.* **2001**, 42, 2701 (b) T. Nakamura, M. Shiozaki *Tetrahedron* **2002**, 58, 8779.

²³⁸ T. Oishi, K. Ando, K. Inomiya, H. Sato, M. Iida, N. Chida *Org. Lett.* **2002**, 4, 151.

²³⁹ M. Martinková, J. Gonda, J. Š. Raschmanová, M. Slaninková, J. Kuchár *Carbohydrate Res.* **2010**, 345, 2427.

²⁴⁰ J. Gonda, M. Martinková, J. Raschmanová, E. Balentová *Tetrahedron : Asymmetry* **2006**, 17, 1875.

²⁴¹ T. Oishi, K. Ando, N. Chida *Chem. Comm.* **2001**, 1932.

²⁴² L. Banfi, M. G. Beretta, L. Colombo, C. Gennari, C. Scolastico *J. Chem. Soc., Chem. Comm.* **1982**, 488.

²⁴³ M. Martinková, J. Gonda, J. Š. Raschmanová, J. Kuchár, J. Kožišek *Tetrahedron : Asymmetry* **2012**, 23, 536.

²⁴⁴ (a) M. Martinková, J. Gonda, A. Uhríková, J. Š. Raschmanová, M. Vilková, B. Oroszová *Tetrahedron : Asymmetry* **2013**, 24, 121; (b) M. Martinková, J. Gonda, A. Uhríková, J. Š. Raschmanová, J. Kuchár *Carbohydrate Res.* **2012**, 352, 23.

²⁴⁵ S. Tsuzaki, S. Usui, H. Oishi, D. Yasushima, T. Fukuyasu, T. Oishi, T. Sato, N. Chida *Org. Lett.* **2015**, 17, 1704.

²⁴⁶ (a) H. Sato, K. Sato, M. Iida, H. Yamanaka, T. Oishi, N. Chida *Tetrahedron Lett.* **2008**, 49, 1943; (b) H. Yamanaka, K. Sato, H. Sato, M. Iida, T. Oishi, N. Chida *Tetrahedron* **2009**, 65, 9188.

²⁴⁷ (a) D. G. Liu, B. Wang, G.-Q. Lin *J. Org. Chem.* **2000**, 65, 9114; (b) B. Wang, G.-Q. Lin *Eur. J. Org. Chem.* **2009**, 5038.

²⁴⁸ F.-F. Gan, S.-B. Yang, Y.-C. Luo, W.-B. Yang, P.-F. Xu *J. Org. Chem.* **2010**, 75, 2737.

²⁴⁹ K.-Y. Lee, C.-Y. Oh, Y.-H. Kim, J.-E. Joo, W.-H. Ham *Tetrahedron Lett.* **2002**, 43, 9361.

²⁵⁰ K.-Y. Lee, C.-Y. Oh, W.-H. Ham *Org. Lett.* **2002**, 4, 4403.

²⁵¹ M. Inai, T. Goto, T. Furuta, T. Wakimoto, T. Kan *Tetrahedron : Asymmetry* **2008**, 19, 2771.

²⁵² K. Ikeuchi, M. Hayashi, T. Yamamoto, M. Inai, T. Asakawa, Y. Hamashima, T. Kan *Eur. J. Org. Chem.* **2013**, 6789.

lesquelles la stéréochimie est installée par des méthodes diastéréosélectives (utilisation d'une copule chirale) ou énantiosélectives.

L'équipe de Nagao,²⁵³ dans une des premières synthèses totale de la myriocine, utilise un acétyle équipé d'une thiazolidinethione chirale **E1** dans un couplage aldol hautement diastéréosélectif (**Schéma 5-3**). Ce fragment est alors équipé de la chaîne latérale. Enfin, le centre quaternaire est généré dans un deuxième couplage aldol doublement diastéréosélectif sur la pyrazine **E6**.

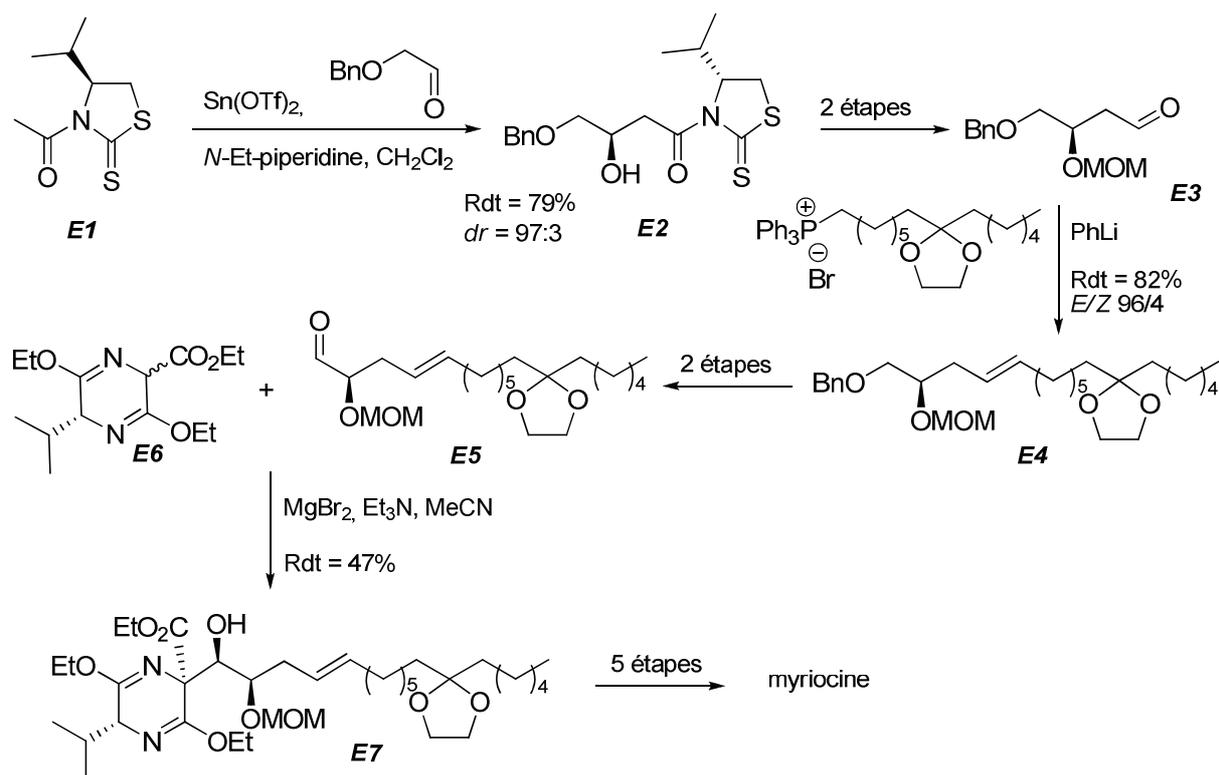


Schéma 5-3 : Synthèse de la myriocine développée par l'équipe de Nagao

L'équipe de Marsden²⁵⁴ a décrit une synthèse totale de la myriocine faisant usage d'une copule chirale de type phénylmenthyle **E8** (**Schéma 5-4**). Une première réaction de Horner-Wadsworth-Emmons permet de former le dérivé d'acide aminé **E9** équipé d'une chaîne. L'alcène formé est de géométrie (*Z*). Le centre quaternaire est ensuite formé par double déprotonation en présence de deux équivalents de LDA et de LiI et addition de BOMCl. Le produit d'alkylation formé **E11** se présente sous la forme d'un seul diastéréoisomère. Le composé est ensuite dihydroxylé de manière diastéréosélective par dihydroxylation de Sharpless. L'optimisation du système catalytique a permis de sélectionner le ligand dérivé de dihydroquinidine qui donne une diastéréosélectivité totale. Il faut ensuite 13 étapes de synthèse dont l'inversion du centre quaternaire pour obtenir la myriocine naturelle.

²⁵³ S. Sano, Y. Kobayashi, T. Kondo, M. Takebayashi, S. Maruyama, T. Fujita, Y. Nagao *Tetrahedron* **1995**, *36*, 2097.

²⁵⁴ M. C. Jones, S. P. Marsden *Org. Lett.* **2008**, *10*, 4125.

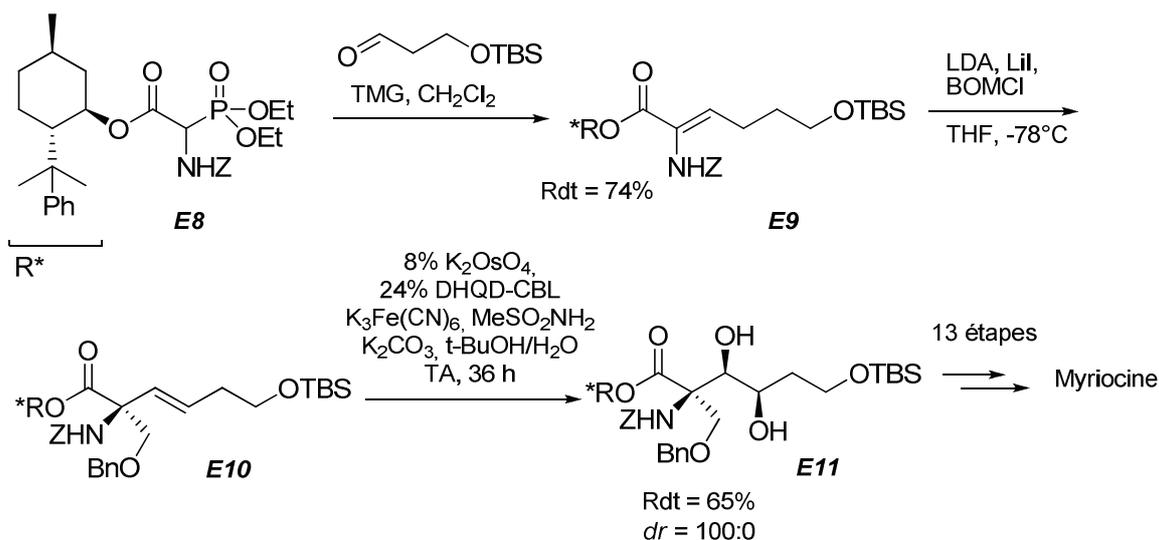


Schéma 5-4 : Synthèse de la myriocine développée par l'équipe de Marsden

L'équipe de Hatakeyama²⁵⁵ rapporte la première synthèse totale énantiosélective pour cette famille de molécule (Schéma 5-5). En effet, le composé **E13** est obtenu par une époxydation de type Sharpless. Celui-ci est ensuite transformé en 5 étapes pour donner l'aldéhyde **E14**. Suivent ensuite deux étapes diastéréosélectives qui permettent de construire les deux autres stéréocentres : une allylation et une époxydation. Il leur faut alors encore 16 étapes pour terminer la synthèse totale de la myriocine.

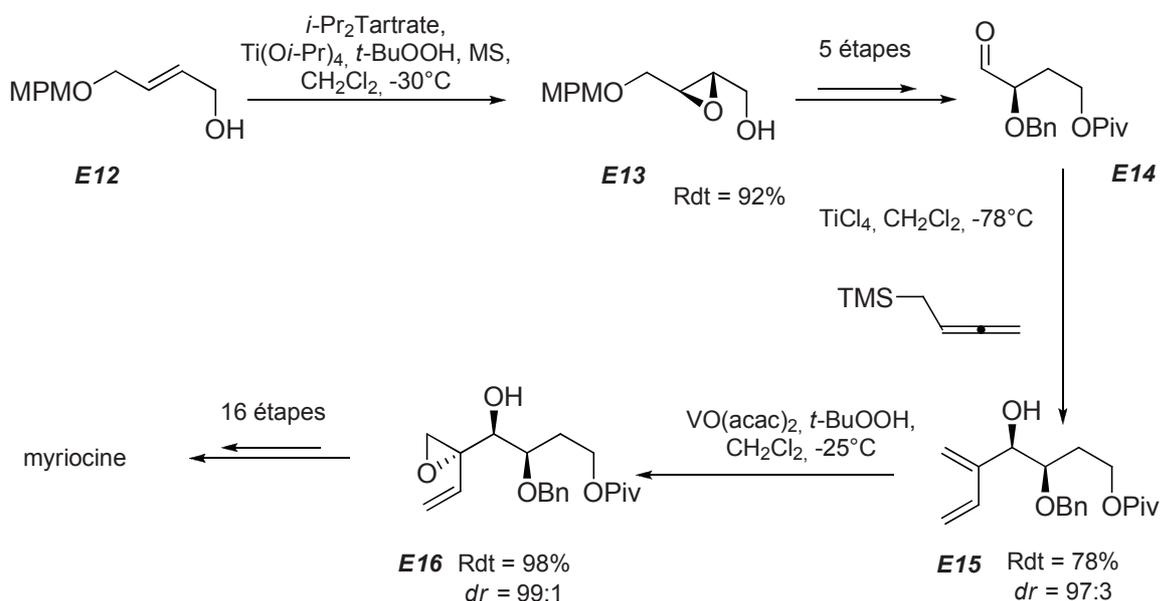


Schéma 5-5 : Synthèse de la myriocine par l'équipe de Hatakeyama

Le groupe de Takemoto²⁵⁶ a également développé une voie énantiosélective rapide au squelette acide aminé dihydroxylé de la myriocine qu'ils ont appliqué à la synthèse totale de la mycestéricine C (Schéma 5-6). Ils accèdent rapidement au motif oxazolidinone **E18** via une réaction aldol entre un isocyanate diester malonique **E16** et un aldéhyde **E17** par catalyse

²⁵⁵ S. Hatakeyama, M. Yoshida, T. Esumi, Y. Iwabuchi, H. Irie, T. Kawamoto, H. Yamada, M. Nishizawa *Tetrahedron Lett.* **1997**, *38*, 7887.

²⁵⁶ S. Sakamoto, N. Kazumi, Y. Kobayashi, C. Tsukano, Y. Takemoto *Org. Lett.* **2014**, *16*, 4758.

avec une thiourée. Le centre stéréogénique quaternaire est formé ensuite par saponification sélective de l'ester le moins encombré. Le reste de la séquence se poursuit avec des étapes conventionnelles sur 10 étapes.

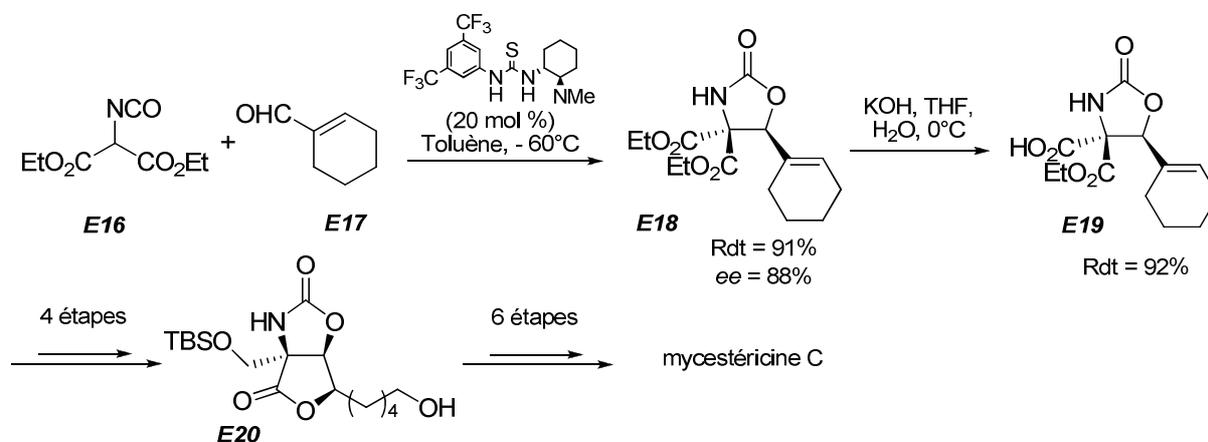


Schéma 5-6 : *Synthèse de la mycestéricine C par l'équipe de Takemoto*

Ces synthèses totales regroupent l'essentiel des méthodes asymétriques développées pour accéder aux acides aminés α -disubstitués à chaîne dihydroxylée comme la myriocine et les mycestéricines A-C. D'autres synthèses totales ont été développées vers les acides aminés à chaîne monohydroxylée²⁵⁷ (mycestéricines D-G) ou trihydroxylée²⁵⁸ (sphingofungines E-F) mais l'accès asymétrique à ces motifs reste limité. De plus, les méthodes développées construisent souvent les stéréocentres dans des étapes successives ce qui allonge le nombre d'étapes (souvent supérieur à 12 étapes). Le développement d'une méthode asymétrique permettant d'accéder à des acides aminés disubstitués et équipés d'une chaîne polyhydroxylée reste donc très intéressant.

2. STRATEGIE PROPOSEE POUR L'ACCES AUX ACIDES AMINES DISUBSTITUES A CHAINE POLYHYDROXYLEE

Dans le chapitre IV de ce travail, nous avons développé une cycloaddition 1,3-dipolaire énantiosélective efficace entre des cétonitrones *C*-esters vis-à-vis de différents énal (Schéma 5-7). Cette réaction conduit à des isoxazolidines présentant un centre quaternaire pouvant être transformé en acide aminé disubstitué, comme cela a été montré dans le chapitre III. D'autre part, les fonctionnalités présentes en position 4 et 5, introduites par le dipolarophile, peuvent être exploitées pour générer une chaîne polyhydroxylée. Nous avons également montré que la position Y pouvait inclure un groupe fonctionnel permettant par exemple un couplage ultérieur.

²⁵⁷ (a) T. Fujita, N. Hamamichi, T. Matsuzaki, Y. Kitao, M. Kiuchi, M. Node, R. Hirose *Tetrahedron Lett.* **1995**, *36*, 8599; (b) Y. Iwabuchi, M. Furukawa, T. Esumi, S. Hatakeyama *Chem. Comm.* **2001**, 2030; (c) F. Berhal, S. Takechi, N. Kumagai, M. Shibasaki *Chem. Eur. J.* **2011**, *17*, 1915; (d) N. W. G. Fairhurst, M. F. Mahon, R. H. Munday, D. R. Carbery *Org. Lett.* **2012**, *14*, 756.

²⁵⁸ (a) S. Kobayashi, T. Furuta, T. Hayashi, M. Nishijima, K. Hanada *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, *120*, 908; (b) S. Kobayashi, T. Furuta *Tetrahedron* **1998**, *54*, 10275; (c) B. M. Trost, C. B. Lee *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, *120*, 6818; (d) B. M. Trost, C. Lee *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, *123*, 12191.

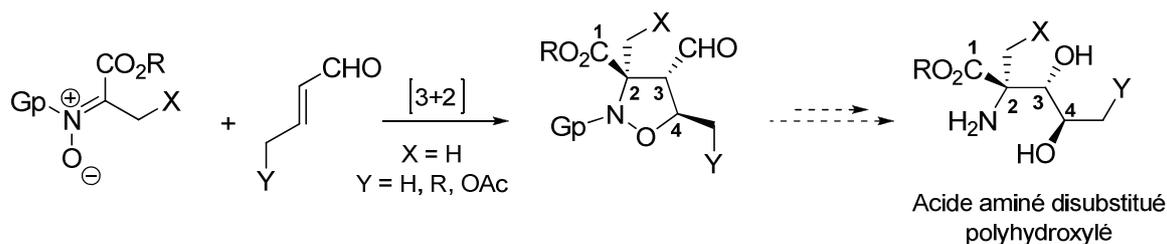


Schéma 5-7 : *Accès à des acides aminés disubstitués polyhydroxylés*

Dès lors, il était intéressant de développer plus loin cette méthode de manière à pouvoir accéder à des acides aminés naturels tels que la myriocine ou les mycestéricines. Dans la partie bibliographique, nous avons pu montrer qu'il n'existe actuellement que peu de synthèses énantiosélectives de ces composés.

Ainsi, deux voies d'accès ont pu être identifiées (Schéma 5-8). Elles font toutes les deux usages de la CD-1,3 en série énantiomère. Dans la première voie, l'usage d'un énal fonctionnalisé en position terminale, comme montré dans le chapitre IV, permet d'accéder à un groupe partant en position 5 (noté Y). L'accès à un AAD polyhydroxylé se ferait alors par modification fonctionnelle en C-3 (par exemple par une oxydation de type Baeyer-Villiger), puis par couplage de la chaîne grasse (C₆-C₂₀) et enfin par l'ouverture de l'isoxazolidine et l'inversion du centre en C-4.

Dans la deuxième voie, peut-être plus directe, la fonction aldéhyde serait directement utilisée pour générer l'hydroxyle en position 4, par exemple par une réaction de couplage telle qu'une allylboration. Cette étape serait efficace si un contrôle stéréochimique important du nouveau stéréocentre est obtenu. Ensuite, après protection de l'alcool formé, l'isoxazolidine serait ouverte ; la chaîne pendante serait transformée en alcool (à nouveau par une réaction de type Baeyer-Villiger) et enfin le centre C-3 serait inversé.

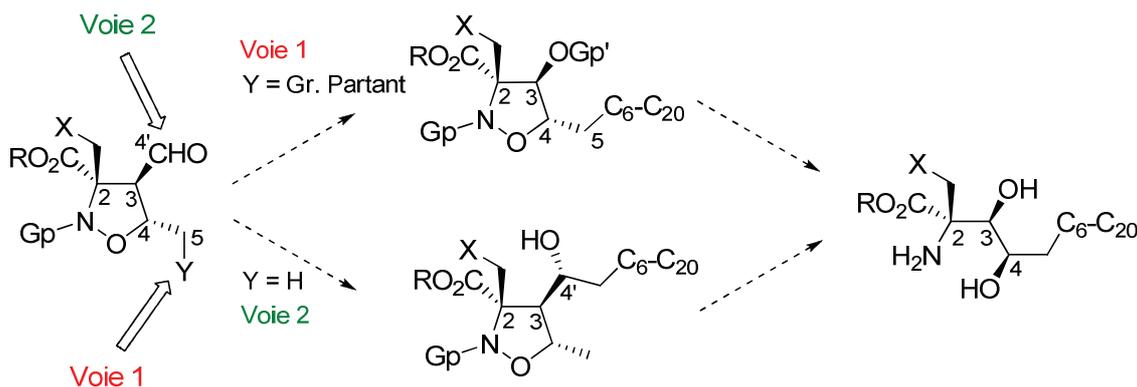


Schéma 5-8 : *Accès à des acides aminés disubstitués polyhydroxylés*

Dans les deux cas, les composés obtenus en premier seraient non hydroxylés sur le méthyle en position 2 (X = H) de la même manière que la sphingofungine F (composés "nor-hydroxy"). L'obtention d'un composé hydroxylé nécessite d'élargir la généralité de la CD-1,3 proprement dite sur des nitrones fonctionnalisables en cette position.

Pour parvenir à ce but, plusieurs questions devront être résolues :

- Est-il possible d'ouvrir l'isoxazolidine sur des systèmes très fonctionnels ?
- Peut-on introduire un hydroxyle en position 3 ?
- Comment inverser le centre C-3 ou C-4 suivant la voie sélectionnée ? Cette question ne sera pas traitée dans cette thèse.

Nous allons présenter, dans la suite de ce chapitre, nos avancées pour développer cette stratégie en proposant des solutions pour ces différentes questions.

3. ETUDE DE L'OUVERTURE DES 4-FORMYL ISOXAZOLIDINES

Nous avons choisi l'isoxazolidine **39d** comme substrat modèle pour donner un premier exemple d'acide aminé polyhydroxylé. L'adduit utilisé est racémique et a été obtenu par cycloaddition dipolaire entre une cétonitrone dérivée d'alanine et le (*E*) crotonaldéhyde dans des conditions thermiques. Mais l'accès asymétrique de ce composé a été décrit au chapitre IV avec un excès énantiomérique allant jusqu'à 93%. Ce dernier peut subir une réduction pour conduire à un alcool primaire avec un rendement de 68% en série racémique et 75% en série énantiopur. Dans le chapitre III de ce travail, nous avons montré que la débenzylation sélective des isoxazolidines substituées en C-5 par groupe alkoxy conduit sélectivement aux isoxazolidines N-H déprotégées. Nous avons vu par contre (**Schéma 3-33**) que les isoxazolidines non substituée en C-5 conduisent à des produits issus de la coupure de liaison N-O. Dans le cas de l'isoxazolidine **53** substituée en C-5 par un méthyle, la débenzylation dans les mêmes conditions que précédemment avec du palladium activé sur charbon et en présence d'acide formique conserve le cycle et conduit au composé attendu avec un bon rendement.

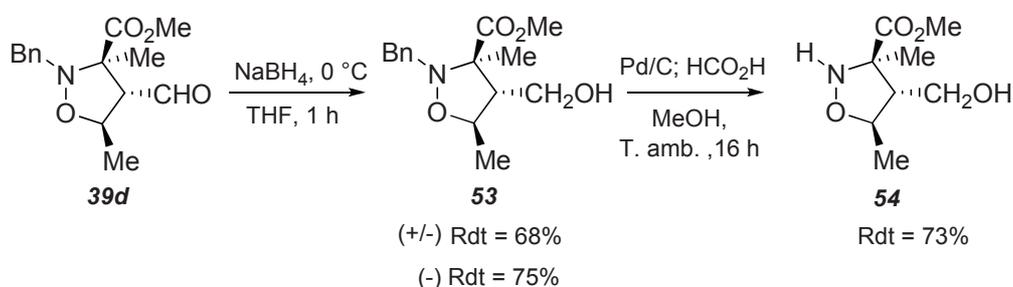


Schéma 5-9 : Synthèse de l'isoxazolidine débenzylée **54**

L'acétylation de l'adduit débenzylé par l'anhydride acétique conduit à l'adduit attendu avec un rendement non optimisé. Dans notre laboratoire et dans la littérature, la coupure de la liaison N-O avec de ce type d'isoxazolidine présentant un groupement fonctionnel en position 4 n'a jamais été testée. Nous avons tenté cette ouverture par l'iodure de samarium (SmI₂) afin d'accéder à un acide aminé dihydroxylé. Ce réducteur a permis de couper la liaison N-O de ce cycle fonctionnel et conduit à l'intermédiaire **a** qui subit rapidement une cyclisation et aboutit à une lactone à cinq chaînons (**Schéma 5-10**). Cette lactone possède l'une des deux structures **56a** ou **56b**.

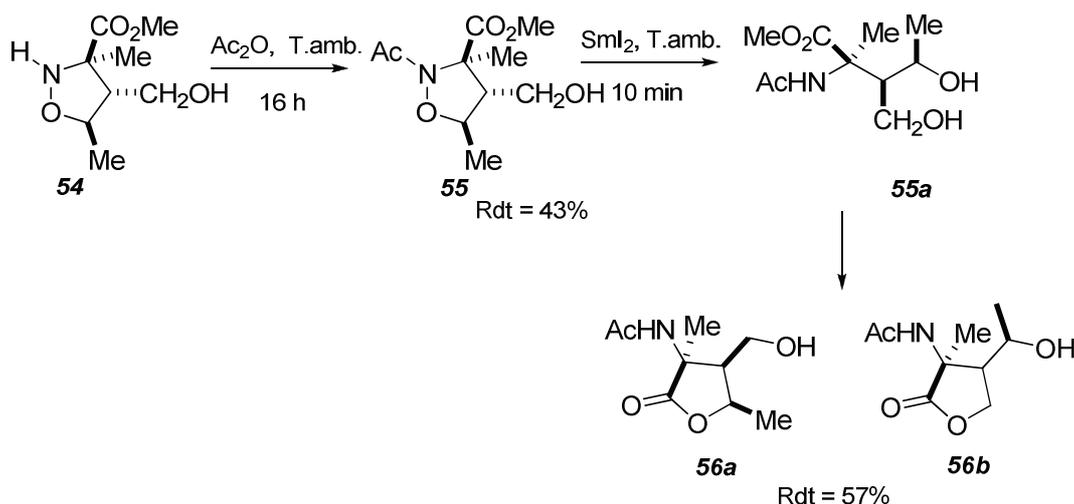


Schéma 5-10 : *Synthèse de la lactone*

Le spectre RMN ^1H montre que la structure obtenue est probablement **56a** car un seul proton occupe une position carbinolique correspondant à la position 5 de la lactone (et non pas deux protons comme ce serait le cas pour **56b**). Ce proton se trouve sous la forme d'un (dq) très déblindé à 4,54 ppm. De plus, deux protons à côté de l'alcool primaire sortent sous la forme d'un dd vers 3,67 ppm. Ces données nous permettent de penser que la formation de **56a** est la plus favorable et l'analyse HRMS confirme également la cyclisation de l'aminoalcool. Mais dans tous les cas, on peut conclure que l'iodure de samarium est capable de réduire la liaison N-O des isoxazolidines très fonctionnelles afin d'accéder aux composés dihydroxylés.

4. ETUDE POUR LA MODIFICATION FONCTIONNELLE DE LA POSITION 3

Partant des résultats encourageants lors de la transformation de l'isoxazolidine **39d** en lactone **56a**, nous avons alors voulu accéder à des acides aminés non branchés β,γ -dihydroxylés (**60**, Schéma 5-11). Pour cela, il faut disposer d'une méthode pour transformer l'une des chaînes en fonction hydroxyle.

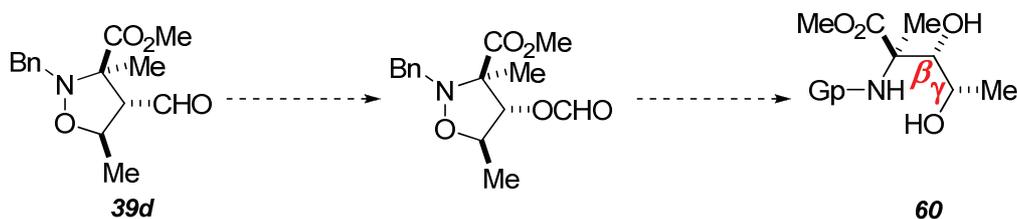


Schéma 5-11 : *Modifications requises pour la synthèse d'AAD à chaîne β,γ -dihydroxylée*

La réaction de Baeyer-Villiger²⁵⁹ est connue pour être capable de transformer une cétone en ester. Dans ce cas, nous avons testé cette réaction pour transformer l'aldéhyde directement en position 3 en formiate en présence de l'acide méta-chloroperbenzoïque. Mais, malheureusement, en utilisant 1,8 éq de *m*-CPBA, la réaction ne donne ni le formiate recherché α ni l'acide carboxylique β mais conduit à la dégradation du produit probablement du à l'oxydation de l'azote. (Schéma 5-12).

²⁵⁹ G. Jenner *Tetrahedron Lett.* **2001**, 42, 8969.

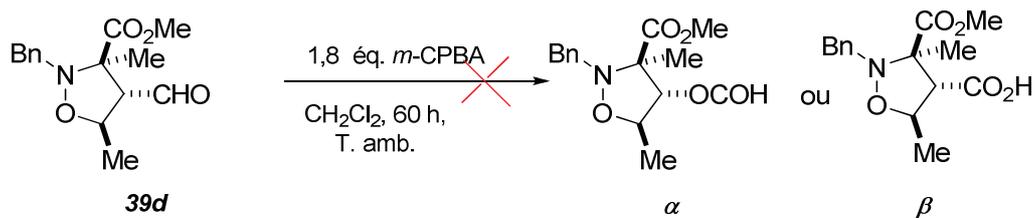


Schéma 5-12 : Tentative d'oxydation de Baeyer-Villiger directe sur l'aldéhyde

Nous avons recherché une façon de contourner le problème posé par la réaction de Baeyer-Villiger en position 3. Nous avons essayé de transformer l'aldéhyde en cétone. Pour cela, l'isoxazolidine **39d** a été transformé en alcool secondaire par un réactif de Grignard.²⁶⁰ Ce réactif réagit exclusivement sur l'aldéhyde et laisse la fonction ester intacte. Elle aboutit à l'alcool **57** avec un rendement de 50%. Le spectre RMN ¹H montre un doublet de doublet qui caractérise le proton acétylique majoritaire vers 2,65 ppm et un doublet de doublet qui caractérise le proton acétylique minoritaire vers 2,58 avec un rapport diastéréomérique de 96 :4. L'oxydation de Swern de ce dernier conduit à la cétone attendue **58** qui présente sous forme d'un seul diastéréoisomère après purification par chromatographie sur gel de silice.

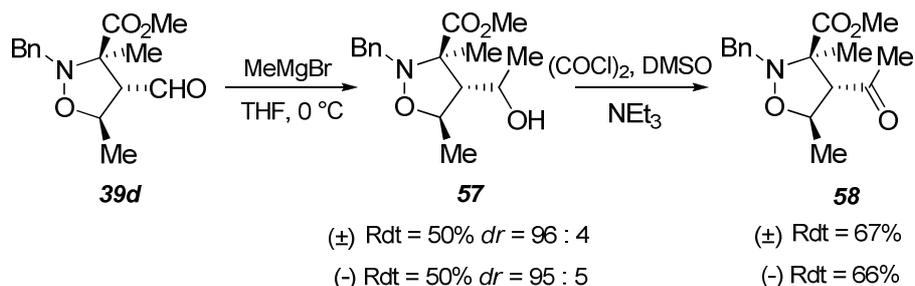


Schéma 5-13 : Synthèse de la cétone 58

L'isoxazolidine **39d** énantiomériquement enrichie a subi les mêmes transformations que celle de son homologue racémique pour aboutir à l'isoxazolidine **58** diastéréomériquement pure, confirmée par RMN ¹H et ¹³C. Malheureusement, la réaction de Baeyer-Villiger avec cette cétone **58** conduit pour la deuxième fois à la dégradation du produit et à un composé non défini.

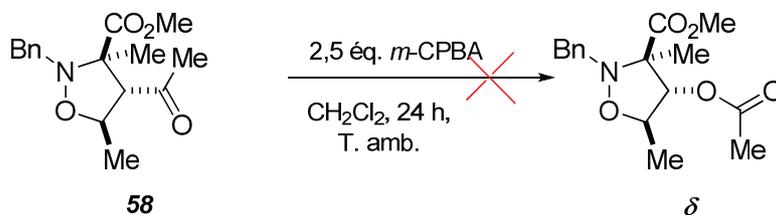


Schéma 5-14 : Tentative de synthèse de l'ester en position 3

Ces résultats négatifs obtenus avec la réaction de Baeyer-Villiger ont confirmé que l'isoxazolidine étudiée est très sensible à l'oxydation. Nous avons alors voulu tenter la réaction de Baeyer-Villiger sur une molécule dont l'azote est moins riche en électron. La

²⁶⁰ G. Solladié, E. Arce, C. Bauder, M. C. Carreno *J. Org. Chem.* **1998**, *36*, 2332.

réduction de la liaison N-O de la cétone **58** par l'iodure de samarium a été testée mais malheureusement elle a conduit au composé de départ. Ce résultat est probablement dû à l'effet du groupe protecteur. Nous avons alors introduit un groupe protecteur électroattracteur pour affaiblir la liaison N-O et faciliter leur ouverture. La débenzylation de la cétone **58** suivie d'une acétylation conduit au produit acétylé **59** avec un faible rendement, non optimisé (Schéma 5-15).

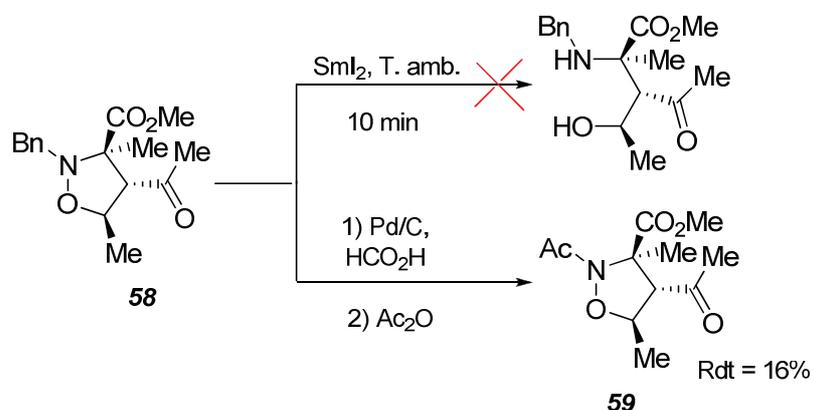


Schéma 5-15 : *Différentes transformations de l'isoxazolidine 58*

L'adduit **59** ainsi obtenu doit pouvoir subir une ouverture via rupture de la liaison N-O par voie réductrice puisque le groupe protecteur est électroattracteur ensuite une réaction de Baeyer-Villiger pour accéder à un fragment similaire à la tête polaire de la myriocine (Schéma 5-16). L'inversion de cette séquence est peut-être aussi envisageable. Mais malheureusement, par manque de temps disponible pour l'expérimentation, nous n'avons pas pu tester ces deux étapes.

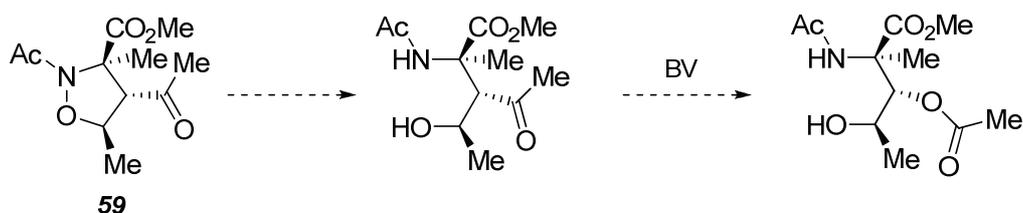


Schéma 5-16 : *Etapes nécessaires pour accéder à un AAD dihydroxylé*

5. CONCLUSION ET PERSPECTIVES

Dans ce chapitre, nous avons amorcé le développement d'une nouvelle stratégie devant permettre d'accéder à des acides aminés disubstitués polyhydroxylés à partir d'isoxazolidines obtenues par cycloaddition dipolaire 1,3 énantiosélective d'énals. Faute de temps, nous n'avons réussi à obtenir pour l'instant que des précurseurs tels que **56a** et **59** (Schéma 5-17).

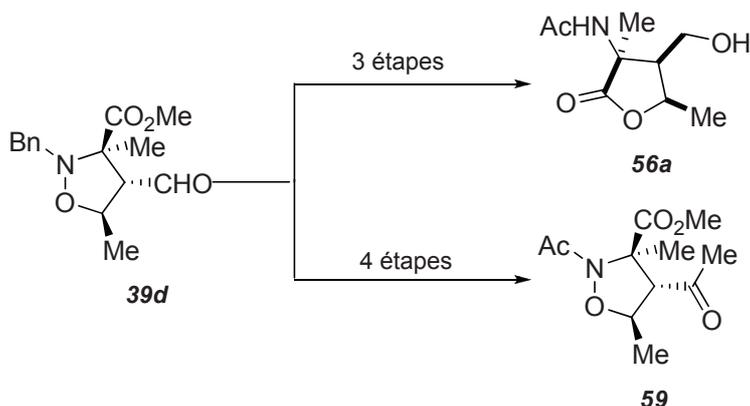


Schéma 5-17 : *Composés obtenus au départ de l'adduit 39d*

Les perspectives de ce travail consistent à entreprendre la synthèse de la nor-hydroxy myriocine. Dans un premier temps, il est nécessaire de poursuivre la séquence d'ouverture du composé modèle énantio pur afin d'accéder à un aminoacide quaternaire polyfonctionnel possédant une chaîne β,γ -dihydroxylée (Schéma 5-18). De la même manière, l'inversion de la configuration de la position 3 (β) pourra être étudiée sur ce modèle.

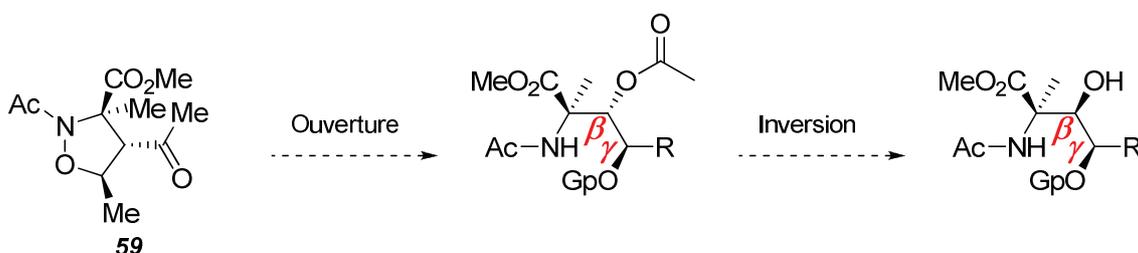


Schéma 5-18 : *Stratégie envisagée à partir de l'intermédiaire 59*

La synthèse de la nor-hydroxy myriocine pourrait alors être envisagée sur la base des étapes précédemment développées. Ainsi, en série énantiomère (le centre de la myriocine est de configuration opposée à celui obtenu jusqu'alors), la CD-1,3 organocatalysée entre la nitroène et l'énal acétylé sera étudiée. Les étapes de condensation magnésienne, oxydation et transprotection, mises au point en série modèle, seront alors appliquées et conduiront au composé (Schéma 5-19).

