



HAL
open science

Oxyhomologation diastéréosélective de la sérine : développement de la méthodologie MAC

Mathieu Esgulian

► **To cite this version:**

Mathieu Esgulian. Oxyhomologation diastéréosélective de la sérine : développement de la méthodologie MAC. Chimie organique. Université Paris Saclay (COmUE), 2017. Français. NNT : 2017SACLS392 . tel-01925860

HAL Id: tel-01925860

<https://theses.hal.science/tel-01925860>

Submitted on 18 Nov 2018

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.

Oxyhomologation diastéréosélective de la sérine : développement de la méthodologie MAC

Thèse de doctorat de l'Université Paris-Saclay
préparée à l'Université Paris-Sud

École doctorale n°571, Sciences chimiques : molécules, matériaux,
instrumentation et biosystèmes (2MIB)

Spécialité de doctorat: chimie

Thèse présentée et soutenue à Orsay, le 17 novembre 2017, par

M. Mathieu Esgulian

Composition du Jury :

M. Cyrille Kouklovsky Professeur, Université Paris-Sud (ICMMO)	Président
M. Thierry Constantieux Professeur, Université d'Aix-Marseille (ISM2)	Rapporteur
Mme Sandrine Py Chargée de recherche, CNRS (DCM)	Rapporteur
M. David. J. Aitken Professeur, Université Paris-Sud (ICMMO)	Directeur de thèse
Mme Sandrine Deloisy Maître de conférences, Université Paris-Sud (ICMMO)	Encadrante

Remerciements

Dans un premier temps, je souhaite remercier le Pr. Thierry Constantieux de l'Université d'Aix-Marseille et le Dr. Sandrine Py de l'Université de Grenoble Alpes d'avoir examiné avec intérêt ce manuscrit de thèse et le Pr. Cyrille Kouklovsky de l'Université Paris-Sud d'avoir présidé mon jury.

Je tiens ensuite à remercier le Pr. Marie-Christine Scherrmann de m'avoir accueilli au sein de l'équipe de Chimie Peptidomimétique Photochimie, Procédés Alternatifs (CP³A, ICMMO, UMR8182) pour réaliser mes travaux de thèse.

Je remercie chaleureusement le Pr. David J. Aitken, mon directeur de thèse et directeur de l'ICMMO, qui a rapidement cru en moi pour entreprendre un projet novateur et d'avenir. Merci de m'avoir donné ma chance et de vous être engagé pour et avec moi. Merci pour les discussions toujours passionnées que l'on a pu partager et pour les nombreux conseils avisés que vous m'avez fournis. Enfin, pour aller « *Droit au but* », même si nos avis seront toujours divergents à ce sujet, vous êtes certainement le supporter parisien que j'affectionne le plus détester.

Je remercie également le Dr. Sandrine Deloisy qui m'a encadré au cours de ces trois années. Les nombreuses conversations que nous avons échangées et les multiples conseils que tu as pu me donner m'ont permis de m'améliorer continuellement. Mille mercis pour ta confiance, ton soutien et tes encouragements sans faille ! Je resterai ton « p'tit con ».

Un merci aussi aux permanents actuels du laboratoire. Merci Florence pour tes NOMBREUX rappels aux BPL, tu es indispensable à l'équipe ! Merci Valérie pour tous tes conseils et ton support informatique à toutes épreuves. Merci Sylvie pour ton dynamisme, j'espère que tu t'en sortiras avec ADUM ! Merci Isabelle pour ton franc parler et ton humour. Enfin, un merci tout particulier à Thomas. Ton énergie, ta personnalité et ton humour en bois (de cerf) m'ont littéralement mis la « patate » ! A l'heure où j'écris ce message, tu viens tout juste d'être papa d'un petit Loïs. Je te souhaite une belle et heureuse vie de famille, tu le mérites amplement !

Je remercie l'ICMMO et les services communs dans leur globalité. Plus particulièrement, le Dr. Régis Guillot pour toutes les structures RX de ce manuscrit. Merci Jean-Pierre Baltaze et Amandine Dos Santos pour votre disponibilité et votre assistance en RMN.