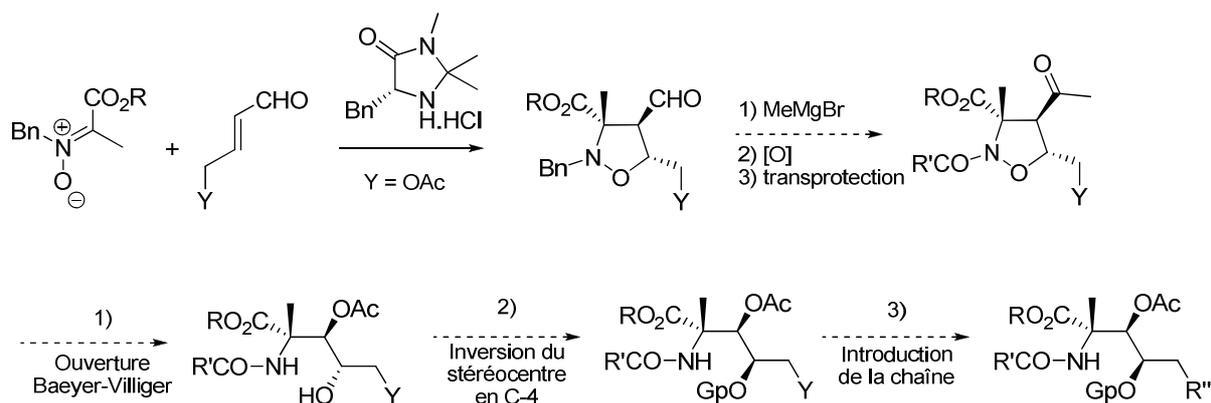


Schéma 5-19 : *Schéma de synthèse global envisagé pour la nor-hydroxy myriocine*

Ensuite, il restera 3 transformations à mettre au point : en premier lieu, l'oxydation de Baeyer-Villiger qui permet d'installer la fonction oxygénée en position 3, en second lieu, l'inversion du centre 4 et enfin le couplage avec la chaîne grasse.

Enfin, l'accès à une molécule hydroxylée sur le carbone quaternaire nécessitera de revenir sur l'étude développée au chapitre IV. Il faudra élargir la CD-1,3 à différentes nitrones fonctionnalisées avec une fonction oxygénée diversement protégée ou avec un halogène.

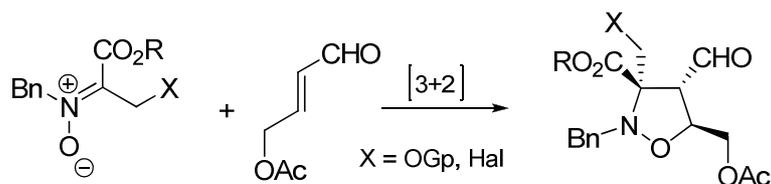


Schéma 5-20 : *Synthèse des précurseurs des acides aminés dihydroxylée par la CD-1,3*

CONCLUSION GENERALE

Les travaux décrits dans cette thèse permettent de souligner l'importance de la cycloaddition dipolaire-1,3 en synthèse organique asymétrique dans la préparation d'acides aminés disubstitués polyfonctionnels.

Dans la première partie, nous avons mené d'une part, une étude bibliographique sur la synthèse asymétrique des acides aminés mono et di-fonctionnels et d'autre part, sur l'importance de ces composés dans le processus biologique par rapport aux acides aminés non fonctionnels.

Dans la deuxième partie de ce travail, nous avons étudié la cycloaddition dipolaire diastéréosélective-1,3 entre les cétonitrones aspartiques vis-à-vis de différents dipolarophiles chiraux. Ces éthers vinyliques chiraux dans des conditions thermiques permettent de conduire à des isoxazolidines fonctionnelles avec de bons rendements. Avec l'éther vinylique du (*R*) ou (*S*) stéricol, nous avons obtenu de hautes sélectivités *trans* et faciale (90 :10) avec un rendement quantitatif (>95%) (Schéma 6-1). La *N*-déprotection de cet adduit par hydrogénéolyse en milieu acide formique conduit à un seul diastéréoisomère *trans* après recristallisation avec un excellent excès énantiomérique et un rendement de 50%.

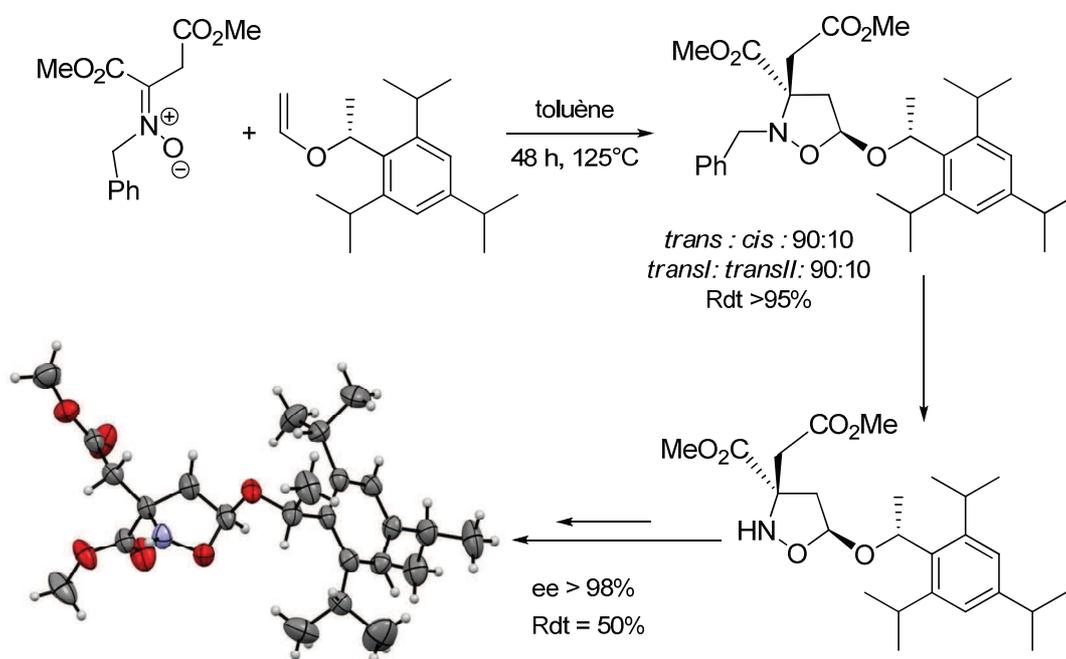


Schéma 6-1 : Synthèse d'un seul diastéréoisomère *trans* à partir de la CD-1,3 entre une cétonitronne aspartique et l'éther vinylique du stéricol

La structure cristalline de cet adduit débenzylé a permis d'établir sa configuration absolue (3*R*, 5*S*, St-*R*) et montre qu'il est obtenu par approche *exo* du dipolarophile de configuration (*R*) par la face *Si* de la nitronne, ce qui est confirmé par les calculs des états de transition.

Dans la troisième partie de ce travail, nous avons montré l'intérêt synthétique des isoxazolidines quaternaires polyfonctionnelles issues par une voie diastéréosélective. Ces composés ont été transformés en trois étapes : la trifluoroacétylation de l'azote, la coupure de la liaison N-O en présence de SmI_2 et enfin l'hydrolyse de l'ester par l'acide trifluoroacétique pour conduire à l'acide aminé attendu avec un haut excès énantiomérique de 98%.²⁶¹ De plus, ils permettent de donner également une isoxazolidinone hautement énanti enrichie ($ee = 98\%$) après *N*-acétylation, hydrolyse et oxydation. (Schéma 6-2).

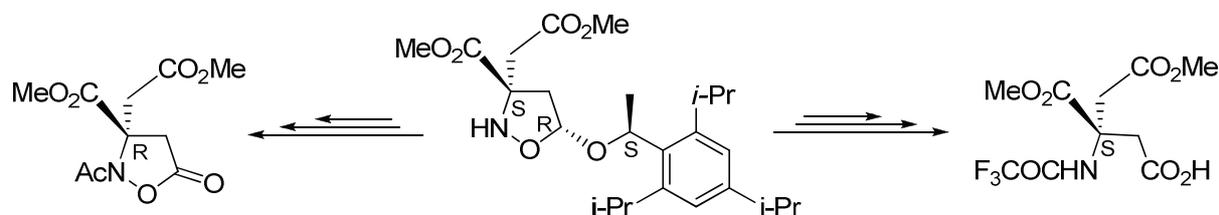


Schéma 6-2 : Synthèse des dérivés d'acides aminés α,α' disubstitués

A partir d'un adduit analogue obtenu par cycloaddition d'une cétonitrone aspartique chirale et dont nous avons établi la configuration absolue, nous avons réussi à différencier les deux fonctions ester par une saponification sélective afin d'accéder à un acide ester. Ce dernier est capable de subir une cyclisation pour conduire à une lactone spiranique. Par ailleurs, nous avons montré que l'adduit de départ peut subir une réduction ionique afin d'aboutir aux isoxazolidines non substitués en C-5 (Schéma 6-3), difficilement préparables à partir de CD-1,3 de l'éthylène sous une forme énantiopure.

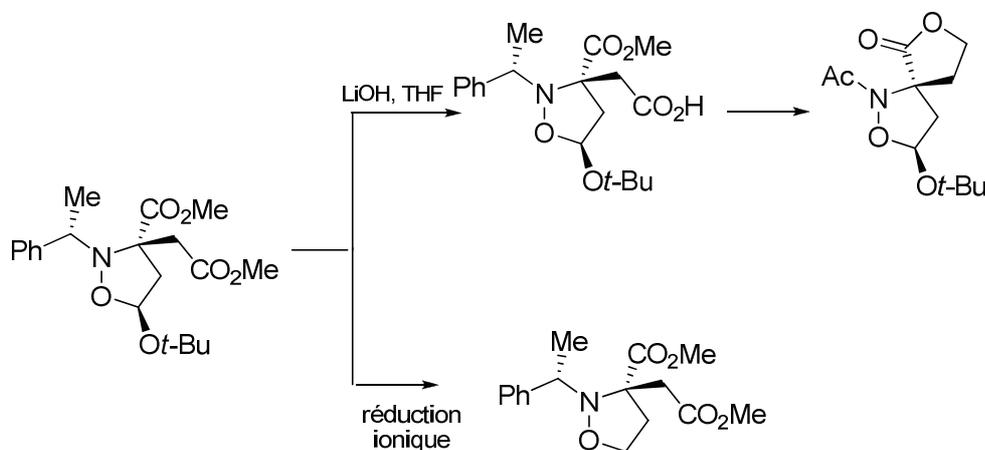


Schéma 6-3 : Synthèse d'une lactone spiranique et réduction ionique

²⁶¹ K. Ben Ayed, A. Beauchard, J-F. Poisson, S. Py, M. Laurent, A. Martel, H. Ammar, S. Abid, G. Dujardin *Eur. J. Org. Chem.* **2014**, 2924.

PARTIE EXPERIMENTALE

Informations générales

- La verrerie utilisée dans les manipulations décrites sous atmosphère inerte est préalablement séchée à l'étuve.
- Le tétrahydrofurane et le dichlorométhane anhydres utilisés sont séchés sur colonne d'alumine, sur l'hydruure de calcium pour le nitrométhane, et sur la potasse pour la triéthylamine.
- L'évolution des réactions a été suivie par chromatographie sur couche mince (CCM) réalisée sur des plaques de silice Macherey-Nagel Alugram[®] G/UV 254. Les révélateurs employés sont l'UV et la vaniline et le permanganate de potassium.
- Les purifications par chromatographie sur colonne ont été effectuées sur gel de silice de type Kieselgel 60 (230-400 mesh – Merck).
- Les *points de fusion* ont été déterminés au moyen d'un microscope à platine chauffante Reichert, et ne sont pas corrigés.
- Les pouvoirs rotatoires ont été mesurés avec un micropolarimètre Perkin-Elmer 241 à la longueur d'onde de la raie D du sodium.
- Les spectres infrarouges (IR) ont été enregistrés sur un appareil Nicolet Avatar 370DTGS. Les valeurs de bandes d'absorption les plus caractéristique sont données en cm^{-1} .
- Les *spectres de Résonance Magnétique Nucléaire* (RMN) du proton ^1H (400 MHz), du carbone ^{13}C (100 MHz) et du ^{19}F (376.5 MHz) ont été enregistrés sur un appareil Bruker Avance 400, avec des échantillons en solution dans le chloroforme deutérié pour la plupart. Le tétraméthylsilane (TMS) est utilisé comme référence interne. Les caractéristiques spectrales sont données dans l'ordre suivant : déplacement en ppm, multiplicité des signaux (s : singulet, d : doublet, t : triplet, q : quadruplet, m : massif), constantes de couplage en Hz, nombre de protons et attribution.
- Les *spectres de masse à haute résolution* (SMHR) ont été effectués au Laboratoire de Synthèse Organique à l'Université du Maine sur le spectromètre Waters GCT Premier.
- Les valeurs d'excès énantiomériques ont été déterminées par HPLC chirale avec un chromatographe Waters 2690 Separation Module et Model 510.

CHAPITRE I

1. SYNTHÈSE DES DIPOLAROPHILES

1.1. Synthèse des éthers vinyliques chiraux

Trois méthodes ont été utilisées pour préparer les éthers vinyliques chiraux (**1a-1c** présentés dans le schéma ci-dessous).

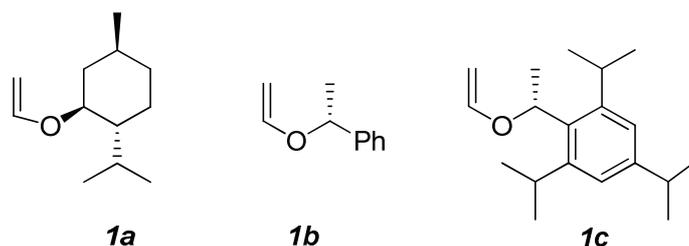


Schéma : *Ethers vinyliques chiraux*

En utilisant le chloro 1,5-cyclooctadiène d'iridium [Ir(cod)Cl]₂

Dans un ballon de 100 mL muni d'un barreau alimenté, on introduit le chloro 1,5-cyclooctadiène d'iridium ([Ir(cod)Cl]₂, 0,01 mmol), le carbonate de sodium (6 mmol), l'alcool (10 mmol) et l'acétate de vinyle (20 mmol) dans (10 mL) du toluène. Après agitation à 100°C, le mélange réactionnel est refroidi à température ambiante puis filtré par colonne chromatographie sur gel de silice par le diéthyl éther et enfin concentré sous pression réduite pour donner les éthers vinyliques attendus. Ces derniers sont purifiés par chromatographie sur gel de silice. Les rendements des ces trois éthers vinyliques sont regroupés dans le tableau ci-dessous :

Ether vinylique chiral	t (h)	Purification	Rdt(%)
1a	2	96 :4 Cyclohexane : AcOEt	25
1b	24	95 :5 EP/Et ₂ O	32
1c	2	-	42

En utilisant l'acétate de palladium Pd(OAc)₂

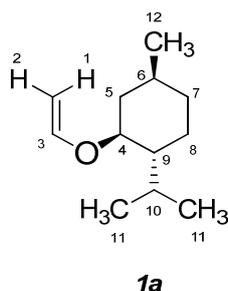
Dans un mélange d'acétate de palladium (0,03 mmol), de 4,7 diphényl-phénanthroline (0,02 mmol) dissout dans le butyl vinyl éther (80,4 mmol), on introduit l'alcool (4 mmol) et la NEt₃ (0,3 mmol). Après agitation à 75°C, le mélange réactionnel est refroidi à température ambiante. Le butyl vinyl éther est évaporé sous pression réduite. Le résidu obtenu est purifié par colonne chromatographie sur gel de silice. Les rendements des ces trois éthers vinyliques sont regroupés dans le tableau suivant :

Ether vinylique chiral	t (h)	Purification	Rdt(%)
1a	24	-	91
1b	24	95 :5 EP/Et ₂ O	29
1c	55	95 :5 Pentane : Et ₂ O	93

En utilisant le chloro-(triphénylphosphine) d'or AuClPPh₃:

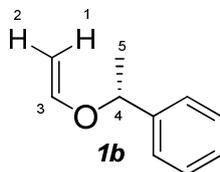
Dans un ballon purgé sous argon, un mélange d'éthyl vinyl éther (7,4 mL, 10 éq.), AuClPPh₃ (69 mg, 0,02 éq.) et AgOAc (23 mg, 0,02 éq.) est agité pendant 10 min à température ambiante puis on introduit le stéricol (*R*) ou (*S*) (1,75 g, 1 éq.). Le mélange réactionnel est chauffé sous reflux à 55°C pendant 16 h. Le produit obtenu est filtré sur célite puis lavé 3 fois par de l'acétate d'éthyle. Le filtrat est évaporé sous pression réduite pour obtenir une huile incolore (qui se cristallise après quelques jours). Cet éther est purifié par colonne chromatographie sur gel de silice (95 :5 Pentane : Diéthyle éther) pour obtenir le produit attendu **1c** (Huile visqueuse incolore, 1,46 g, Rdt = 70%). R_f = 0,75 (CCM : 8 :2 Pentane : Diéthyle éther).

Caractérisation de l'éther vinylique de menthol 1a

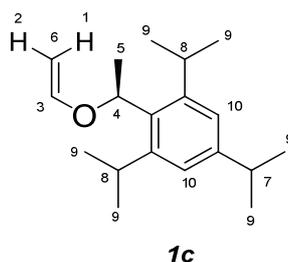


RMN ¹H (200 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 6,32 (dd, 1H, ³J₃₋₁ = 14,1 Hz; ³J₃₋₂ = 6,5 Hz, H₃), 4,28 (dd, 1H, ³J₁₋₃ = 14,1 Hz; ²J₁₋₂ = 1,4 Hz, H₁), 3,94 (dd, 1H, ³J₂₋₃ = 6,5 Hz; ²J₂₋₁ = 1,4 Hz, H₂), 3,51 (m, 1H, H₄), 2,08 (m, 2H, H₅), 1,63 (m, 2H, H₆, H₇), 1,35 (m, 2H, H₇, H₈), 0,88-0,95 (m, 9H, H₁₁, H₉, H₈, H₁₀), 0,78 (d, 3H, ³J₆₋₁₂ = 7 Hz, H₁₂). Produit huileux.

Caractérisation de l'éther vinylique de phényl éthanol 1b



RMN ¹H (200 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 7,25-7,40 (m, 5H, H-Ar), 6,32 (dd, 1H, ³J₁₋₃ = 14,2 Hz, ³J₂₋₃ = 6,6 Hz, H₃), 4,90 (q, 1H, ³J₄₋₅ = 6,5 Hz, H₄), 4,26 (dd, 1H, ³J₁₋₃ = 14,2 Hz, ²J₁₋₂ = 1,7 Hz, H₁), 3,98 (dd 1H, ³J₂₋₃ = 6,6 Hz, ²J₂₋₁ = 1,7 Hz, H₂), 1,52 (d, 3H, ³J₅₋₄ = 6,5 Hz, H₅). Produit huileux jaunâtre.

Caractérisation de l'éther vinylique (R) stérical 1c

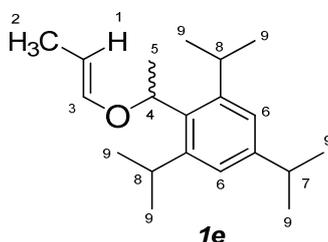
IR (NaCl) $\nu = 2961, 2932, 2869, 1633, 1608, 1079 \text{ cm}^{-1}$

RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 7,00 (s, 2H, H_{10}), 6,27 (dd, 1H, $^3\text{J}_{3-1} = 14,1 \text{ Hz}$, $^3\text{J}_{3-2} = 6,5 \text{ Hz}$, H_3), 5,45 (q, 1H, $^2\text{J}_{4-5} = 6,8 \text{ Hz}$, H_4), 4,28 (dd, 1H, $^3\text{J}_{1-3} = 14 \text{ Hz}$, $^2\text{J}_{1-2} = 1,4 \text{ Hz}$, H_1), 3,92 (dd, 1H, $^3\text{J}_{2-3} = 6,5 \text{ Hz}$, $^2\text{J}_{2-1} = 1,4 \text{ Hz}$, H_2), 3,49 (pic large, 2H, H_8), 2,84 (m, 1H, H_7), 1,62 (d, 3H, $^2\text{J}_{5-4} = 6,8 \text{ Hz}$, H_5), 1,20-1,30 (m, 18H, H-isopropyle).

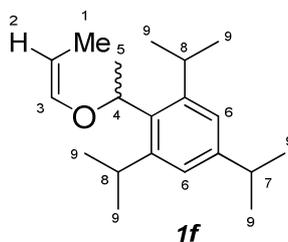
RMN ^{13}C (100 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 150,0 (C_3), 146,7 ($\text{C}_{\text{arom. qua.}}$), 134,9 ($\text{C}_{\text{arom. qua.}}$), 121,0 (C_{10}), 87,5 (C_6), 73,1 (C_4), 33,0 (C_7), 27,9 (C_8), 23,6-23,5 ($\text{C}_{\text{isop.}}$), 22,9 (C_7).

$[\alpha]_{\text{D}}^{20} = +22,2$ ($c = 1,16$, CHCl_3).

Pour l'éther vinylique de (S) stérical : $[\alpha]_{\text{D}}^{20} = -22,7$ ($c = 1,15$, CHCl_3).

Caractérisation de l'éther propénylique (E) du (±)-stérical

RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 7,00 (s, 2H, H_6), 6,04 (m, 1H, H_3), 5,32 (q, 1H, $^3\text{J}_{4-5} = 6,8 \text{ Hz}$, H_4), 4,88 (m, 1H, H_1), 3,50 (pic large, 2H, H_8), 2,86 (m, 1H, H_7), 1,58 (d, 3H, $^3\text{J}_{5-4} = 6,8 \text{ Hz}$, H_5), 1,46 (m, 3H, H_2), 1,05-1,30 (m, 18H, H-isopropyle). Solide blanc.

Caractérisation de l'éther propénylique (Z) du (±)-stérical

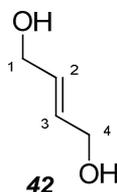
RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 7,00 (s, 2H, H_6), 5,95 (dq, $^3\text{J}_{3-1} = 6,3 \text{ Hz}$, $^3\text{J}_{3-2} = 1,7 \text{ Hz}$, 1H, H_3), 5,34 (q, 1H, $^3\text{J}_{4-5} = 6,8 \text{ Hz}$, H_4), 4,28 (m, 1H, H_2), 3,52 (pic large, 2H, H_8), 2,84 (m, 1H, H_7), 1,61 (m, 6H, H_5 , H_1), 1,20-1,30 (m, 18H, H-isopropyle). Huile incolore visqueux.

1.2. Synthèse du (E)-4- acétoxy but-2-éнал 41e

Trois étapes ont été utilisées pour préparer le (E)-4- acétoxy but-2-éнал 41e

- **Synthèse du trans but-2-èn-1,4-diol 42**

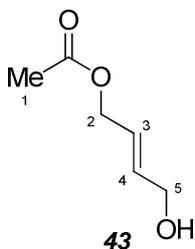
À 0 °C et sous argon et à l'aide d'une ampoule à addition, une solution de 2,4 but-2-yne diol (5 g, 0,058 mol) dans du THF anhydre (50 mL) est ajouté goutte à goutte à une autre solution de LiAlH₄ (2,3 g, 0,084 mol) dans du THF anhydre (125 mL) pendant 30 min. Le mélange réactionnel est maintenu sous agitation pendant 36 h à température ambiante. Ensuite on ajoute successivement le H₂O (3mL), NaOH (2,5mL, 3M), H₂O (7mL) en utilisant une ampoule à addition et enfin on introduit le MgSO₄. Le mélange est agité pendant 30 min à température ambiante puis filtré par celite avec le CH₂Cl₂. La solution résultante est évaporée sous pression réduite pour conduire au diol **42** (Huile jaune, 4,9g, 0,056 mol, >95%).



RMN ¹H (200 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 5,88 (m, 2H, H₂, H₃), 4,17 (s, 4H, H₁, H₄), 2,11 (s, 2H, OH).

- **Synthèse du 1-acétate-4-hydroxy-but-2-ène**

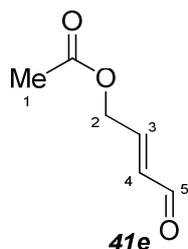
Une solution de **42** (3,5 g, 0,056 mol) dans du THF anhydre (6 mL) est ajouté goutte à goutte à l'aide d'une ampoule d'addition à une solution de NaH (0,9545 g, 0,056 mol) dans du THF anhydre (138 mL) à 0°C. Après agitation pendant 45 min à température ambiante, le chlorure d'éthanoyle (2,82 mL, 0,056 mol) est ajouté pendant 30 min. Le mélange réactionnel est agité sous argon pendant 16 h à température ambiante puis neutralisé par NH₄Cl (70 mL) et extrait par EtOAc (3x70 mL). Les phases organiques sont rincées par NaCl, séchés par MgSO₄, puis évaporées sous pression réduite pour conduire au composé attendu. Le résidu obtenu est purifié par chromatographie sur colonne de gel de silice (7 :3 Ether de pétrole : Acétate d'éthyle (V/V)) pour conduire au produit attendu **43** (Huile jaune, 2,196 g, 0,017 mol, 52%) avec R_f : 0,26 (CCM : 7 :3 Ether de pétrole : Acétate d'éthyle (V/V)).



RMN ¹H (200 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 5,88 (m, 2H, H₃, H₄), 4,59 (d, 2H, ³J = 5,4 Hz, H₂), 4,18 (d, 2H, ³J = 4,3 Hz, H₅), 2,08 (s, 3H, H₁).

- **Oxydation du 1-acétate-4-hydroxy-but-2-ène**

Dans un ballon de 100 ml surmonté par un chandelier, on dissout **43** (500 mg, 3,8 mmol) dans du CH₂Cl₂ anhydre (40 mL) puis on ajoute sous argon et à 0°C le MnO₂ (7,149 g, 82 mol). Le mélange réactionnel est agité pendant 2 h à température ambiante puis filtré par celite et évaporé sous pression réduite. Le résidu obtenu est purifié par chromatographie sur colonne de gel de silice (8 :2 Cyclohexane : Acétate d'éthyle (V/V)) pour conduire au produit attendu **41e** (Huile jaune, 189 mg, 1,47 mmol, 41%) avec R_f : 0,45 (CCM : 5 :5 Cyclohexane : Acétate d'éthyle (V/V)).



RMN ¹H (200 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 9,65 (d, 1H, J = 7,7 Hz, H₅), 6,88 (dt, 1H, J = 15,8 Hz, 4,3 Hz, H₃), 6,34 (ddt, 1H, ³J = 15,8 Hz, 7,7 Hz, 1,9 Hz, H₄), 4,92 (dd, 2H, ³J = 4,3 Hz, 1,9 Hz, H₂), 2,20 (s, 3H, H₁).

1.3. Synthèse du phényl propynal **46a**

Trois méthodes ont été testées pour préparer le phényl propynal.

- **Par voie organomagnésienne**

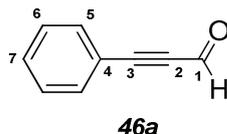
Dans un ballon de 25 mL muni d'une agitation magnétique et sous argon, on place (1,09 ml, 10 mmol) de phénylacétylène puis on ajoute goutte à goutte l'éthyle bromure magnésien (8,45 mL, 12 mmol). Après agitation pendant 35 min à 35°C, la *N*-formylmorpholine (2 mL, 20 mmol) est ajoutée goutte à goutte au mélange réactionnel. L'agitation est maintenue à 35°C pendant 1 h. Le mélange résultant est hydrolysé par (100 mL) d'acide chlorhydrique puis agité pendant 1 h à température ambiante et enfin dilué par du toluène (100 mL). La phase organique est séparée. La phase aqueuse est lavée avec du toluène (3x100mL). Les phases organiques réunies sont séchées par MgSO₄ et évaporées sous pression réduite pour conduire à l'aldéhyde. Le produit attendu est purifié par chromatographie sur colonne de gel de silice (19 :1 Cyclohexane : Acétate d'éthyle (V/V)) pour conduire à l'aldéhyde **46a** (Huile jaune, 300 mg, 2,3 mmol, 30%) avec R_f = 0,45 (CCM : 8 :2 Cyclohexane : Acétate d'éthyle).

- **Par oxydation en utilisant le TPAP/NMO**

Dans un ballon de 25 ml muni d'un barreau aimanté et sous argon, un mélange de 3-phényl prop-2-yn-1-ol (50 mg, 0,37 mmol), de TPAP (20 mg, 0,056 mmol) et de NMO (133 mg, 1,13 mmol) dissout dans du CH₂Cl₂ anhydre (9 mL). Le mélange réactionnel est agité à température ambiante pendant 4 h puis filtré sur silice avec l'acétate d'éthyle, enfin concentré sous pression réduite pour conduire à l'aldéhyde **46a** avec une conversion de 100%.

• **Par oxydation à partir de dioxyde de manganèse**

Dans un ballon de 100 ml muni d'un barreau aimanté et sous argon, on dissout le 3-phényl prop-2-yn-1-ol (1,1 g, 8 mmol) dans du CH₂Cl₂ anhydre (25 mL). Après agitation pendant 10 min à température ambiante on ajoute le MnO₂ (11 g, 125 mmol). Le mélange réactionnel est agité pendant 16 h à même température puis filtré sur celite avec le CH₂Cl₂ ensuite concentré sous pression réduite pour conduire à l'aldéhyde brut. Le résidu est purifié par chromatographie sur colonne de gel de silice (19 :1 Cyclohexane : Acétate d'éthyle (V/V)) pour conduire à l'aldéhyde **46a** (Huile jaune, 435 mg, 3,34 mmol, 43%) avec R_f = 0,47 (CCM : 8 :2 Cyclohexane : Acétate d'éthyle).



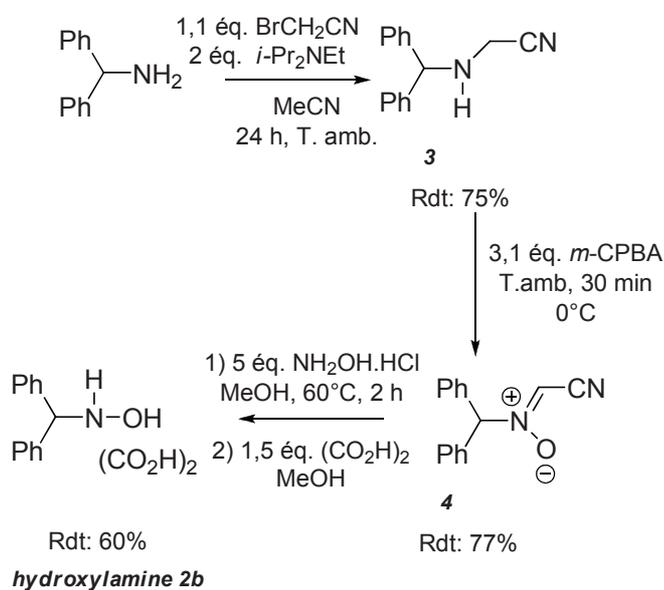
RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) (δ ppm) : 9,43 (s, 1H, H₁), 7,62-7,59 (m, 2H, H₅), 7,51-7,47 (m, 1H, H₇), 7,43-7,39 (m, 2H, H₆).

RMN ¹³C (100 MHz, CDCl₃) (δ ppm) : 176,7 (C₁), 133,3 (C₅), 131,3 (C₇), 128,7 (C₆), 119,5 (C₄), 95,1 (C₂), 88,4 (C₃).

2. SYNTHÈSE DES HYDROXYLAMINES

2.1. Synthèse de la N-benzhydryle hydroxylamine **2b**

La synthèse de la N- benzhydryle hydroxylamine **2b** se fait en trois étapes :



1^{ère} étape : Cyanométhylation sélective de la diphenylméthylamine

Dans un ballon de 50 mL, on place la diphenylméthylamine (1,35 g, 7,4 mmol), le *i*Pr₂NEt (2,55 mL, 14,7 mmol) et le BrCH₂CN (0,55 mL, 8,1 mmol) dans l'acétonitrile (18 mL). Le mélange réactionnel est agité sous argon à température ambiante pendant 24 h, puis évaporé sous pression réduite. Le résidu obtenu est dissout dans le CHCl₃ (20 mL) en présence de NaCl (10 mL) et NaHCO₃ (10 mL). La phase organique est séparée, la phase aqueuse est

extraite avec le CHCl_3 (10 mLx2). Les phases organiques réunies sont lavées successivement avec NaCl (15 mL) puis séchées sur MgSO_4 ensuite évaporées sous pression réduite. Le nouveau résidu est purifié par chromatographie sur colonne de gel de silice (85 :15 Cyclohexane : Acétate d'éthyle (V/V)) pour conduire au produit attendu **3** (Solide blanc, 1,215g, 5,47 mmol, 75%) avec R_f : 0,56 (CCM : 8 :2 Cyclohexane : Acétate d'éthyle).

RMN ^1H (200 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 7,50-7,20 (m, 10H, H-Ar), 5,08 (s, 1H, H_1), 3,54 (s, 2H, H_2), 1,93 (bande large, 1H, H_3).

2^{ème} étape : Oxydation par *m*-CPBA

Dans un tricol de 100 mL relié par un chandelier et une ampoule à addition, on dissout **2b** (1,2 g, 5,4 mmol) dans le CH_2Cl_2 . La solution est refroidie à 0°C puis le *m*-CPBA est ajouté lentement en plusieurs portions. Après agitation pendant 20 min à température ambiante on ajoute le $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ (9 mL) et NaHCO_3 (43 mL). Le mélange réactionnel est agité pendant 20 min à même température puis dilué par l'eau (12 mL) et extrait par CH_2Cl_2 (30 mLx 3). Les phases organiques sont lavées par NaCl (50 mL), séchées sur MgSO_4 , filtrées puis évaporées sous pression réduite. Le résidu obtenu est purifié par chromatographie sur colonne de gel de silice (7 :3 Cyclohexane : Acétate d'éthyle (V/V)) pour conduire au produit attendu **4** (Solide blanc, 983 mg, 4,16 mmol, 77%) avec R_f : 0,3 (CCM : 7 :3 Cyclohexane : Acétate d'éthyle).

RMN ^1H (200 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 7,43-7,27 (m, 10H, H-Ar), 6,76 (s, 1H, Ph_2CH), 6,34 (s, 1H, CH).

3^{ème} étape : Synthèse de **2b** à partir de **4**

Dans une solution de la nitrone **4** (983 mg, 4,6 mmol) dans le MeOH (30 mL), on ajoute le $\text{NH}_2\text{OH}\cdot\text{HCl}$ (1,61 g, 23,1 mmol). Le mélange réactionnel est agité pendant 2 h à 60°C puis filtré sur célite par CHCl_3 . Le MeOH et le CHCl_3 sont évaporés sous pression réduite. Le résidu est dissout dans CHCl_3 et neutralisé par NaHCO_3 (75 mL). La phase aqueuse est extraite par CHCl_3 (75 mLx2). Les phases organiques sont réunies, lavées par NaCl (75 mL), séchées sur MgSO_4 puis additionnées avec une solution d'acide oxalique (625 mg, 6,9 mmol) dissout dans le MeOH (25 mL). Le mélange réactionnel est évaporé sous pression réduite puis trituré par Et_2O pour obtenir l'hydroxylamine attendue **2b** (Poudre blanche, 956 mg, 3,30 mmol, 60%).

RMN ^1H (200 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm): 9,10 (pic large, 2H, NHOH), 7,45-7,15 (m, 10H, H-Ar), 5,18 (s, 1H, CH).

2.2. Synthèse de la *N*-(*p*-méthoxy benzyl) hydroxylamine **2c**

1^{ère} étape : Synthèse d'imine **5**

Le *p*-méthoxybenzylamine (13,8 g, 0,1 mol) et l'anisaldéhyde (13,6 g, 0,1 mol) sont dissous dans le toluène (125 mL). Le mélange réactionnel est porté à reflux avec un appareil de Dean-Stark pendant 17 h et contrôlé par l'évacuation de l'eau (la fin de la réaction est

indiquée par l'élimination de 1,8 à 2 mL d'eau). Le solvant est évaporé sous pression réduite pour récupérer l'imine **5** (Liquide visqueux jaune, 25,0 g, 0,098 mol).

RMN ¹H (200 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 3,79 (s, 3H, OMe), 3,84 (s, 3H, OMe), 4,73 (s, 2H, CH₂Ph), 6,90 (t, 4H, J = 8,6Hz, CHAr), 7,25 (d, 2H, J = 8,8Hz, CHAr), 7,71 (d, 2H, J = 8,8Hz, CHAr), 8,26 (s, 1H, CH imine).

2^{ème} étape : Synthèse du 2 - (4-méthoxybenzyl) -3 - (4-méthoxy-phényl) -1,2-oxaziridine

25,0 g (0,1 mol, 1 éq) de l'imine synthétisée dans la première étape et 24,3 g (0,1 mol, 1 éq) de l'acide *m*-chloro perbenzoïque sont dissous dans le CH₂Cl₂ (200 mL). Le mélange réactionnel est porté à 0°C pendant 30 min puis à température ambiante pendant 1 h. L'acide benzoïque est filtré sur célite. Le filtrat est extrait 4 fois (Hydrogénosulfate, carbonate de potassium, carbonate de sodium et eau). Ce filtrat est séché sur MgSO₄. Le dichlorométhane est évaporé sous pression réduite pour récupérer l'aziridine **6** (Liquide visqueux rouge foncé, 25,3 g, 0,093 mol).

RMN ¹H (200 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 3,84-3,85 (m, 8H, 2 OMe et CH₂Ph), 4,63 (s, 1H, oxaziridine), 6,88 (m, 4H, CHAr), 7,34 (m, 4H, CH Ar).

3^{ème} étape : Synthèse d'hydroxylamine **2c** à partir de l'aziridine **6**

25,3 g (0,093 mol, 1éq) d'oxaziridine issue de la 2^{ème} étape et 9,7g (1,4 mol, 1,5 éq) de chlorhydrate d'hydroxylamine qui est ajouté par portions, sont dissous dans l'éthanol (125 mL). Le mélange réactionnel est agité pendant 24 h entre 0°C et température ambiante. 200 mL de CHCl₃ sont ajoutés. Un goudron brun est apparu après filtration et évaporation. Le résidu repris est lavé deux fois par l'éther. Deux solutions de NaHCO₃ et Na₂CO₃ saturées sont alors ajoutées puis la phase aqueuse est extraite cinq fois à l'éther diéthylique. Les phases organiques sont séchées sur MgSO₄ puis filtrées et le solvant est évaporé sous pression réduite. 10,45 g d'acide oxalique anhydre (pré-séché à 100°C à la pompe à palette pendant 1h) dissous dans 80 mL d'éther sont ajoutés. Le produit obtenu est recristallisé dans 50 mL EtOH + 20 mL MeOH pour obtenir l'hydroxylamine **2c** (Solide beige, 4,29 g, 0,01 mol) avec un rendement de 18% sur les 3 étapes.

RMN ¹H (200 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 3,72 (s, 3H, OMe), 4,27 (s, 2H, CH₂Ph), 4,75 (s, 1H, OH), 6,95 (dd, 2H, J = 7,0 Hz, CHAr), 7,24 (dd, 2H, J = 6,8 Hz, CHAr).

3. SYNTHÈSE DES CETONITRONES

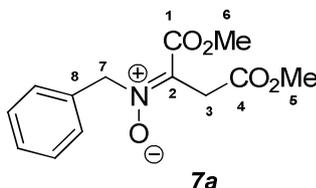
3.1. Synthèse des cétonitrones aspartiques

Protocole générale pour préparer les cétonitrones aspartiques

Une solution d'acétylènedicarboxylate de méthyle (DMAD) dans le méthanol (10 mL) est ajoutée goutte-à-goutte à une suspension de *N*-benzylhydroxylamine HCl et NaOAc.3H₂O dans le méthanol anhydre (10 mL) à 0°C. Après agitation pendant le temps indiqué à température ambiante, le méthanol est évaporé sous pression réduite. Le résidu est dissout dans le CH₂Cl₂ (50 mL). La solution résultante est lavée avec l'eau (3x50 mL). La phase

organique séparée est séchée (MgSO₄) puis filtrée. Le filtrat est évaporé sous pression réduite pour conduire aux nitrones attendues après purification par colonne chromatographique sur gel de silice.

- *Oxyde de (E)-N-(1,4-diméthoxy-1,4-dioxobutan-2-ylidène) (phényl) méthanimine 7a*



Selon le protocole général, un mélange de DMAD (1,420 g, 10 mmol), *N*-benzylhydroxylamine HCl (1,595g, 10 mmol) et NaOAc.3H₂O (1,63, 12 mmol) est agité pendant 1 h. La purification du mélange brut par chromatographie sur gel de silice (80 :20 Cyclohexane : Acétate d'éthyle (V/V)) conduit à la cétonitrone attendue (Huile jaune pâle, 2,5 g, 9,43 mmol, 95%) R_f = 0,32 (CCM : 7 :3 Cyclohexane : Acétate d'éthyle).