Merci aux anciens membres du laboratoire, Virginie pour tes visites régulières et ta disponibilité, Jean pour tes blagues raffinées et Luis pour tes précieux conseils et tes méthodes de travail.

Je remercie les doctorants actuellement présents dans l'équipe et qui, dans un avenir plus ou moins proche, sortiront grandis de cette aventure. Ahmad, you are the next one ! Keep going !! Zong or the "doorman", please don't change. Yong-Peng for your legendary good energy and pengdwich ! Zeynab

l'éternelle étudiante de l'équipe CP³A, j'ai énormément apprécié pouvoir te clasher à longueur de journées ! Bonne chance !

Merci aux post-doctorants pour leur énergie. Samad, pour nos discussions footballistiques et ton calme « olympien » à toutes épreuves ! Julien... la fouine, le lutin, le furieux, l'animal... et la liste est très (trop) longue ! Merci pour tout. Merci pour tous les moments que l'on a pu partager, merci pour tes conseils, ta prise de recul mais surtout merci pour ton dynamisme, tu as été une bouffée d'oxygène. Tes blindtests, nos codes horaires au CESFO ou encore ton optimisme vont me manquer !

Je remercie particulièrement les anciens doctorants de l'équipe, Claire, Florian et Rémy que j'ai « parasité ». J'ai tant d'amour pour vous. Vous avez été des guides pour moi, plus que cela même, des grands frères et sœur. J'ai trouvé en vous une amitié forte, une famille de cœur. Merci pour tout ce que vous êtes. Claire, la fameuse « goulue » avec une descente légendaire, merci d'avoir accepté d'être mon souffre-douleurs (vive le scotch et les biflettes), merci pour toutes les discussions profondes, ta passion et ton engagement. Plein de bonheur avec Andrii ! Florian, l'artiste pragmatique, le trollinou, l'homme aux multiples ressources. Merci pour tes jeux de mots laids qui rendent les gens bêtes, ta générosité, ta bienveillance... Si un jour les bureaux de tabac coulent, on sait vers qui se tourner ! Et enfin Rémy... LA kikette, mon confident, l'homme qui faisait les « retour bureau » les plus rapides, j'ai même envie de dire la geekette ! Merci pour ta profonde gentillesse, ta sincérité. Tu es un modèle de patience et de tenacité. Merci encore pour la confiance et l'amitié que tu me portes, j'espère en être à la hauteur, en tout cas, je ferai tout pour être pour Aëly, le parrain digne de tes attentes. Merci à vous trois pour tant de choses que je ne peux écrire ici, mais on aura de nombreuses occasions de se les dire, j'y compte bien !

Grazie alla banda di sardi, Alberto, Francesco e Nicola. Alberto, thank you for your unstoppable good mood. One day we will drink wine and beers on your boat. Francesco, on s'est rencontré tardivement mais merci pour ton entrain naturel et tes précieux conseils. J'espère pouvoir partager une grotte ou une jam session avec toi ! Nicola, il più piccolo cazzo del mondo, my italian brother. Thank you for all your italian's, sardenian's and origami's lessons. There is too much to say... and you will cry so I will keep it for our next meeting in Cagliari. « Sì, a la vita, sì, a l'emozione, sì, a l'amore ! ».

Je tiens aussi à remercier les différents stagiaires que j'ai pu cotoyer pour leur dynamisme, mais aussi Vincent que je n'ai pas cotoyé et qui a initié les premières réactions MAC dans l'équipe CP₃A. Un merci particulier aux stagiaires qui ont participé au projet. Xiaozheng qui restera ma toute première stagiaire, merci pour ta joie de vivre et bonne chance pour la suite. Thibault, merci pour ton humour, ta vision m'a épatée. Je ne me fais aucun souci pour toi mon Hercule, je sais que tu seras toujours droit sur tes guibolles, toujours debout. Julie, merci pour ton pragmatisme et ta gentillesse. Enfin Max, l'homme au cœur d'artichaud, merci pour ton optimisme.

Je remercie également les doctorants de ma promotion que j'ai cotoyés à l'ICMMO. Je pense notamment au gang de la SECO54, Clément, le géant au cœur tendre, Marie V., la petite à l'énergie

débordante et Vincent, la mèche dans le vent. Un merci particulier à Marie C., ton appui moral m'a été indispensable lors du rush final. Merci encore pour ton assistance administrative, sans toi je pense que ce manuscrit n'aurait jamais pu être déposé à temps.

Merci à mes frères, aux Pachas ! Je vais faire court, vous savez déjà tout l'amour que je vous porte. Domingo, où « taketitktaktiketa ! », merci ! Tu as été une bouffée d'oxygène au cours des ces trois ans ! Toujours prêt pour un FIFA, mais un jour tu gagneras... peut-être ! Maxou, merci pour ta folie, même si j'ai souvent envie de te bomber, c'est toujours avec le cœur ! Enfin Matth, merci d'être aussi stable et fiable, mais surtout merci de partager l'amour de la bouffe de terroir ! Tiens bon, futur Docteur !!

Merci à mes beaux-parents Eric et Sylvie. Vous avez dès le début cru en moi, et vous avez toujours été là pour me remotiver quand ça n'allait pas.

J'ai une pensée particulière pour mes grands parents, Jacques, Louise, Makou et Dédé, et mon oncle Kevork. Je pense souvent à vous et vous m'avez suivi au cours de ces trois intenses années.

Merci à toute ma famille ! Les cousins, Aurélie, Guillaume, Sophie, Julie, Fred et Régis pour la patate que vous avez pu me redonner à chaque retrouvaille, à coup de fyüt, de foot, de T-Rex, de cascade d'huile, de Paquito et plein d'autres ! Merci ! Je pense aux petits cousins, Lauriane, Sevan et à mon filleul Elric ! Je vous embrasse fort ! Merci à ma tante Armen pour ta tendresse illimitée et à ma tante Eliane qui, dès le début, s'est intéressée à mes recherches. A vous tous, merci pour votre soutien, il m'a été précieux !

Merci à mon frère et à ma belle sœur. Cindy, merci pour ton dynamisme et ta joie de vivre ! Merci Bruno de m'avoir montré très tôt dans notre jeunesse, que la passion pouvait à elle seule animer un être. Contrairement à toi qui l'a compris rapidement, il m'a fallu du temps pour m'en rendre compte. Merci pour ton pragmatisme à toutes épreuves même si tu ne pigeais pas un franc à ce que j'ai pu faire !

Un merci bien particulier à Victoria qui a du supporter au quotidien mes humeurs très (trop) variables au cours de ces trois années. Merci d'être la personne que tu es. Tu m'as toujours poussé à me dépasser, et cela avec tendresse. J'ai tant d'admiration et d'amour pour toi.

Enfin je terminerai par mes parents, Sonia et Gérard, qui sont mes modèles. Merci de m'avoir toujours soutenu et de m'avoir donné une vie si facile à vivre. Je suis admiratif des valeurs que vous nous avez transmises et le travail qui suit n'en est qu'une pâle démonstration. Je ne vous remercierai jamais assez.

« Conduis tes projets en silence, ta réussite se chargera du bruit »