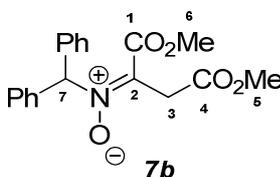
IR (film) $\nu = 1737$ (C=O) cm⁻¹.

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 7,49 -7,32 (m, 5H, H-Ar), 5,79 (s, 2H, H₇), 3,83 (s, 3H, H₆), 3,76 (s, 2H, H₃), 3,67 (s, 3H, H₅).

RMN ¹³C (100 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 168,3 (C₄), 161,5 (C₁), 134,6 (C₂), 133,4 (C_{arm.qua.}), 128,5 (C-H_{arm.}), 128,4 (C-H_{arm.}), 128,3 (C-H_{arm.}), 67,5 (C₇), 52,7 (C₆), 52,0 (C₅), 34,2 (C₃).

HRMS (CI⁺, NH₃) calculé pour C₁₃H₁₆NO₅ [M + H⁺] : 266,1028 Trouvé: 266,1034.

- *Oxyde de (E)-N-(1,4-diméthoxy-1,4-dioxobutan-2-ylidène) (diphényl) méthanimine 7b*



Selon le protocole général, un mélange de DMAD (0,21g, 1,49 mmol), *N*-benzhydrylhydroxylamine (CO₂H)₂ (0,5 g, 1,49 mmol) et NaOAc.3H₂O (0,3 g, 2.23 mmol) est agité pendant 20 h. La purification du mélange brut par chromatographie sur gel de silice (90 :10 Cyclohexane : Acétate d'éthyle (V/V)) conduit à la cétonitrone attendue (poudre blanche, 0,38g, 1,11 mmol, 75%) R_f = 0,45 (CCM : 7 :3 Cyclohexane : Acétate d'éthyle), P_f: 97-98°C.

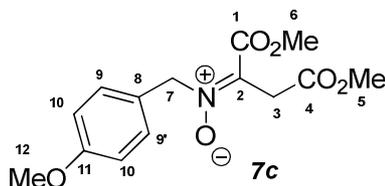
IR (film) $\nu = 3021, 2949, 2930, 1732, 1702, 1187, 1118$ cm⁻¹.

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 8,30 (s, 1 H, H₇), 7,31-7,36 (m, 10H, H-Ar), 3,84 (s, 3H, H₆), 3,79 (s, 2H, H₃), 3,68 (s, 3H, H₅).

RMN¹³C (100 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 168,5 (C₄), 162,0 (C₁), 137,0 (C₂), 135,6 (2C_{arm.qua.}), 129,0 (2C-H_{arm.}), 128,4 (4C-H_{arm.}), 128,3 (4C-H_{arm.}), 77,2 (C₇), 52,9 (C₆), 52,2 (C₅), 34,8 (C₃).

HRMS (CI⁺, NH₃) calculé pour C₁₉H₂₀NO₅ [M + H⁺] : 342,1341 Trouvé: 342,1336.

- *Oxyde de (E)-N-(1,4-diméthoxy-1,4-dioxobutan-2-ylidène)-1-(4-nitrophényl)méthanamine 7c*



Selon le protocole général, un mélange de DMAD (1,42 g, 10 mmol), *N*-benzhydrylhydroxylamine (CO₂H)₂ (2.29 g, 10 mmol) et NaOAc.3H₂O (2.44 g, 30 mmol) est agité pendant une 1h et 30 min. La purification du mélange brut par chromatographie sur gel de silice (90 :10 Cyclohexane : Acétate d'éthyle (v/v)) conduit à la cétonitrone attendue (Huile jaunâtre, 1,37g, 4,6 mmol, 50%) R_f = 0,15 (CCM : 7 :3 Cyclohexane : Acétate d'éthyle).

IR (film) ν = 3002, 2954, 1740, 1612, 1033 cm⁻¹.

RMN¹H (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 7,44 (d, 2H, H₁₀), 6,87 (d, 2H, H₉), 5,72 (s, 2H, H₇), 3,84 (s, 3H, H₆), 3,80 (s, 3H, H₁₂), 3,75 (s, 2H, H₃), 3,67 (s, 3H, H₅).

RMN¹³C (100 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 168,5 (C₄), 161,9 (C₁), 159,9 (C₁₁), 134,3 (C₂), 130,5 (2C₉), 125,9 (C₈), 113,9 (2C₁₀), 67,1 (C₇), 55,3 (C₁₂), 52,9 (C₆), 52,2 (C₅), 34,4 (C₃).

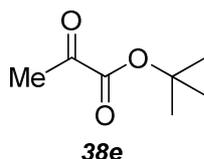
HRMS (CI⁺, NH₃) calculé pour C₁₄H₁₇NO₆ [M+H]⁺: 296,1134 Trouvé: 296,1139.

3.2. Synthèse des cétonitrones dérivés d'acides aminés

✓ Synthèse de précurseurs des cétonitrones dérivés d'acides aminés

- *2-oxopropanoate de tert-butyl 38e*

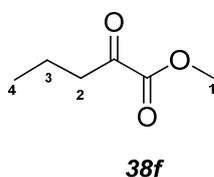
Dans un ballon de 250 mL, on introduit l'acide pyruvique (3 g, 34 mmol), le tert-butanol (5,03 g, 68 mmol), la pyridine (6,9 g, 0,87 mmol) dans le THF (45 mL) à -5°C, puis on ajoute goutte à goutte le MeSO₂Cl (4,67 g, 3,17 mL, 40,8 mmol). Après 5 min de contact, on observe un changement du couleur (jaune puis orangé et enfin marron) et au même temps, le milieu réactionnel change son aspect, il devient limpide puis il y a une formation d'un précipité au sein du milieu. Ce dernier est dilué tout d'abord par Na₂CO₃ aqueux (10%) puis extrait par le cyclohexane (x3) et rincé par NaCl et enfin séché par MgSO₄ et évaporé sous pression réduite pour conduire à l'ester attendu. Cet ester est purifié par distillation sous pression réduite pour aboutir à l'ester propre **38e** (768 mg, 5,45 mmol, 16%).



RMN ^1H (200 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 2,05 (s, 3H, Me), 1,43 (s, 9H, $\text{CH}_3(t\text{Bu})$).

- **2-oxopentanoate de méthyle 38f**

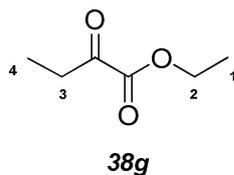
Dans un ballon de 100 mL relié à un séparateur Dean-Stark, on introduit l'acide 2-oxopentanoïque (3 g, 25,8 mmol), l'acide paratoluènesulfonique (59 g, 0,31 mmol) dans le méthanol (22 mL). Le mélange réactionnel est agité pendant 16 h à 65°C puis évaporé sous pression réduite. Cet ester est purifié par distillation sous pression réduite pour conduire à l'ester **39f** (602 mg, 4,63 mmol, 18%).



RMN ^1H (200 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 3,87 (s, 3H, H₁), 2,83 (t, 2H, $^3J_{2-3} = 7,2$ Hz, H₂), 1,68 (m, 2H, H₃), 0,97 (t, 4H, $^3J_{4-3} = 7,4$ Hz, H₄).

- **2-oxobutanoate d'éthyle 38g**

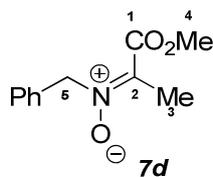
Selon le mode opératoire pour préparer l'ester **38f**, on introduit l'acide 2-oxo-butérique (3 g, 30 mmol), l'acide paratoluènesulfonique (73,2 g, 0,36 mmol) dans l'éthanol (25,5 mL). Le mélange réactionnel est agité pendant 5 h à 110°C puis évaporé sous pression réduite pour conduire à l'ester attendu **38g** (964 mg, 7,41 mmol, 29%).



RMN ^1H (200 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 4,32 (q, 2H, $^3J_{2-1} = 7,1$ Hz, H₂), 2,88 (q, 2H, $^3J_{3-4} = 7,2$ Hz, H₃), 1,37 (t, 3H, $^3J_{1-2} = 7,1$ Hz, H₁), 1,14 (t, 2H, $^3J_{4-3} = 7,2$ Hz, H₄).

- **Oxyde de (E)-N-(1-méthoxy-1-oxopropan-2-ylidène)-1-(phényl) méthanimine 7d**

Le pyruvate de méthyle (2,05 g, 20 mmol) est ajouté à une solution de BnNHOH (2,46 g, 20 mmol) dans le CH_2Cl_2 (50 mL) à température ambiante. La solution résultante est agitée pendant 48 h puis évaporée sous pression réduite pour conduire à la nitrone brute. Cette nitrone est purifiée par chromatographie sur colonne de gel de silice (19 :1 Cyclohexane : Acétate d'éthyle (V/V)) pour aboutir à la cétonitronne attendue **7d** (Huile jaune, 1,89 g, 38,1 mmol, 45%), $R_f = 0,25$ (CCM : 8 :2 Cyclohexane : Acétate d'éthyle).



IR (NaCl) $\nu = 1712, 1604, 1191, 1137, 1080, \text{ cm}^{-1}$

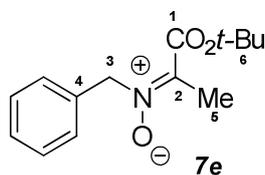
RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 7,26-7,51 (m, 5H, H-arom), 5,70 (s, 2H, H_5), 3,83 (s, 3H, H_4), 2,25 (s, 3H, H_3).

RMN ^{13}C (100 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 162,9 (C_1), 137,6 (C_2), 134,1 ($\text{C}_{\text{arm.qua.}}$), 129,0 ($\text{C-H}_{\text{arm.}}$), 128,6 ($\text{C-H}_{\text{arm.}}$), 128,5 ($\text{C-H}_{\text{arm.}}$), 67,2 (C_5), 52,7 (C_4), 15,3 (C_3).

HRMS (ESI) m/z calculé pour $\text{C}_{11}\text{H}_{13}\text{NO}_3$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$: 230,0788, trouvé : 230,0800.

- **Oxyde de (E)-N-(1-tert-butoxy-1-oxopropan-2-ylidène) phényléthanamine 7e**

Selon le protocole précédent, la BnNHOH (628,6 mg, 5 mmol) et le pyruvate de *tert*-butyl ester (734 mg, 5 mmol) est agité pendant 20 h à température ambiante. Le résidu est purifié par chromatographie sur colonne de gel de silice (19 :1 Cyclohexane : Acétate d'éthyle (V/V)) pour aboutir à la cétonitrone attendue **7e** (Huile jaune, 592 mg, 2,37 mmol, 45%) $R_f = 0,54$ (CCM : 8 :2 Cyclohexane : Acétate d'éthyle).



IR (NaCl) $\nu = 3034, 2977, 2930, 1704, 1604, 1133 \text{ cm}^{-1}$.

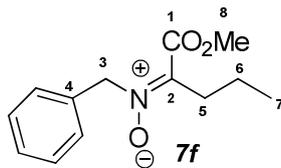
RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 7,49-7,39 (m, 5H, Harom), 5,63 (s, 2H, H_3), 2,21 (s, 3H, H_5), 1,51 (s, 9H, H_3).

RMN ^{13}C (100 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 161,9 (C_1), 139,3 (C_2), 134,3 (C_4), 128,9, 128,5, 128,4 (C-H_{arom}), 83,2 ($\text{C}_{\text{q}(6)}$), 66,6 (C_3), 28,0 (C_6), 15,8 (C_5).

HRMS (ESI+) calculé pour $\text{C}_{14}\text{H}_{19}\text{NNaO}_3$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$: 272,1257 Trouvé: 272,1259.

- **Oxyde de (E)-N-(1-méthoxy-1-oxopentan-2-ylidène) phényléthanamine 7f**

Selon le protocole précédent, la BnNHOH (539 mg, 4,38 mmol) et le 2-oxo-pentanoate de méthyle (570 mg, 4,38 mmol) est agité pendant 15 h à température ambiante. Le résidu est purifié par chromatographie sur colonne de gel de silice (14 :1 Cyclohexane : Acétate d'éthyle (V/V)) pour aboutir à la cétonitrone attendue **7f** (Huile jaune, 508 mg, 2,16 mmol, 50%), $R_f = 0,47$ (CCM : 8 :2 Cyclohexane : Acétate d'éthyle).



IR (NaCl) $\nu = 2960, 2873, 1712, 1231, 1132 \text{ cm}^{-1}$

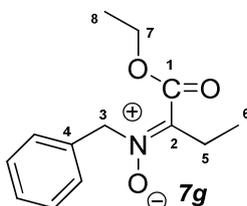
RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 7,48-7,29 (m, 5H, H-arom), 5,64 (s, 2H, H_3), 3,82 (s, 3H, H_8), 2,69 (m, 2H, H_5), 1,55 (m, 2H, H_6), 0,94 (t, 3H, $^3\text{J}_{7-6} = 7,4 \text{ Hz}$, H_7).

RMN ^{13}C (100 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 163,3 (C_1), 141,5 (C_2), 134,2 (C_4), 128,7, 128,6, 128,4 (C-H_{arom}), 67,6 (C_3), 52,6 (C_8), 30,4 (C_5), 18,3 (C_6), 14,1 (C_7).

HRMS (ESI+) calculé pour $\text{C}_{13}\text{H}_{17}\text{NNaO}_3$ [$\text{M}+\text{Na}$] $^+$: 258,1101 Trouvé: 258,1107.

- **Oxyde de (E)-N-(1-éthoxy-1-oxobutan-2-ylidène) phényléthylamine 7g**

Selon le protocole précédent, la BnNHOH (1,171 g, 9,49 mmol) et le 2-oxo-butanoate d'éthyle (1,123 g, 8,63 mmol) est agité pendant 20 h à température ambiante. Le résidu est purifié par chromatographie sur colonne de gel de silice (9 :1 Cyclohexane : Acétate d'éthyle (V/V)) pour aboutir à la cétonitrone attendue **7g** (Huile jaune, 1,153 g, 4,90 mmol, 58%) $R_f = 0,54$ (CCM : 8 :2 Cyclohexane : Acétate d'éthyle).



IR (NaCl) $\nu = 3033, 2977, 2938, 1708, 1130 \text{ cm}^{-1}$.

RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 7,31-7,48 (m, 5H, H-arom), 5,63 (s, 2H, H_3), 4,28 (q, 2H, $^3\text{J}_{7-8} = 7,1 \text{ Hz}$, H_7), 2,75 (q, 2H, $^3\text{J}_{5-6} = 7,4 \text{ Hz}$, H_5), 1,32 (t, 3H, $^3\text{J}_{8-7} = 7,1 \text{ Hz}$, H_8), 1,09 (t, 3H, $^3\text{J}_{6-5} = 7,4 \text{ Hz}$, H_6).

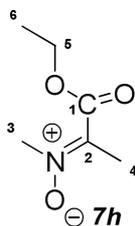
RMN ^{13}C (100 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 162,6 (C_1), 142,7 (C_2), 134,2 (C_4), 128,7, 128,6, 128,4 (C-H_{arom}), 67,4 (C_3), 61,8 (C_7), 22,1 (C_5), 14,1 (C_8), 9,0 (C_6).

HRMS (ESI+) calculé pour $\text{C}_{13}\text{H}_{17}\text{NNaO}_3$ [$\text{M}+\text{Na}$] $^+$: 258,1101 Trouvé: 258,1103.

- **Oxyde de (E)-N-(1-éthoxy-1-oxopropan-2-ylidène) méthylamine 1h**

Un mélange de pyruvate d'éthyle (2,2 mL, 20 mmol), MeNHOH.HCl (1,84 g, 22 mmol), $\text{NaOAc.3H}_2\text{O}$ (3,26 g, 24 mmol) dans le MeOH (30 mL) est agité pendant 14 h à température ambiante puis évaporé sous pression réduite. Le résidu est dilué dans le CH_2Cl_2 (50 mL). La phase organique est rincée par H_2O (25 mL), séchée par MgSO_4 et évaporée sous pression

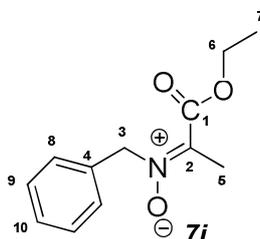
réduite. Le nouvel résidu obtenu est purifié par chromatographie sur colonne de gel de silice (3 :1 Cyclohexane : Acétate d'éthyle (V/V)) pour aboutir à la cétonitrone attendue **1h** (Huile incolore, 2,60 g, 0,01 mol, 90 %).



RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 4,29 (q, 2H, ³J₅₋₆ = 7,1 Hz, H₅), 4,17 (q, 3H, J = 1,1 Hz, H₃), 2,25 (q, 3H, J = 1,1 Hz, H₄), 1,36 (t, 3H, ³J₆₋₅ = 7,1 Hz, H₆).

- **Oxyde (E)-N-(1-éthoxy-1-oxopropan-2-ylidène)-1-phenylméthanamine 7i**

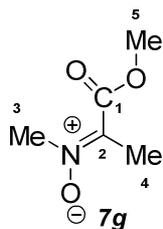
Selon le protocole précédent, un mélange du pyruvate d'éthyle (1,1 mL, 10 mmol), BnNH₂.HCl (1,76 g, 11 mmol) et NaOAc.3H₂O (1,63 g, 12 mmol) est dissous dans le MeOH (20 mL). Le résidu est purifié par chromatographie sur colonne de gel de silice (9 :1 Cyclohexane : Acétate d'éthyle (V/V)) pour aboutir à la cétonitrone attendue **7i** (Huile incolore, 895 mg, 4,05 mmol, 40%).



RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 7,50 (dd, 2H, ³J = 5,5 Hz, 2,1 Hz, H₉), 7,34 (dd, 3H, ³J = 5,1 Hz, 2,1 Hz, H₁₀, H₈), 5,69 (s, 2H, H₃), 4,28 (q, 2H, ³J₆₋₇ = 7,1 Hz, H₆), 2,26 (s, 3H, H₅), 1,33 (t, 3H, ³J₇₋₆ = 7,1 Hz, H₇).

- **Oxyde (E)-N-(1-méthoxy-1-oxopropan-2-ylidène)méthanamine 1j**

Selon le protocole précédent, un mélange de pyruvate de méthyle (2,3 mL, 20 mmol), de MeNH₂.HCl (1,84 g, 22 mmol) et NaOAc.3H₂O (3,26 g, 24 mmol) est dissous dans le MeOH (30 mL). Le résidu est purifié par chromatographie sur colonne de gel de silice (3 :1 Cyclohexane : Acétate d'éthyle (V/V)) pour aboutir à la cétonitrone attendue **1j** (Huile incolore qui se solidifie en une cire blanche après stockage à 0 °C, 2,52 g, 0,01 mol, 96 %).

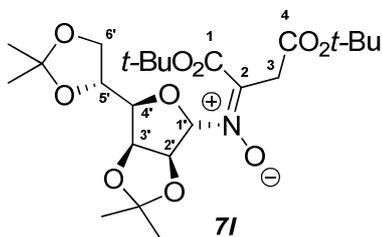


RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 4,18 (q, 3H, $J = 1,3$ Hz, H_3), 3,84 (s, 3H, H_5), 2,24 (q, 3H, $J = 1,3$ Hz, H_4).

3.3. Synthèse de la cétonitrone dérivée de mannose

- (3*aS*,4*S*,6*R*,6*aS*,*E*) Oxyde de -*N*-(1,4-di-*tert*-butoxy-1,4-dioxobutan-2-ylidène)-6-((*S*)-2,2-diméthyl-1,3-dioxolan-4-yl)-2,2-diméthyltetrahydrofuro[3,4-*d*][1,3]dioxol-4-amine **7l**

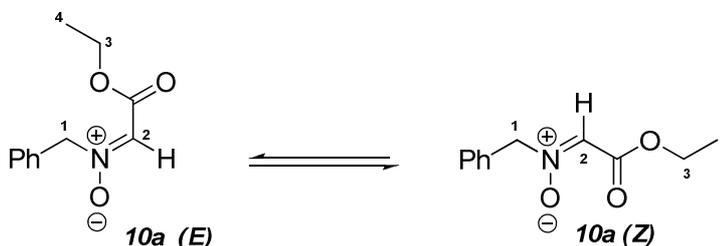
À 0°C et sous argon, une solution d'acétylènedicarboxylate de *tert*-butyle (DTAD) (123 mg, 1 mmol) dans le CH_2Cl_2 (3,2 mL) est ajoutée goutte-à-goutte à une suspension de *N*-hydroxylamine chirale (150 mg, 1 mmol) dissout dans le CH_2Cl_2 (5 mL). Le mélange réactionnel est agité pendant une semaine à température ambiante puis évaporée sous pression réduite pour conduire à la nitrone **7l** avec un rendement quantitatif (Rdt >95%).



RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 7,01 (s, 1H, $\text{H}_{1'}$), 5,07 (d, 1H, $^3\text{J}_{2'-3'} = 6,0$ Hz, $\text{H}_{2'}$), 4,99 (dd, 1H, $^3\text{J}_{3'-2'} = 6,0$ Hz, $^3\text{J}_{3'-4'} = 4,0$ Hz, $\text{H}_{3'}$), 4,65 (dd, 1H, $^3\text{J}_{4'-5'} = 8,0$ Hz, $^3\text{J}_{4'-3'} = 4,0$ Hz, $\text{H}_{4'}$), 4,33-4,37 (m, 1H, $\text{H}_{5'}$), 4,08 (dd, 1H, $^2\text{J}_{6'a-6'b} = 8,5$ Hz, $^2\text{J}_{6'a-5'} = 6,0$ Hz, $\text{H}_{6'a}$), 4,03 (dd, 1H, $^2\text{J}_{6'b-6'a} = 8,5$ Hz, $^2\text{J}_{6'b-5'} = 4,5$ Hz, $\text{H}_{6'b}$), 3,70 (d, 1H, $^2\text{J}_{3a-3b} = 16,0$ Hz, H_{3a}), 3,53 (d, 1H, $^2\text{J}_{3b-3a} = 16,0$ Hz, H_{3b}), 1,54 (s, 9H, $\text{H}_{t\text{-Bu}}$), 1,51 (s, 3H, CH_3), 1,44 (s, 9H, $\text{H}_{t\text{-Bu}}$), 1,43 (s, 3H, CH_3), 1,37 (s, 3H, CH_3), 1,35 (s, 3H, CH_3).

4. SYNTHÈSE DES ALDONITRONES

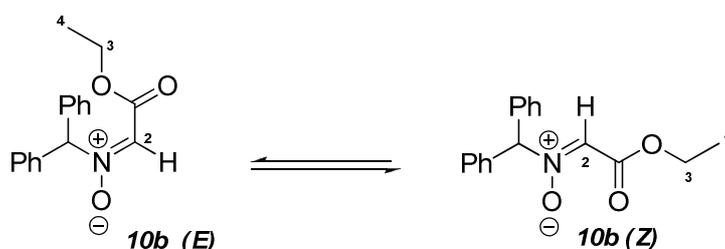
- Oxyde de (*E*)/(*Z*)-*N*-(2-éthoxy-2oxoéthylidène)-1-(phényl) méthanimine **10a**



Une solution de chlorhydrate de *N*-benzylhydroxylamine (3,2 g, 20 mmol), et NaOAc.3H₂O (3,53g, 26 mmol) dans 20 mL d'éthanol est agitée à température ambiante. Après 10 min de contact, on introduit le glyoxylate d'éthyle (4,1 g, 20 mmol) dans le milieu réactionnel. L'agitation est maintenue pendant 3 h à température ambiante. Le mélange réactionnel est évaporé sous pression réduite. Le résidu est repris dans l'eau (30 mL) et dans CH₂Cl₂ (100 mL) sous forte agitation. La phase organique est séparée, la phase aqueuse est extraite par CH₂Cl₂ (2 x 30 mL). Les phases organiques réunies sont séchées (MgSO₄) et évaporées sous pression réduite pour conduire à la nitrone brute **10a**. Le produit attendu est purifié par recristallisation (Dichlorométhane/*n*-pentane) (Poudre blanche, 4,10 g, 0,019 mmol, 92%). La nitrone existe dans le CDCl₃ sous la forme d'un mélange *E* : *Z* : 2 : 1

RMN ¹H (200 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 7,58-7,33 (m, 5H, H-Ar), 7,20 (s, 1H, H_{2E}), 7,05 (s, 1H, H_{2Z}), 5,70 (s, 2H, H_{1E}), 4,99 (s, 2H, H_{1Z}), 4,26 & 4,24 (q, ³J₃₋₄ = 7,1 Hz, H₃) 1,32 & 1,28 (t, ³J₃₋₄ = 7,1 Hz, H₄)

- **Oxyde de (*E*)/(*Z*)-*N*-(2-éthoxy-2oxoéthylidène)-1,1-(diphényl) méthanimine 10b**



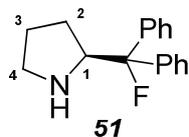
En utilisant le protocole précédent, un mélange du *N*-benzhydrylhydroxylamine (CO₂H)₂ (344 mg, 1 mmol), NaOAc.3H₂O (205 mg, 3 mmol) et du glyoxylate d'éthyle (205 mg, 1 mmol) est dissous dans le méthanol (2 mL). L'agitation est maintenue pendant 16 h à température ambiante. Le produit attendu **10b** est purifié par recristallisation (Cyclohexane/Acétate d'éthyle) (Cristaux orangés, 214 mg, 0,75 mmol, 75%). L'aldonitronne **10b** existe dans le CDCl₃ sous la forme d'un mélange *E* : *Z* : 0,8 : 1.

RMN ¹H (200 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 8,27 (s, 1H, H_{2E}), 7,44-7,30 (m, 11H, H-Ar, H_{2Z}), 7,20 (s, 1H, H_{1E}), 6,28 (s, 1H, H_{1Z}), 4,26 (t, 2H, H₃), 1,30 (q, 3H, H₄).

5. PREPARATION DE LA (S) -2-(FLUORODIPHENYLMETHYL) PYRROLIDINE 51

Dans un ballon de 100 mL muni d'un barreau aimanté et sous argon, on introduit le (S)-(-) α, α diphénylprolinol (1,1 g, 8 mmol) dissout dans le CH₂Cl₂ anhydre (22 mL). Après agitation pendant 10 min à température ambiante, on ajoute goutte à goutte le trifluorure de diéthylaminosulfure (DAST) à 0°C pendant 15 min. La solution résultante est agitée sous argon de 0°C jusqu'à TA (15°C) pendant 6 h, 30, puis lavée par NaHCO₃. La phase organique est séparée, la phase aqueuse est extraite par CH₂Cl₂ (3x40 mL). Les phases organiques réunies sont séchées par (MgSO₄) et évaporées sous pression réduite. Le produit attendu est purifié par chromatographie sur colonne de gel de silice (200 : 1 Dichlorométhane : Méthanol

(V/V)) pour conduire à catalyseur **51** (Huile marron, 200 mg, 0,78 mmol, 40%) avec Rf = 048 (CCM : 5 : 1 dichlorométhane : Méthanol (V/V)).



RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) (δ ppm): 7,50-7,30 (m, 10H, H-arm), 4,10 (dt, 1H, ³J_{H-F} = 27,8 Hz, ³J₁₋₂ = 6,9 Hz, H₁), 3,5-2,94, (m, 1H, H₂), 2,85-2,74 (m, 1H, H₂), 1,80-1,50 (m, 4H, H₃, H₄).

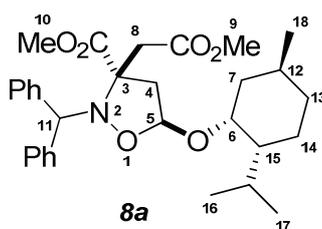
CHAPITRE II

1. ADDUITS ISSUS DE LA CYCLOADDITION DIPOLAIRE-1,3 ENTRE LES CETONITRONES ASPARTIQUES ET LES ETHERS VINyliQUES CHIRAUX

Un mélange de nitronne et d'éther vinylique dans 1 mL de toluène est chauffé sous argon à 125°C. Après 48 h de contact, le mélange est refroidi à température ambiante et évaporé sous pression réduite. Le résidu est purifié par chromatographie sur colonne de gel de silice pour conduire aux adduits attendus.

1.1. À partir des cétonitrones aspartiques *N*-benzhydryle

- *2-Benzhydryle-5-((1R,2R,5S)-2-isopropyl-5-méthylcyclohexyloxy)-3-(2-méthoxy-2-oxoéthyl)isoxazolidine-3-carboxylate de (3R,5S)-méthyle 8a*



Selon le mode opératoire général, la cétonitronne **7b** (36 mg, 0,1 mmol) est engagée avec l'éther vinylique de menthol **1a** (27,3 mg, 0,15 mmol) dans du toluène (0,3 mL). La chromatographie sur colonne de gel de silice (10-20% Et₂O dans le cyclohexane gradient (V/V)) conduit à l'adduit **8a** (32 mg, 0,06 mmol, 61%) avec R_f = 0,2 (CCM : 8 : 2 Cyclohexane : Diéthyle éther (V/V)).

IR (NaCl) ν = 2975, 1737, 1452, 1180, 1068, cm⁻¹

Signaux RMN 1H remarquables de l'adduit majoritaire trans I

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) (δ ppm) : 7,10-7,50 (m, 10H, H-Ar), 5,20 (dd, 1H, ³J₅₋₄ = 6,7 Hz, ³J_{5-4'} = 3,9 Hz, H₅), 4,88 (s, 1H, H₁₁), 3,73 (s, 3H, H₁₀), 3,53 (s, 3H, H₉), 3,37 (dd, 1H, ³J₄₋₅ = 6,7 Hz, ²J_{4-4'} = 13,6 Hz, H₄), 3,28 (m, 1H, H_{4'}), 2,39 (d, 1H, ²J_{8-8'} = 16,8 Hz, H₈), 2,25 (m, 1H, H_{8'}).

Signaux RMN 1H remarquables de l'adduit minoritaire trans II

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) (δ ppm) : 7,10-7,50 (m, 10H, H-Ar), 5,38 (dd, 1H, ³J₅₋₄ = 6,5 Hz, ³J_{5-4'} = 3,6 Hz, H₅), 4,82 (s, 1H, H₁₁), 3,61 (s, 3H, H₁₀), 3,55 (s, 3H, H₉), 3,28 (m, 1H, H₄), 2,55 (d, 1H, ²J_{8-8'} = 16,8 Hz, H₈), 2,46 (d, 1H, ²J_{8-8'} = 16,8 Hz, H_{8'}).

Signaux RMN 1H remarquables de l'adduit minoritaire cis I

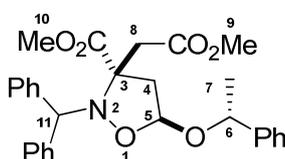
RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) (δ ppm) : 7,10-7,50 (m, 10H, H-Ar), 5,16 (s, 1H, H₁₁), 5,09 (dd, 1H, ³J₅₋₄ = 6,6 Hz, ³J_{5-4'} = 4,4 Hz, H₅).

Signaux RMN 1H remarquables de l'adduit minoritaire cis II

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) (δ ppm) : 7,10-7,50 (m, 10H, H-Ar), 5,12 (s, 1H, H₁₁), 5,26 (dd, 1H, ³J₅₋₄ = 6,6 Hz, ³J_{5-4'} = 4,7 Hz, H₅).

HRMS (ESI) calculé pour C₃₁H₄₁NNaO₆ [M+Na]⁺: 546,2837, trouvé : 546,2826.

- **2-Benzhydryl-3-(2-méthoxy-2-oxoéthyl)-5-((S)-1-phényléthoxy)isoxazolidine-3-carboxylate de (3R,5S)-méthyle**

**8b**

Selon le mode opératoire général, la cétonitrone **7b** (341 mg, 0,5 mmol) est engagée avec l'éther vinylique de phényléthanol **1b** (148 mg, 1,2 mmol) dans le toluène (5 mL). La chromatographie sur colonne de gel de silice (80 :20 Cyclohexane : Acétate d'éthyle (V/V)) conduit à l'adduit **8b** (109 mg, 0,22 mmol, 44%) avec R_f = 0,3 (CCM : 8 :2 Cyclohexane : Acétate d'éthyle (V/V)).

IR (NaCl) ν = 1731, 1435, 1201, 1078 cm⁻¹

Signaux RMN ¹H de l'adduit majoritaire trans I

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) (δ ppm) : 7,50 - 7,10 (m, 15H, H-Ar), 4,94 (dd, 1H, ³J₅₋₄ = 6,5 Hz, ³J_{5-4'} = 3,1 Hz, H₅), 4,92 (s, 1H, H₁₁), 4,57 (q, 1H, ³J₆₋₇ = 6,5 Hz, H₆), 3,64 (s, 3H, H₁₀), 3,53 (s, 3H, H₉), 3,25 (dd, 1H, ³J₄₋₅ = 6,5 Hz, ²J_{4-4'} = 13,5 Hz, H₄), 2,45 (d, 1H, ²J_{8-8'} = 16,6 Hz, H₈), 2,36 (dd, 1H, ³J_{4'-5} = 3,1 Hz, ²J_{4'-4} = 13,5 Hz, H_{4'}), 2,28 (d, 1H, ²J_{8'-8} = 16,6 Hz, H_{8'}), 1,51 (d, 3H, ³J₇₋₆ = 6,5 Hz, H₇).

Signaux RMN ¹H de l'adduit minoritaire trans II

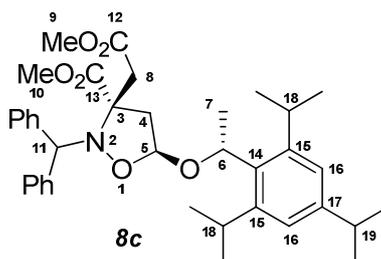
RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) (δ ppm) : 7,50 - 7,10 (m, 15H, H-Ar), 4,40 (dd, 1H, ³J₅₋₄ = 6,4 Hz, ³J_{5-4'} = 3,1 Hz, H₅), 4,86 (s, 1H, H₁₁), 4,68 (q, 1H, ³J₆₋₇ = 6,4 Hz, H₆), 3,70 (s, 3H, H₁₀), 3,54 (s, 3H, H₉), 3,38 (dd, 1H, ³J₄₋₅ = 6,4 Hz, ²J_{4-4'} = 13,4 Hz, H₄), 2,42 (d, 1H, ²J_{8-8'} = 16,6 Hz, H₈); 2,36 (dd, 1H, ³J_{4'-5} = 3,1 Hz, ²J_{4'-4} = 13,4 Hz, H_{4'}), 2,29 (d, 1H, ²J_{8'-8} = 16,7 Hz, H_{8'}), 1,36 (d, 3H, ³J₆₋₇ = 6,4 Hz, H₇).

Signaux RMN ¹H de l'adduit majoritaire cis I

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) (δ ppm) : 7,50 - 7,10 (m, 15H, H-Ar), 5,29 (s, 1H, H₁₁), 4,30 (q, 1H, ³J₆₋₇ = 6,5 Hz, H₆), 3,57 (s, 3H, H₁₀/H₉), 2,96 (dd, 1H, ³J = 6,6 Hz, ²J = 13,9 Hz, H₄), 2,81 (dd, 1H, ³J = 16,3 Hz, H₈).

HRMS (ESI) calculé pour C₂₉H₃₁NNaO₆ [M+Na]⁺: 512,2044, trouvé : 512,2044

- **2-Benzhydryl-3-(2-méthoxy-2-oxoéthyl)-5-((R)-1-(2,4,6-triisopropylphényl)éthoxy)isoxazolidine-3-carboxylate de (3R,5S)-méthyle 8c**



Selon le mode opératoire général, au départ de la cétonitrone **7b** (51 mg, 0,15 mmol) est engagé avec l'éther vinylique de (R) stérol **1c** (86 mg, 0,31 mmol) dans le toluène (0,5 mL). La chromatographie sur colonne de gel de silice (85 :15 Cyclohexane : Diéthyle éther (V/V)) conduit à l'adduit **8c** (Huile incolore, 72 mg, 0,11 mmol, 83%) avec R_f = 0,55 (CCM : 8 :2 Cyclohexane : Diéthyle éther (V/V)).

IR (NaCl) ν = 2924, 1741, 1607, 1455, 1205, 1100 cm⁻¹

Signaux RMN ¹H et ¹³C de l'adduit majoritaire trans I

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) (δ ppm) : 7,58 – 6,82 (m, 12H, H-Ar), 5,13 (q, 1H, ³J₆₋₇ = 6,9 Hz, H₆), 4,91 (s, 1H, H₁₁), 4,83 (dd, 1H, ³J₅₋₄ = 6,4 Hz, ³J_{5-4'} = 2,6 Hz, H₅), 3,88-3,78 (m, 1H, H₁₈), 3,60 (s, 3H, H₁₀), 3,53 (s, 3H, H₉), 3,24 (dd, 1H, ³J₄₋₅ = 6,4 Hz, ²J_{4-4'} = 13,5 Hz, H₄), 2,82-2,76 (m, 1H, H₁₈), 2,55 (d, 1H, ²J_{8-8'} = 16,7 Hz, H₈), 2,52-2,44 (m, 1H, H₁₉), 2,37 (d, 1H, ²J_{8'-8} = 16,8 Hz, H_{8'}), 2,25 (dd, 1H, ³J_{4'-5} = 2,6 Hz, ²J_{4'-4} = 13,5 Hz, H_{4'}), 1,60 (d, 3H, ³J₆₋₇ = 6,9 Hz, H₇), 1,33-0,88 (m, 18H, H_{isopropyle}).

RMN ¹³C (100 MHz, CDCl₃) (δ ppm): 171,0 & 170,8 (C₁₃& C₁₂), 147,5, 143,2, 140,5, 132,1 (C_{arom.qua}), 128,6, 128,2, 127,9, 127,3, 126,7, 123, 120,5 (C-H_{arom.}), 96,4 (C₅), 70,1 (C₁₁), 70,6 (C₃), 69,2 (C₆), 51,9 & 51,8 (C₁₀& C₉), 47,1 (C₄), 40,9 (C₈), 34 (C₁₉) 28,8-28,3 (2C₁₈), 24,8-24,1 (6C_{isopropyle}), 23,8 (C₇).

Signaux RMN remarquables ¹H et ¹³C de l'adduit minoritaire trans II

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) (δ ppm) : 7,58 - 6,82 (m, 12H, H-Ar), 5,40 (dd, 1H, ³J₅₋₄ = 6,5 Hz, ³J_{5-4'} = 3,2 Hz, H₅), 5,13 (q, 1H, ³J₆₋₇ = 6,9 Hz, H₆), 4,86 (s, 1H, H₁₁), 3,58 (s, 3H, H₁₀), 3,54 (s, 3H, H₉), 3,37 (dd, 1H, ³J₄₋₅ = 6,5 Hz, ²J_{4-4'} = 13,5 Hz, H₄), 2,32 (dd, 1H, ³J_{4'-5} = 3,2 Hz, ²J_{4'-4} = 13,5 Hz, H_{4'}), 1,46 (d, 3H, ³J₆₋₇ = 6,9 Hz, H₇).

RMN ^{13}C (100 MHz, CDCl_3) (δ ppm): 171,8 & 169,7 (C_{13} & C_{12}), 148,6, 146,9, 141,6, 140,9, 134,9 ($\text{C}_{\text{arom. qua}}$), 128,4, 128,0, 127,7, 126,8, ($\text{C-H}_{\text{arom.}}$), 99,1 (C_5), 72,7 (C_{11}), 70,5 (C_3), 70,3 (C_6), 52,1 & 51,6 (C_{10} & C_9), 47,4 (C_4), 40,6 (C_8), 34,1 (C_{19}), 22,1 (C_7).

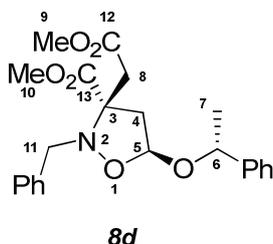
Signaux RMN remarquables ^1H de l'adduit minoritaire cis I

RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) (δ ppm) : 7,58 - 6,82 (m, 12H, H-Ar), 5,53 (q, 1H, $^3\text{J}_{6-7} = 6,8$ Hz, H_6), 5,33 (s, 1H, H_{11}), 4,78 (dd, 1H, $^3\text{J}_{5-4} = 6,5$ Hz, $^3\text{J}_{5-4'} = 3,2$ Hz, H_5), 4,65 (q, 1H, $^3\text{J}_{6-7} = 5,2$ Hz, H_6), 3,65 (s, 3H, H_{10}/H_9), 1,50 (d, 3H, $^3\text{J}_{7-6} = 6,9$ Hz, H_7).

HRMS (CI^+ , NH_3) m/z calculé pour $\text{C}_{38}\text{H}_{50}\text{NO}_6$ $[\text{M}+\text{H}]^+$: 616,3639, trouvé : 616,3638.