Proverbe grec

Abréviations et acronymes

Ac	Acétyle
AETD	Acide (2 <i>S</i> ,3 <i>R</i> ,4 <i>S</i> ,5 <i>S</i> ,7 <i>E</i> ,9 <i>E</i>)-3-amino-10-(4-éthoxyphényl)-2,4,5-trihydroxydéca-7,9-diénoïque
APTO	Acide (2 <i>S</i> ,3 <i>R</i> ,4 <i>S</i> ,5 <i>S</i> ,7 <i>E</i>)-3-amino-8-phényl-2,4,5-trihydroxyoct-7-énoïque
Bn	Benzyle
Boc	<i>tert</i> -Butyloxycarbonyle
Bz	Benzoyle
Cbz	Benzyloxycarbonyle
CCM	Chromatographie sur couche mince
Cf.	Se reporter à :
<i>m</i> -CPBA	Acide <i>mé</i> ta-chloroperbenzoïque
CSA	Acide (<i>R</i>)-camphorsulfonique
(+)-CSO	(+)-Camphorsulfonyloxaziridine
DABCO	1,4-Diazabicyclo[2.2.2]octane
DAIB	Diacétoxyiodobenzène
dba	Dibenzylidèneacétone
DCC	<i>N,N'</i> -Dicyclohexylcarbodiimide
DDQ	2,3-dichloro-5,6-dicyano-1,4-benzoquinone
DIBAL-H	Hydrure de diisobutylaluminium
DIPEA	<i>N,N</i> -Diisopropyléthylamine
DMAP	4-(<i>N,N</i> -Diméthylamino)pyridine
DME	Diméthoxyéthane
DMF	<i>N,N</i> -Diméthylformamide
2,2-DMP	2,2-Diméthoxypropane
DMSO	Diméthylsulfoxyde
dppf	1,1'-bis(diphénylphosphino)ferrocène
E	Electrophile
E2	Elimination d'ordre 2
EDC	1-Ethyl-3-(3-diméthylaminopropyl)carbodiimide
EDTA	Acide éthylènediaminetétraacétique
EE	Ethoxyéthyle
<i>ee</i>	Excès énantiomérique
éq.	Equivalent
ESI	Ionisation par électrospray
Fmoc	9-Fluorénylméthylloxycarbonyle
HATU	Hexafluorophosphate de <i>O</i> -(7-azabenzotriazol-1-yl)- <i>N,N,N',N'</i> -tétraméthyluronium
HMDS	Hexaméthylidisilylamine
HMPA	Hexaméthylphosphoramide

HOBt	1-Hydroxybenzotriazole
HPLC	Chromatographie en phase liquide à haute performance
Hz	Hertz
IBCF	Chloroformiate d'isobutyle
<i>i</i> Bu	Isobutyle
IC ₅₀	Concentration inhibitrice médiane
Imid.	Imidazole
<i>i</i> Pr	Isopropyle
IR	Infra-rouge
³ <i>J</i>	Constante de couplage vicinale
Liaison H	Liaison hydrogène
M	Molarité (mol.L ⁻¹)
MAC	<i>Masked Acyl Cyanide</i> (= Cyanure d'acyle masqué ou -C(CN) ₂ O-)
M.O.	Micro-ondes
MOM	Méthoxyméthyle
Mp	Température de fusion
Ms	Mésyle
MS	<i>Molecular sieves</i> (= Tamis moléculaire)
NAP	2-naphtylméthyle
<i>n</i> -Bu	Butyle (butyle normal)
<i>N.I.</i>	Non isolé
<i>N.D.</i>	Non donné
NMM	<i>N</i> -Méthylmorpholine
NMO	<i>N</i> -Oxyde de <i>N</i> -méthylmorpholine
NMP	<i>N</i> -Méthylpyrrolidinone
<i>N.O.</i>	Non observé
Nu-H	Nucléophile
Pd/C	Palladium sur charbon
Pf	Point de fusion
Phth	Phthaloyle
P _{min}	Pression minimale
PMP	<i>para</i> -Méthoxyphényle
4-PP	4-pyrrolidinopyridine
ppm	Partie par million
PPTS	<i>para</i> -Toluènesulfonate de pyridinium
quant.	Quantitatif
<i>r.d.</i>	Ratio diastéromérique
Rdt	Rendement
<i>R_f</i>	Rapport frontal
RMN	Résonance Magnétique Nucléaire (NMR, Nuclear Magnetic Resonance)
RX	Rayons X