1.2. À partir des cétonitrone aspartiques *N*-benzyle

- **2-Benzyl-3-(2-méthoxy-2-oxoéthyl)-5-((*R*)-1-phényléthoxy)isoxazolidine-3-carboxylate de (3*R*,5*S*)-méthyle **8d****



Selon le mode opératoire général, la cétonitrone **7a** (40 mg, 0,15 mmol) est engagé avec l'éther vinylique de phényl éthanol (*R*)-**1b** (44,4 mg, 0,34 mmol) dans 0,5 mL de toluène. La chromatographie sur colonne de gel de silice (85 :15 Cyclohexane : Acétate d'éthyle (V/V)) conduit à l'adduit **8d** (Huile incolore, 51mg, 0,12 mmol, 88%) avec $R_f = 0,18$ (CCM : 8 :2 Cyclohexane : Acétate d'éthyle (V/V)).

IR (NaCl) $\nu = 2956, 2923, 2851, 1729, 1643, 1454, 1204 \text{ cm}^{-1}$

Signaux RMN ^1H et ^{13}C de l'adduit majoritaire trans I

RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) (δ ppm) : 7,44-7,19 (m, 10H, H-Ar), 5,04 (dd, 1H, $^3\text{J}_{5-4} = 6,3$ Hz, $^3\text{J}_{5-4'} = 2,8$ Hz, H_5), 4,60 (q, 1H, $^3\text{J}_{6-7} = 6,5$ Hz, H_6), 4,08 (d, 1H, $^2\text{J}_{11-11'} = 14,8$ Hz, H_{11}), 3,74 (s, 3H, H_{10}), 3,67 (s, 3H, H_9), 3,66 (m, 1H, $\text{H}_{11'}$), 3,29 (dd, 1H, $^3\text{J}_{4-5} = 6,5$ Hz, $^2\text{J}_{4-4'} = 13,5$ Hz, H_4), 3,14 (d, 1H, $^2\text{J}_{8-8'} = 16,7$ Hz, H_8), 2,81 (d, 1H, $^2\text{J}_{8'-8} = 16,7$ Hz, H_8'), 2,28 (dd, 1H, $^3\text{J}_{4'-5} = 2,8$ Hz, $^2\text{J}_{4'-4} = 13,6$ Hz, H_4'), 1,36 (d, 3H, $^3\text{J}_{7-6} = 6,5$ Hz, H_7).

RMN ^{13}C (100 MHz, CDCl_3) (δ ppm): 170,9 & 170,8 (C_{13} & C_{12}), 143,2, 137,7 ($2\text{C}_{\text{arom. qua}}$), 128,5-126,3 (10 $\text{C-H}_{\text{arom.}}$), 98,4 (C_5), 74,9 (C_6), 70,3 (C_3), 55,4 (C_{11}), 52,2 & 51,9 (C_{10} & C_9), 45,9 (C_4), 39,6 (C_8), 24,2 (C_7).

Signaux RMN ^1H et ^{13}C de l'adduit minoritaire trans II

RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) (δ ppm) : 7,44-7,19 (m, 10H, H-Ar), 5,42 (dd, 1H, $^3\text{J}_{5-4} = 6,3$ Hz, $^3\text{J}_{5-4} = 2,9$ Hz, H_5), 4,67 (q, 1H, $^3\text{J}_{6-7} = 6,4$ Hz, H_6), 3,97 (d, 1H, $^2\text{J}_{11-11'} = 14,5$ Hz, H_{11}),

3,80 (s, 3H, H₁₀), 3,66 (s, 3H, H₉), 3,56 (d, 1H, ²J_{11'-11} = 14,6 Hz, H_{11'}), 3,41 (dd, 1H, ³J₄₋₅ = 6,4 Hz, ²J_{4-4'} = 13,6 Hz, H₄), 3,08 (d, 1H, ²J_{8-8'} = 16,7 Hz, H₈), 2,74 (d, 1H, ²J_{8'-8} = 16,7 Hz, H₈), 2,30 (dd, 1H, ³J_{4'-5} = 3 Hz, ²J_{4'-4} = 13,6 Hz, H_{4'}), 1,39 (d, 3H, ³J₆₋₇ = 6,5 Hz, H₇).

RMN ¹³C (100 MHz, CDCl₃) (δ ppm): 171,3 & 169,9 (C₁₃& C₁₂), 143,5, 137,4 (2C_{arom.qua.}), (C-H_{arom.}), 99,0 (C₅), 74,7 (C₆), 70,5 (C₃), 55,8 (C₁₁), 52,2 & 51,8 (C₁₀& C₉), 46,2 (C₄), 39,5 (C₈), 25,2 (C₇).

Signaux RMN ¹H et ¹³C caractéristiques de l'adduit minoritaire cis I

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) (δ ppm) : 7,44-7,19 (m, 10H, H-Ar), 4,96 (dd, 1H, ³J₅₋₄ = 6,5 Hz, ³J_{5-4'} = 3,6 Hz, H₅), 4,34 (d, 1H, ²J_{8-8'} = 14 Hz, H₈), 3,69 (s, 3H, H₁₀), 3,63 (s, 3H, H₉), 2,75 (d, 1H, ²J_{8-8'} = 16,2 Hz, H₈), 2,60 (dd, 1H, ³J₄₋₅ = 6,5 Hz, ²J_{4-4'} = 14,2 Hz, H₄), 1,50 (d, 3H, ³J₆₋₇ = 6,4 Hz, H₇).

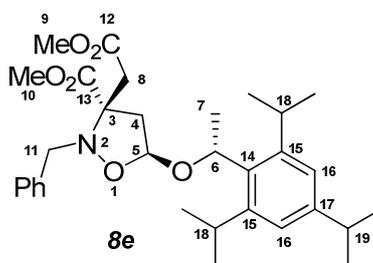
RMN ¹³C (100 MHz, CDCl₃) (δ ppm): 137,8 (C_{arom.qua.}), 75,2 (C₆), 22,7 (C₆).

Signaux RMN ¹H caractéristiques de l'adduit minoritaire cis II

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) (δ ppm) : 7,44-7,19 (m, 10H, H-Ar), 5,35 (dd, 1H, ³J₅₋₄ = 6,6 Hz, ³J_{5-4'} = 3,6 Hz, H₅), 4,16 (d, 1H, ²J_{11-11'} = 14 Hz, H₁₁).

HRMS (CI⁺, NH₃) *m/z* calculé pour C₂₃H₂₈NO₆ [M+H]⁺ : 414,1917, trouvé : 414,1913.

- **2-Benzyl-3-(2-méthoxy-2-oxoéthyl)-5-((R)-1-(2,4,6-triisopropylphényl)éthoxy)isoxazolidine-3-carboxylate (3R,5S)-méthyle 8^e**



Selon le mode opératoire général, la cétonitrone **7a** (795 mg, 3 mmol) est engagé avec l'éther vinylique de (R) stérique (S)-**1c** (822 mg, 3 mmol) dans le toluène (5 mL) pour obtenir l'adduit **8e** (Huile jaune, 1,69 g, Rdt > 95%).

IR (NaCl) ν = 2869, 1743, 1607, 1572, 1497, 1361, 1241, 1008, 969 cm⁻¹

Signaux RMN ¹H et ¹³C de l'adduit majoritaire trans I

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) (δ ppm) : 7,52-6,87 (m, 7H, H-Ar), 5,13 (q, 1H, ³J₆₋₇ = 7 Hz, H₆), 4,96 (dd, 1H, ³J₅₋₄ = 6,1 Hz, ³J_{5-4'} = 2,2 Hz, H₅), 4,07 (d, 1H, ²J_{11-11'} = 14,5 Hz, H₁₁), 3,84-3,75 (m, 1H, H₁₈), 3,75 (s, 3H, H₁₀), 3,69 (s, 3H, H₉), 3,62 (d, 1H, ³J_{11'-11} = 14,4 Hz, H_{11'}), 3,27 (dd, 1H, ³J₄₋₅ = 6,3 Hz, ²J_{4-4'} = 13,5 Hz, H₄), 3,16 (d, 1H, ²J_{8-8'} = 16,8 Hz, H₈), 2,85 (d, 1H, ²J_{8'-8} = 16,9 Hz, H_{8'}), 2, 89-2,77 (m, 2H, H₁₈, H₁₉), 2,23 (dd, 1H, ³J_{4'-5} = 2,4 Hz, ²J_{4'-4} = 13,5 Hz, H_{4'}), 1,44 (d, 3H, ³J₆₋₇ = 7 Hz, H₇), 1,31-1,01 (m, 18H, H_{isopropyle}).

RMN ^{13}C (100 MHz, CDCl_3) (δ ppm): 171,0 & 170,9 (C_{13} & C_{12}), 147,4-138-132,5 ($\text{C}_{\text{arom. qua.}}$), 128,4-127, ($\text{C-H}_{\text{arom.}}$), 123,1 (C_{16}), 120,5 (C_{16}), 97,9 (C_5), 70,2 (C_3), 69,4 (C_6), 55,7 (C_{11}), 52,1 & 51,9 (C_{10} & C_9), 46,0 (C_4), 39,8 (C_8), 34,0 (C_{19}), 29,7 (C_{18}), 24,4-22,8 ($6\text{C}_{\text{isopropyle}}$), 22,8 (C_7).

Signaux RMN ^1H et ^{13}C caractéristiques de l'adduit minoritaire trans II

RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) (δ ppm) : 6,87-7,52 (m, 7H, H-Ar), 5,48 (dd, 1H, $^3\text{J}_{5-4} = 6,3$ Hz, $^3\text{J}_{5-4'} = 3,1$ Hz, H_5), 5,18 (q, 1H, $^3\text{J}_{6-7} = 6,6$ Hz, H_6), 4,34 (d, 1H, $^3\text{J}_{11-11'} = 14$ Hz, H_{11}), 3,93 (d, 1H, $^3\text{J}_{11'-11} = 14$ Hz, $\text{H}_{11'}$), 3,80 (s, 3H, H_{10}), 3,67 (s, 3H, H_9), 3,42 (dd, 1H, $^3\text{J}_{4-5} = 6,3$ Hz, $^2\text{J}_{4-4'} = 13,5$ Hz, H_4), 3,01 (d, 1H, $^2\text{J}_{8-8'} = 16,8$ Hz, H_8), 2,60 (d, 1H, $^2\text{J}_{8'-8} = 16,8$ Hz, $\text{H}_{8'}$), 1,47 (d, 3H, $^3\text{J}_{7-6} = 6,7$ Hz, H_7).

RMN ^{13}C (100 MHz, CDCl_3) (δ ppm): 129-125 ($\text{C-H}_{\text{arom.}}$), 70,7 (C_3), 69,5 (C_6), 55,7 (C_{11}), 52,1 & 51,8 (C_{10} & C_9), 46,2 (C_4), 39,5 (C_8), 23,7 (C_7).

Signaux RMN ^1H caractéristiques de l'adduit minoritaire cis I

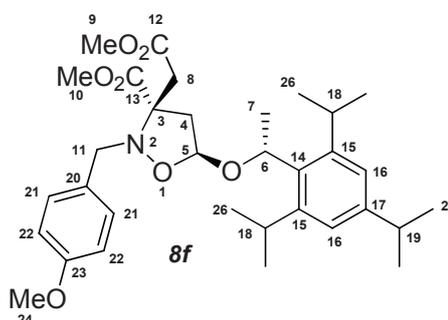
RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) (δ ppm) : 6,82-7,58 (m, 7H, H-Ar), 4,91 (dd, 1H, $^3\text{J}_{5-4} = 6,5$ Hz, $^3\text{J}_{5-4'} = 3,2$ Hz, H_5), 4,05 (d, 1H, $^2\text{J}_{11-11} = 13,7$ Hz, H_{11}), 3,83 (s, 3H, H_{10}), 3,67 (s, 3H, H_9), 2,54 (dd, 3H, $^3\text{J}_{4-5} = 7,1$ Hz, $^2\text{J}_{4-4'} = 13,8$, H_4), 2,24 (d, 1H, $^2\text{J}_{11'-11} = 13,6$ Hz, $\text{H}_{11'}$), 1,48 (d, 3H, $^3\text{J}_{7-6} = 6,9$ Hz, H_7).

Signaux RMN ^1H caractéristiques de l'adduit minoritaire cis II

RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) (δ ppm) : 6,82-7,58 (m, 7H, H-Ar), 5,40 (dd, 1H, $^3\text{J}_{5-4} = 6,2$ Hz, $^3\text{J}_{5-4'} = 3,7$ Hz, H_5).

HRMS (CI^+ , NH_3) m/z calculé pour $\text{C}_{32}\text{H}_{46}\text{NO}_6$ [$\text{M}+\text{H}$] $^+$: 540,3325, trouvé : 540,3344.

- **(3R,5S)-3-(2-méthoxy-2-oxoéthyl)-2-(4-méthoxybenzyl)-5-((R)-1-(2,4,6-triisopropylphényl)éthoxy)isoxazolidine-3-carboxylate de méthyle 8f**



Selon le mode opératoire général, la cétonitronne **7c** (112,4 mg, 0,38 mmol) est engagé avec l'éther de (*R*) stérical **1c** (104,5 mg, 0,38 mmol) dans le toluène (3,5mL). La chromatographie sur colonne de gel de silice (90 :10 Cyclohexane : Acétate d'éthyle (V/V)) conduit à l'adduit **8f** (solide jaune, 87,3 mg, 0,15 mmol, 40%) avec $R_f = 0,21$ (CCM : 8 :2 Cyclohexane : Acétate d'éthyle (V/V)).

IR (NaCl) $\nu = 3005, 2958, 1739, 1616, 1078, \text{cm}^{-1}$

Signaux RMN ¹H et ¹³C de l'adduit majoritaire trans I

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm) : 7,33 (d, 2H, ³J₂₂₋₂₁ = 8,6 Hz, H₂₂), 7,01 (s, 2H, H₁₆), 6,88 (d, 2H, ³J₂₁₋₂₂ = 8,8 Hz, H₂₁), 5,13 (q, 1H, ³J₆₋₇ = 6,8 Hz, H₆), 4,96 (dd, 1H, ³J₅₋₄ = 6,4 Hz, ³J_{5-4'} = 2,5 Hz, H₅), 3,99 (d, 1H, ²J_{11-11'} = 14,2 Hz, H₁₁), 3,81 (m, 1H, H₁₈), 3,82 (s, 3H, H₂₄), 3,74 (s, 3H, H₁₀), 3,68 (s, 3H, H₉), 3,57 (d, 1H, ²J_{11'-11} = 14,2 Hz, H_{11'}), 3,25 (dd, 1H, ³J₅₋₄ = 6,4 Hz, ²J_{4-4'} = 13,7 Hz, H₄), 3,15 (d, 1H, ²J_{8-8'} = 16,6 Hz, H₈), 2,83 (d, 1H, ²J_{8'-8} = 16,6 Hz, H_{8'}), 2,83 (m, 2H, H₁₈, H₁₉), 2,21 (dd, 1H, ³J_{4'-5} = 2,4 Hz, ²J_{4'-4} = 13,7 Hz, H_{4'}), 1,44 (d, 3H, ³J₇₋₆ = 6,8 Hz, H₇), 1,22 (d, 6H, ³J₂₅₋₁₉ = 7,1 Hz, H₂₅), 1,0-1,2 (m, 12H, H₂₆).

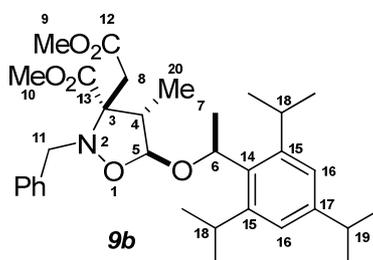
RMN ¹³C (100 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 171,1 & 170,9 (C₁₃ & C₁₂), 158,7 (C₂₃), 147,4-132,5-130,1-129,9 (C_{arom.qua.}), 129,4 (C₂₂), 123,0 (C₁₆), 120,5 (C₁₆), 113,4 (C₂₁), 97,2 (C₅), 70,2 (C₃), 69,4 (C₆), 55,3 (C₁₁ et C₂₄), 52,1 & 51,9 (C₉ & C₁₀), 46,0 (C₄), 39,8 (C₈), 34,0 (C₁₉), 28-30 (C₁₈), 23,9 (C₂₆), 23,9-24,8 (C₂₅), 22,9 (C₇).

Signaux RMN ¹H caractéristiques des 3 diastéréoisomères minoritaires

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm) : 4,91 (dd, 1H, ³J₅₋₄ = 6,4 Hz, ³J_{5-4'} = 3,2 Hz, H₅), 5,40 (dd, 1H, ³J₅₋₄ = 6,6 Hz, ³J_{5-4'} = 4,2 Hz, H₅), 5,49 (dd, 1H, ³J₅₋₄ = 6,3 Hz, ³J_{5-4'} = 3,2 Hz, H₅).

HRMS (CI+, NH₃) *m/z* calculé pour C₃₃H₄₈NO₇ [M+H]⁺ : 570,3431 ; trouvé : 570,3406.

- (3*S*,4*S*,5*S*)-2-Benzyl-3-(2-méthoxy-2-oxoéthyl)-4-méthyl-5-(1-(2,4,6-triisopropylphényl)éthoxy)isoxazolidine-3-carboxylate de méthyle **9b**



Selon le mode opératoire général, de la cétonitrone **7a** (26,5mg, 0,1mmol) est engagé avec l'éther propénylique (*E*) du (±)-stéricol **1e** (31mg, 0,1mmol) dans le toluène (0,2 mL). La chromatographie sur colonne de gel de silice (90 :10 Cyclohexane : Acétate d'éthyle (V/V)) conduit à l'adduit **9b** (Huile jaune, 51 mg, 0,09 mmol, 58 %) avec R_f = 0,35 (CCM : 8 :2 Cyclohexane : Acétate d'éthyle (V/V)).

IR (NaCl) ν = 2958, 1743, 1607,1572, 1497, 1362, 1238, 1075, 978 cm⁻¹

Signaux RMN ¹H et ¹³C de l'adduit majoritaire (a)

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm) : 7,48 - 6,85 (m, 7H, H-Ar), 5,11 (m, 1H, H₆), 4,59 (d, 1H, ³J₅₋₄ = 2,9 Hz, H₅), 4,09(d, 1H, ²J_{11-11'} = 14,4 Hz, H₁₁), 3,94 (d, 1H, ²J_{11'-11} = 14,4 Hz, H_{11'}), 3,88-3,78 (m, 3H, 2H₁₈, H₁₉), 3,76 (s, 3H, H₁₀), 3,69 (s, 3H, H₉), 3,07 (d, 1H, ²J_{8-8'} = 15,9 Hz, H₈), 2,9 (dq, 1H, ³J₄₋₅ = 2,9 Hz, ³J₄₋₂₀ = 7,6 Hz, H₄) 2,93 (d, 1H, ²J_{8'-8} = 15,9 Hz, H_{8'}), 1,42 (d, 3H, ³J₇₋₆ = 6,8 Hz, H₇), 1,11 (d, 3H, ³J₂₀₋₄ = 7,3 Hz, H₂₀), 1,28 - 0,89 (m, 18H, H_{isopropyle}).

RMN ^{13}C (100 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 170,6 & 169,8 (C_{13} & C_{12}), 146,8-137,8-132,1 ($\text{C}_{\text{arom. qua.}}$), 127,8-125,9 ($\text{C-H}_{\text{arom.}}$), 122,2 (C_{16}), 119,9 (C_{16}), 104,1 (C_5), 73,7 (C_3), 69,9 (C_6), 55,5 (C_{11}), 53,8 (C_4), 51,8 & 51,5 (C_9 & C_{10}), 39,0 (C_8), 34,0 (C_{19}), 26,9 (C_{18}), 24,6-2,3,6 ($6\text{C}_{\text{isopropyle}}$), 23,0 (C_7), 12,9 (C_{20}).

Signaux RMN ^1H caractéristiques de l'adduit minoritaire (b)

RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ (ppm) : 4,44 (d, 1H, $^3\text{J}_{5-4} = 3,9$ Hz, H_5), 3,18 (dq, 1H, H_4), 1,08 (d, 3H, H_{20}).

Signaux RMN ^1H caractéristiques de l'adduit minoritaire (c)

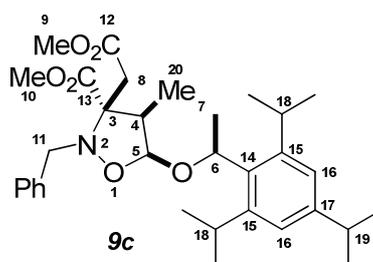
RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ (ppm) : 5,53 (q, 1H, $^3\text{J}_{6-7} = 6,8$ Hz, H_6), 4,70 (d, 1H, $^3\text{J}_{5-4} = 6,1$ Hz, H_5), 4,39 (d, 1H, $^2\text{J}_{11-11'} = 13,9$ Hz, H_{11}), 3,78 (d, 1H, $^2\text{J}_{11'-11} = 13,9$ Hz, $\text{H}_{11'}$), 3,01 (d, 1H, $^2\text{J}_{8-8'} = 16,9$ Hz, H_8), 2,86 (dq, 1H, H_4), 2,81 (d, 1H, $^2\text{J}_{8'-8} = 16,9$ Hz, $\text{H}_{8'}$), 1,54 (d, 3H, $^3\text{J}_{7-6} = 6,8$ Hz, H_7), 1,28 (d, 3H, $^3\text{J}_{21-4} = 7,6$ Hz, H_{20}).

Signaux RMN ^1H caractéristiques de l'adduit minoritaire (d)

RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ (ppm) : 5,18 (q, 1H, $^3\text{J}_{6-7} = 7,6$ Hz, H_6), 4,88 (d, 1H, $^3\text{J}_{6-7} = 5,1$ Hz, H_5), 4,10 (d, 1H, $^2\text{J}_{11-11'} = 14,2$ Hz, H_{11}), 3,78 (d, 1H, $^2\text{J}_{11'-11} = 14,2$ Hz, $\text{H}_{11'}$), 3,30 (dq, 1H, $^3\text{J}_{4-5} = 6,1$ Hz, $^3\text{J}_{4-20} = 7,3$ Hz, H_4), 3,10 (d, 1H, $^2\text{J}_{8-8'} = 17,4$ Hz, H_8), 2,90 (d, 1H, $^2\text{J}_{8'-8} = 17,4$ Hz, $\text{H}_{8'}$), 1,45 (d, 3H, $^3\text{J}_{7-6} = 6,6$ Hz, H_7), 1,08 (d, H_{20}).

HRMS (CI^+ , NH_3) m/z calculé pour $\text{C}_{33}\text{H}_{47}\text{NO}_6[\text{M}]^+$: 553,3403, trouvé : 553,3447.

- (3*S*,4*R*,5*S*)-2-Benzyl-3-(2-méthoxy-2-oxoéthyl)-4-méthyl-5-((*S*)-1-(2,4,6-triisopropylphényl)éthoxy)isoxazolidine-3-carboxylate de méthyle **9c**



Selon le mode opératoire précédent, la chromatographie sur colonne de gel de silice (95 :5 cyclohexane : acétate d'éthyle (V/V)) conduit à l'adduit **9c** (Huile jaune, 23mg, 0,04 mmol, 26%) avec $R_f = 0,35$ (CCM : 8 :2 cyclohexane : acétate d'éthyle (V/V)).

Signaux RMN ^1H caractéristiques de l'adduit majoritaire (d)

RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) (δ ppm) : 7,48 – 7,02 (m, 7H, H-Ar), 5,15 (q, 1H, $^3\text{J}_{6-7} = 7,1$ Hz, H_6), 4,88 (d, 1H, $^3\text{J}_{5-4} = 5,9$ Hz, H_5), 4,10 (d, 1H, $^2\text{J}_{11-11'} = 14,2$ Hz, H_{11}), 3,78 (d, 1H, $^2\text{J}_{11'-11} = 14,2$ Hz, $\text{H}_{11'}$), 3,77 (s, 3H, H_{10}), 3,69 (s, 3H, H_9), 3,13 (d, 1H, $^2\text{J}_{8-8'} = 17,4$ Hz, H_8), 2,91 (d, 1H, $^2\text{J}_{8'-8} = 17,4$ Hz, $\text{H}_{8'}$), 1,43 (d, 3H, $^3\text{J}_{7-6} = 6,8$ Hz, H_7), 1,07 (d, 3H, $^3\text{J}_{20-4} = 7,3$ Hz, H_{20}), 1,27 - 0,94 (m, 18H, $\text{H}_{\text{isopropyle}}$).

Signaux RMN ¹H caractéristiques de l'adduit minoritaire (c)

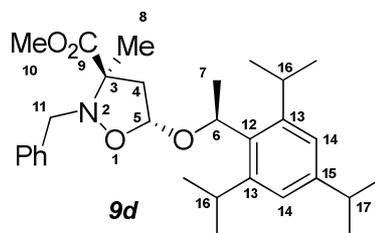
RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) (δ ppm) : 5,53 (q, 1H, ³J₆₋₇ = 6,8 Hz, H₆), 4,70 (d, 1H, ³J₅₋₄ = 6,1 Hz, H₅), 4,33 (d, 1H, ²J_{11-11'} = 13,9 Hz, H₁₁), 3,77 (d, 1H, ²J_{11'-11} = 13,9 Hz, H_{11'}), 2,98 (d, 1H, ²J_{8-8'} = 16,1 Hz, H₈), 2,85 (d, 1H, ²J_{8'-8} = 16,9 Hz, H_{8'}).

Signaux RMN ¹H caractéristiques de l'adduit minoritaire (a)

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) (δ ppm) : 5,10 (q, 1H, ³J₆₋₇ = 3,2 Hz, H₆), 4,59 (d, 1H, ³J₅₋₄ = 2,7 Hz, H₅), 4,07 (m, 1H, H₁₁), 3,93 (m, 1H, H_{11'}), 3,77 (s, 3H, H₁₀), 3,69 (s, 3H, H₉), 3,07 (d, 1H, ²J_{8-8'} = 15,9 Hz, H₈), 2,91 (m, 1H, H₄), 2,93 (d, 1H, ²J_{8'-8} = 15,9 Hz, H_{8'}), 1,41 (H₇), 1,11 (d, 3H, ³J₂₁₋₄ = 7,3 Hz, H₂₀).

HRMS (CI⁺, NH₃) *m/z* calculé pour C₃₃H₄₇NO₆ [M]⁺ : 553,3403, trouvé : 553,3447.

- **2-Benzyl-3-méthyl-5-((R)-1-(2,4,6-triisopropylphényl)éthoxy)isoxazolidine-3-carboxylate de (3S,5S)-méthyle 9d**



Selon le mode opératoire général, la cétonitrone **7d** (80,7, 0,39 mmol) est engagée avec l'éther de (S) stérol **1c** (104,5mg, 0,1mmol) dans le toluène (0,5mL). La chromatographie sur colonne de gel de silice (95 :5 Cyclohexane : Acétate d'éthyle (V/V)) conduit à l'adduit **9d** (solide jaune, 116 mg, 0,24 mmol, 62%) avec R_f = 0,53 (CCM : 8 :2 Cyclohexane : Acétate d'éthyle (V/V)).

Signaux RMN ¹H et ¹³C de l'adduit majoritaire trans I

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) (δ ppm) : 7,49–7,22 (m, 5H, H-Ar), 7,13–6,88 (m, 2H, H₁₄), 5,18 (q, 1H, ³J₆₋₇ = 6,7 Hz, H₆), 4,96 (dd, 1H, ³J₅₋₄ = 6,2 Hz, ³J_{5-4'} = 3,0 Hz, H₅), 4,19 (d, 1H, ²J_{11-11'} = 14,5 Hz, H₁₁), 3,89 – 3,78 (m, 1H, H₁₆), 3,86 (d, 1H, ²J_{11'-11} = 14,3 Hz, H_{11'}), 3,71 (s, 3H, H₁₀), 3,05 (dd, 1H, ³J₄₋₅ = 6,3 Hz, ²J_{4-4'} = 13,2, H₄), 2,95–2,78 (m, 2H, H₁₆, H₁₇), 2,16 (dd, 1H, ³J_{4'-5} = 3,1 Hz, ²J_{4'-4} = 13,1Hz, H_{4'}), 1,51 (s, 3H, H₈), 1,47 (d, 3H, ³J₇₋₆ = 6,9 Hz, H₇), 1,27–0,92 (m, 18H, H_{isopropyle}).

RMN ¹³C (100 MHz, CDCl₃) (δ ppm) : 173,1 (C₉), 147,4, 138,6, 132,7, (C_{arom.qua.}), 128,5, 128,2, 128,0, 127,9, 126,8 (C-H_{arom.}), 123,1 (C₁₄), 120,5 (C₁₄), 99,1 (C₅), 70,1 (C₃), 70,0 (C₆), 55,9 (C₁₁), 52,0 (C₁₀), 46,7 (C₄), 34,0 (C₁₇), 29,2 (C₁₆), 28,9-22,8 (C_{isopropyle}), 22,9 (C₇), 20,1 (C₈).

Signaux RMN ¹H et ¹³C caractéristiques de l'adduit minoritaire trans II

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) (δ ppm) : 4,88 (dd, 1H, ³J_{5,4} = 6,2 Hz, ³J_{5,4'} = 2,8 Hz, H₅), 4,24 (d, 1H, ²J_{11-11'} = 14 Hz, H₁₁), 3,76 (s, 3H, H₁₀), 2,31 (dd, 1H, ³J₄₋₅ = 6,3 Hz, ²J_{4,4'} = 13,3 Hz, H_{4'}), 1,47 (d, 3H, ³J₇₋₆ = 6,9 Hz, H₇), 1,39 (s, 3H, H₈).

RMN ¹³C (100 MHz, CDCl₃) (δ ppm) : 172,7 (C₉), 138,6, 132,5 (C_{arom.qua.}), 128,5, 127,9, 126,8 (C-H_{arom.}), 97,5 (C₅), 69,4 (C₆), 69,3 (C₃), 55,8 (C₁₁), 52,4 (C₁₀), 47,3 (C₄), 34,1 (C₁₇).

Signaux RMN ¹H et ¹³C caractéristiques de l'adduit minoritaire cis I

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) (δ ppm) : 5,45 (dd, 1H, ³J_{5,4} = 6,2 Hz, ³J_{5,4'} = 3,6 Hz, H₅), 3,98 (d, 1H, ²J_{11-11'} = 14,7 Hz, H₁₁), 3,55 (s, 3H, H₁₀), 3,14 (dd, 1H, ³J₄₋₅ = 6,3 Hz, ²J_{4,4'} = 13,1 Hz, H₄), 1,40 (s, 3 H, H₈).

RMN ¹³C (100 MHz, CDCl₃) (δ ppm) : 172,6 (C₉), 99,9 (C₅), 71,0 (C₆), 70,3 (C₃), 56,2 (C₁₁), 53,2 (C₁₀), 47,0 (C₄), 34,1 (C₁₇).

Signaux RMN ¹H caractéristiques de l'adduit minoritaire cis II

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) (δ ppm) : 5,38 (dd, 1H, ³J_{5,4} = 6,2 Hz, ³J_{5,4'} = 3,4 Hz, H₅), 4,06 (d, 1H, ²J_{11-11'} = 14,4 Hz, H₁₁), 2,45 (dd, 1H, ³J₄₋₅ = 6,3 Hz, ²J_{4,4'} = 13,3 Hz, H₄).

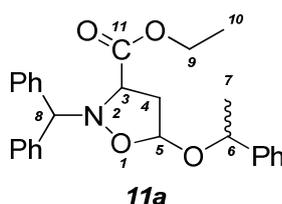
HRMS (CI⁺, NH₃) calculé pour C₃₀H₄₄NO [M+H]⁺ : 482,3270 ; trouvé : 482,3236.

2. ADDUITS ISSUS DE LA CYCLOADDITION DIPOLAIRE-1,3 ENTRE LES ALDONITRONES ET LES ETHERS VINyliQUES CHIRAUX

2.1. Aldonitronne N-benzhydryle

- **2-Benzhydryl-5-(1-phényléthoxy) isoxazolidine-3-carboxylate d'éthyle 11a**

Sous argon, un mélange de l'aldonitronne **10b** (30 mg, 0,1 mmol), de l'éther vinylique (±)-**1b** (14,8 mg, 0,1 mmol) et de Eu(fod)₃ (32 mg, 0,3 mmol) dissout dans le dichloroéthane (1mL) est agité pendant 3 j à température ambiante. Le mélange réactionnel est évaporé sous pression réduite ensuite purifié par chromatographie sur gel de silice (95 :5 Cyclohexane : Acétate d'éthyle (V/V)) pour aboutir à l'adduit **11a** (Produit huileux, 23mg, 0,05 mmol, 70%) avec R_f = 0,17 (CCM : 9 :1 Cyclohexane : Acétate d'éthyle (V/V)).



IR (NaCl) ν = 2975, 1737, 1452, 1068 cm⁻¹

Signaux RMN ¹H et ¹³C de l'adduit majoritaire trans I

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) (δ ppm): 7,20-7,90 (m, 15H, H-Ar), 5,81 (s, 1H, H₈), 5,28 (dd, 1H, ³J₅₋₄ = 5,4 Hz, ³J_{5-4'} = 1,5 Hz, H₅), 4,78 (t, 1H, ³J₃₋₄ = 6,8 Hz, H₃), 4,59 (q, 1H, ³J₆₋₇ = 6,5 Hz, H₆), 4,39 (q, 2H, ³J₉₋₁₀ = 7,1 Hz, H₉), 3,27 (m, 1H, H_{4'}); 2,94 (ddd, 1H, ³J₄₋₅ = 5,1 Hz, ²J_{4-4'} = 12,8 Hz, ³J₄₋₃ = 7,8 Hz, H₄), 1,5 (d, 3H, ³J₇₋₆ = 6,5 Hz, H₇), 1,26 (t, 3H, ³J₁₀₋₉ = 7,1 Hz, H₁₀).

RMN ¹³C (100 MHz, CDCl₃) (δ ppm): 171,2 (C₁₁), 143,3-142,5-141,8 (C_{arom.qua.}), 128,8-126,4 (C-H_{arom.}), 102 (C₅), 78,3 (C₈), 74,4 (C₆), 66,0 (C₃), 61,9 (C₉), 40,0 (C₄), 24,0 (C₇), 14,0 (C₁₀).

Signaux RMN ¹H et ¹³C de l'adduit minoritaire trans II

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) (δ ppm) : 7,10-7,80 (m, 15H, H-Ar), 5,50 (s, 1H, H₈), 5,12 (dd, 1H, ³J₅₋₄ = 5,5 Hz, ³J_{5-4'} = 1,8 Hz, H₅), 4,47 (q, 1H, ³J₆₋₇ = 6,5 Hz, H₆), 4,24 (m, 1H, H₃), 4,10 (m, 2H, H₉), 2,84 (m, 1H, H₄), 2,70 (m, 1H, H_{4'}), 1,42 (d, 3H, ³J₇₋₆ = 6,5 Hz, H₇), 1,17 (t, 3H, ³J₁₀₋₉ = 7,1 Hz, H₁₀).

RMN ¹³C (100 MHz, CDCl₃) (δ ppm): 171,5 (C₁₁), 142,8-142,3-141,3 (C_{arom.qua.}), 128,7-126,6 (CH_{arom.}), 101,6 (C₅), 77,2 (C₈), 74,6 (C₆), 64,9 (C₃), 61,3 (C₉), 40,1 (C₄), 24 (C₇), 14 (C₁₀).

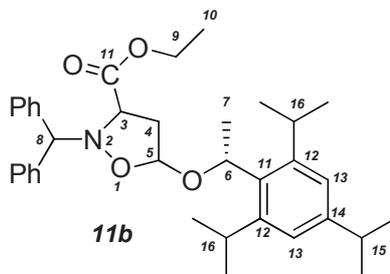
Signaux RMN ¹H et ¹³C de l'adduit minoritaire cis I

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) (δ ppm) : 7,10-7,45 (m, 15H, H-Ar), 5,51 (d, 1H, ³J₅₋₄ = 4 Hz, H₅), 4,98 (s, 1H, H₈), 4,61 (q, 1H, ³J₆₋₇ = 6,4 Hz, H₆), 3,96 (m, 3H, H₃, H₉), 2,7 (m, 2H, H₄), 1,33 (d, 3H, ³J₇₋₆ = 6,4 Hz, H₇), 1,11 (t, 3H, ³J₁₀₋₉ = 7,1 Hz, H₁₀).

RMN ¹³C (100 MHz, CDCl₃) (δ ppm): 171,8 (C₁₁), 143,8-142,6-140,9 (C_{arom.qua.}), 128,5-126 (CH_{arom.}), 100,3 (C₅), 77 (C₈), 73 (C₆), 64,7 (C₃), 61,1 (C₉), 41,9 (C₄), 21,8 (C₇), 14 (C₁₀).

HRMS (ESI) calculé pour C₂₇H₂₉NNaO₄ [M+Na]⁺: 454,1989, trouvé : 454,1990.

- **2-Benzhydryl-5-((R)-1-(2,4,6-triisopropylphényl)éthoxy)isoxazolidine-3-carboxylate d'éthyle **11b****



Même mode opératoire que le précédent mais la réaction est poursuivie pendant 1 semaine. Le produit brut est purifié par chromatographie sur colonne de gel de silice (95 :5 Cyclohexane : Diéthyle éther (V/V)) et conduit à l'adduit **11b** (Produit huileux, 57 mg, 0,10 mmol, 51%) avec R_f = 0,2 (CCM : 9 :1 Cyclohexane : Diéthyle éther (V/V)).

IR (NaCl) $\nu = 2960, 1743, 1621, 1454, 1182, 1067 \text{ cm}^{-1}$

Signaux RMN ^1H et ^{13}C de l'adduit majoritaire trans I

RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) (δ ppm): 7,70-6,16 (m, 12H, H-Ar), 5,38 (s, 1H, H_8), 4,99 (q, 1H, $^3\text{J}_{6-7} = 6,8 \text{ Hz}$, H_6), 4,97 (m, 1H, H_5), 4,03 (t, 1H, $^3\text{J}_{3-4} = 7,4 \text{ Hz}$, H_3), 3,96 (t, 2H, $^3\text{J}_{9-10} = 7,1 \text{ Hz}$, H_9), 3,80 - 3,78 (m, 2H, H_{16}), 2,82 (m, 1H, H_{15}), 2,62 (dd, 2H, $^3\text{J}_{4-5} = 3,3 \text{ Hz}$, $^3\text{J}_{4-3} = 7,5 \text{ Hz}$, H_4), 2,44 (m, 1H, H_{16}), 1,53 (d, 3H, $^3\text{J}_{6-7} = 6,8 \text{ Hz}$, H_7), 1,27-1,19 (m, 18H, $\text{H}_{\text{isopropyle}}$), 1,10 (t, 3H, $^3\text{J}_{10-9} = 7,0 \text{ Hz}$, H_{10}).

RMN ^{13}C (100 MHz, CDCl_3) (δ ppm): 172 (C_{11}), 147,7-143-141,4-131,3 ($\text{C}_{\text{arom.qua.}}$) 129-120 ($\text{CH}_{\text{arom.}}$), 122,9 (C_{13}), 120,4 (C_{13}), 100,6 (C_5), 78,7 (C_8), 68,6 (C_6), 64,8 (C_3), 61,0 (C_9), 40,5 (C_4), 33,9 (C_{15}), 29-23,7 ($\text{C}_{\text{isopropyle}}$), 28,2 (C_{16}), 26,9 (C_{16}), 22,5 (C_7), 14 (C_{10}).

Signaux RMN ^1H et ^{13}C de l'adduit minoritaire trans II

RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) (δ ppm) : 7,70-6,16 (m, 12H, H-Ar), 5,53 (q, 1H, $^3\text{J}_{6-7} = 6,8 \text{ Hz}$, H_6), 5,00 (s, 1H, H_8), 4,90 (dd, 1H, $^3\text{J} = 5,2 \text{ Hz}$, $^3\text{J} = 2,3 \text{ Hz}$, H_5), 4,25 (m, 2H, H_9), 3,94 (m, 2H, H_{16}), 3,54 (dd, 1H, $^3\text{J}_{3-4} = 6,5 \text{ Hz}$, $^3\text{J}_{3-4'} = 8,6 \text{ Hz}$, H_3), 3,56 (m, 2H, H_{16}), 2,86 (m, 1H, H_{15}), 2,51 (m, 2H, H_4), 1,59 (d, 3H, $^3\text{J}_{6-7} = 6,8 \text{ Hz}$, H_7), 1,27 (m, 3H, H_{10}), 1,03 -0,82 (m, 18H, $\text{H}_{\text{isopropyle}}$).

RMN ^{13}C (100 MHz, CDCl_3) (δ ppm): 170,5 (C_{11}), 148,3-147-140,5-132 ($\text{C}_{\text{arom.qua.}}$) 129-120 ($\text{CH}_{\text{arom.}}$), 122,1 (C_{13}), 120,6 (C_{13}), 97,4 (C_5), 75 (C_8), 68,9 (C_6), 64,7 (C_3), 60,9 (C_9), 40,3 (C_4), 34,0 (C_{15}), 28,3 (C_{16}), 29-23,7 ($\text{C}_{\text{isopropyle}}$), 22,7 (C_7), 14,1 (C_{10}).

Signaux RMN ^1H et ^{13}C de l'adduit minoritaire cis I :

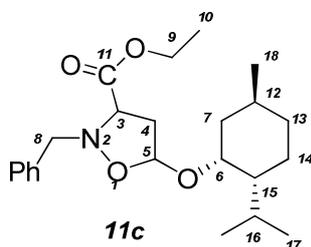
RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) (δ ppm) : 7,70 -7,40 (m, 12H, H-Ar), 5,51 (dd, 1H, $^3\text{J}_{5-4} = 5,5 \text{ Hz}$, $^3\text{J}_{5-4'} = 1,6 \text{ Hz}$, H_5), 5,09 (q, 1H, $^3\text{J}_{6-7} = 6,6 \text{ Hz}$, H_6), 5,00 (s, 1H, H_8), 4,25 (m, 2H, H_{16}), 3,98 (m, 3H, H_9 , H_3), 2,92 (m, 1H, H_{15}), 2,81 (m, 2H, H_4 , H_{15}), 2,56 (m, 1H, H_4'), 1,48 (d, 3H, $^3\text{J}_{7-6} = 6,7 \text{ Hz}$, H_7), 1,16 (t, 3H, $^3\text{J}_{9-10} = 7,1 \text{ Hz}$, H_{10}), 1,30-0,80 (m, 18H, $\text{H}_{\text{isopropyle}}$).

RMN ^{13}C (100 MHz, CDCl_3) (δ ppm): 171,7 (C_{11}), 147,1-142,4-141,4-134 ($\text{C}_{\text{arom.qua.}}$), 130-126,9 ($\text{C-H}_{\text{arom.}}$), 102,6 (C_5), 76,3 (C_8), 71,8 (C_6), 64,5 (C_3), 61,1 (C_9), 39,8 (C_4), 34,1-23,9 ($\text{C}_{\text{isopropyle}}$), 29,2 (C_{15}), 21,2 (C_7), 14,0 (C_{10}).

HRMS (ESI) calculé pour $\text{C}_{36}\text{H}_{47}\text{NNaO}_4$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$: 580,3397 ; trouvé : 580,3414.

2.2. Aldonitrone *N*-benzyle

- **2-Benzyl-5-((1*R*,2*R*,5*S*)-2-isopropyl-5-méthylcyclohexyloxy)isoxazolidine-3-carboxylate d'éthyle **11c****



L'aldonitrone **10a** (24,25 mg, 0,11 mmol) est engagé avec l'éther vinylique de menthol (68 mg, 0,37 mmol) dans le toluène (0,5mL). Le mélange réactionnel est agité pendant 48 h à 125°C. La chromatographie sur colonne de gel de silice (85 :15 Cyclohexane : Diéthyle éther (V/V)) conduit à l'adduit **10c** (Produit huileux, 39 mg, 0,10 mmol, 56%) avec $R_f = 0,2$ (CCM : 8 :2 Cyclohexane : Diéthyle éther (V/V)).

IR (NaCl) $\nu = 2921, 1737, 1454, 1182, 1085 \text{ cm}^{-1}$

Signaux RMN ^1H et ^{13}C de l'adduit majoritaire

RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) (δ ppm) : 7,43-7,24 (m, 5H, H-Ar), 5,49 (dd, 1H, $^3J_{5-4} = 5,5 \text{ Hz}$, $^3J_{5-4'} = 1,7 \text{ Hz}$, H₅), 4,33 (d, 1H, $^2J_{8-8'} = 13 \text{ Hz}$, H₈), 4,12 (m, 3H, H_{8'}, H₉), 3,87 (m, 1H, H₃), 3,49 (dt, 1H, $^3J_{6-7} = 4,1 \text{ Hz}$, $^3J_{6-7} = 10,6 \text{ Hz}$, H₆), 2,75 (m, 1H, H₄), 2,48 (ddd, 1H, $^3J_{4'-5} = 1,9 \text{ Hz}$, $^3J_{4'-3} = 7,1 \text{ Hz}$, $^2J_{4'-4} = 12,9 \text{ Hz}$, H_{4'}), 2,06 (m, 3H, H₁₂, H₇), 1,62 (m, 4H, H₁₃, H₁₄), 1,33 (m, 1H, H₁₆), 1,21 (m, 3H, H₁₀), 0,94-0,75 (m, 10H, H₁₅, H₁₇, H₁₈).

RMN ^{13}C (100 MHz, CDCl_3) (δ ppm): 134 ($\text{C}_{\text{arom. qua.}}$), 129,5, 128,3, 127,5 ($\text{CH}_{\text{arom.}}$), 99,6 (C_5), 75,7 (C_6), 65,6 (C_3), 63,8 (C_8), 61,3 (C_9), 48,1 (C_{10}), 40 (C_7), 39,8 (C_4), 34,4 (C_{14} ou C_{13}), 31,4 (C_{16}), 25,8 (C_{12}), 22,9 (C_{14} ou C_{13}).

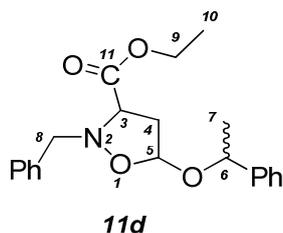
Signaux RMN ^1H et ^{13}C de l'adduit minoritaire

RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) (δ ppm) : 7,43-7,24 (m, 5H, H-Ar), 5,30 (dd, 1H, $^3J_{5-4} = 5,4 \text{ Hz}$, $^3J_{5-4'} = 1,4 \text{ Hz}$, H₅), 4,38 (d, 1H, $^2J_{8-8'} = 13,0 \text{ Hz}$, H₈), 4,12 (m, 3H, H_{8'}, H₉), 3,87 (m, 1H, H₃), 3,28 (dt, 1H, $^3J_{6-7} = 4,4 \text{ Hz}$, $^3J_{6-7} = 10,6 \text{ Hz}$, H₆), 2,75 (m, 1H, H₄), 2,54 (ddd, $^3J_{4'-5} = 1,8 \text{ Hz}$, $^3J_{4'-3} = 7,5 \text{ Hz}$, $^2J_{4'-4} = 12,9 \text{ Hz}$, H_{4'}), 2,31 (m, 1H, H₁₂), 2,21 (m, 2H, H₇), 1,62 (m, 4H, H₁₃, H₁₄), 1,21 (m, 3H, H₁₀).

RMN ^{13}C (100 MHz, CDCl_3) (δ ppm): 137,2 ($\text{C}_{\text{arom. qua.}}$), 128,2, 127,4 ($\text{CH}_{\text{arom.}}$), 105,6 (C_5), 81,0 (C_6), 65,5 (C_3), 64,5 (C_8), 61,2 (C_9), 48,6 (C_{10}), 43,5 (C_7), 39,7 (C_4), 34,3 (C_{14} ou C_{13}), 31,6 (C_{16}), 25,3 (C_{12}), 23,3 (C_{14} ou C_{13}).

HRMS (ESI) calculé pour $\text{C}_{23}\text{H}_{35}\text{NNaO}_4$ [$\text{M}+\text{Na}$] $^+$: 412,2458, trouvé : 412,2452.

• **2-Benzyl-5-(1-phényléthoxy)isoxazolidine-3-carboxylate d'éthyle 11d**



Selon le mode opératoire précédant, l'aldonitrone **10a** (24,25 mg, 0,11 mmol) est engagé avec l'éther vinylique du phényléthanol **1b** (44 mg, 0,3 mmol). La chromatographie sur colonne de gel de silice (70 :30 Cyclohexane : Diéthyle éther) conduit à l'adduit **11d** (Produit huileux, 16 mg, 0,04 mmol, 26 %) avec $R_f = 0,51$ (CCM : 8 :2 Cyclohexane : Diéthyle éther).

IR (NaCl) $\nu = 2924, 1737, 1453, 1184, 1069 \text{ cm}^{-1}$

Signaux RMN ^1H et ^{13}C de l'adduit majoritaire

RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) (δ ppm) : 7,46-7,16 (m, 10H, H-Ar), 5,48 (d, 1H, $^3J_{5-4} = 4,9 \text{ Hz}$, H_5), 4,83 (q, 1H, $^3J_{6-7} = 6,4 \text{ Hz}$, H_6), 4,10 (q, 2H, $^3J_{9-10} = 7,1 \text{ Hz}$, H_9), 4,02 (d, 1H, $^2J_{8-8'} = 13 \text{ Hz}$, H_8), 3,96 (d, 1H, $^2J_{8-8'} = 13 \text{ Hz}$, H_8'), 3,99 (m, 1H, H_3), 2,77 (m, 1H, H_4), 2,61 (m, 1H, H_4'), 1,44 (d, 3H, $^3J_{7-6} = 6,4 \text{ Hz}$, H_7), 1,20 (t, 3H, $^3J_{10-9} = 7,1 \text{ Hz}$, H_{10}).

RMN ^{13}C (100 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 170,9 (C_{11}), 137,1 ($\text{C}_{\text{arom. qua.}}$), 128,9, 128,3, 128,2, 126,5, 126,2 ($\text{CH}_{\text{arom.}}$), 101,0 (C_5), 74,3 (C_6), 65,5 (C_3), 61,3 (C_8), 40,0 (C_9), 29,7 (C_4), 21,9 (C_7), 14,0 (C_{10}).

Signaux RMN ^1H et ^{13}C de l'adduit minoritaire

RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) (δ ppm) : 7,46-7,16 (m, 10H, H-Ar), 5,07 (d, 1H, $^3J_{5-4} = 4,6 \text{ Hz}$, H_5), 4,84 (q, 1H, $^3J_{6-7} = 6,4 \text{ Hz}$, H_6), 4,45 (d, 1H, $^2J_{8-8'} = 12,9 \text{ Hz}$, H_8), 4,26 (d, 1H, $^2J_{8-8'} = 12,9 \text{ Hz}$, H_8'), 4,09 (q, 2H, $^3J_{9-10} = 7,1 \text{ Hz}$, H_9), 3,89 (t, 1H, $^3J_{3-4} = 7,7 \text{ Hz}$, H_3), 2,77 (m, 1H, H_4), 2,61 (m, 1H, H_4'), 1,48 (d, 3H, $^3J_{7-6} = 6,6 \text{ Hz}$, H_7), 1,18 (t, 3H, $^3J_{10-9} = 7,1 \text{ Hz}$, H_{10}).

RMN ^{13}C (100 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 143,7 ($\text{C}_{\text{arom. qua.}}$), 129,1, 128,5, 128,4, 127,7, 127,5 ($\text{CH}_{\text{arom.}}$), 100,9 (C_5), 74,2 (C_6), 65,5 (C_3), 61,2 (C_8), 39,8 (C_9), 24,2 (C_7).

Signaux RMN ^1H caractéristiques de l'adduit minoritaire

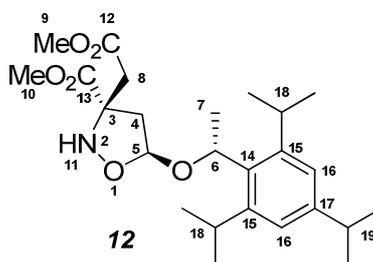
RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) (δ ppm) : 7,46-7,16 (m, 10H, H-Ar), 4,99 (d, 1H, $^3J_{5-4} = 6,0 \text{ Hz}$, H_5).

HRMS (ESI) calculé pour $\text{C}_{21}\text{H}_{25}\text{NNaO}_4$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$: 378,1676, trouvé : 378,1673.

3. N-DEPROTECTION DES ISOXAZOLIDINES

Dans un ballon de 50 mL contenant l'adduit **8e** (1,691 g, 3,13 mmol) dissous dans 13 mL de méthanol en présence de 644,6 mg de Pd/C (10%), on ajoute goutte-à-goutte 8,6 mL d'acide formique sous argon et sous forte agitation. Le mélange résultant est agité à température ambiante pendant 16 h. Le méthanol et l'acide formique sont évaporés sous pression réduite.

Le résidu est dilué par 10 mL d'AcOEt puis filtré par célite. Le résidu est recristallisé (2 :1 Pentane/AcOEt) pour conduire au produit attendu **12** (466 mg, 1,03 mmol, 50 %) sous la forme d'un solide blanc avec $P_f = [181,5-182,5]$.



IR (NaCl) $\nu = 3200, 1732, 1069 \text{ cm}^{-1}$

Signaux RMN ^1H et ^{13}C de l'adduit

RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) (δ ppm) : 7,95-7,03 (m, 2H, H_{16}), 6,40-6,25 (m, 1H, H_{11}), 5,38 (q, 1H, $^3J_{6-7} = 6,7 \text{ Hz}$, H_6), 5,11 (d, 1H, $^3J_{5-4} = 5 \text{ Hz}$, H_5), 3,80-3,70 (m, 1H, H_{18}), 3,74 (s, 3H, H_{10}), 3,72 (s, 3H, H_9), 3,15 (d, 1H, $^2J_{8-8'} = 15,9 \text{ Hz}$, H_8), 3,25-3,10 (m, 1H, H_{18}), 2,93-2,81 (m, 3H, $\text{H}_8, \text{H}_4, \text{H}_{19}$), 2,11 (d, 1H, $^2J_{4-4'} = 13,5 \text{ Hz}$, H_4), 1,56 (d, 3H, $^3J_{6-7} = 6,9 \text{ Hz}$, H_7), 1,25-1,15 (m, 18H, $\text{H}_{\text{isopropyle}}$).

RMN ^{13}C (100 MHz, CDCl_3) (δ ppm): 148,0, 131,8 ($\text{C}_{\text{arom. qua.}}$), 123,0 (C_{16}), 120,6 (C_{16}), 102,1 (C_5), 69,7 (C_6), 53,0 (C_{10}), 52,0 (C_9), 45,2 (C_4), 39,7 (C_8), 34,0 (C_{19}), 29,5 (C_{18}), 24,7-23,9 ($\text{C}_{\text{isopropyle}}$), 22,9 (C_7).

HRMS (FD) calculé pour $\text{C}_{25}\text{H}_{39}\text{NO}_6$ $[\text{M}]^+$: 449,277 ; trouvé : 449,2840

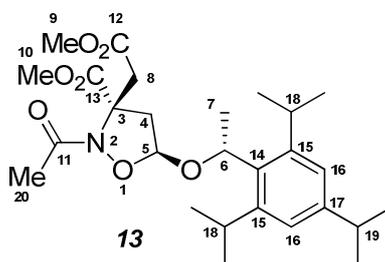
$[\alpha]_{\text{D}}^{20} = -153,4$ ($c = 0,55$, CHCl_3).

$ee > 98\%$ est déterminée par analyse HPLC en utilisant une colonne de type Cellulose Lux, isoocane/*i*-PrOH = 95 :5, 1mL/min, 210 nm.

CHAPITRE III

- **(+)(3*R*,5*S*)-2-Acétyle-3-(2-méthoxy-2-oxoéthyl)-5-((*R*)-1-(2,4,6-triisopropylphényl)éthoxy)isoxazolidine-3-carboxylate de méthyle **13****

Une solution de (+) **12** (200 mg, 0,44 mmol) dans Ac₂O (0,8 mL) est agitée à température ambiante pendant 16 h. L'excès d'Ac₂O est éliminé sous pression réduite pour conduire à l'isoxazolidine acétylée (+) **13** (Huile Jaune, 240 mg, > 95%).



IR (NaCl) $\nu = 2988, 1642, 1466, 1208, 1104, 1059 \text{ cm}^{-1}$

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) (δ ppm) : 7,05-6,97 (m, 2H, H₁₆), 5,42 (q, 1H, ³J₆₋₇ = 6,9 Hz, H₆), 5,17 (d, 1H, ³J₅₋₄ = 4,8 Hz, H₅), 3,73 (s, 3H, H₁₀), 3,71 (s, 3H, H₉), 3,80-3,65 (m, 1H, H₁₈), 3,65 (d, 1H, ²J_{8-8'} = 16,1 Hz, H₈), 3,25-3,12 (m, 1H, H₁₈), 3,10 (d, 1H, ²J_{4-4'} = 13,5 Hz, H₄), 2,98 (d, 1H, ²J_{8-8'} = 16,1 Hz, H_{8'}), 2,90-2,74 (m, 2H, H₁₉, H_{4'}), 2,16 (s, 3H, H₂₀), 1,58 (d, 3H, ³J₆₋₇ = 6,9 Hz, H₇), 1,28-1,08 (m, 18H, H_{isopropyle}).

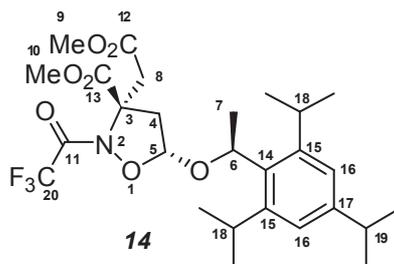
RMN ¹³C (100 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 170,9 & 170,7 (C₁₃ & C₁₂), 167,5 (C₁₁), 148,3, 131,0 (C_{arom.qua.}), 123,5 (C₁₆), 120,8 (C₁₆), 99,2 (C₅), 70,7 (C₆), 65,5 (C₃), 53,0 & 51,7 (C₁₀ & C₉), 45,1 (C₄), 38,0 (C₈), 34,0 (C₁₉), 29,7 (C₁₈), 29,3 (C₁₈), 24,7-23,8 (C-H_{isopropyle}), 22,9 (C₇), 21,5 (C₂₀).

HRMS (CI+NH₃CH₄) calculé pour C₂₇H₄₂NO₇ [M+H]⁺: 492,2961 ; trouvé : 492,2947.

$[\alpha]_{\text{D}}^{25} = + 63,2$ ($c = 0,275$, CH₂Cl₂).

- **(-)(3*S*,5*R*)-3-(2-méthoxy-2-oxoéthyl)-2-(2,2,2-trifluoroacétyl)-5-((*S*)-1-(2,4,6-triisopropylphényl)éthoxy)isoxazolidine-3-carboxylate de méthyle **14****

Dans un ballon de 25 mL, sous argon et sous agitation magnétique contenant l'adduit débenzylé (-) **12** (516 mg, 1,15 mmol) dissout dans du THF (2,6 mL) anhydre, on ajoute goutte à goutte la Et₃N (0,23 mL) et l'anhydride trifluoroacétique (0,22 mL). A la fin de l'addition, le mélange reste sous agitation pendant 16 h à température ambiante puis est neutralisé par NH₄Cl et extrait avec l'éther diéthylique. Les phases organiques sont lavées par NaCl, séchées par MgSO₄, filtrées et évaporées sous pression réduite pour accéder au produit attendu **14** (Huile jaune, 610 mg, 1,11 mmol, 97%).



IR (NaCl) $\nu = 2966, 1739, 1608, 1230, 1113, 1072 \text{ cm}^{-1}$

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) (δ ppm) : 7,05 – 6,98 (m, 2H, H₁₆), 5,46 (q, 1H, ³J₆₋₇ = 6,9 Hz, H₆), 5,26 (d, 1H, ³J₅₋₄ = 5,1 Hz, H₅), 3,76 (s, 3H, H₁₀), 3,75 (s, 3H, H₉), 3,67 (d, 1H, ²J_{8-8'} = 15,8 Hz, H₈), 3,72–3,60 (m, 1H, H₁₈), 3,22 – 3,13 (m, 2H, H₁₈, H₄), 3,05 (d, 1H, ²J_{8'-8} = 15,9 Hz, H_{8'}), 2,91 – 2,81 (m, 2H, H₁₉, H_{4'}), 1,57 (d, 3H, ³J₆₋₇ = 6,9 Hz, H₇), 1,28–1,12 (m, 18 H, H_{isopropyle}).

RMN ¹³C (100 MHz, CDCl₃) (δ ppm) : 170,0 & 169,0 (C₁₃ & C₁₂), 151,8 (q, J = 39,8 Hz, C₁₁), 148,5, 147,0, 130,3 (C_{arom.qua.}), 123,4 (C₁₆), 120,9 (C₁₆), 115,6 (q, J = 286,8 Hz, C₂₀), 100,2 (C₅), 70,9 (C₆), 66,9 (C₃), 53,5 & 52,0 (C₁₀ & C₉), 43,5 (C₄), 36,9 (C₈), 34,0 (C₁₉), 29,1 (C₁₈), 28,4 (C₁₈), 24,6–23,8 (C–H_{isopropyle}), 22,4 (C₇).

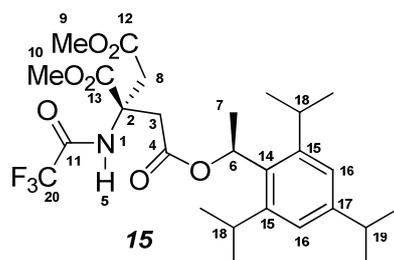
RMN ¹⁹F (376,5 MHz, CDCl₃) (δ ppm) : -74,5.

HRMS (CI+NH₃) calculé pour C₂₇H₃₈F₃NO₇ [M+NH₄]⁺ : 563, 2944, trouvé : 563,2964.

$[\alpha]_D^{25} = -90,7$ ($c = 3,08$, CH₂Cl₂).

- (-)-3-((S)-1-(2,4,6-triisopropylphényl)éthyl)-2-(2,2,2-trifluoroacétamido)propane-1,2,3-tricarboxylate de (R)-1,2-diméthyle 15

Sous argon et à 0°C, à une solution de *N*-(trifluoroacétyl) isoxazolidine **14** (170 mg, 0,312 mmol) dans le THF (1,5 mL) est ajouté goutte à goutte une solution de SmI₂ (0,1 M, 3,12 mL, 0,312 mmol) sous une forte agitation. Après 5 min, la plaque CCM montre la disparition complète du produit de départ. La réaction est arrêtée par barbotage d'air jusqu'à disparition de sa couleur bleue puis traité par NaHCO₃ et Na₂S₂O₃. Les phases aqueuses sont extraites 3 fois par acétate d'éthyle et les phases organiques sont lavées par NaCl, séchées par MgSO₄ puis filtrées et évaporées sous pression réduite. La purification par chromatographie sur colonne de gel de silice (9 : 1 Pentane : Acétate d'éthyle (V/V)) conduit à l'ester attendu **15** (Huile claire, 102 mg, 0,18 mmol, 60%) avec R_f = 0,3 (CCM : 9 : 1 Pentane : Acétate d'éthyle (V/V)).



IR (NaCl) $\nu = 3379, 1736, 1608, 1211, 1164 \text{ cm}^{-1}$

RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) (δ ppm) : 7,73 (pic large, 1H, H_5), 7,17 (m, 2 H, H_{16}), 6,44 (q, 1H, $^3\text{J}_{6-7} = 6,9$ Hz, H_6), 3,64 (s, 3 H, H_{10}), 3,57 (s, 3 H, H_9), 3,52 (d, 1H, $^2\text{J}_{3-3'} = 15,5$ Hz, H_3), 3,50 (d, 1H, $^2\text{J}_{8-8'} = 15,8$ Hz, H_8), 3,35 – 3,27 (m, 2H, H_{18}), 2,85 (d, 1H, $^2\text{J}_{8'-8} = 15,8$ Hz, $\text{H}_{8'}$), 2,82 – 2,72 (m, 1H, H_{19}), 2,75 (d, 1H, $^2\text{J}_{3'-3} = 15,5$ Hz, $\text{H}_{3'}$), 1,51 (d, 3H, $^3\text{J}_{6-7} = 6,9$ Hz, H_7), 1,21–1,13 (m, 18 H, $\text{H}_{\text{isopropyle}}$).

RMN ^{13}C (100 MHz, CDCl_3) (δ ppm) : 170,6 & 169,2 (C_{13} & C_{12}), 168,3 (C_4), 156,4 (q, $J = 37,7$ Hz, 1C, C_{11}), 148,5, 131,5, 129,1, 128,1 ($\text{C}_{\text{arom. qua.}}$), 115,4 (q, $J = 288,4$ Hz, C_{20}), 69,6 (C_6), 59,8 (C_3), 53,8 (C_{10}), 52,2 (C_9), 39,8 (C_4), 39,2 (C_8), 34,2 (C_{19}), 29,5 (C_{18}), 24,5–24,0 ($\text{C}_{\text{H}_{\text{isopropyle}}}$), 22,1 (C_7).

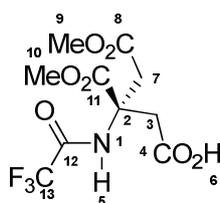
RMN ^{19}F (376 MHz, CDCl_3) (δ ppm) : -74,5.

HRMS (CI+ NH_3) calculé pour $\text{C}_{27}\text{H}_{39}\text{F}_3\text{NO}_7$ [$\text{M}+\text{H}$] $^+$: 546,2600, trouvé : 546,2649.

$[\alpha]_{\text{D}}^{25} = -64,7$ ($c = 1,35$, CHCl_3).

- **(-)** Acide de **(S)**-5-méthoxy-3-(méthoxycarbonyl)-5-oxo-3-(2,2,2-trifluoro-acétamido) pentanoïque **16**

Dans un ballon de 25 mL contenant l'ester **15** (125 mg, 0,22 mmol) dissout dans le CH_2Cl_2 (6 mL) on ajoute goutte à goutte et lentement le TFA (0,5 mL). Le mélange reste sous agitation pendant 16 h à température ambiante puis est neutralisé par une solution aqueuse de NaHCO_3 saturé (3x10 mL). Les phases aqueuses sont acidifiées par HCl (10%, pH = 2) ensuite sont extraites par CH_2Cl_2 (3x10 mL). Les phases organiques sont séchées par MgSO_4 puis filtrées et évaporées sous pression réduite pour conduire au composé attendu **16** (Huile incolore, 66 mg, 0,20 mmol, 95%).



16

IR (NaCl) $\nu = 3460, 1743, 1637, 1224, 1162$ cm^{-1}

RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) (δ ppm) : 9,52 – 9,40 (s 1, 1H, H_6), 7,78 (s, 1H, H_5), 3,87 (s, 3H, H_{10}), 3,67 (s, 3H, H_9), 3,64 (d, 1H, $^2\text{J}_{3-3'} = 16,3$ Hz, H_3), 3,57 (d, 1H, $^2\text{J}_{7-7'} = 15,7$ Hz, H_7), 3,02 (d, 1H, $^2\text{J}_{3'-3} = 16,3$ Hz, $\text{H}_{3'}$), 2,94 (d, 1H, $^2\text{J}_{7'-7} = 15,7$ Hz, $\text{H}_{7'}$).

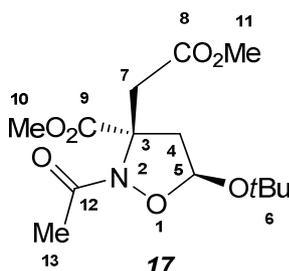
RMN ^{13}C (100 MHz, CDCl_3) (δ ppm) : 173 (C_4), 170,3 & 169,0 (C_{11} & C_8), 156,5 (q, $J = 37,9$ Hz, C_{12}), 115,2 (q, $J = 288,2$ Hz, C_{13}), 59,2 (C_2), 54,1 (C_{10}), 52,3 (C_9), 39,1 (C_3), 38,7 (C_7).

RMN ^{19}F (376 MHz, CDCl_3) (δ ppm) : -77,3.

HRMS (CI+ NH_3CH_4) calculé pour $\text{C}_{10}\text{H}_{13}\text{F}_3\text{NO}_7$ [$\text{M}+\text{H}$] $^+$: 316,0644, trouvé : 316,0635.

$[\alpha]_{\text{D}}^{25} = -17$ ($c = 0,065$, CH_2Cl_2).

- **2-Acétyl-5-tert-butoxy-3-(2-méthoxy-2-oxoéthyl)isoxazolidine-3-carboxylate de méthyle 17**



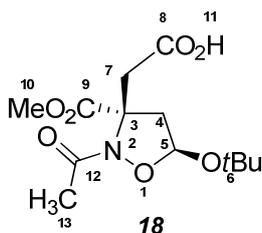
RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) (δ ppm): 5,63 (dd, 1H, ³J₅₋₄ = 5,1 Hz, ³J_{5-4'} = 2,0 Hz, H₅), 3,74 & 3,71 (2s, 2x(3H), H₁₀& H₁₁), 3,56 (d, 1H, ²J_{8-8'} = 16,2 Hz, H₇), 3,00 (dd, 1H, ²J_{4-4'} = 13,4 Hz, ³J_{5-4'} = 2,0 Hz, H₄), 2,91 (d, 1H, ²J_{8-8'} = 16,2 Hz, H_{7'}), 2,08 (dd, 1H, ²J_{4'-4} = 13,4 Hz, ³J_{4'-5} = 5,1 Hz, H_{4'}), 2,08 (s, 3H, H₁₃), 1,28 (s, 9H, tBu).

Protocole général pour l'hydrolyse du diester en ester acide

L'isoxazolidine **13**, **17** et **24** (1 éq.) est dissout dans le THF, Une solution de LiOH (1 éq.) dissout dans l'eau est ajoutée. Le mélange réactionnel est agité pendant 30 min à 0°C puis 16 h à température ambiante. Le résidu est lavé par CH₂Cl₂. Les phases aqueuse sont réunies et acidifiées par HCl (2M) puis extraites par AcOEt et lavées par NaCl et enfin évaporées sous pression réduite pour conduire à l'acide correspondant.

- **Acide 2-((3R,5S)-2-acétyl-5-tert-butoxy-3-(méthoxycarbonyl)isoxazolidin-3-yl)acétique 18**

Selon le mode opératoire générale, le LiOH (4,2 mg, 0,12 mmol) dans H₂O (0,5 mL) est ajouté à l'isoxazolidine **17** (40 mg, 0,12 mmol) dans THF (1,5 mL) pour conduire à l'acide **18** (Poudre blanche, 20 mg, 0,06 mmol, 56%).



IR (NaCl) ν = 3290, 2924, 1740, 1599, 1140 cm⁻¹

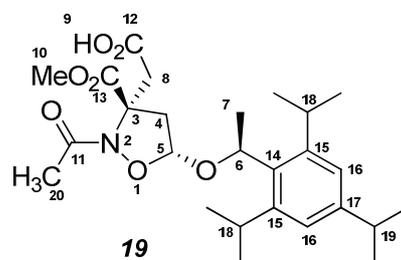
RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) (δ ppm): 8,81 (pic large, 1H, H₁₁), 5,63 (dd, 1H, ³J₅₋₄ = 5,0 Hz, ³J_{5-4'} = 2,0 Hz, H₅), 3,70 (s, 3H, H₁₀), 3,57 (d, 1H, ²J_{7-7'} = 15,7 Hz, H₇), 2,95 (d, 1H, ²J_{7'-7} = 15,7 Hz, H_{7'}), 2,94 (m, 2H, H₄, H_{4'}), 2,16 (s, 3H, H₁₃), 1,28 (s, 9H, Me-tBu).

RMN ¹³C (100MHz, CDCl₃) (δ ppm): 170,8 (C₈), 170,3 (C₉), 168,4 (C₁₂), 97,6 (C₅), 76,3 (C_{qua. tBu}), 66,4 (C₃), 51,9 (C₁₀), 44,2 (C₄), 37,9 (C₇), 28,5 (C_{Me-tBu}), 21,4 (C₁₃).

HRMS (ESI) calculé pour C₁₃H₂₁NNaO₇ [M+Na]: 326,1210, trouvé : 326,1215.

- **(-)** *Acide 2-((3S,5R)-2-acétyl-3-(méthoxycarbonyl)-5-((S)-1-(2,4,6-triisopropylphényl)éthoxy)isoxazolidin-3-yl)acétique 19*

Selon le mode opératoire générale, le LiOH (3,6 mg, 0,1 mmol) dans H₂O (0,4 mL) est ajouté à l'isoxazolidine **13** (45 mg, 0,079 mmol) dans THF (0,9 mL) et pour conduire à l'acide **19** (Huile incolore, 35 mg, 0,07 mmol, 40 %).

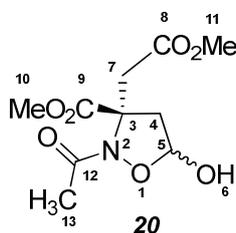


Signaux RMN ¹H remarquables de l'isoxazolidine 19

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) (δ ppm) : 8,55 (pic large, 1H, H₉), 7,05 – 6,97 (m, 2H, H₁₆), 5,40 (q, 1H, ³J₆₋₇ = 6,9 Hz, H₆), 5,18 (m, 1H, H₅), 3,72 (s, 3H, H₁₀), 1,58 (d, 3H, ³J₆₋₇ = 6,9 Hz, H₇), 1,26–1,12 (m, 18H, H_{isopropyle}).

- **(-)** *2-Acétyl-5-hydroxy-3-(2-méthoxy-2-oxoéthyl) isoxazolidine-3-carboxylate de (3S)-méthyle 20*

À une solution de l'isoxazolidine acétylée **13** (0,127 g, 0,26 mmol) dissout dans le CH₂Cl₂ (6 mL) est ajouté goutte à goutte le TFA (350 μL, 0,52 g, 4,6 mmol). Après agitation pendant 16 h à température ambiante, on introduit 1 mL d'eau, après 5 min, le mélange est neutralisé par une solution saturée de NaHCO₃ puis dilué par CH₂Cl₂. Les phases aqueuses sont extraites deux fois par CH₂Cl₂. Les phases organiques sont séchées par MgSO₄ et évaporées sous pression réduite. Le résidu est purifié par chromatographie sur colonne de gel de silice (9 : 1 Cyclohexane : Acétate d'éthyle (V/V)) pour conduire au produit attendu **20** (Huile incolore, 54,5 mg, 0,20 mmol, 81%) sous forme de deux anomères dans un rapport (α/β : 60/40) avec R_f = 0,19 (CCM : 9 : 1 Cyclohexane : Acétate d'éthyle (V/V)).



IR (NaCl) ν = 3371, 1741, 1632, 1261, 1109 cm⁻¹

Signaux RMN ¹H et ¹³C de l'anomère majoritaire α

RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) (δ ppm): 6,14 (d, 1H, $^3J_{6-5} = 12$ Hz, H_6), 5,55 – 5,47 (m, 1H, H_5), 3,85 (s, 3H, H_{10}), 3,70 (s, 3H, H_{11}), 3,42 (d, 1H, $^2J_{7-7'} = 16,6$ Hz, H_7), 2,80 (m, 2H, H_4), 2,72 (d, 1H, $^2J_{7'-7} = 16,6$ Hz, H_7'), 2,14 (s, 3H, H_{13})

RMN ^{13}C (100 MHz, CDCl_3) (δ ppm) : 174,0 (C_{12}), 170,2 & 169,4 (C_9 & C_8), 97,8 (C_5), 64,4 (C_3), 54,0 (C_{10}), 51,9 (C_{11}), 47,6 (C_4), 39,1 (C_7), 21,2 (C_{13})

Signaux RMN ^1H et ^{13}C de l'anomère minoritaire β

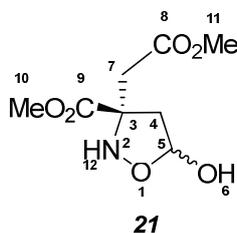
RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) (δ ppm): 6,28 (d, 1H, $^3J_{6-5} = 10,8$ Hz, H_6), 5,55 – 5,47 (m, 1H, H_5) 3,77 (s, 3H, H_{10}), 3,73 (s, 3H, H_{11}), 3,71 (d, 1H, $^2J_{7-7'} = 17,8$ Hz, H_7), 3,27 (d, 1H, $^2J_{7'-7} = 17,8$ Hz, H_7'), 2,95 (dd, 1H, $^3J_{4-5} = 6,1$ Hz, $^2J_{4-4'} = 14,2$ Hz, H_4), 2,76 (d, 1H, $^2J_{4'-4} = 12,7$ Hz, H_4'), 2,16 (s, 3H, H_{13}).

RMN ^{13}C (100 MHz, CDCl_3) (δ ppm) : 172,5 (C_{12}), 171,2 & 170,7 (C_9 & C_8), 96,2 (C_5), 64,9 (C_3), 53,3 (C_{10}), 52,5 (C_{11}), 47,3 (C_4), 37,2 (C_7), 22,0 (C_{13})

HRMS (CI+ NH_3CH_4) calculé pour $\text{C}_{10}\text{H}_{16}\text{NO}_7$ $[\text{M}+\text{H}]^+$: 262,0927, trouvé : 262,0931.

- (-) **5-Hydroxy-3-(2-méthoxy-2-oxoéthyl)isoxazolidine-3-carboxylate de (S)-méthyle**
21

À 0°C, TMSOTf (13,2 μL , 16,22 mg, 0,073 mmol) est ajouté goutte à goutte à l'isoxazolidine débenzylée **12** (30 mg, 0,066 mmol) dissoute dans le CH_2Cl_2 anhydre (0,62 mL). Après agitation pendant 70 min à 0°C puis 5 min à température ambiante, le mélange est neutralisé avec une solution aqueuse de NaHCO_3 saturé (1mL). Le résidu est lavé trois fois par l'AcOEt. Les phases organiques sont séchées par MgSO_4 et évaporées sous pression réduite puis purifié par chromatographie sur colonne de gel de silice (1 :2 Cyclohexane : Acétate d'éthyle) pour conduire au produit attendu **21** (Huile incolore, 7 mg, 0,03 mmol, 49%) sous forme de deux anomères dans un rapport (α/β : 74/16) avec $R_f = 0,16$ (CCM : Cyclohexane : Acétate d'éthyle : 5 :5).



IR (NaCl) $\nu = 3458, 3240, 2956, 1737, 1439, 1204 \text{ cm}^{-1}$

Signaux RMN ^1H et ^{13}C de l'anomère majoritaire α

RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) (δ ppm): 5,65 (d, 1H, $^3J_{5-4} = 3,9$ Hz, H_5), 3,83 (s, 3H, H_{10}), 3,68 (s, 3H, H_{11}), 2,96 (m, 1H, H_4), 2,93 (d, 1H, $^2J_{7-7'} = 16,4$ Hz, H_7), 2,79 (d, 1H, $^2J_{7'-7} = 16,4$ Hz, H_7'), 2,41 (m, 1H, H_4').

RMN ^{13}C (100 MHz, CDCl_3) (δ ppm) : 172,6 (C_9), 170,6 (C_8), 98,2 (C_5), 66,5 (C_3), 53,1 (C_{10}), 51,9 (C_{11}), 47,9 (C_4), 41,8 (C_7).

Signaux RMN ¹H et ¹³C caractéristiques de l'anomère minoritaire β

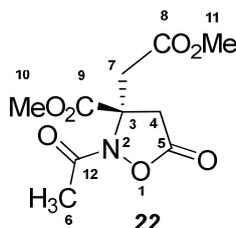
RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) (δ ppm): 5,68 (d, 1H, ³J₅₋₄ = 5,4 Hz, H₅), 3,79 (s, 3H, H₁₀), 3,72 (s, 3H, H₁₁), 3,11 (d, 1H, ²J_{7-7'} = 16,4 Hz, H₇), 2,37 (m, 1H, H_{4'}).

RMN ¹³C (100 MHz, CDCl₃) (δ ppm) : 53,2 (C₁₀), 52,2 (C₁₁).

HRMS (ESI) calculé pour C₈H₁₃NNaO₆ [M+Na]⁺: 242,0635, trouvé : 242,0641.

- (-) **2-Acétyle-3-(2-méthoxy-2-oxoéthyl)-5-oxo-isoxazolidine-3-carboxylate de (R)-méthyle 22**

Dans un ballon de 5mL contenant le *N*-acétyle-5-OH-isoxazolidine **20** (0,011 g, 0,04 mmol) dissout dans le CH₂Cl₂ anhydre (1mL) et en présence de tamis moléculaire 4Å, on introduit le TPAP (2,2 mg, 6,3 μmol) et le NMO (0,0133 g, 0,11 mmol), après agitation à température ambiante pendant 90 min, le résidu est filtré sur silice avec de l'acétate d'éthyle puis purifié par chromatographie sur colonne de gel de silice (8 :2 Cyclohexane : Acétate d'éthyle (V/V)) pour conduire au composé attendu **22** (Huile incolore, 4,5 mg, 0,01 mmol, 41%) avec R_f = 0,1 (CCM : 8 : 2 Cyclohexane : Acétate d'éthyle (V/V)).



IR (NaCl) ν = 2957, 2852, 1794, 1689, 1279, 1177 cm⁻¹

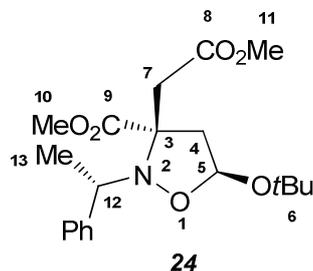
RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) (δ ppm): 3,80 (s, 3H, H₁₀), 3,73 (s, 3H, H₁₁), 3,58 (d, 1H, ²J_{4-4'} = 18,3 Hz, H₄), 3,33 (d, 1H, ²J_{7-7'} = 17,1 Hz, H₇), 3,29 (d, 1H, ²J_{4'-4} = 18,3 Hz, H_{4'}), 3,25 (d, 1H, ²J_{7'-7} = 17,1 Hz, H_{7'}), 2,20 (s, 3H, H₆)

RMN ¹³C (100 MHz, CDCl₃) (δ ppm) : 170,8 & 169,9 (C₁₂ & C₉), 169,1 (C₈), 167,7 (C₅), 66,8 (C₃), 53,7 (C₁₀), 52,2 (C₁₁), 39,4 (C₄), 38,1 (C₇), 21,7 (C₆).