[Si]	Groupement silylé
S _N 2	Substitution nucléophile d'ordre 2
Su	Succinimide
Σ	Traces
T	Température
t.a.	Température ambiante
TASF	Difluoro(triméthyl)silicate de tris(diméthylamino)sulfonium
TBAF	Fluorure de tétrabutylammonium
TBD	Triazabicyclodécène
TBDPS	<i>Tert</i> -butyldiphénylsilyle
TBS	<i>Tert</i> -butyldiméthylsilyle (= TBDMS)
<i>t</i> -Bu	<i>tert</i> -Butyle
TES	Triéthylsilyle
Thr	Thréonine
TIPS	Triisopropylsilyle
Tf	Triflyle
TFA	Acide trifluoroacétique
THF	Tétrahydrofurane
TMS	Triméthylsilyle
TPAP	Perruthénate de tétrapropylammonium
TosMIC	Isonitrile de <i>para</i> -toluènesulfonylméthyle
Tr	Trityle
Ts	Tosyle
UV	Ultra-violet
W	Watt

Table des matières

1^{ère} Partie : Introduction bibliographique

I. La méthodologie MAC	3 -
I.1. Les anions d'acyles	3 -
I.1.1. Origine.....	3 -
I.1.2. Les Cyanures d'Acyles Masqués (<i>Masked Acyl Cyanides</i>)	5 -
I.2. La méthodologie MAC séquentielle	6 -
I.2.1. Par l'utilisation de H-MAC-EE	6 -
I.2.1.1. Alkylation de H-MAC-EE pour la formation d'un amide fonctionnalisé	6 -
I.2.1.2. Synthèse de composés 1,4-dicarbonylés par addition conjuguée	7 -
I.2.1.3. Réactivité du H-MAC-EE sur des imines utilisées comme électrophiles.....	8 -
I.2.2. Par l'utilisation de H-MAC-MOM	9 -
I.2.2.1. Addition pallado-catalysée du H-MAC-MOM	9 -
I.2.2.2. Alkylation du H-MAC-MOM via une réaction de Mitsunobu.....	9 -
I.2.2.3. Premiers essais de synthèse de composés optiquement actifs	10 -
I.2.2.4. Synthèse diastéréosélective de dérivés d'acides α -amino- β -hydroxylés.....	11 -
I.2.2.5. Addition de Michael énantiosélective du H-MAC-MOM	12 -
I.2.2.6. Alkylation allylique énantiosélective par catalyse à l'iridium	13 -
I.2.3. Par l'utilisation de H-MAC-TBS	14 -
I.2.3.1. Synthèse de composés 1,3-dicarbonylés par formation de liaisons C-C pallado-catalysées	14 -
I.2.3.2. Addition diastéréosélective du H-MAC-TBS sur des imines chirales	15 -
I.2.3.3. Addition énantiosélective du H-MAC-TBS sur une imine	18 -
I.2.3.4. Application de la méthodologie MAC séquentielle à la synthèse totale de la (+)- fornicine C	19 -
I.2.4. Par l'utilisation de H-MAC-Ac	20 -
I.3. La méthodologie MAC <i>one-pot</i> multicomposés	21 -
I.3.1. Par l'utilisation de H-MAC-Ac	22 -
I.3.1.1. Addition nucléophile sur une imine <i>N</i> -alkylée.....	22 -
I.3.1.2. Addition nucléophile sur un aldéhyde.....	22 -
I.3.2. Par l'utilisation de H-MAC-TBS	24 -
I.3.2.1. Développement de la méthodologie MAC <i>one-pot</i>	24 -
I.3.2.2. Applications de la méthodologie MAC <i>one-pot</i>	32 -
I.4. Conclusion	36 -
II. Les dérivés de l'acide α,γ-dihydroxy-β-aminobutyrique	37 -
II.1. Intérêt	38 -