HRMS (CI+NH₃CH₄) calculé pour C₁₀H₁₆NO₇ [M+H]⁺: 260,0770, trouvé : 260,0770.

[α]_D²⁰ = - 48 (c = 0,09, CHCl₃).

- **(3*R*,5*S*)-5-(*tert*-butoxy)-3-(2-méthoxy-2-oxoéthyl)-2-((*S*)-1-phényléthyl)isoxazolidine-3-carboxylate de méthyle 24**



Signaux RMN ¹H de l'adduit majoritaire

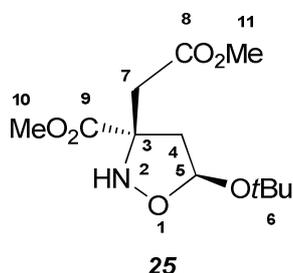
RMN ¹H (400MHz, CDCl₃) (δ ppm): 7,36 (m, 2H, J = 7,1 Hz, Ph), 7,27 (m, 2H, Ph), 7,19 (m, 1H, Ph), 5,42 (dd, 1H, ³J₅₋₄ = 6,6 Hz, ³J_{5-4'} = 3,7 Hz, H₅), 3,94 (q, 1H, ³J₁₂₋₁₃ = 6,4 Hz, H₁₂), 3,62 (s, 3H, H₁₀ & H₁₁), 3,60 (s, 3H, H₁₀ & H₁₁), 3,26 (dd, 1H, ²J_{4-4'} = 13,7 Hz, ³J₄₋₅ = 6,6 Hz, H₄), 3,12 (d, 1H, ²J_{7-7'} = 16,4 Hz, H₇), 2,79 (d, 1H, ²J_{7'-7} = 16,4 Hz, H_{7'}), 2,23 (dd, 1H, ²J_{4'-4} = 13,6 Hz, ³J_{4'-5} = 3,5 Hz, H_{4'}), 1,48 (d, 3H, ³J₁₃₋₁₂ = 6,6 Hz, H₁₃), 1,11 (s, 9H, tBu).

Signaux RMN ¹H de l'adduit majoritaire

RMN ¹H (400MHz, CDCl₃) (δ ppm): 7,38 (d, 2H, J = 7,1 Hz, Ph), 7,27 (m, 3H, Ph), 5,49 (dd, 1H, ³J₅₋₄ = 6,7 Hz, ³J_{5-4'} = 3,8 Hz, H₅), 3,81 (q, 1H, ³J₁₂₋₁₃ = 6,1 Hz, H₁₂), 3,73 (s, 3H, H₁₀ & H₁₁), 3,51 (s, 3H, H₁₀ & H₁₁), 3,26 (dd, 1H, ²J_{4-4'} = 13,4 Hz, ³J₄₋₅ = 6,8 Hz, H₄), 2,31 (d, 1H, ²J_{7-7'} = 16,9 Hz, H₇), 2,23 (1H, d, ²J_{7'-7} = 16,9 Hz, H_{7'}), 2,06 (dd, 1H, ²J_{4'-4} = 13,4 Hz, ³J_{4'-5} = 3,8 Hz, H_{4'}), 1,41 (d, 3H, ³J₁₃₋₁₂ = 6,3 Hz, H₁₃), 1,29 (s, 9H, tBu).

- **5-*tert*-Butoxy-3-(2-méthoxy-2-oxoéthyl)isoxazolidine-3-carboxylate de méthyle 25**

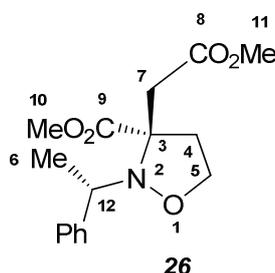
Selon le mode opératoire général de débenzylation appliqué pour l'adduit **12**, la débenzylation a été appliquée à l'adduit **24** (0,49 g, 1,29 mmol). Le résidu est purifié par chromatographie sur gel de silice (7 : 3 Cyclohexane : Acétate d'éthyle (V/V)) pour conduire au composé **25** (Huile jaune, 190 mg, 0,69 mmol, 54%) avec R_f = 0,025 (CCM : 9 : 1 Cyclohexane : Acétate d'éthyle (V/V)).



RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) (δ ppm): 6,17 (pic large, 1H, NH), 5,58 (d, ³J₅₋₄ = 5,6 Hz, 1H, H₅), 3,78 & 3,70 (2s, 2x3H, H₁₀ & H₁₁), 3,09 (d, 1H, ²J_{7-7'} = 16,5 Hz, H₇), 2,98 (pic large, 1H, H₄), 2,87 (d, 1H, ²J_{7'-7} = 16,9 Hz, H_{7'}), 2,04 (d, ²J_{4'-4} = 13,6 Hz, 1H, H_{4'}), 1,24 (s, 9H, tBu).

- **(R)-3-(2-méthoxy-2-oxoéthyl)-2-((S)-1-phényléthyl)isoxazolidine-3-carboxylate de méthyle 26**

Le produit **24** (80 mg, 0,211 mmol, *dr* 75 : 25) est dissous dans du CH₂Cl₂ anhydre (2 mL). Le Et₃SiH (340 μL, 3 éq.) et le TMSOTf (340 μL, 3éq.) sont ajoutés successivement. Le mélange réactionnel est agité pendant 1,5 h à température ambiante. Ensuite une solution saturée de NaHCO₃ est ajoutée (1 mL) et la phase aqueuse est extraite avec du CH₂Cl₂ (3×5 mL). Les phases organiques réunies sont séchées sur MgSO₄, concentrées sous pression réduite. Une purification par chromatographie (10-25 % d'acétate d'éthyle dans le pentane (V/V)) conduit à un mélange de diastéréoisomères (63 mg, 0,20 mmol, 65%, *dr* = 75 :25).

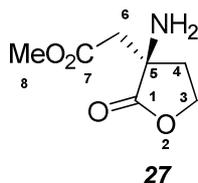


RMN ¹H (400MHz, CDCl₃) (δ ppm): 7,20-7,40 (m, 5H, Ph), 3,99 (m, 1H, H₅), 3,98 (m, 1H, H₁₂), 3,85 (m, 1H, H_{5'}), 3,66 (s, 3H, H₁₁), 3,50 (s, 3H, H₁₀), 3,04 (d, 1H, ²J_{7-7'}=15,9 Hz, H₇), 2,96 (ddd, 1H, J=5,9 Hz, 9,0 Hz, 14,9 Hz, H₄), 2,70 (d, 1H, ²J_{7'-7}=15,9 Hz, H_{7'}); 2,53 (ddd, 1H, J=5,6 Hz, 8,8 Hz, 14,7 Hz, H_{4'}), 1,43 (d, 3H, ³J₆₋₁₂=6,4 Hz, H₆).

RMN ¹³C (100MHz, CDCl₃) (δ ppm): 171,8 (C₉), 171,3 (C₈), 143,0 (C_{arom.qua.}), 128,3; 127,4; 127,4 (C-H_{arom}), 69,7 (C₃), 65,1 (C₅), 61,7 (C₁₂), 52,3 (C₁₀), 51,8 (C₁₁), 40,2 (C₄), 38,3 (C₇), 23,2 (C₆).

- **Acide (R)-2-amino-2-(2-hydroxyéthyl)-4-méthoxy-4-oxobutanoïque 27**

Selon le mode opératoire général de débenzylation appliqué pour l'adduit **12**, la débenzylation a été appliquée à l'adduit **27** (84 mg, 0,27 mmol). La purification du résidu par chromatographie sur colonne de gel de silice (Cyclohexane : Acétate d'éthyle : 8 :1 jusqu'à 0 :10) permet d'élué les impuretés mais ne fournit pas le produit **27**. Cependant, l'utilisation du MeOH comme éluant conduit à la lactone **27** (Huile jaune, 31 mg, 0,18 mmol, 56%).

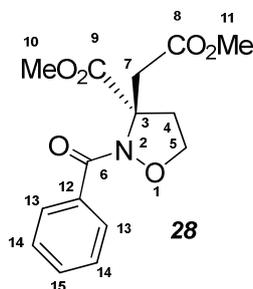


RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) (δ ppm): 4,43 (m, 1H, H₃), 4,33 (m, 1H, H₃), 3,72 (s, 3H, H₈), 2,77 (d, 1H, ²J_{6-6'} = 16,1Hz, H₆), 2,68 (d, 1H, ²J_{6'-6} = 16,1 Hz, H_{6'}), 2,49 (m, 1H, H₄), 2,25 (m, 1H, H_{4'}).

RMN ^{13}C (100 MHz, CDCl_3) (δ ppm) : 178,8 (C_1), 170,6 (C_7), 65,3 (C_3), 56,0 (C_5), 51,9 (C_8), 41,9 (C_6), 35,2 (C_4).

- **2-Benzoyl-3-(2-méthoxy-2-oxoéthyl) isoxazolidine -3-carboxylate de (R)-méthyle 28 et 4-(2-méthoxy-2-oxoéthyl)-2-phényl-5,6-dihydro-4H-1,3-oxazine-4-carboxylate de méthyle 29**

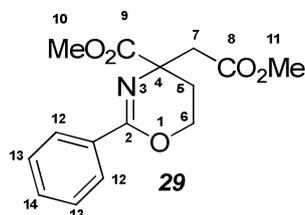
À une solution de l'adduit **26** (40 mg, 0,13 mmol) dissout dans le CH_2Cl_2 , on introduit le NIS (176 mg, 0,78 mmol). Le mélange est agité pendant 14 h à température ambiante. Le CH_2Cl_2 est éliminé sous pression réduite. La purification du résidu par chromatographie flash (1-10% d'acétate d'éthyle dans le cyclohexane gradient (V/V)) conduit à l'isoxazolidine **28** (Huile, 14 mg, 0,04 mmol, 35%) avec $R_f = 0,10$ (CCM : 8 : 2 Cyclohexane : Acétate d'éthyle) et l'oxazine **29** (Huile, 8mg, 0,07 mmol, 21%) avec $R_f = 0,18$ (CCM : 8: 2 Cyclohexane : Acétate d'éthyle (V/V)).



Signaux RMN ^1H et ^{13}C de l'isoxazolidine 28

RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) (δ ppm): 7,81-7,79 (d, 2H, $^3J_{13-14} = 7,1$ Hz, H_{13}), 7,44 (m, 3H, H_{14} , H_{15}), 4,22 (m, 2H, H_5), 3,79 (s, 3H, H_{10}), 3,71 (s, 3H, H_{11}), 3,46 (d, 1H, $^2J_{7-7'} = 15,8$ Hz, H_7), 3,07 (d, 1H, $^2J_{7-7'} = 15,8$ Hz, $\text{H}_{7'}$), 2,96 (dt, 1H, $^3J_{4-5} = 8,3$ Hz, $^2J_{4-4'} = 13,0$ Hz, H_4), 2,79 (m, 1H, $\text{H}_{4'}$).

RMN ^{13}C (100 MHz, CDCl_3) (δ ppm) : 170,9 (C_9), 170,6 (C_8), 166,7 (C_6), 133,0 (C_{12}), 131,4 (C_{15}), 129,0 (2C_{14}), 127,9 (2C_{13}), 69,2 (C_5), 65,9 (C_3), 53,1 (C_{10}), 51,8 (C_{11}), 39,9 (C_4), 38,3 (C_7).



Signaux RMN ^1H et ^{13}C de l'oxazine 29

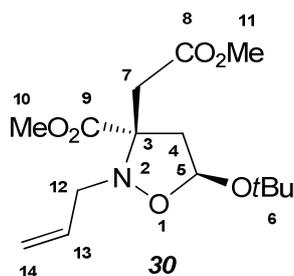
RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) (δ ppm): 7,94-7,92 (d, 2H, $^3J_{12-13} = 8,1$ Hz, H_{12}), 7,39 (m, 3H, H_{13} , H_{14}), 4,38 (dd, 2H, $^3J_{6-5} = 8,2$ Hz, $^3J_{6-5'} = 3,5$ Hz, H_6), 3,78 (s, 3H, H_{10}), 3,71 (s, 3H, H_{11}), 3,01 (d, 1H, $^2J_{7-7'} = 15,5$ Hz, H_7), 2,85 (d, 1H, $^2J_{7-7'} = 15,5$ Hz, $\text{H}_{7'}$), 2,49 (dt, 1H, $^3J_{5-6} = 3,5$ Hz, $^2J_{5-5'} = 13,8$ Hz, H_5), 2,02 (m, 1H, H_5).

RMN ^{13}C (100 MHz, CDCl_3) (δ ppm) : 170,6 (C_8 et C_9), 130,8 (C_{14}), 127,9 (2C_{13}), 127,6 (2C_{12}), 62,3 (C_4), 58,2 (C_6), 52,8 (C_{10}), 51,8 (C_{11}), 44,8 (C_7 ou C_5), 29,7 (C_5 ou C_7).

HRMS (ESI) calculé pour $\text{C}_{15}\text{H}_{18}\text{NO}_5$ $[\text{M}+\text{H}]^+$: 292,1179, trouvé : 292,1183.

- **(3*R*,5*S*)-2-allyl-5-(*tert*-butoxy)-3-(2-méthoxy-2-oxoéthyl)isoxazolidine-3-carboxylate de méthyle **30****

A une solution du produit **25** (0,19 mg, 0,69 mmol) dans le DMF (7 mL), on introduit le $i\text{Pr}_2\text{NEt}$ (0,25 g, 2,1 mmol) et le bromure d'allyle (0,67 g, 5,52 mmol). Le mélange réactionnel est irradié dans le micro-onde pendant 1h30 à 80°C. Une deuxième portion de bromure d'allyle (0,67 g, 5,52 mmol) est ajoutée. La réaction est reprise à 80°C pendant 1h30. La solution est diluée ensuite avec H_2O (20 mL) et extraite avec Et_2O (6×30 mL). Les phases organiques sont lavées avec H_2O (50 mL), puis avec la saumure (50 mL) ensuite séchées par MgSO_4 et concentrées sous pression réduite. Le résidu obtenu est purifié par chromatographie sur colonne de gel de silice (9 :1 Cyclohexane : Acétate d'éthyle (V/V)) pour conduire au composé **30** (Huile brune, 205 mg, 0,06 mmol, 94%) avec $R_f = 0,18$ (CCM : 9 :1 Cyclohexane : Acétate d'éthyle (V/V)).



RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) (δ ppm): 5,91 (ddt, 1H, $^3J_{13-14} = 16,9$ Hz, $^3J_{13-14'} = 10,6$ Hz, $^3J_{13-12} = 6,1$ Hz, H_{13}), 5,49 (dd, 1H, $^3J_{5-4} = 6,5$, $^3J_{5-4'} = 3,5$ Hz, H_5), 5,23 (dd, 1H, $^3J_{14-13} = 17,1$ Hz, $^2J_{14-14'} = 1,5$ Hz, H_{14}), 5,13 (dd, 1H, $^3J_{14'-13} = 10,3$ Hz, $^2J_{14'-14} = 1,2$ Hz, $\text{H}_{14'}$), 3,76 (s, 3H, H_{10}), 3,66 (s, 3H, H_{11}), 3,46 (dd, 1H, $^3J_{12-13} = 5,7$ Hz, $^2J_{12-12'} = 14,3$ Hz, H_{12}), 3,31 (dd, 1H, $^3J_{4-5} = 6,6$ Hz, $^2J_{4-4'} = 13,7$ Hz, H_4), 3,12 (d, 1H, $^2J_{7-7'} = 16,9$ Hz, H_7), 3,09 (dd, 1H, $^3J_{12'-13} = 8,1$ Hz, $^2J_{12'-12} = 13,7$ Hz, $\text{H}_{12'}$), 2,7 (d, 1H, $^2J_{7'-7} = 16,9$ Hz, $\text{H}_{7'}$), 2,11 (dd, 1H, $^2J_{4'-4} = 13,4$ Hz, $^3J_{4'-5} = 3,7$ Hz, $\text{H}_{4'}$), 1,24 (s, 9H, H_6).

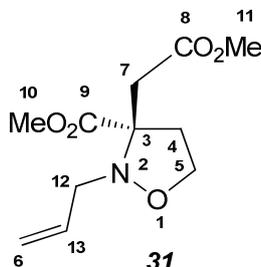
RMN ^{13}C (100 MHz, CDCl_3) (δ ppm) : 170,9 (C_9), 170,8 (C_8), 134,2 (C_{13}), 117,2 (C_{14}), 96,1 (C_5), 74,7 ($\text{C}_{\text{qua. } t\text{Bu}}$), 70,7 (C_3), 55,3 (C_{12}), 52,2 (C_{10}), 51,2 (C_{11}), 46,8 (C_4), 39,3 (C_7), 28,9 ($\text{C}_{\text{Me-}t\text{Bu}}$).

HRMS (ESI) calculé pour $\text{C}_{15}\text{H}_{26}\text{NO}_6$ $[\text{M}+\text{H}]^+$: 316,1755, trouvé : 316,1760.

- **(*R*)-2-allyl-3-(2-méthoxy-2-oxoéthyl)isoxazolidine-3-carboxylate de méthyle **31****

L'hydrure de triéthylsilane (0,44 g, 3,8 mmol) et TMSOTf (0,25 g; 1,14 mmol) sont ajoutés successivement à l'isoxazolidine **30** (0,12 g, 0,38 mmol) dans du CH_2Cl_2 anhydre (6 mL).

Une solution aqueuse de NaHCO₃ saturée est ajoutée (5 mL) après 10 h de manipulation à température ambiante. La phase aqueuse est lavée par le CH₂Cl₂ (4×15 mL). Les phases organiques sont séchées par MgSO₄, concentrées sous pression réduite. La purification par chromatographie colonne de gel de silice (Toluène : CH₂Cl₂ : AcOEt : 8 : 1 : 1 ; 8 : 1 : 2) donne le produit **31** (23 mg, 0,09 mmol, 25%) avec R_f = 0,41 (CCM : Toluène : CH₂Cl₂ : AcOEt : 8 : 1 : 2).

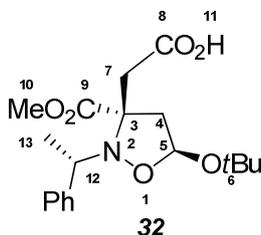


RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) (δ ppm): 5,92 (dddd, 1H, ³J₁₃₋₆ = 16,9 Hz, ³J_{13-6'} = 10,5 Hz, ³J₁₃₋₁₂ = 5,9 Hz, ³J_{13-12'} = 4,4 Hz, H₁₃), 5,23 (dq, 1H, ³J₆₋₁₃ = 17,1 Hz, ²J_{6-6'} = 1,5 Hz, H₆), 5,16 (dq, 1H, ³J_{6'-13} = 10,3 Hz, ²J_{6'-6} = 1,5 Hz, H_{6'}), 4,04 (ddd, 1H, ²J_{5-5'} = 10,3 Hz, ³J₅₋₄ = 7,6 Hz, ³J_{5-4'} = 5,4 Hz, H₅), 3,89 (ddd, 1H, ²J_{5'-5} = 13,4 Hz, ³J_{5'-4} = 7,6 Hz, ³J_{5'-4'} = 5,9 Hz, H_{5'}), 3,77 (s, 3H, C₁₀), 3,69 (s, 3H, C₁₁), 3,37 (dd, 1H, ²J₁₂₋₁₃ = 5,9 Hz, ²J_{12-12'} = 13,7 Hz, H₁₂), 3,19 (dd, 1H, ²J_{12'-12} = 14,2 Hz, ³J_{12'-13} = 6,6 Hz, H_{12'}), 3,11 (d, 1H, ²J_{7-7'} = 16,6 Hz, H₇), 3,08 (ddd, 1H, ²J_{4-4'} = 15,1 Hz, ³J₄₋₅ = 9,0 Hz, ³J_{4-5'} = 5,9 Hz, H₄), 2,62 (d, 1H, ²J_{7'-7} = 16,4 Hz, H_{7'}), 2,27 (ddd, 1H, ²J_{4'-4} = 14,9 Hz, ³J_{4'-5'} = 9,3 Hz, ³J_{4'-5} = 5,6 Hz, H_{4'}).

RMN ¹³C (100MHz, CDCl₃) (δ ppm): 171,1 (C₉), 170,9 (C₈), 134,2 (C₁₃), 117,6 (C₆), 70,1 (C₃) 65,2 (C₅), 54,9 (C₁₂), 52,4 (C₁₀), 51,9 (C₁₁), 39,5 (C₇), 38,2 (C₄).

- **Acide 2-((3R,5S)-5-tert-butoxy-3-(méthoxycarbonyl)-2-((S)-1-phényléthyl) isoxazolidin-3-yl) acétique 32**

Selon le mode opératoire générale d'hydrolyse de **13** et **17**, le LiOH (23 mg, 0,96 mmol) dans H₂O (2,3 mL) est ajoutée à l'isoxazolidine **24** (244 mg, 0,64 mmol) dans THF (4,5 mL) et pour conduire à l'acide **32** (Poudre jaune, 178 mg, 0,48 mmol, 77 %).



IR (NaCl) ν = 2974, 1728, 1092cm⁻¹

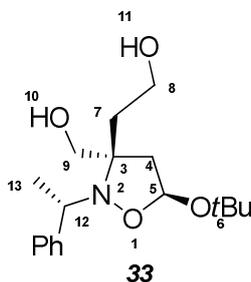
RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) (δ ppm): 9,99 (pic large, 1H, H₁₁), 7,35-7,19 (m, 5H, H-Ar), 5,39 (dd, 1H, ³J₅₋₄ = 6,6 Hz, ³J_{5-4'} = 3,0 Hz, H₅), 3,98 (q, 1H, ³J₁₂₋₁₃ = 6,7 Hz, H₁₂), 3,59 (s, 3H, H₁₀), 3,14 (m, 2H, H₄, H₇), 2,94 (d, 1H, ²J_{7'-7} = 17,0 Hz, H_{7'}), 2,22 (dd, 1H, ²J_{4'-4} = 13,7 Hz, ³J_{4'-5} = 3,0 Hz, H_{4'}), 1,50 (d, 3H, ²J₁₃₋₁₂ = 6,6 Hz, H₁₃), 1,08 (s, 9H, Me₃Bu).

RMN ^{13}C (100MHz, CDCl_3): 174,1 (C_8), 170,7 (C_9), 142,9 ($\text{C}_{\text{arom. qua.}}$), 128,2, 127,5, 127,3, ($\text{C-H}_{\text{arom.}}$), 95,8 (C_5), 75,0 ($\text{C}_{\text{qua. tBu}}$), 69,8 (C_3), 62,6 (C_{12}), 52,4 (C_{10}), 44,0 (C_4), 39,4 (C_7), 28,5 ($\text{C}_{\text{Me-tBu}}$), 22,4 (C_{13}).

HRMS (ESI) calculé pour $\text{C}_{19}\text{H}_{27}\text{NNaO}_6$ [$\text{M}+\text{Na}$]: 388,1731, trouvé : 388,1721.

- **2-((3*S*,5*S*)-5-*tert*-butoxy-3-(hydroxyméthyl)-2-((*S*)-1-phényléthyl)isoxazolidin-3-yl)éthanol 33**

Dans un ballon de 10 mL muni d'un barreau aimanté est placé l'isoxazolidine **33** (112 mg, 0,3 mmol) dissout dans le THF anhydre (6 mL). Sous argon et à -7°C , on ajoute le NEt_3 (0,12 mL) puis on ajoute goutte à goutte le chloroformiate d'éthyle (0,06 mL). Le mélange réactionnel est agité à -7°C pendant 10 min puis 30 min à température ambiante. Ce dernier est filtré par pompe à eau. Le filtrat est additionné par NaBH_4 (45 mg, 1,18 mmol). Le MeOH est ajouté goutte à goutte (0,46 mL) à température ambiante pendant 15 min. L'agitation est maintenue pendant 1 h à même température. Le mélange réactionnel est neutralisé par HCl (1M). La phase aqueuse est lavée par CH_2Cl_2 (3x10 mL). Les phases organiques sont séchées par MgSO_4 et évaporées sous pression réduite. Le résidu est purifié par chromatographie sur gel de silice. Le gradient de 10-30% d'acétate d'éthyle dans le cyclohexane ne permet pas d'éluer le produit attendu. L'utilisation du MeOH comme éluant donne le diol **33** (Huile jaune, 76 mg, 0,23 mmol, 73%).



IR (NaCl) $\nu = 3386, 2973, 1453, 1193, 1087 \text{ cm}^{-1}$

RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) (δ ppm): 7,39-7,21 (m, 5H, H-Ar), 5,37 (dd, 1H, $^3\text{J}_{5-4} = 6,6 \text{ Hz}$, $^3\text{J}_{5-4'} = 3,2 \text{ Hz}$, H_5), 4,28 (q, 1H, $^3\text{J}_{12-13} = 6,5 \text{ Hz}$, H_{12}), 3,58 (s, 2H, H_7), 3,37 (d, 1H, $^2\text{J}_{9-9'} = 11,2 \text{ Hz}$, H_9), 3,23 (d, 1H, $^2\text{J}_{9-9'} = 11,2 \text{ Hz}$, $\text{H}_{9'}$), 2,52 (dd, 1H, $^2\text{J}_{4-4'} = 13,6 \text{ Hz}$, $^3\text{J}_{4-5} = 6,7 \text{ Hz}$, H_4), 2,20 (dd, 1H, $^2\text{J}_{4'-4} = 13,6 \text{ Hz}$, $^3\text{J}_{4'-5} = 3,3 \text{ Hz}$, $\text{H}_{4'}$), 1,90 (m, 1H, H_8), 1,59 (m, 1H, $\text{H}_{8'}$), 1,53 (d, 3H, $^3\text{J}_{13-12} = 6,5 \text{ Hz}$, H_{13}), 1,22 (s, 9H, Me*t*Bu).

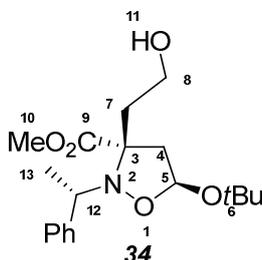
RMN ^{13}C (100 MHz, CDCl_3): 128,5, 127,2, ($\text{C-H}_{\text{arom.}}$), 97,0 (C_5), 75,0 ($\text{C}_{\text{qua. tBu}}$), 65,3 (C_9), 61,2 (C_{12}), 59,4 (C_7), 43,8 (C_4), 35,2 (C_8), 28,6 ($\text{C}_{\text{Me-tBu}}$), 24,1 (C_{13}).

HRMS (ESI) calculé pour $\text{C}_{18}\text{H}_{30}\text{NO}_7$ [$\text{M}+\text{H}$] $^+$: 324,2169, trouvé : 324,2168.

- **5-*Tert*-butoxy-3-(2-hydroxyéthyl)-2-((*S*)-1-phényléthyl)isoxazolidine-3-carboxylate de (3*S*,5*S*)-méthyle 34**

Même mode opératoire de préparer le diol **33**, au départ de l'isoxazolidine (+) **33** (159 mg, 0,43 mmol) dissout dans le THF anhydre (9 mL), NEt_3 (0,25 mL, 2,4 mmol), le

chloroformiate d'éthyle (0,14 mL, 1,2 mmol), NaBH₄ (45 mg, 1,2 mmol) et MeOH (0,9 mL). La purification par chromatographie colonne de gel de silice (8 :2 Cyclohexane : Acétate d'éthyle) donne le monoacide (+) **34** (Huile incolore, 85 mg, 0,24 mmol, 60 %) avec R_f = 0,39 (CCM : 5 :5 Cyclohexane : Acétate d'éthyle).



RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) (δ ppm): 7,37-7,17 (m, 5H, H-Ar), 5,37 (dd, 1H, ³J₅₋₄ = 6,4 Hz, ³J_{5-4'} = 2,2 Hz, H₅), 4,11 (m, 1H, H₁₂), 3,87 (m, 2H, H₇), 3,66 (s, 3H, H₁₀), 2,96 (dd, 1H, ²J_{4-4'} = 13,4 Hz, ³J₄₋₅ = 6,4 Hz, H₄), 2,39 (dd, 1H, ²J_{4'-4} = 13,4 Hz, ³J_{4'-5} = 2,3 Hz, H_{4'}), 2,21 (m, 1H, H₈), 2,04 (m, 1H, H_{8'}), 1,45 (d, 3H, ³J₁₃₋₁₂ = 6,7 Hz, H₁₃), 1,07 (s, 9H, Me_tBu).

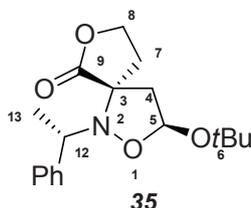
RMN ¹³C (100MHz, CDCl₃) (δ ppm): 173,3 (C₉), 144,2 (C_{arom. qua.}), 128,0, 127,4, 129,5 (C-H_{arom.}), 95,4 (C₅), 75,0 (C_{qua. tBu}), 71,2 (C₃), 62,5 (C₁₂), 59,4 (C₇), 52,1 (C₁₀), 46,7 (C₄), 36,2 (C₈), 28,5 (C_{Me-tBu}), 22,2 (C₁₃).

HRMS (ESI) calculé pour C₁₉H₂₉NNaO₅ [M+Na]: 374,1938 trouvé : 374,1961.

[α]_D²⁰ = + 116,9 (c 0,85, CHCl₃).

• Lactone **35**

Une solution contient le sodium (27 mg, 1,2 mmol) dans le méthanol distillé est ajouté goutte à goutte et sous argon à un monoacide **35** (87 mg, 0,24 mmol). Le mélange réactionnel est agité pendant 3 h à température ambiante puis neutralisé par HCl (1M). Avant extraire la phase aqueuse (4x10 mL), on ajoute le NaCl (6 mL). Les phases organiques sont séchées par MgSO₄ et évaporées sous pression réduite. Le résidu obtenu est purifié par chromatographie colonne de gel de silice (9 :1 Cyclohexane : Acétate d'éthyle) donne la lactone **35** (Huile jaune, 85 mg, 0,26 mmol, 60 %) avec R_f = 0,47 (CCM : 5 :5 Cyclohexane : Acétate d'éthyle).



IR (NaCl) ν = 2974, 1784, 1197, 1082 cm⁻¹

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) (δ ppm): 7,41-7,38 (m, 2H, H-Ar), 7,32-7,21 (m, 3H, H-Ar), 5,55 (dd, 1H, ³J₅₋₄ = 6,2 Hz, ³J_{5-4'} = 2,3 Hz, H₅), 4,26 (q, 1H, ³J₁₂₋₁₃ = 6,4 Hz, H₁₂), 4,0 (ddd, 1H, ²J_{8-8'} = 8,9 Hz, ³J₈₋₇ = 8 Hz, ³J_{8-7'} = 5,7 Hz, H₈), 3,81 (m, 1H, H₈), 2,76 (dd, 1H, ²J_{4-4'} = 12,9

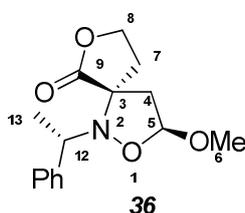
Hz, $^3J_{4-5} = 6,2$ Hz, H_4), 2,55 (ddd, 1H, $^2J_{7-7'} = 13,5$ Hz, $^3J_{7-8} = 7,7$ Hz, $^3J_{7-8'} = 5,7$ Hz, H_7), 2,30 (m, 2H, $H_{4'}$, H_7), 1,50 (d, 3H, $^3J_{13-12} = 6,4$ Hz, H_{13}), 1,21 (s, 9H, Me*t*Bu).

RMN ^{13}C (100 MHz, $CDCl_3$) (δ ppm): 176,0 (C_9), 143,2 ($C_{arom. qua.}$), 128,4, 127,6, 127,5 ($C_{H_{arom.}}$), 97,3 (C_5), 75,0 ($C_{qua. tBu}$), 68,7 (C_3), 65,3 (C_7), 63,8 (C_{12}), 46,6 (C_4), 30,9 (C_8), 28,7 (C_{Me-tBu}), 24,1 (C_{13}).

HRMS (ESI) calculé pour $C_{18}H_{26}NO_4$ $[M+H]^+$: 320,1856 trouvé : 320,1853.

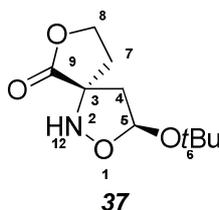
$[\alpha]_D^{20} = -93$ (c 0,27, $CHCl_3$).

Parallèlement à ce produit le spectre RMN 1H brut de la lactone montre l'apparition d'un d'autre lactone **36** qui est caractérisé par un méthyle (H_6) existe sous forme d'un singulet déblindé vers 3,27 ppm.



• Lactone 37

Selon le mode opératoire général de débenzylation appliqué pour l'adduit **12**, la débenzylation a été appliquée à l'adduit **35** (27 mg, 0,084 mmol). Le résidu est purifié par chromatographie sur gel de silice (8 :2 Cyclohexane : Acétate d'éthyle (V/V)) pour conduire au composé **37** (Huile, 4 mg, 0,01 mmol, 24%) avec $R_f = 0,07$ (CCM : 7 :3 Cyclohexane : Acétate d'éthyle (V/V))



Signaux RMN 1H remarquables de l'isoxazolidine 37

RMN 1H (200 MHz, $CDCl_3$) (δ ppm): 5,91 (pic large, 1H, H_{12}), 5,77 (dd, 1H, $J = 5,8$ Hz, 1,2 Hz, H_5), 4,40 (ddd, 2H, $J = 16,7$ Hz, 13,9 Hz, 8,2 Hz, H_8), 1,32 (s, 9H, Me*t*Bu).

CHAPITRE IV

1. CYCLOADDITIONS DIPOLAIRES 1,3 ENTRE LES CETONITRONES ET LES ENALS

1.1. Protocole général de préparation des isoxazolidines racémiques par cycloaddition dipolaire 1,3 en activation thermique (A):

Dans un tube de 5 mL sous argon, on introduit la nitrone **7d-7l** (1 éq) et l'aldéhyde. Le mélange réactionnel est maintenu sous agitation magnétique à 90°C par activation micro-onde pendant (3-10h). Le résidu obtenu est purifié par chromatographie sur gel de silice pour conduire aux isoxazolidines racémiques (**39d-39j**), (**44c-44f**) et **48**.

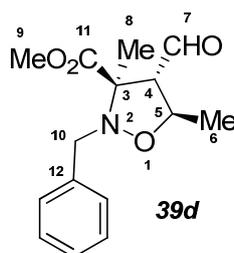
1.2. Protocole général de préparation des isoxazolidines énantioenrichies par cycloaddition dipolaire 1,3 en conditions organocatalysées (B):

Dans un tube de 10 mL muni d'un barreau aimanté et sous argon, un mélange de nitrone **7d-7j** (0,25 mmol) et de catalyseur (**26a-26b**) (0,025 mmol) est dissous dans 1 mL de nitrométhane. Le mélange est refroidi à (-10, -15 ou -20°C) puis agité pendant 10 min. Un ajout d'aldéhyde (1 mmol) est alors effectué dans le milieu réactionnel. Cet ajout d'aldéhyde (0,75 mmol) est répété chaque jour pendant 5-7 jours. Le résidu obtenu est filtré sur silice en rinçant par de l'acétate d'éthyle puis le filtrat est concentré sous pression réduite. Le résidu obtenu est purifié par chromatographie sur gel de silice pour conduire aux isoxazolidines énantioenrichies (**39d-39j**) et (**44c-44f**).

- (**3R,4S,5R**)-2-Benzyl-4-formyl-3,5-diméthylisoxazolidine-3-carboxylate de méthyle **39d**

Selon le protocole général (A), au départ de la nitrone **7d** (104 mg, 0,5 mmol) et de crotonaldéhyde (0,24 mL, 3 mmol). La purification du résidu par chromatographie sur gel de silice (9 :1 Cyclohexane : Acétate d'éthyle (V/V)) conduit à l'adduit **39d** (117 mg, 0,422 mmol, 84%), *dr* : *exo* : *endo* : 94 :6, R_f : 0,5 (CCM : 7 :3 cyclohexane : acétate d'éthyle).

Selon le protocole général (B), au départ de la nitrone **7d** (54 mg, 0,25 mmol), de crotonaldéhyde (0,08 ml, 4 mmol), et du catalyseur **26b** (6 mg, 0,025 mmol). La purification du résidu par chromatographie sur colonne de gel de silice (9 :1 Cyclohexane : Acétate d'éthyle (V/V)) conduit à l'adduit **39d** (Huile incolore, 38 mg, 0,13 mmol, 58%), *dr* : *exo* : *endo* : 99 :1, *ee* : 93%, R_f : 0,33 (CCM : 8 :2 Cyclohexane : Acétate d'éthyle).



IR (NaCl) $\nu = 3031, 2981, 2952, 1773, 1728, 1605, 1237, 1145, 1062 \text{ cm}^{-1}$.

RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 9,82 (d, 1H, $^3J_{7-4} = 2,8 \text{ Hz}$, H₇), 7,23 - 7,38 (m, 5H, H_{arom}), 4,50 (m, 1H, H₅), 3,96 (d, 1H, $^2J_{10-10'} = 14,5 \text{ Hz}$, H₁₀), 3,84 (d, 1H, $^2J_{10'-10} = 14,5 \text{ Hz}$, H_{10'}), 3,82 (s, 3H, H₉), 3,49 (dd, 1H, $^3J_{4-7} = 2,8 \text{ Hz}$, $^3J_{4-5} = 6,4 \text{ Hz}$, H₄), 1,48 (s, 3H, H₈), 1,33 (d, 3H, $^3J_{6-5} = 6,2 \text{ Hz}$, H₆).

RMN ^{13}C (100 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 199,9 (C₇), 171,8 (C₁₁), 137,5 (C₁₂), 128,3 128,2, 127,2 (CH_{arom}), 72,2 (C₅), 72,1 (C₃), 66,3 (C₄), 55 (C₁₀), 52,6 (C₉), 18,5 (C₆), 16,6 (C₈).

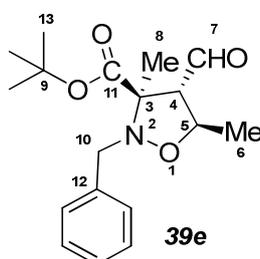
HRMS (Cl+ NH_3CH_4) m/z : calculé pour $\text{C}_{15}\text{H}_{20}\text{NO}_4$ $[\text{M}+\text{H}]^+$: 278,1392, trouvé 278,1380.

$[\alpha]_D^{20}$: - 75,7 (c 0,43, CH_2Cl_2).

- **(3R,4S,5R)-2-Benzyl-4-formyl-3,5-diméthylisoxazolidine-3-carboxylate de tert-butyle 39e**

Selon le protocole général (A), au départ de la nitrone **7e** (125 mg, 0,5mmol), et de crotonaldéhyde (0,25 mL, 3 mmol). La purification du résidu par chromatographie sur gel de silice (19 :1 Cyclohexane : Acétate d'éthyle (V/V)) conduit à l'adduit **39e** (109 mg, 0,341 mmol, 68%), *dr* : *exo* : *endo* : 89 :11, R_f : 0,52 (CCM : 8 :2 Cyclohexane : Acétate d'éthyle).

Selon le protocole général (B), au départ de la nitrone **7e** (63 mg, 0,25 mmol), de crotonaldéhyde (0,08 ml, 4 mmol), et du catalyseur **26b** (6,1 mg, 0,025 mmol). La purification du résidu par chromatographie sur gel de silice (19 :1 Cyclohexane : Acétate d'éthyle (V/V)) conduit à l'adduit **39e** (Huile incolore, 48 mg, 0,15 mmol, 60%), *dr* : *exo* : *endo* : 96 :4, *ee* : 96%, R_f : 0,52 (CCM : 8 :2 Cyclohexane : Acétate d'éthyle).



IR (NaCl) $\nu = 3064, 2978, 2933, 1723, 1606, 1251, 1145, 1065 \text{ cm}^{-1}$

RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 9,81 (d, 1H, $^3J_{7-4} = 2,9 \text{ Hz}$, H₇), 7,22-7,39 (m, 5H, H_{arom}), 4,46 (m, 1H, H₅), 3,96 (s, 2H, H₁₀), 3,43 (dd, 1H, $^3J_{4-7} = 2,9 \text{ Hz}$, $^3J_{4-5} = 6,4 \text{ Hz}$, H₄), 1,54 (s, 9H, H₁₃), 1,43 (s, 3H, H₈), 1,32 (d, 3H, $^3J_{6-5} = 6,2 \text{ Hz}$, H₆).

RMN ^{13}C (100 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 200,2 (C_7), 170,4 (C_{11}), 138,1 (C_{12}), 128,3 128,2, 127,1 (CH_{arom}), 82,8 (C_9), 72,3 (C_3), 72,0 (C_5), 66,6 (C_4), 55 (C_{10}), 28,1 (C_{13}), 18,8 (C_6), 16,5 (C_8).

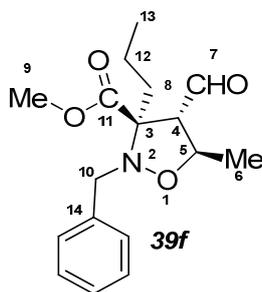
HRMS ($\text{Cl}+\text{NH}_3\text{CH}_4$) m/z : calculé pour $\text{C}_{18}\text{H}_{26}\text{NO}_4$ $[\text{M}+\text{H}]^+$: 320,1862, trouvé 320,1860.