II.2. Méthodes de synthèse des dérivés de l'acide α,γ-dihydroxy-β-aminobutyrique .	- 40 -
II.2.1. À partir de petits cycles	- 40 -
II.2.1.1. Par ouverture d'époxydes	- 40 -
II.2.1.2. Par ouverture de β -lactames.....	- 42 -
II.2.2. À partir de 1,4-diacides	- 44 -
II.2.2.1. Par désymétrisation de dérivés de l'acide tartrique.....	- 44 -
II.2.2.2. Par fonctionnalisation de l'acide L-aspartique.....	- 47 -
II.2.3. À partir d'esters α,β-insaturés	- 48 -
II.2.3.1. Par aminohydroxylation asymétrique <i>anti</i>	- 48 -
II.2.3.2. Par aminohydroxylation asymétrique <i>syn</i>	- 50 -
II.2.4. À partir d'α-aminoaldéhydes	- 51 -
II.2.4.1. Par oxyhomologation via une addition conjuguée intramoléculaire	- 51 -
II.2.4.2. Par oxyhomologation avec un orthothioester.....	- 52 -
II.2.4.3. Par oxyhomologation via une addition diastéréosélective	- 53 -
II.2.4.4. Par réaction multicomposés de Passerini	- 54 -
II.2.4.5. Par aldolisation croisée asymétrique	- 54 -
II.2.5. À partir d'α-hydroxy-β-aminoamides γ,δ-insaturés	- 55 -
II.2.6. Conclusion	- 56 -
II.3. Méthodes de synthèse de dérivés de l'acide β-hydroxyaspartique	- 57 -
II.3.1. A partir de l'acide tartrique	- 57 -
II.3.2. A partir de l'acide aspartique	- 59 -
II.3.3. A partir de (<i>E</i>)-cinnamates d'alkyle	- 61 -
II.3.4. A partir de l'acétylènedicarboxylate de diméthyle	- 62 -
II.3.5. A partir d'α-chloroglycinate d'éthyle et d'un chlorure d'acyle	- 63 -
II.3.6. Conclusion	- 63 -
III. Projet de thèse	- 64 -

2^{ème} Partie : Résultats & discussions

Chapitre 1 : Synthèse des réactifs MAC	- 69 -
I. Méthode de synthèse du H-MAC-TBS	- 71 -
I.1. A partir du 2-bromomalonate de diéthyle	- 71 -
I.2. A partir du malononitrile	- 72 -
II. Synthèse des réactifs MAC silylés, H-MAC-[Si]	- 73 -
II.1. Optimisation de la synthèse du H-MAC-TBS	- 73 -
II.1.1. Synthèse du H-MAC-TBS par la méthode de Roche	- 73 -
II.1.2. Synthèse du H-MAC-TBS <i>via</i> la préparation originale de l'énol	- 75 -

II.1.3. Synthèse optimisée du H-MAC-TBS	- 76 -
II.2. Application à la synthèse de nouveaux réactifs, H-MAC-[Si]	- 77 -
III. Conclusion	- 78 -

Chapitre 2 : Réaction MAC avec le *N*-Boc-*O*-Bn-*L*-sérinal..... - 81 -

I. Synthèse de dérivés *syn* de l'acide α,γ -dihydroxy- β -aminobutyrique - 83 -

I.1. Synthèse du <i>N</i> -Boc- <i>O</i> -Bn- <i>L</i> -sérinal : le partenaire électrophile.....	- 83 -
I.2. La réaction MAC <i>one-pot</i> avec le <i>N</i> -Boc- <i>O</i> -Bn- <i>L</i> -sérinal.....	- 85 -
I.2.1. La méthodologie MAC <i>one-pot</i> avec le H-MAC-TBS	- 85 -
I.2.1.1. Optimisation des conditions réactionnelles avec le méthanol	- 85 -
I.2.1.2. Influence d'additifs sur la réaction MAC.....	- 87 -
I.2.1.3. Synthèse d'un panel d'esters α,γ -dihydroxy- β -aminobutyriques protégés	- 88 -
I.2.2. Méthodologie MAC <i>one-pot</i> en présence d'autres réactifs H-MAC-[Si].....	- 89 -
I.3. Diastéréosélectivité de la réaction	- 90 -
I.3.1. Détermination de la diastéréosélectivité.....	- 90 -
I.3.2. Proposition d'un état de transition	- 91 -
I.4. Conclusion	- 92 -