$[\alpha]_{\text{D}}^{22}$: - 56,4 (c 0,34, CH_2Cl_2).

- **(3R,4S,5R)-2-Benzyl-4-formyl-5-méthyl-3-propylisoxazolidine-3-carboxylate de méthyle 39f**

Selon le protocole général (A), au départ de la nitrone **7f** (117,5 mg, 0,5 mmol), et de crotonaldéhyde (0,24 mL, 3 mmol). La purification du résidu par chromatographie sur gel de silice (19 : 1 Cyclohexane : Acétate d'éthyle (V/V)) conduit à l'adduit **39f** (107,7 mg, 0,35 mmol, 71%), *dr* : *exo* : *endo* : 80 : 20, R_f : 0,58 (CCM : 8 : 2 Cyclohexane : Acétate d'éthyle).

Selon le protocole général (B), au départ de la nitrone **7f** (59 mg, 0,25 mmol), de crotonaldéhyde (0,08 mL, 4 mmol), et du catalyseur **26b** (6 mg, 0,025 mmol). La purification du résidu par chromatographie sur gel de silice (19 : 1 Cyclohexane : Acétate d'éthyle (V/V)) conduit à l'adduit **39f** (huile jaune, 25 mg, 0,08 mmol, 33%), *dr* : *exo* : *endo* : 86 : 14, *ee* : 90%, R_f : 0,58 (CCM : 8 : 2 Cyclohexane : Acétate d'éthyle).



IR (NaCl) ν = 3030, 2961, 2874, 1725, 1605, 1217, 1144 cm^{-1} .

RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 9,86 (d, 1H, $^3J_{7-4} = 4,1$ Hz, H_7), 7,23-7,38 (m, 5H, H_{arom}), 4,40 (m, 1H, H_5), 4,07 (d, 1H, $^2J_{10-10'} = 14,7$ Hz, H_{10}), 3,83 (s, 3H, H_9), 3,78 (d, 1H, $^2J_{10'-10} = 14,7$ Hz, $\text{H}_{10'}$), 3,57 (dd, 1H, $^3J_{4-7} = 4,3$ Hz, $^3J_{4-5} = 5,2$ Hz, H_4), 1,95 (ddd, 1H, $^3J_{8-12} = 4,9$ Hz, $^3J_{8-12'} = 12,2$ Hz, $^2J_{8-8'} = 13,7$ Hz, H_8), 1,73 (ddd, 1H, $^3J_{8'-12} = 4,4$ Hz, $^3J_{8'-12'} = 12,2$ Hz, $^2J_{8'-8} = 13,7$ Hz, $\text{H}_{8'}$), 1,31 (d, 3H, $^3J_{6-5} = 6,2$ Hz, H_6), 1,30 (m, 2H, H_{12}), 0,91 (t, 3H, $^3J_{13-12} = 7,3$ Hz, H_{13}).

RMN ^{13}C (100 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 200,3 (C_7), 171,4 (C_{11}), 137,9 (C_{14}), 128,3, 128,2, 127,2 (CH_{arom}), 72,6 (C_5), 67,6 (C_3), 64,3 (C_4), 54,9 (C_{10}), 52,4 (C_9), 32,4 (C_8), 18,1 (C_{12}), 17,8 (C_6), 14,4 (C_{13}).

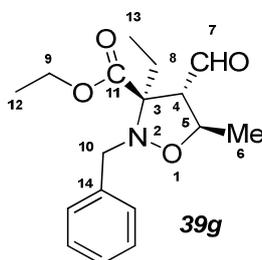
HRMS (ESI) m/z : calculé pour $\text{C}_{17}\text{H}_{23}\text{KNO}_4$ $[\text{M}+\text{K}]$: 344,1259, trouvé 344,1236

$[\alpha]_{\text{D}}^{20}$ = - 62,86 (c 0,43, CHCl_3).

- **(3R, 4S,5R)-2-Benzyl-3-éthyl-4-formyl-5-méthylisoxazolidine-3-carboxylate d'éthyle 39g**

Selon le protocole général (A), au départ de la nitrone **7g** (117,5 mg, 0,5 mmol), de crotonaldéhyde (0,24 mL, 3 mmol). La purification du résidu par chromatographie sur gel de silice (19 :1 Cyclohexane : Acétate d'éthyle (V/V)) conduit à l'adduit **39g** (123 mg, 0,40 mmol, 81%), *dr* : *exo* : *endo* : 78 :22, R_f : 0,54 (CCM : 8 :2 Cyclohexane : Acétate d'éthyle).

Selon le protocole général (B), au départ de la nitrone **7g** (63 mg, 0,25 mmol), decrotonaldéhyde (0,08 mL, 4 mmol), et du catalyseur **26b** (6,1 mg, 0,025 mmol). La purification du résidu par chromatographie sur gel de silice (19 :1 Cyclohexane : Acétate d'éthyle (V/V)) conduit à l'adduit **39g** (huile incolore, 41mg, 0,13 mmol, 56%), *dr* : *exo* : *endo* : 90 :10, *ee* : 92%, R_f : 0,54 (CCM : 8 :2 Cyclohexane : Acétate d'éthyle).



IR (NaCl) ν = 3030, 2978, 1724, 1218, 1144, 1024 cm^{-1} .

RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 9,86 (d, 1H, $^3J_{7-4} = 4,3$ Hz, H₇), 7,24-7,38 (m, 5H, H_{arom}), 4,37 (m, 1H, H₅), 4,29 (m, 2H, H₉), 4,10 (d, 1H, $^2J_{10-10'} = 14,8$ Hz, H₁₀), 3,81 (d, 1H, $^2J_{10'-10} = 14,8$ Hz, H_{10'}), 3,57 (dd, 1H, $^3J_{4-7} = 4,4$ Hz, $^3J_{4-5} = 5,3$ Hz, H₄), 2,04 (m, 1H, H₈), 1,81 (dq, 1H; $^3J_{8-13} = 7,4$ Hz, $^2J_{8-8'} = 14,7$ Hz, H₈), 1,37 (t, 3H, $^3J_{12-9} = 7,1$ Hz, H₁₂), 1,33 (d, 3H, $^3J_{6-5} = 6,2$ Hz, H₆), 0,94 (t, 3H, $^3J_{13-8} = 7,4$ Hz, H₁₃).

RMN ^{13}C (100 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 200,4 (C₇), 170,5 (C₁₁), 138,0 (C₁₄), 128,3, 128,2, 127,1 (CH_{arom}), 76,7 (C₃), 72,5 (C₅), 64,1 (C₄), 61,6 (C₉), 55,0 (C₁₀), 23,2 (C₈), 17,8 (C₆), 14,4 (C₁₂), 8,9 (C₁₃).

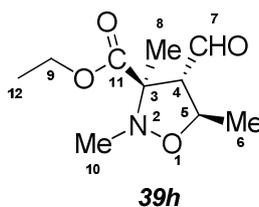
HRMS (CI+ NH_3CH_4) m/z : calculé pour $\text{C}_{17}\text{H}_{24}\text{NO}_4$ $[\text{M}+\text{H}]^+$: 306,1705, trouvé 306,1704.

$[\alpha]_D^{22} = -84,4$ (c 0,615, CH_2Cl_2).

- **(3R,4S,5R)-4-Formyl-2,3,5-triméthylisoxazolidine-3-carboxylate d'éthyle 39h**

Selon le protocole général (A), au départ de la nitrone **7h** (73 mg, 0,5 mmol), et de crotonaldéhyde (0,24 mL, 3 mmol). La purification du résidu par chromatographie sur gel de silice (6 :1 Cyclohexane : Acétate d'éthyle (V/V)) conduit à l'adduit **39h** (78 mg, 0,36 mmol, 73%), *dr* : *exo* : *endo* : 92 :8, R_f : 0,23 (CCM : 8 :2 Cyclohexane : Acétate d'éthyle).

Selon le protocole général (B), au départ de la nitrone **7h** (38 mg, 0,25mmol), decrotonaldéhyde (0,08 mL, 4 mmol), et du catalyseur **26b** (6 mg, 0,025 mmol). La purification du résidu par chromatographie sur gel de silice (6 :1 Cyclohexane : Acétate d'éthyle (V/V)) conduit à l'adduit **39h** (Huile incolore, 29 mg, 0,13 mmol, 57%), *dr* : *exo* : *endo* : 99 :1, *ee* : 92%, R_f : 0,21 (CCM : 8 :2 Cyclohexane : Acétate d'éthyle).



IR (NaCl) $\nu = 2981, 1736, 1152, 1030 \text{ cm}^{-1}$.

RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 9,81 (d, 1H, $^3J_{7-4} = 2,4 \text{ Hz}$, H₇), 4,58 (m, 1H, H₅), 4,27 (m, 2H, H₉), 3,53 (m, 1H, H₄), 2,64 (s, 3H, H₁₀), 1,40 (s, 3H, H₈), 1,32 (m, 6H, H₁₂, H₆).

RMN ^{13}C (100 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 199,8 (C₇), 171,3 (C₁₁), 72,9 (C₃), 72,3 (C₅), 66,1 (C₄), 61,9 (C₉), 38,6 (C₁₀), 18,7 (C₆), 16,2 (C₈), 14,2 (C₁₂).

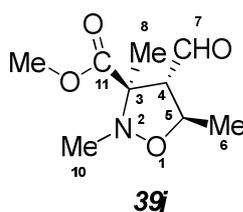
HRMS (Cl+ NH_3) m/z : calculé pour $\text{C}_{10}\text{H}_{18}\text{NO}_4$ [$\text{M}+\text{H}$]⁺: 216,1236, trouvé 216,1236

$[\alpha]_{\text{D}}^{22} = -65.35$ (c 0,635, CH_2Cl_2).

- **(3R,4S,5R)-4-formyl-2,3,5-trimethylisoxazolidine-3-carboxylate de méthyle 39j**

Selon le protocole général (A), le résidu obtenu au départ de la nitrone **7j** (65,5 mg, 0,5 mmol) et de crotonaldéhyde (0,24 mL, 3 mmol) est purifié par chromatographie sur gel de silice (19 :1 Cyclohexane : Acétate d'éthyle (V/V)) et conduit à l'adduit **39j** (56 mg, 0,28 mmol, 56%), *dr : exo : endo : épim* : 84 :12 :4, R_f : 0,32 (CCM : 8 :2 Cyclohexane : Acétate d'éthyle).

Selon le protocole général (B), le mélange de la nitrone **7j** (45 mg, 0,34 mmol), de crotonaldéhyde (0,1 mL, 4 mmol), et du catalyseur **D26b** (9 mg, 0,03 mmol) à -17°C pendant 6 jours conduit à l'adduit **39j** (Huile marron, conversion > 98%), *dr : exo : endo : épim* : 98 :1,5 :0,5 ; *ee* : 92%.



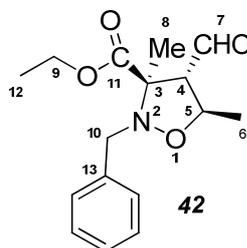
RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) (δ ppm): 9,82 (d, 1H, $^3J_{4-7} = 2,3 \text{ Hz}$, H₇), 4,60 (dq, 1H, $^3J_{4-5} = 6,1 \text{ Hz}$, $^3J_{5-6} = 6,1 \text{ Hz}$, H₅), 3,81 (s, 3H, MeO₁₁), 3,54 (dd, 1H, $^3J_{4-7} = 2,3 \text{ Hz}$, $^3J_{4-5} = 5,0 \text{ Hz}$, H₄), 2,63 (s, 3H, H₁₀), 1,41 (s, 3H, H₈), 1,35 (d, 3H, $^3J_{6-5} = 6,1 \text{ Hz}$, H₆).

RMN ^{13}C (100 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 199,8 (C₇), 172,0 (C₁₁), 73,2 (C₃), 72,4 (C₅), 66,0 (C₄), 52,8 (MeO₁₁), 38,6 (C₁₀), 18,7 (C₆), 16,3 (C₈, C₁₂).

- **(3R,4S,5R)-2-Benzyl-4-formyl-3,5-diméthylisoxazolidine-3-carboxylate d'éthyle 42**

Selon le protocole général (B), au départ de la nitrone **7g** (55,3 mg, 0,25 mmol), de crotonaldéhyde (0,08 mL, 1 mmol), et du catalyseur **26b** (6,5 mg, 0,025 mmol). La purification du résidu par chromatographie sur gel de silice (9 :1 Cyclohexane : Acétate

d'éthyle (V/V)) conduit à l'adduit **42** (huile incolore, 56,4 mg, 75%), *dr* : *exo* : *endo* : 96 : 4, *ee* : 95%.



IR (NaCl) ν = 2981, 1724, 1642, 1497, 1455, 1380, 1228, 1146 cm^{-1} .

RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) (δ ppm): 9,82 (d, 1H, $^3J_{7-4} = 2,9$ Hz, H₇), 7,37 (dd, 2H, J = 7,3 Hz, 1,6 Hz, H_{arom.}), 7,32 (td, 2H, J = 7,1 Hz, 1,6 Hz, H_{arom.}), 7,25 (tt, 1H, J = 6,5 Hz, 1,6 Hz, H₁₃), 4,49 (p, 1H, $^2J_{5-4} = 6,2$ Hz, H₅), 4,29 (dq, 1H, J = 10,8 Hz, 7,1 Hz, H₉), 4,27 (dq, 1H, J = 10,8 Hz, 7,1 Hz, H₉), 3,97 (d, 1H, $^2J_{10-10'} = 14,9$ Hz, H₁₀), 3,87 (d, 1H, $^2J_{10'-10} = 14,9$ Hz, H_{10'}), 3,48 (dd, 1H, $^3J_{4-7} = 2,9$ Hz, $^3J_{4-5} = 6,4$ Hz, H₄), 1,47 (s, 3H, H₈), 1,35 (t, 3H, $^3J_{12-9} = 7,1$ Hz, H₁₂), 1,33 (d, 3H, $^3J_{6-5} = 6,2$ Hz, H₆).

RMN ^{13}C (100 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 200,0 (C₇), 171,2 (C₁₁), 137,8 (C₁₄), 128,3 128,2 127,2 (CH_{arom.}), 72,2 (C₅), 72,0 (C₃), 66,4 (C₄), 61,8 (C₉), 55,0 (C₁₀), 18,6 (C₆), 16,5 (C₈), 14,3 (C₁₂), 10,1 (C₁₃).

HRMS (DCI+ NH_3CH_4) *m/z* : calculé pour $\text{C}_{16}\text{H}_{22}\text{NO}_4$ $[\text{M}+\text{H}]^+$: 292,1549, trouvé 292,1549.

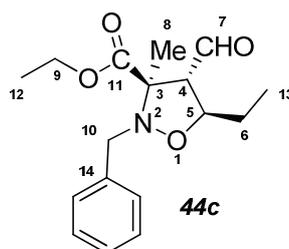
$[\alpha]_{\text{D}}^{20} = -82,8$ (c 0,57, CH_2Cl_2).

- **(3*R*,4*S*,5*R*)-2-Benzyl-5-éthyl-4-formyl-3-méthylisoxazolidine-3-carboxylate d'éthyle **44c****

Selon le protocole général (A), au départ de la nitrone **7i** (111 mg, 0,5 mmol), et de l'énal **41c** (0,29 mL, 3 mmol). La purification du résidu par chromatographie sur gel de silice (19 : 1 Cyclohexane : Acétate d'éthyle (V/V)) conduit à l'adduit **44c** (128 mg, 0,41 mmol, 84%), *dr* : *exo* : *endo* : 91 : 9, R_f : 0,59 (CCM : 8 : 2 Cyclohexane : Acétate d'éthyle).

Selon le protocole général (B), au départ de la nitrone **7i** (56 mg, 0,25 mmol), de l'énal **44c** (0,097 mL, 4mmol), et du catalyseur **26b** (6 mg, 0,025 mmol). La purification du résidu par chromatographie sur gel de silice (19 : 1 Cyclohexane : Acétate d'éthyle (V/V)) conduit à l'adduit **44c** (Huile marron, 23 mg, 0,07 mmol, 31%), *dr* : *exo* : *endo* : 96 : 4 *ee* : 56%, R_f : 0,52 (CCM : 8 : 2 Cyclohexane : Acétate d'éthyle).

Avec le catalyseur **26a** conduit à **44c** (14 mg, 0,04 mmol, 18%), *dr* : *exo* : *endo* : 85 : 15.



IR (NaCl) $\nu = 3031, 2925, 1727, 1241, 1140, 1029 \text{ cm}^{-1}$.

RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) (δ ppm): 9,83 (d, 1H, $^3J_{4-7} = 2,9 \text{ Hz}$, H₇), 7,25-7,38 (m, 5H, H_{arom}), 4,27 (m, 3H, H₉, H₅), 3,94 (s, 2H, H₁₀), 3,54 (dd, 1H, $^3J_{4-7} = 2,9 \text{ Hz}$, $^3J_{4-5} = 6,2 \text{ Hz}$, H₄), 1,76 (m, 1H, H₆), 1,62 (m, 1H, H₆), 1,46 (s, 3H, H₈), 1,34 (t, 3H, $^3J_{12-9} = 7,1 \text{ Hz}$, H₁₂), 0,88 (t, 3H, $^3J_{13-6} = 7,5 \text{ Hz}$, H₁₃).

RMN ^{13}C (100 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 200,0 (C₇), 171,3 (C₁₁), 137,8 (C₁₄), 128,3 128,2 127,1 (CH_{arom}), 77,3 (C₅), 71,9 (C₃), 65,0 (C₄), 61,8 (C₉), 55,0 (C₁₀), 26,5 (C₆), 16,1 (C₈), 14,2 (C₁₂), 10,1 (C₁₃).

HRMS(ESI) m/z : calculé pour $\text{C}_{17}\text{H}_{23}\text{NaNO}_4$ [M+Na]: 328,1519, trouvé 328,1520.

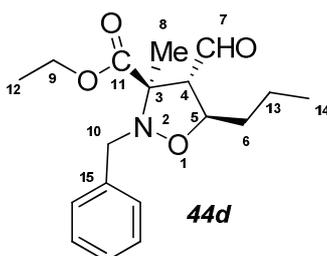
$[\alpha]_{\text{D}}^{20} = -0,92$ (c 0,152, CHCl_3).

- **(3R,4S,5R)-2-Benzyl-4-formyl-3-méthyl-5-propylisoxazolidine-3-carboxylate d'éthyle 44d**

Selon le protocole général (A), au départ de la nitrone **7i** (111 mg, 0,5 mmol), de l'énal **41d** (0,11mL, 3 mmol). La purification du résidu par chromatographie sur gel de silice (19 :1 Cyclohexane : Acétate d'éthyle (V/V)) conduit à l'adduit **44d** (124 mg, 0,38 mmol, 78%), *dr* : *exo* : *endo* : 98 :2, R_f : 0,67 (CCM : 8 :2 cyclohexane : acétate d'éthyle).

Selon le protocole général (B), au départ de la nitrone **7i** (58 mg, 0,25 mmol), de l'énal **41d** (0,011mL, 4 mmol), et du catalyseur **26b** (6 mg, 0,025 mmol). La purification du résidu par chromatographie sur gel de silice (19 :1 Cyclohexane : Acétate d'éthyle (V/V)) conduit à l'adduit **44d** (Huile jaune, 27 mg, 0,08 mmol, 34%), *dr* : *exo* : *endo* : 95 :5, *ee* : 54%, R_f : 0,65 (CCM : 8 :2 Cyclohexane : Acétate d'éthyle).

Avec le catalyseur **26a** conduit à **44d** (49 mg, 0,15 mmol, 62 %), *dr* : *exo* : *endo* : 94 :6, *ee* : 88%.



IR (NaCl) $\nu = 3031, 2958, 2932, 1726, 1231, 1141, 1020 \text{ cm}^{-1}$.

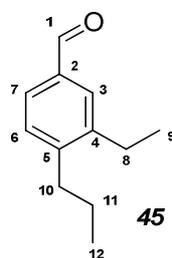
RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) (δ ppm): 9,82 (d, 1H, $^3J_{7-4} = 2,9$ Hz, H_7), 7,23-7,38 (m, 5H, H_{arom}), 4,37 (m, 1H, H_5), 4,27 (m, 2H, H_9), 3,95 (d, 1H, $^2J_{10-10'} = 14,5$ Hz, H_{10}), 3,90 (d, 1H, $^2J_{10'-10} = 14,7$ Hz, H_{10}), 3,53 (dd, 1H, $^3J_{4-7} = 2,9$ Hz, $^3J_{4-5} = 6,2$ Hz, H_4), 1,71 (m, 1H, H_6), 1,56 (tdd, 1H, $^3J_{6'-5} = 4,0$ Hz, $^3J_{6'-13} = 10,1$ Hz, $^2J_{6'-6} = 12,7$ Hz, H_6), 1,46 (s, 3H, H_8), 1,34 (t, 3H, $^3J_{12-9} = 7,1$ Hz, H_{12}), 1,27 (m, 2H, H_{13}), 0,88 (t, 3H, $^3J_{14-13} = 7,3$ Hz, H_{14}).

RMN ^{13}C (100 MHz, CDCl_3) (δ ppm) : 200,1 (C_7), 171,3 (C_{11}), 137,8 (C_{15}), 128,3 128,2, 127,1 (CH_{arom}), 75,9 (C_5), 71,9 (C_3), 65,3 (C_4), 61,8 (C_9), 55,0 (C_{10}), 35,5 (C_6), 19,2 (C_{13}), 16,2 (C_8), 14,2 (C_{12}), 13,9 (C_{14}).

HRMS (ESI) m/z : calculé pour $\text{C}_{18}\text{H}_{25}\text{NaNO}_4$ [$\text{M}+\text{Na}$]: 342,1676, trouvé 342,1682.

$[\alpha]_{\text{D}}^{20}$: - 4,711 (c 0,104, CHCl_3).

Parallèlement à ce produit, il y a formation d'un sous-produit **45** (Huile, 28 mg, 58%).



RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) (δ ppm): 9,95 (s, 1H, H_1), 7,69 (s, 1H, H_3), 7,64 (d, 1H, $J = 7,8$ Hz, H_6 ou H_7), 7,30 (d, 1H, $J = 7,8$ Hz, H_7 ou H_6), 2,72 (q, 2H, $J = 7,5$ Hz, H_8), 2,67 (m, 2H, H_{10}), 1,64 (m, 2H, H_{11}), 1,27 (t, 3H, $J = 7,5$ Hz, H_9), 1,00 (t, 3H, $J = 7,3$ Hz, H_{12}).

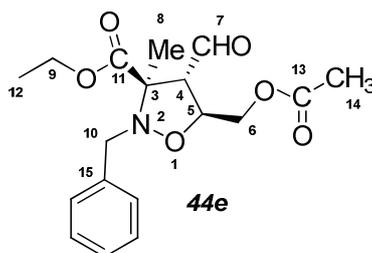
RMN ^{13}C (100 MHz, CDCl_3) (δ ppm) : 192,4 (C_1), 147,9 (C_5), 142,8 (C_4), 134,6 (C_2), 129,8 & 129,5 (C_6 & C_7), 127,5 (C_3), 35,0 (C_{10}), 25,3 (C_8), 23,9 (C_{11}), 15,0 (C_9), 14,1 (C_{12}).

- **(3R,4R,5S)-5-Acétoxy-2-benzyl-4-formyl-3-méthylisoxazolidine-3-carboxylate d'éthyle 44e**

Selon le protocole général (A), au départ de la nitrone **7i** (111 mg, 0,5 mmol), et de l'énal **41e** (192 mg, 1,5 mmol). La purification du résidu par chromatographie sur gel de silice (9 :1 Cyclohexane : Acétate d'éthyle (V/V)) conduit à l'adduit **44e** (143 mg, 0,40 mmol, 82%), *dr* : *exo* : *endo* : 92 :8, R_f : 0,12 (CCM : 8 :2 Cyclohexane : Acétate d'éthyle).

Selon le protocole général (B), au départ de la nitrone **7i** (56 mg, 0,25 mmol), de l'énal **42e** (128 mg, 4 mmol), et du catalyseur **26b** (6 mg, 0,025 mmol). La purification du résidu par chromatographie sur gel de silice (19 :1 Cyclohexane : Acétate d'éthyle (V/V)) conduit à l'adduit **44e** (huile jaune, 16 mg, 0,04 mmol, 18%), *dr* : *exo* : *endo* : 92 :8, *ee* : 76%, R_f : 0,15 (CCM : 8 :2 Cyclohexane : Acétate d'éthyle)

Avec le catalyseur **26a**, **44e** est obtenu (53 mg, 0,15 mmol, 61%), *dr* : *exo* : *endo* : 85 :15, *ee* : 82%.



IR (NaCl) $\nu = 2983, 1735, 1238, 1136, 1043 \text{ cm}^{-1}$.

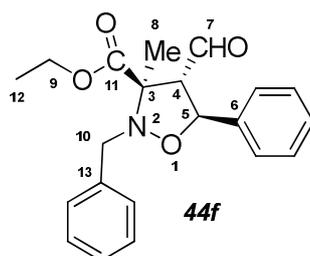
RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) (δ ppm): 9,83 (d, 1H, $^3J_{7-4} = 1,8 \text{ Hz}$, H₇), 7,23 - 7,36 (m, 5H, H_{arom}), 4,64 (dd, 1H, $^3J_{5-4} = 6,2 \text{ Hz}$, $^3J_{5-6} = 11,5 \text{ Hz}$, H₅), 4,27 (m, 3H, H₆, H₉), 4,12 (m, 1H, H₆), 4,03 (d, 1H, $^2J_{10-10'} = 14,5 \text{ Hz}$, H₁₀), 3,92 (d, 1H, $^2J_{10'-10} = 14,5 \text{ Hz}$, H_{10'}), 3,70 (dd, 1H, $^3J_{4-7} = 1,5 \text{ Hz}$, $^3J_{4-5} = 6,2 \text{ Hz}$, H₄), 2,01 (s, 3H, H₁₄), 1,47 (s, 3H, H₈), 1,34 (t, 3H, $^3J_{12-9} = 7,1 \text{ Hz}$, H₁₂).

RMN ^{13}C (100 MHz, CDCl_3) (δ ppm) : 198,1 (C₇), 170,9 (C₁₃), 170,6 (C₁₁), 137,4 (C₁₅), 128,3, 128,2, 127,2 (CH_{arom}), 73,0 (C₅), 71,3 (C₃), 64,2 (C₆), 62,8 (C₄), 62,1 (C₉), 54,9 (C₁₀), 20,7 (C₁₄), 15,4 (C₈), 14,2 (C₁₂).

HRMS (CI) m/z : calculé pour $\text{C}_{18}\text{H}_{24}\text{NO}_6$ $[\text{M}+\text{H}]^+$: 350,1604, trouvé 350,1619.

- **(3R,4S,5S)-2-Benzyl-4-formyl-3-méthyle-5-phénylisoxazolidine-3-carboxylate d'éthyle 44f**

Selon le protocole général (A), au départ de la nitrone **7i** (111 mg, 0,5mmol), et de l'énal **41f** (0,35 mL, 3 mmol). La purification du résidu par chromatographie sur gel de silice (9 : 1 Cyclohexane : Acétate d'éthyle (V/V)) conduit à l'adduit **44f** (Huile jaune, 45 mg, 0,12 mmol, 26%), dr : *exo* : *endo* : 80 : 20, R_f : 0,61 (CCM : 8 : 2 Cyclohexane : Acétate d'éthyle).



IR (NaCl) $\nu = 3031, 2982, 2935, 1725, 1604, 1243, 1126, 1027 \text{ cm}^{-1}$.

RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 9,92 (d, 1H, $^3J_{7-4} = 1,4 \text{ Hz}$, H₇), 7,20-7,45 (m, 10H, H_{arom}), 5,44 (d, 1H, $^3J_{5-4} = 7,1 \text{ Hz}$, H₅), 4,28 (q, 2H, $^3J_{9-12} = 7,1 \text{ Hz}$, H₉), 4,11 (d, 1H, $^2J_{10-10'} = 14,3 \text{ Hz}$, H₁₀), 4,00 (d, 1H, $^2J_{10'-10} = 14,3 \text{ Hz}$, H_{10'}), 3,94 (dd, 1H, $^3J_{4-7} = 1,4 \text{ Hz}$, $^3J_{4-5} = 7,1 \text{ Hz}$, H₄), 1,54 (s, 3H, H₈), 1,32 (t, 3H, $^3J_{12-9} = 7,1 \text{ Hz}$, H₁₂).

RMN ^{13}C (100 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 198,9 (C₇), 171,3 (C₁₁), 137,6 & 137,5, (C₁₃ & C₆), 128,5, 128,4, 128,2, 127,8, 127,2, 126,3 (CH_{arom}), 76,9 (C₅), 71,8 (C₃), 68,3 (C₄), 61,9 (C₉), 55,2 (C₁₀), 16,1 (C₈), 14,2 (C₁₂).

HRMS (ESI) m/z : calculé pour $\text{C}_{21}\text{H}_{24}\text{NO}_4$ $[\text{M}+\text{H}]^+$: 354,1700, trouvé 354,1715.

2. DETERMINATION DES EXCES ENANTIOMERIQUES

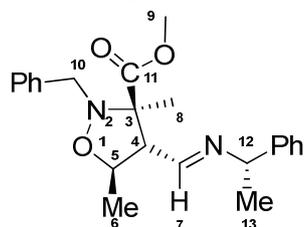
Protocole général pour déterminer les excès énantiomériques

Deux protocoles ont été utilisés pour déterminer les excès énantiomériques, soit on transforme l'aldéhyde en imine par addition d'un réactif présentant un centre stéréogène connu comme la (S)-méthylbenzylamine, soit on transforme l'aldéhyde en alcool par réduction avec NaBH₄ pour doser l'excès énantiomérique par HPLC chirale.

Ière protocole : Transformation de l'aldéhyde en imine

Dans un tube RMN muni d'une agitation magnétique et en présence de tamis moléculaire, on dissout 1 éq d'aldéhyde et 1 éq de (S) méthyle benzylamine dans le benzène C₆D₆, le mélange est agité pendant 24h à température ambiante, les excès énantiomériques sont déterminés par RMN ¹H selon le rapport entre les deux diastéréoisomères obtenus dans chaque cas.

- **(3R,4R,5R) 2-Benzyl-3,5-diméthyl-4-((E)-(S)-phényléthylimino) méthyl isoxazolidine-3-carboxylate de méthyle 40d**



40d

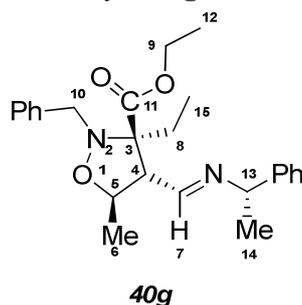
Selon le 1er protocole, l'aldéhyde **39d** donne l'imine **40d** (huile incolore).

RMN ¹H (400 MHz, C₆D₆) (δ ppm) : 7,53 (d, 1H, ³J₇₋₄ = 5,9 Hz, H₇), 7,06 - 7,26 (m, 10H, H_{arom}), 4,29 (m, 1H, H₅), 4,11 (q, 1H, ³J₁₂₋₁₃ = 6,6 Hz, H₁₂), 3,99 (d, 1H, ²J_{10-10'} = 14,4 Hz, H₁₀), 3,95 (d, 1H, ³J_{10'-10} = 14,4 Hz, H_{10'}), 3,66 (dd, 1H, ³J₄₋₇ = 5,9 Hz, ³J₄₋₅ = 6,7 Hz, H₄), 3,30 (s, 3H, H₉), 1,39 (d, 3H, ³J₁₃₋₁₂ = 6,6 Hz, H₁₃), 1,27 (s, 3H, H₈) 1,23 (d, 3H, ³J₆₋₅ = 6,1 Hz, H₆).

HRMS (CI+NH₃) *m/z* : calculé pour C₂₃H₂₉N₂O₃ [M+H]⁺: 381,2178, trouvé 381,2180.

L'excès énantiomérique est déterminé selon RMN ¹H en se basant sur l'intégration de H₅ (H₅ majeur 4,29 ppm et H₅ mineur 4,38 ppm) et donne un excès énantiomérique 94% avec *dr* : 97 : 3.

- **(3R,4R,5R) 2-Benzyl-3-éthyl-5-méthyl-4-((E)-((S)-phényléthylimino)méthyl) isoxazolidine-3-carboxylate d'éthyle 40g**



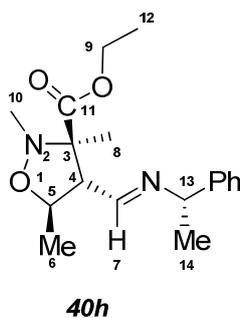
L'aldéhyde **39g** donne l'imine **40g** (huile incolore) selon le 1er protocole, mais la réaction se déroule dans le chloroforme stabilisé sur feuille d'argent.

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) (δ ppm) : 7,87 (d, 1H, ³J₇₋₄ = 7,6 Hz, H₇), 7,21 - 7,37 (m, 10H, H-arom), 4,39 (q, 1H, ³J₁₃₋₁₄ = 6,6 Hz, H₁₃), 4,28 (m, 2H, H₉, H₅), 4,08 (m, 2H, H₁₀, H₉), 3,76 (d, 1H, ²J_{10-10'} = 15,0 Hz, H₁₀), 3,65 (dd, 1H, ³J₄₋₇ = 7,6 Hz, ³J₄₋₅ = 5,5 Hz, H₄), 1,94 (m, 1H, H₈), 1,65 (m, 1H, H₈), 1,51 (d, 3H, ³J₁₄₋₁₃ = 6,6 Hz, H₁₄), 1,35 (t, 3H, ³J₁₅₋₈ = 7,1 Hz, H₁₅), 1,29 (d, 3H, ³J₆₋₅ = 6,2 Hz, H₆), 0,93 (t, 3H, ³J₁₂₋₉ = 7,4 Hz, H₁₂).

HRMS (ESI) *m/z* : calculé pour C₂₅H₃₃N₂O₃ [M+H]⁺ : 409,2486, trouvé 409,2469.

L'excès énantiomérique est déterminé par RMN ¹H en se basant sur le proton H₁₂ (H₁₂ produit majoritaire : 0,93 ppm et H₁₂ produit minoritaire : 0,63 ppm). L'excès énantiomérique déterminé est de 92 % avec un *dr* : 96 : 4.

- **(3R,4R,5R)-2,3,5-Triméthyl-4-((E)-((S)phényléthylimino)méthyl) isoxazolidine-3-carboxylate d'éthyle 40h**



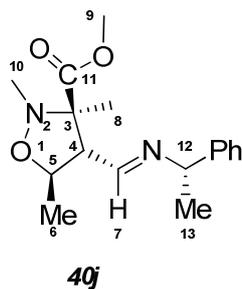
L'aldéhyde **39h** donne l'imine **40h** (huile incolore) selon le 1er protocole.

RMN ¹H (400 MHz, C₆D₆) (δ ppm) : 7,08 - 7,58 (m, 6H, H_{arom}, H₇), 4,44 (m, 1H, H₅), 4,12 (m, 1H, H₁₃), 3,92 (m, 2H, H₉), 3,69 (m, 1H, H₄), 2,64 (s, 3H, H₁₀), 1,37 (m, 6H, H₈, H₁₄), 1,23 (d, 3H, H₆), 0,91 (t, 3H, H₁₂).

HRMS (ESI) *m/z* : calculé pour C₁₈H₂₆N₂NaO₃ [M+Na]: 341,1836, trouvé 341,1847.

L'excès énantiomérique est déterminé par RMN ¹H en se basant sur le proton H₅ (H₅ produit majoritaire : 4,44 ppm et H₅ pour le produit minoritaire : 4,53 ppm). L'excès énantiomérique déterminé est de 92 % avec un *dr* de : 96 : 4.

- **3R,4R,5R)-2,3,5-Triméthyl-4-((E)-((S)phenyléthylimino)méthyl) isoxazolidine – 3 - carboxylate de méthyle 40j**



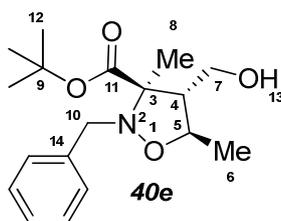
L'aldéhyde **39j** donne l'imine **40j** (huile incolore) selon le 1er protocole.

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) (δ ppm) : 7,76 (d, 1H, ³J₄₋₇=6,1 Hz, H₇), 7,2 -7,4 (m, 5H, H_{arom}), 4,37 (q, 1H, ³J₁₂₋₁₃ = 6,7 Hz, H₁₂), 4,32 (m, 1H, H₅), 3,76 (s, 3H, H₉), 3,46 (dd, 1H, ³J₄₋₇=6,4 Hz, ³J₄₋₅ = 6,4 Hz, H₄), 2,62 (s, 3H, H₁₀), 1,49 (d, 3H, ³J₁₃₋₁₂ = 6,7 Hz, H₁₃), 1,34 (d, 3H, ³J₅₋₆ = 5,8 Hz, H₆), 1,27 (s, 3H, H₈).

2^{ème} protocole : Réduction de l'aldéhyde en alcool

Dans une ampoule de 10 mL, 25 mg (0,078 mmol) de **39e** (*dr* : *exo* : *endo* : 98 : 2) est dissous dans THF anhydre (1 mL). À 0°C on ajoute NaBH₄ (5,9 mg, 0,156 mmol). Le mélange réactionnel est agité sous argon pendant 1 h à 0°C puis neutralisé par 2 mL de HCl (2M) et resté sous agitation pendant 5 min. L'extraction se fait par CH₂Cl₂ (3x5mL). Les phases organiques sont séparées et séchées par MgSO₄ puis concentrées sous pression réduite. Le résidu est purifié par chromatographie sur colonne de gel de silice (8 : 2 Cyclohexane : Acétate d'éthyle (V/V)) pour conduire à l'alcool **40e** (Poudre blanche, 20 mg, 0,06 mmol, 87%) avec R_f : 0,5 (CCM : 6 : 4 Cyclohexane : Acétate d'éthyle).

- **(3R,4R,5R) 2-Benzyl-4-(hydroxyméthyl)-3,5-diméthylisoxazolidine-3-carboxylate de tert-butyl 40e**



IR (NaCl) ν = 3443, 2975, 2929, 1719, 1138 cm⁻¹

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) (δ ppm) : 7,21 -7,38 (m, 5H, H-arom), 4,05 (d, 1H, ²J_{10'-10} = 14,7 Hz, H₁₀), 3,92 (d, 1H, ²J_{10'-10} = 14,7 Hz, H₁₀), 3,82 (m, 2H, H₇, H₅), 3,69 (m, 1H, H₇), 2,79 (dt, 1H, J = 6,3 Hz, 7,2 Hz, H₄), 2,45 (pic large, 1H, H₁₃), 1,52 (s, 9H, H₁₂), 1,40 (s, 3H, H₈), 1,33 (d, 3H, ³J₆₋₅ = 6,1 Hz, H₆).

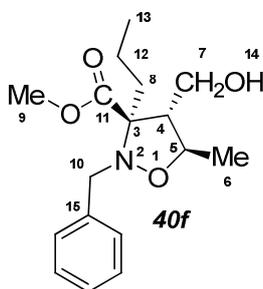
RMN ¹³C (100 MHz, CDCl₃) (δ ppm) : 172,4 (C₁₁), 138,7 (C₁₄), 128,2, 128,1, 126,9 (CH_{arom}), 82,4 (C₉), 75,6 (C₅), 71,9 (C₃), 61,6 (C₇), 56,8 (C₄), 55,1 (C₁₀), 28,1 (C₁₂), 19,8 (C₆), 14,6 (C₈)

HRMS (ESI) *m/z* : calculé pour C₁₈H₂₈NNaO₄ [M+H⁺] : 344,1832, trouvé 344,1847.

L'énantiosélectivité est déterminée par HPLC en utilisant une colonne de type CHIRALPACK As-H, avec un éluant de composition isoctane/*i*-PrOH = 98 :2, un débit de 1 mL/min et une détection à 254 nm par un détecteur à barrette de diodes. Les temps de rétention sont respectivement 13,4 min pour l'adduit minoritaire et 20,9 min pour l'adduit majoritaire obtenu avec 96% d'excès énantiomérique et *dr* : 98 :2.

- **(3*R*,4*R*,5*R*)-2-Benzyl-4-(hydroxyméthyl)-5-méthyl-3-propylisoxazolidine-3-carboxylate de méthyle 40f**

Selon le 2^{ème} protocole, au départ de 8 mg de **39f** (*dr* : *exo* : *endo* : 100 :0). Le résidu est purifié par chromatographie sur colonne de gel de silice (9 :1 Cyclohexane : Acétate d'éthyle (V/V)) pour conduire à l'alcool **40f** (Poudre blanche, 6 mg, 0,01 mmol, 74%) avec *R_f* : 0,27 (CCM : 7 :3 Cyclohexane : Acétate d'éthyle).



IR (NaCl) ν = 3447, 2962, 2876, 1732, 1214, 1082 cm^{-1} .

RMN ¹H (400 MHz, CDCl_3) (δ ppm) : 7,23-7,34 (m, 5H, H-arom), 4,15 (m, 2H, H₁₀, H₅), 3,86 (m, 2H, H₇, H₁₀), 3,80 (s, 4H, H₉, H₇), 2,94 (dd, 1H, *J* = 4,7 Hz, 9,9 Hz, H₄), 2,66 (pic large, 1H, H₁₄), 1,83 (m, 1H, H₈), 1,71 (m, 1H, H_{8'}), 1,35 (m, 2H, H₁₂), 1,32 (d, 3H, ³*J*₆₋₅ = 6,3 Hz, H₆), 0,97 (t, 3H, ³*J*₁₃₋₁₂ = 7,3 Hz, H₁₃).

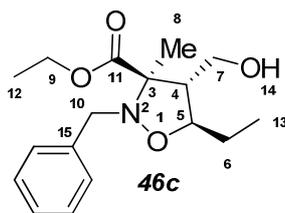
RMN ¹³C (100 MHz, CDCl_3) (δ ppm) : 172,5 (C₁₁), 138,5 (C₁₅), 128,3, 128,1, 127,0 (CH_{arom}), 76,1 (C₅), 76,0 (C₃), 62,1 (C₇), 55,0 (C₁₀), 53,3 (C₄), 51,8 (C₉), 32,2 (C₈), 18,8 (C₆), 18,7 (C₁₂), 14,6 (C₁₃).

HRMS(ESI) *m/z* : calculé pour C₁₇H₂₅NNaO₄ [*M*+Na]: 330,1676, trouvé 330,1684.

L'énantiosélectivité est déterminée par analyse HPLC en utilisant une colonne de type CHIRALCEL OD, avec un éluant de composition isoctane/*i*-PrOH = 98 :2, un débit de 1 mL/min et avec une détection à 254 nm à l'aide d'un détecteur à barrettes de diodes. Les temps de rétention sont respectivement de 15,9 min pour l'adduit majoritaire et 18,6 min pour l'adduit minoritaire et l'excès énantiomérique déterminé est de 90% avec un *dr* de 95 :5.

- **(3*R*,4*R*,5*R*) 2-Benzyl-5-éthyl-4-(hydroxyméthyl)-3-méthylisoxazolidine-3-carboxylate d'éthyle 46c**

Selon le 2^{ème} protocole, au départ de 8 mg de **44c** (*dr* : *exo* : *endo* : 95 :5). Le résidu est purifié par chromatographie sur gel de silice (8 :2 Cyclohexane : Acétate d'éthyle (V/V)) pour conduire à l'alcool **46c** (huile incolore, 5 mg, 0,01 mmol, 63%) avec *R_f* : 0,22 (CCM : 7 :3 Cyclohexane : Acétate d'éthyle).



IR (NaCl) $\nu = 3433, 2926, 1726, 1260, 1023 \text{ cm}^{-1}$.

RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) (δ ppm) : 7,21 - 7,38 (m, 5H, H_{arom}), 4,23 (m, 2H, H_9), 4,03 (d, 1H, $^2\text{J}_{10-10'} = 14,6 \text{ Hz}$, H_{10}), 3,92 (d, 1H, $^2\text{J}_{10'-10} = 14,6 \text{ Hz}$, $\text{H}_{10'}$), 3,77 (m, 2H, H_7), 3,62 (dd, 1H, $^3\text{J}_{5-4} = 6,0 \text{ Hz}$, $^3\text{J}_{5-6} = 13,1 \text{ Hz}$, H_5), 2,89 (ddd, 1H, $^3\text{J}_{4-7} = 7,6 \text{ Hz}$, $^3\text{J}_{4-5} = 6,2 \text{ Hz}$, $^3\text{J}_{4-7'} = 5,3 \text{ Hz}$, H_4), 2,34 (pic large, 1H, H_{14}), 1,73 (m, 1H, H_6), 1,62 (m, 1H, $\text{H}_{6'}$), 1,47 (s, 3H, H_8), 1,31 (t, 3H, $^3\text{J}_{12-9} = 7,1 \text{ Hz}$, H_{12}), 0,91 (t, 3H, $^3\text{J}_{13-6} = 7,5 \text{ Hz}$, H_{13}).

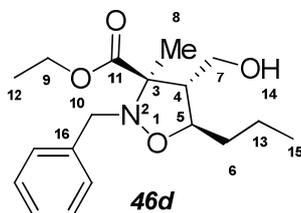
RMN ^{13}C (100 MHz, CDCl_3) (δ ppm) : 173,2 (C_{11}), 138,5 (C_{15}), 128,3, 128,2, 126,9 (CH_{arom}), 80,5 (C_5), 71,5 (C_3), 61,8 (C_7), 61,5 (C_9), 55,5 (C_4), 55,1 (C_{10}), 27,5 (C_6), 14,2 (C_{12}), 14,1 (C_8), 10,5 (C_{13}).

HRMS (ESI) m/z : calculé pour $\text{C}_{17}\text{H}_{26}\text{NO}_4$ $[\text{M}+\text{H}]^+$: 308,1856, trouvé 308,1864.

L'énantiosélectivité est déterminée par analyse HPLC en utilisant une colonne de type CHIRALPACK As-H, avec un éluant de composition isoctane/*i*-PrOH = 98 :2, un débit de 1mL/min et avec une détection à 211 nm par un détecteur à barrette de diodes. Les temps de rétention sont respectivement de 22,2 min pour l'adduit minoritaire et 27,4 min pour l'adduit majoritaire obtenu avec 56 % d'excès énantiomérique et un *dr* de 78 :22.

- (3*R*,4*R*,5*R*) 2-Benzyl-4-(hydroxyméthyl)-3-méthyl-5-propylisoxazolidine-3-carboxylate d'éthyle **46d**

Selon le 2^{ème} protocole, au départ de 30 mg de **44d** (*dr* : *exo* : *endo* : 97 :3). Le résidu est purifié par chromatographie sur gel de silice (8 :2 Cyclohexane : Acétate d'éthyle (V/V)) pour conduire à l'alcool **46d** (huile jaune, 23 mg, 0,07 mmol, 77%) avec R_f : 0,27 (CCM : 7 :3 Cyclohexane : Acétate d'éthyle).



IR (NaCl) $\nu = 3448, 2957, 2931, 1726, 1143, 1024 \text{ cm}^{-1}$

RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) (δ ppm) : 7,21 - 7,37 (m, 5H, H_{arom}), 4,22 (m, 2H, H_9), 4,01 (d, 1H, $^2\text{J}_{10-10'} = 14,7 \text{ Hz}$, H_{10}), 3,92 (d, 1H, $^2\text{J}_{10'-10} = 14,6 \text{ Hz}$, $\text{H}_{10'}$), 3,72 (m, 3H, H_5 , H_7), 2,87 (ddd, 1H, $^3\text{J} = 5,4 \text{ Hz}$, $6,3 \text{ Hz}$, $7,5 \text{ Hz}$, H_4), 2,39 (pic large, 1H, H_{14}), 1,72 (m, 1H, H_6), 1,55 (m, 1H, $\text{H}_{6'}$), 1,45 (s, 3H, H_8), 1,34 (m, 2H, H_{13}), 1,31 (t, 3H, $^3\text{J}_{12-9} = 7,1 \text{ Hz}$, H_{12}), 0,88 (t, 3H, $^3\text{J}_{15-13} = 7,3 \text{ Hz}$; H_{15}).

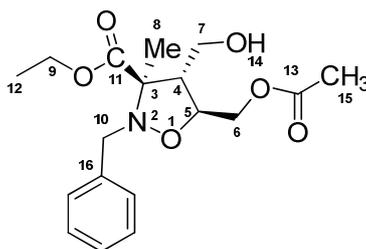
RMN ^{13}C (100 MHz, CDCl_3) (δ ppm) : 173,2 (C_{11}), 138,4 (C_{16}), 128,3, 128,1, 126,9 (CH_{arom}), 79,1 (C_5), 71,4 (C_3), 61,7 (C_7), 61,5 (C_9), 55,8 (C_4), 55,1 (C_{10}), 36,7 (C_6), 19,5 (C_{13}), 14,2 (C_{12}), 14,1 ($\text{C}_{15}\&\text{C}_8$)

HRMS (ESI) m/z : calculé pour $\text{C}_{18}\text{H}_{28}\text{NO}_4$ $[\text{M}+\text{H}]^+$: 322,2013, trouvé 322,2018.

L'énantiosélectivité est déterminée par analyse HPLC en utilisant une colonne de type CHIRALPACK As-H, et une composition d'éluant isoctane/*i*-PrOH = 98 :2, un débit de 1mL/min et avec une détection à 211 nm à l'aide d'un détecteur à barrette de diodes. Les temps de rétention sont respectivement de 18,8 min pour l'adduit minoritaire et 21,5 min pour l'adduit majoritaire.

- **(3R,4R,5S)-5-Acétoxy-2-benzyl-4-(hydroxyméthyl)-3-méthylisoxazolidine-3-carboxylate d'éthyle 46e**

Selon le 2^{ème} protocole, au départ de 18 mg de **44e** (*dr :exo : endo : 85 :15*). Le résidu est purifié par chromatographie sur gel de silice (7 :3 Cyclohexane : Acétate d'éthyle (V/V)) pour conduire à l'alcool **46e** (huile incolore, 13 mg, 0,03 mmol, 73%), R_f : 0,25 (CCM : 5 :5 Cyclohexane : Acétate d'éthyle).



IR (NaCl) ν = 3520, 2935, 1734, 1239, 1039 cm^{-1} .

RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) (δ ppm) : 7,22 - 7,37 (m, 5H, H_{arom}), 4,23 (m, 4H, H_9 , H_6), 4,02 (d, 1H, $^2\text{J}_{10-10'} = 14,6$ Hz, H_{10}), 3,96 (m, 1H, H_5), 3,92 (d, 1H, $^2\text{J}_{10'-10} = 14,6$ Hz, $\text{H}_{10'}$), 3,86 (m, 1H, H_7), 3,75 (m, 1H, H_7), 2,94 (m, 1H, H_4), 2,28 (pic large, 1H, H_{14}), 2,03 (s, 3H, H_{15}), 1,42 (s, 3H, H_8), 1,31 (t, 3H, $^3\text{J}_{12-9} = 7,1$ Hz, H_{12}).

RMN ^{13}C (100 MHz, CDCl_3) (δ ppm) : 171,3 (C_{11}), 171,1 (C_{13}), 137,9 (C_{16}), 128,2, 128,1, 127,0 (CH_{arom}), 77,6 (C_5), 70,9 (C_3), 65,7 (C_6), 61,7 (C_7), 61,5 (C_9), 54,9 (C_{10}), 53,4 (C_4), 20,8 (C_{15}), 14,1 (C_{12}), 13,4 (C_8).

HRMS (ESI) m/z : calculé pour $\text{C}_{18}\text{H}_{25}\text{NNaO}_6$ $[\text{M}+\text{Na}]$: 374,1574, trouvé 374,1580.

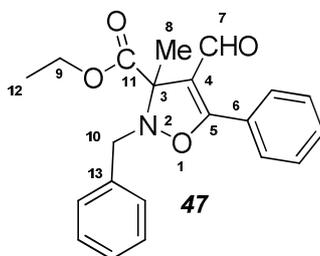
L'énantiosélectivité est déterminée par analyse HPLC en utilisant une colonne de type Lux-5 μ -Cellulose II, avec un éluant de composition isoctane/*i*-PrOH = 90 :10, un débit de 1mL/min et une détection à 211 nm à l'aide d'un détecteur à barrette de diodes. Les temps de rétention sont respectivement de 24 min pour l'adduit minoritaire et 30 min pour l'adduit majoritaire.

3. PROTOCOLE GENERAL DE PREPARATION DES ISOXAZOLINES RACEMIQUES PAR CYCLOADDITION 1,3 DIPOLAIRE EN ACTIVATION THERMIQUE

Un mélange de nitrone **7i** et d'aldéhyde (**46a-46b**) (1,5-3,6 éq.) est maintenu sous agitation à 90°C par activation micro-onde pendant une heure. Le résidu obtenu est purifié par chromatographie sur gel de silice pour conduire aux isoxazolines attendues.

- *Rac-2-Benzyl-4-formyl-3-méthyl-5-phenyl-2,3-dihydroisoxazole-3-carboxylate d'éthyle 47a*

Selon le protocole général, au départ de la nitrone **7i** (38 mg, 0,17 mmol) et de l'ynal **46a** (102 mg, 3,6 mmol). La purification du résidu obtenu par chromatographie sur gel de silice (96 :4 Cyclohexane : Acétate d'éthyle (V/V)) conduit à l'adduit **47a** (huile jaune, 51 mg, 0,14 mmol, 86%) avec R_f : 0,26 (CCM : 8 :2 Cyclohexane : Acétate d'éthyle).



IR (NaCl) ν = 2983, 2936, 1733, 1650, 1241, 1128 cm^{-1} .

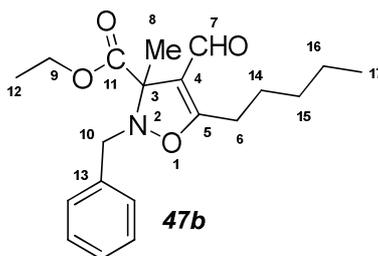
RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) (δ ppm) : 9,66 (s, 1H, H₇), 7,31 – 7,59 (m, 10H, H_{arom}), 4,23 (m, 4H, H₉, H₁₀), 1,81 (s, 3H, H₈), 1,28 (t, 3H, $^3J_{12-9} = 7,1$ Hz H₁₂).

RMN ^{13}C (100 MHz, CDCl_3) (δ ppm) : 184,8 (C₇), 169,8 (C₅), 169,0 (C₁₁), 136,1 & 132,1 (C₁₃ & C₆), 129,0, 128,9, 128,8, 128,5, 127,8 (CH_{arom}), 118,4 (C₄), 75,3 (C₃), 61,0 (C₉), 56,9 (C₁₀), 19,3 (C₈), 14,2 (C₁₂).

HRMS(Cl) m/z : calculé pour C₂₁H₂₂NO₄ [M+H]⁺: 352,1549, trouvé 352,1567.

- *Rac-2-Benzyl-4-formyl-3-méthyl-5-pentyl-2,3-dihydroisoxazole-3-carboxylate d'éthyle 47b*

Selon le protocole général, au départ de la nitrone **7i** (110,5 mg, 0,5 mmol) et de l'aldéhyde **46b** (0,21 mL, 1,5 mmol). La purification du résidu obtenu par chromatographie sur gel de silice (19 :1 Cyclohexane : Acétate d'éthyle (V/V)) conduit à l'adduit **47b** (huile jaune, 138 mg, 0,40 mmol, 80%) avec R_f : 0,32 (CCM : 8 :2 Cyclohexane : Acétate d'éthyle).



IR (NaCl) $\nu = 2957, 2933, 1733, 1653, 1252, 1124 \text{ cm}^{-1}$.

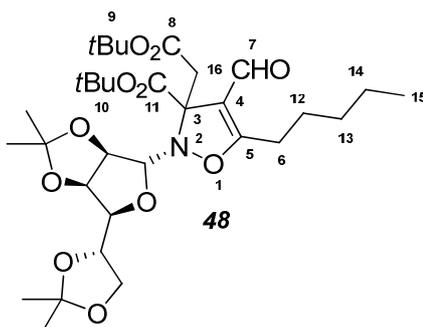
RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) (δ ppm) : 9,61 (s, 1H, H₇), 7,27-7,37 (m, 10H, H-arom), 4,21 (q, 2H, $^3J_{9-12} = 7,1 \text{ Hz}$, H₉), 4,10 (s, 2H, H₁₀), 2,52 (m, 2H, H₆), 1,70 (s, 3H, H₈), 1,62 (m, 2H, H₁₄), 1,33 (m, 4H, H₁₅, H₁₆), 1,26 (t, 3H, $^3J_{12-9} = 7,1 \text{ Hz}$, H₁₂), 0,89 (t, 3H, $^3J_{18-17} = 7,0 \text{ Hz}$, H₁₇).

RMN ^{13}C (100 MHz, CDCl_3) (δ ppm) : 182,9 (C₇), 173,6 (C₅), 169,2 (C₁₁), 136,2 (C₁₃), 129,1, 127,9, 127,4 (C-H_{arom}), 118,2 (C₄), 74,1 (C₃), 61,6 (C₉), 57,1 (C₁₀), 30,1 (C₁₅), 26,9 (C₁₄), 25,1 (C₆), 22,2 (C₁₆), 19,7 (C₈), 14,1 (C₁₂), 13,9 (C₁₇)

HRMS (CI) m/z : calculé pour $\text{C}_{20}\text{H}_{28}\text{NO}_4$ $[\text{M}+\text{H}]^+$: 346,2018, trouvé 346,2022

- *3-(2-tert-butoxy-2-oxoéthyl)-2-((3aR,4R,6S,6aR)-6-((S)-2,2-diméthyl-1,3-dioxolan-4-yl)-2,2-diméthyltétrahydrofuro[3,4-d][1,3]dioxol-4-yl)-4-formyl-5-pentyl-2,3-dihydroisoxazole-3-carboxylate de tert-butyle 48*

Selon le protocole général, au départ de la nitrone **71** (121 mg, 0,24 mmol) et de l'aldéhyde **46b** (0,07 mL, 2 mmol). La purification du résidu obtenu par chromatographie sur gel de silice (8:2 Cyclohexane : Diéthyle éther (V/V)) conduit à l'adduit **48** (huile jaune, 82 mg, 0,13 mmol, 60%) avec R_f : 0,24 (CCM : 7 :3 Cyclohexane : Diéthyle éther).



IR (NaCl) $\nu = 2978, 2933, 1726, 1650, 1153, 1066 \text{ cm}^{-1}$

Signaux RMN ^1H et ^{13}C caractéristiques de l'adduit majoritaire

RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) (δ ppm): 9,58 (s, 1H, H₇), 5,10 (s, 1H, H_{1'}), 4,91 (m, 1H, H_{2'}), 4,85 (dd, 1H, $J = 6, \text{ Hz}$, 3,3 Hz, H_{3'}), 4,32 (m, 2H, H_{4'}, H_{5'}), 4,02 (m, 2H, H_{6'}), 3,14 (d, $^2J_{8-8'} = 14,6 \text{ Hz}$, H₈), 2,80 (d, $^2J_{8'-8} = 14,6 \text{ Hz}$, H_{8'}), 2,58 (m, 2H, H₆), 1,63 (m, 4H, H₁₂, H₁₃), 1,42 (m, 20H, H_{tBu}, H₁₄), 0,91 (t, 3H, $^3J_{15-14} = 7 \text{ Hz}$, H₁₅).

RMN ^{13}C (100 MHz, CDCl_3) (δ ppm) : 182,7 (C₇), 173,4 (C₅), 169,2 (C₁₁), 166,9 (C₈), 117,3 (C₄), 96,4 (C_{1'}), 84,9 (C_{2'}), 83,3 (C_{4'} & C_{5'}), 80,6 (C_{3'}), 72,9 (C_{4'} & C_{5'}), 67,1 (C_{6'}), 40,3 (C₁₆), 18,8 (C₁₅).

Signaux RMN ^1H et ^{13}C caractéristiques de l'adduit minoritaire

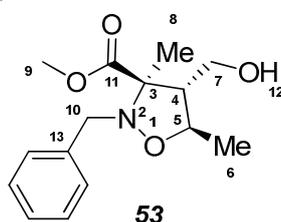
RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) (δ ppm): 9,60 (s, 1H, H_7), 5,31 (s, 1H, $\text{H}_{1'}$), 3,17 (d, $^2\text{J}_{8-8'} = 14,6$ Hz, H_8), 3,01 (d, $^2\text{J}_{8'-8} = 15,4$ Hz, $\text{H}_{8'}$).

RMN ^{13}C (100 MHz, CDCl_3) (δ ppm) : 171,2 (C_5), 169,0 (C_{11}), 167,5 (C_8), 116,8 (C_4), 95,4 ($\text{C}_{1'}$), 84,3 ($\text{C}_{2'}$), 83,6 ($\text{C}_{4'}$ & $\text{C}_{5'}$), 80,5 ($\text{C}_{3'}$), 73,1 ($\text{C}_{4'}$ & $\text{C}_{5'}$), 38,6 (C_8).

CHAPITRE V

- **(3*R*,4*R*,5*R*)-2-Benzyl-4-(hydroxyméthyl)-3,5-diméthylisoxazolidine-3-carboxylate de méthyle 53**

Selon le protocole général de réduction de l'aldéhyde en alcool, au départ de l'isoxazolidine **39d** (17 mg, 0,06 mmol) avec *dr* : *exo* : *endo* : *régio* : 96 : 1 : 3. Le résidu est purifié par chromatographie sur colonne de gel de silice (3 : 1 Cyclohexane : Acétate d'éthyle (V/V)) pour conduire à l'alcool **53** (Huile, 10 mg, 0,03 mmol, 60%) avec R_f : 0,19 (CCM : 3 : 1 Cyclohexane : Acétate d'éthyle).



IR (NaCl) ν = 3430, 2926, 1731, 1605, 1239, 1057 cm^{-1} .

RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) (δ ppm) : 7,22-7,37 (m, 5H, H-arom), 3,84 (m, 5H, H_7 , H_{10} , H_5), 3,77 (s, 3H, H_9), 2,83 (dd, 1H, 3J = 6,6 Hz, 13,1 Hz, H_4), 1,44 (s, 3H, H_8), 1,34 (d, 3H, $^3J_{6,5}$ = 6,1 Hz, H_6).

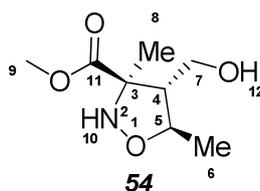
RMN ^{13}C (100 MHz, CDCl_3) (δ ppm) : 173,5 (C_{11}), 138,2 (C_{13}), 128,2, 127,0 (C-H_{arom}), 75,9 (C_5), 71,6 (C_3), 61,6 (C_{10}), 56,9 (C_4), 55,2 (C_7), 52,2 (C_9), 19,4 (C_6), 14,8 (C_8).

HRMS (ESI) m/z : calculé pour $\text{C}_{15}\text{H}_{21}\text{NNaO}_4$ [$\text{M}+\text{Na}$]: 302,1363, trouvé 302,1369.

$[\alpha]_{\text{D}}^{25} = -64,61$ (c 0,55, CHCl_3).

- **Rac (3*R**,4*R**,5*R**)-4-(hydroxyméthyl)-3,5-diméthylisoxazolidine-3-carboxylate de méthyle 54**

Dans un ballon contenant l'adduit **53** (39 mg, 0,13 mmol) dissous dans le méthanol (0,4 mL), on introduit le Pd/C (10%) (22 mg) et on ajoute goutte à goutte l'acide formique (0,27 mL). Le mélange résultant est agité sous argon et à température ambiante pendant 16 h. Le méthanol et l'acide formique sont évaporés sous pression réduite. Le résidu est filtré sur celite avec l'acétate d'éthyle puis évaporé. Le produit obtenu est purifié par chromatographie sur colonne de gel de silice (1 : 2 Cyclohexane : Acétate d'éthyle (V/V)) pour conduire au composé débenzylé **54** (Huile jaune, 18 mg, 0,09 mmol, 73%) avec R_f = 0,075 (CCM : 5 : 5 Cyclohexane : Acétate d'éthyle).



IR (NaCl) $\nu = 3413, 2974, 2926, 1726, 1196, 1093 \text{ cm}^{-1}$

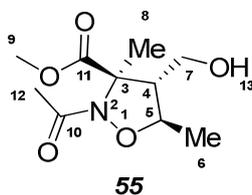
RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) (δ ppm) : 3,99 (m, 1H, H₅), 3,84 (m, 1H, H₇), 3,80 (s, 3H, H₉), 3,76 (m, 1H, H₇), 2,58 (ddd, 1H, $^3J = 6,1, 6,1, 6,5 \text{ Hz}$, H₄), 1,45 (s, 3H, H₈), 1,33 (d, 3H, $^3J_{6-5} = 6,1 \text{ Hz}$, H₆).

RMN ^{13}C (100 MHz, CDCl_3) (δ ppm) : 175,0 (C₁₁), 80,8 (C₅), 70,0 (C₃), 60,7 (C₇), 57,3 (C₄), 53,0 (C₉), 18,8 (C₆), 16,6 (C₈).

HRMS(ESI) m/z : calculé pour $\text{C}_8\text{H}_{15}\text{KNO}_4$ [M+K]: 228,0633 trouvé 228,0619.

- **Rac (3R*,4R*,5R*)-2-acétyl-4-(hydroxyméthyl)-3,5-diméthylisoxazolidine-3-carboxylate de méthyle 55**

L'isoxazolidine débenzylée **54** (25 mg, 0,13 mmol) dans l'anhydride acétique (0,96 mL, 9,6 mmol) est agitée à température ambiante pendant 16 h. L'excès d' Ac_2O est éliminé sous pression réduite. Le résidu est purifié par chromatographie sur colonne de gel de silice (5 :5 Cyclohexane : Acétate d'éthyle (V/V)) pour conduire au composé acétylé **55** (Huile jaune, 13 mg, 0,05 mmol, 43%) avec $R_f = 0,15$ (CCM : 5 :5 Cyclohexane : Acétate d'éthyle).



IR (NaCl) $\nu = 2927, 2188, 1741, 1629, 1258, 1101, 1074 \text{ cm}^{-1}$.

RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) (δ ppm) : 4,08 (dq, 1H, $^3J_{5-4} = 9,9 \text{ Hz}$, $^3J_{5-6} = 5,9 \text{ Hz}$, H₅), 3,86 (m, 1H, H₇), 3,77 (s, 3H, H₉), 3,72 (m, 1H, H₇), 2,55 (ddd, 1H, $^3J_{5-4} = 9,8 \text{ Hz}$, $^3J_{5-7} = 7,3 \text{ Hz}$, $^3J_{5-7} = 6,1 \text{ Hz}$, H₄), 2,09 (s, 3H, H₁₂), 1,82 (pic large, 1H, H₁₃), 1,63 (s, 3H, H₈), 1,42 (d, 3H, $^3J_{6-5} = 5,9 \text{ Hz}$, H₆).

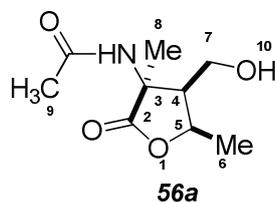
RMN ^{13}C (100 MHz, CDCl_3) (δ ppm) : 172,4 (C₁₁), 166,0 (C₁₀), 77,5 (C₅), 67,3 (C₃), 58,6 (C₇), 58,2 (C₄), 53,0 (C₉), 21,1 (C₁₂), 16,8 (C₆), 16,6 (C₈).

HRMS(ESI) m/z : calculé pour $\text{C}_{10}\text{H}_{17}\text{NNaO}_5$ [M+Na]: 254,0999, trouvé 254,0999.

- **Rac (2R*,3R*,4R*)-2-acétamido-4-hydroxy-3-(hydroxyméthyl)-2-méthylpentanoate de méthyle 56a**

Dans un ballon de 25 mL, une solution de SmI_2 (1,5 mL, 0,1 M) est ajoutée goutte à goutte à l'adduit **55** (7 mg, 0,03 mmol) à température ambiante. Le mélange réactionnel est agité

pendant 10 min puis dilué par NH_4Cl (1 mL) et extrait par de l'acétate d'éthyle (3x5 mL). Les phases organiques sont séchées sur MgSO_4 puis évaporées sous pression réduite. Le résidu est filtré sur silice avec le méthanol pour conduire à la lactone **56a** (Huile jaune, 4 mg, 0,02 mmol, 57%).



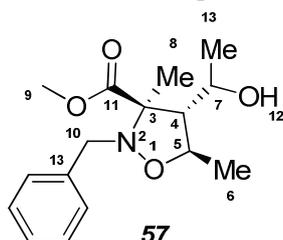
IR (NaCl) $\nu = 3354, 3265, 2924, 1757, 1655, 1256, 1083 \text{ cm}^{-1}$

RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) (δ ppm) : 5,78 (pic large, 1H, NH & OH), 4,54 (dq, 1H, $J = 6,3 \text{ Hz}, 12,6 \text{ Hz}, \text{H}_5$), 3,67 (dd, 2H, $J = 4,3 \text{ Hz}, 6,7 \text{ Hz}, \text{H}_7$), 2,18 (dt, 1H, $J = 5,6 \text{ Hz}, 8,0 \text{ Hz}, \text{H}_4$), 2,04 (s, 3H, H_9), 1,61 (s, 3H, H_8), 1,46 (d, 3H, $^3J_{6-5} = 6,3 \text{ Hz}, \text{H}_6$).

HRMS (ESI) m/z : calculé pour $\text{C}_9\text{H}_{15}\text{NNaO}_4$ [$\text{M}+\text{Na}$]: 224,0893, trouvé 224,0896.

- **Rac (3R*,4R*,5R*)-2-Benzyl-4-((-1-hydroxyéthyl)-3,5-diméthylisoxazolidine-3-carboxylate de méthyle 57**

À une solution de l'isoxazolidine **39d** (*dr* : *exo* : *endo* : *régio* : 91 : 6 : 3, 171 mg, 0,6 mmol) dissoute dans le THF anhydre (4 mL) à 0°C , on ajoute goutte à goutte une solution de MeMgBr dans le THF (0,3 mL, 1,6 mmol, 2,32 M). Le mélange réactionnel est agité pendant 4 h à 0°C puis neutralisé par NH_4Cl et dilué par CH_2Cl_2 . La phase aqueuse est extraite 3 fois par CH_2Cl_2 . Les phases organiques combinées sont séchées sur MgSO_4 puis concentrées sous pression réduite. Le résidu est purifié par chromatographie sur colonne de gel de silice (9:1 Toluène : Acétate d'éthyle (V/V)) pour conduire à l'alcool **57** (*dr* : *exo* : *endo* : 94 : 6, Huile jaune, 60 mg, 0,20 mmol, 50%) avec $R_f = 0,38$ (CCM : 8 : 2 Toluène : Acétate d'éthyle). Le rapport diastéréomérique est basé sur la mesure du proton acétylique H_4 .



IR (NaCl) $\nu = 3435, 2970, 1728, 1234, 1130 \text{ cm}^{-1}$.

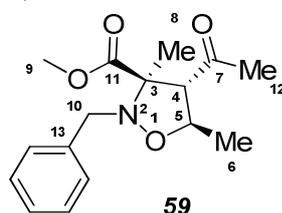
RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) (δ ppm) : 7,32 – 7,22 (m, 5H, H-arom), 4,35 (m, 1H, H_5), 4,14 (m, 1H, H_7), 4,12 (d, 1H, $^2J_{10-10'} = 15,0 \text{ Hz}, \text{H}_{10}$), 4,02 (d, 1H, $^2J_{10'-10} = 15,1 \text{ Hz}, \text{H}_{10'}$), 3,78 (s, 3H, H_9), 3,36 (pic large, 1H, H_{12}), 2,65 (dd, 1H, $^3J = 4,5 \text{ Hz}, 2,6 \text{ Hz}, \text{H}_4$), 1,53 (s, 3H, H_8), 1,31 (d, 3H, $^3J_{6-5} = 6,3 \text{ Hz}, \text{H}_6$), 1,15 (d, 3H, $^3J_{6-5} = 6,4 \text{ Hz}, \text{H}_{13}$).

RMN ^{13}C (100 MHz, CDCl_3) (δ ppm) : 173,0 (C_{11}), 138,1 (C_{13}), 128,3, 128,0, 127,1 (C-H_{arom}), 72,1 (C_5), 65,5 (C_7), 58,7 (C_4), 54,5 (C_{10}), 52,0 (C_9), 21,6 (C_{13}), 20,1 (C_6), 15,9 (C_8).

HRMS (ESI) m/z : calculé pour $\text{C}_{16}\text{H}_{23}\text{NNaO}_4$ [$\text{M}+\text{Na}$]: 316,1519, trouvé 316,1522.

- **(3R,4S,5R)- 4-acétyl-2-benzyl-3,5-diméthylisoxazolidine-3-carboxylate de méthyle 58**

Sous argon, une solution de DMSO (0,028 mL, 0,4 mmol, 2 éq) dans le CH₂Cl₂ anhydre (0,5 mL) est ajoutée goutte à goutte à une solution de chlorure d'oxalyle (27,9 mg, 0,22 mmol, 0,22 éq.) dans le CH₂Cl₂ anhydre (4,5 mL) à -60°C. Après 10 min de contact, on ajoute goutte à goutte l'alcool **57** dissout dans le CH₂Cl₂ anhydre (60 mg, 0,2 mmol). Après agitation pendant 15 min à -60°C, on introduit le NEt₃ (0,1 mL). Le mélange réactionnel est agité sous argon jusqu'à revenir à température ambiante puis dilué par H₂O et extrait 3 fois par CH₂Cl₂. Les phases organiques sont séchées sur MgSO₄ puis évaporées sous pression réduite. Le résidu est purifié par chromatographie sur colonne de gel de silice (9:1 Ether de pétrole : Acétate d'éthyle (V/V)) pour conduire à la cétone **58** (1 seul diastéréoisomère, Huile jaune, 38 mg, 0,16 mmol, 66%) avec R_f = 0,23 (CCM : 8 :2 Ether de pétrole : Acétate d'éthyle).



IR (NaCl) ν = 2970, 1710, 1629, 1234, 1130 cm⁻¹.

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) (δ ppm) : 7,38 – 7,36 (m, 2H, H-arom), 7,33-7,29 (m, 2H, H-arom), 7,25 – 7,22 (m, 1H, H-arom), 4,35 (dq, 1H, ³J = 7,4 Hz, 6,1 Hz, H₅), 3,99 (d, 1H, ²J_{10-10'} = 14,3 Hz, H₁₀), 3,87 (d, 1H, ²J_{10'-10} = 14,3 Hz, H_{10'}), 3,82 (d, 1H, ³J₄₋₅ = 7,6 Hz, H₄), 3,80 (s, 3H, H₉), 2,23 (s, 3H, H₁₂), 1,34 (s, 3H, H₈), 1,28 (d, 3H, ³J₆₋₅ = 6,1 Hz, H₆).

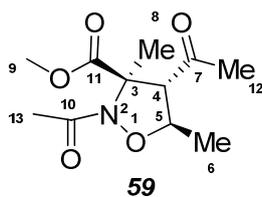
RMN ¹³C (100 MHz, CDCl₃) (δ ppm) : 205,9 (C₇), 172,7 (C₁₁), 137,7 (C₁₃), 128,3, 128,2, 127,1 (C-H_{arom}), 74,8 (C₅), 72,6 (C₃), 68,1 (C₄), 55,1 (C₁₀), 52,8 (C₉), 32,0 (C₁₂), 18,8 (C₆), 16,2 (C₈).

HRMS(ESI) m/z : calculé pour C₁₆H₂₁NNaO₄ [M+Na]: 314,1363, trouvé 314,1371.

$[\alpha]_D^{25}$ = - 45,1 (c 0,33 , CHCl₃).

- **(3R,4S,5R)- 2,4-diacétyl-3,5-diméthylisoxazolidine-3-carboxylate de méthyle 59**

L'adduit **58** (36mg, 0,12 mmol) en solution dans le MeOH (0,8 mL) est agité en présence de Pd/C (10%) (25 mg) et de HCO₂H (0,36 mg) pendant 16 h à température ambiante. Après filtration et concentration, le produit brut obtenu (18 mg, 0,089 mmol) est additionné avec Ac₂O (0,65 mL). Le mélange résultant est agité pendant 16 h à température ambiante puis évaporé sous pression réduite. Le résidu est purifié par chromatographie sur colonne de gel de silice (8:2 Cyclohexane: Acétate d'éthyle (V/V)) pour conduire à l'isoxazolidine acétylée **59** (Huile jaune, 4 mg, 0,16 mmol, 16%) avec R_f = 0,14 (CCM : 7 :3 Cyclohexane: Acétate d'éthyle).



RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) (δ ppm) : 4,56 (dq, 1H, ³J = 9,9 Hz, 5,9 Hz, H₅), 3,85 (s, 3H, H₉), 3,26 (d, 1H, ³J₄₋₅ = 9,9 Hz, H₄), 2,19 (s, 3H, H₁₂), 2,09 (s, 3H, H₁₃), 1,52 (s, 3H, H₈), 1,33 (d, 3H, ³J₆₋₅ = 5,9 Hz, H₆).

RMN ¹³C (100 MHz, CDCl₃) (δ ppm) : 202,2 (C₇), 171,7 (C₁₁), 166,5 (C₁₀), 76,3 (C₅), 67,6 (C₄), 66,7 (C₃), 52,2 (C₉), 31,5 (C₁₂), 21,0 (C₁₃), 17,9 (C₈), 16,0 (C₆).

Thèse de Doctorat

Kawther BEN AYED ACHICH

Synthèse énantiosélective d'acides aminés disubstitués polyfonctionnels via cycloaddition dipolaire d' α -carboxy cétonitrones

Enantioselective synthesis of polyfunctional disubstituted amino acids via dipolar cycloaddition of α -carboxy ketonitrones

Résumé

Lors de ces travaux de thèse, nous nous sommes intéressés au développement de deux voies différentes de cycloaddition dipolaire-1,3 (CD-1,3) asymétrique pour accéder à des acides aminés disubstitués polyfonctionnels nouveaux de façon stéréochimiquement contrôlée. Dans la première partie, nous avons réalisé l'étude de la cycloaddition dipolaire-1,3 diastéréosélective entre différentes nitrones fonctionnelles et différents éthers vinyliques chiraux. La CD-1,3 de la cétonitronne aspartique et de l'éther vinylique du (*R*) ou (*S*) stérol s'opère avec un double contrôle diastéréochimique élevé. Ce contrôle est possible en raison de la stabilité de la nitronne sous une forme (*E*) qui favorise l'approche *exo*, facialement contrôlée par le dipolarophile. La *N*-déprotection chimiosélective de l'adduit fournit une isoxazolidine sous une forme diastéro- et énantiomériquement pure qui peut être transformée en dérivé d'acide aminé après *N*-acylation et coupure de la liaison N-O selon un processus dismutatif.

Dans la deuxième partie, nous avons réalisé une étude approfondie de la cycloaddition dipolaire-1,3 organocatalysée entre différentes cétonitrones dérivées d'acides aminés vis-à-vis de dipolarophiles pauvres en électrons de type énal ou ynal. Avec le (*E*)-crotonaldéhyde, de hautes diastéro- et énantiosélectivités sont obtenues en présence du catalyseur de MacMillan. Cette réaction organocatalysée a été étendue à une variété d' α -carboxy cétonitrones différemment substituées, ainsi qu'à différents énals β -substitués par un groupement alkyle moyennant une modification de la nature du co-acide. En revanche, les ynals ne montrent aucune réactivité vis-à-vis des cétonitrones en conditions organocatalytiques.

Notre étude a été complétée par l'accès des dérivés d'acides aminés polyhydroxylés par ouverture des adduits obtenus par la voie énantiosélective en utilisant les énals comme dipolarophiles. Cette étude préliminaire permet d'envisager d'accéder à des analogues de la myricine.

Mots clés

Synthèse asymétrique, cycloaddition 1,3 dipolaire, nitronne, isoxazolidine, dipolarophile, éther vinylique chiral, énal, isoxazoline, imidazolidinone, acide aminé α,α -disubstitué

Abstract

During this thesis, we were interested to develop two different ways of 1,3 dipolar cycloaddition to reach enantiopure disubstituted polyfunctional amino acids. We have described in a first part the diastereoselective 1,3-dipolar cycloaddition between an aspartic nitronne and chiral vinyl ethers. The aspartic ketonitronne and vinyl ether of (*R*) or (*S*) sterol led to high diastereoselectivity. This control is due to the stability of the nitronne under (*E*) geometry which favors the *exo* approach, facially controlled by the dipolarophile. The chemoselective *N*-deprotection of this adducts leads to a diastereo- and enantiomerically pure isoxazolidine which affords the target DAA after *N*-acylation and N-O ring opening by a dismutative pathway.

In a second part, we describe the synthesis of isoxazolidines obtained by organocatalytic enantioselective 1,3-dipolar cycloaddition between an alanine-derived nitronne and an enal or an ynal as the dipolarophile. With enals β -substituted by alkyl groups, good diastereoselectivities and ees were obtained in the presence of the MacMillan catalyst. These organocatalyzed conditions can be applied to a range of carboxy ketonitrones, and to different enals, provided an appropriate choice of the co-acid. Ynals show no reactivity under these organocatalytic conditions, although they lead regioselectively to polyfunctional quaternary isoxazolines under thermal conditions.

Our study was achieved by the access of polyhydroxylated amino acids derived from opening adducts obtained by the enantioselective route using enals as dipolarophiles. This study allows to envisage the enantioselective synthesis of analogs of myricine.

Key Words

Asymmetric synthesis, Cycloaddition 1,3 dipolar, nitronne, isoxazolidine, dipolarophile, chiral vinyl ether, enal, isoxazoline, imidazolidinone, Disubstituted amino acids