II. Synthèse d'hétérocycles à partir de *N*-Boc-*O*-TBS- α,γ -dihydroxy- β -aminobutanoates de méthyle..... - 93 -

II.1. Hétérocycles incorporant le motif acide α,γ -dihydroxy- β -aminobutyrique	- 93 -
II.2. Cyclisation des α,γ -dihydroxy- β -aminobutanoates de méthyle <i>syn</i>	- 94 -
II.2.1. Synthèse d'une γ -lactone à partir d'un γ -hydroxybutanoate de méthyle	- 94 -
II.2.2. Synthèses d'hétérocycles à partir d'un α -(<i>tert</i> -butyldiméthylsilyloxy)- β -(<i>tert</i> -butyloxycarbonylamino)- γ -hydroxybutanoate de méthyle γ -tosylé.....	- 95 -
II.2.3. Synthèses d'hétérocycles à partir d'un α,γ -dihydroxy- β -(<i>tert</i> -butyloxycarbonylamino)butanoate de méthyle γ -tosylé	- 96 -
II.2.4. Synthèse d'une oxazinanone après réduction de l'ester méthylique	- 97 -
II.3. Discussion	- 98 -

III. Conclusion..... - 99 -

Chapitre 3 : Vers la synthèse de l'oxétine - 101 -

I. Les oxétines..... - 103 -

I.1. Isolation, caractérisation et activité biologique de l'oxétine naturelle	- 103 -
---	---------

I.2. Méthodes de synthèse des oxétines	- 103 -
I.2.1. Par réaction intramoléculaire	- 104 -
I.2.1.1. A partir de 2-azido-1,3-diols mono-activés	- 104 -
I.2.1.2. A partir de la L-sérine	- 105 -
I.2.2. Par photocycloaddition [2+2]	- 106 -
I.2.3. Conclusion	- 106 -
II. Tentatives de synthèse de l'oxétine à partir d'un α,γ-dihydroxy- β-aminobutanoate de méthyle	- 107 -
II.1. Via une double protection Boc	- 108 -
II.1.1. A partir de l' α -(<i>tert</i> -butyldiméthylsilyloxy)- β -(<i>tert</i> -butyloxycarbonylamino)- γ -benzyloxybutanoate de méthyle	- 108 -
II.1.2. A partir de l' α -(<i>tert</i> -butyldiméthylsilyloxy)- β -(<i>tert</i> -butyloxycarbonylamino)- γ -hydroxybutanoate de méthyle	- 109 -
II.1.3. A partir de l' α -(<i>tert</i> -butyldiméthylsilyloxy)- β -(<i>tert</i> -butyloxycarbonylamino)- γ -hydroxybutanoate de méthyle γ -tosylé	- 109 -
II.2. Via un phthalimide	- 110 -
II.2.1. Introduction d'un groupement phthaloyle sur l'amine en position β et débenzylation.....	- 110 -
II.2.2. Etude de la formation du motif oxétane.....	- 111 -
II.2.2.1. Via l' α,γ -dihydroxy- β -phthalimidobutanoate de méthyle γ -tosylé.....	- 111 -
II.2.2.2. Via l' α,γ -dihydroxy- β -phthalimidobutanoate de méthyle γ -mésylé.....	- 113 -
II.2.2.3. Via l' α,γ -dihydroxy- β -phthalimidobutanoate de méthyle γ -bromé.....	- 116 -
II.3. Via un azoture	- 116 -
III. Conclusion	- 118 -
IV. Discussion	- 119 -
 Chapitre 4 : Réaction MAC avec l'aldéhyde de Garner	- 123 -

I. Synthèse de dérivés <i>anti</i> de l'acide α,γ-dihydroxy-β-aminobutyrique ..	- 125 -
I.1. Additions nucléophiles sur l'aldéhyde de Garner	- 125 -
I.2. Synthèse de l'aldéhyde de Garner : le partenaire électrophile	- 126 -
I.3. La réaction MAC <i>one-pot</i> avec l'aldéhyde de Garner	- 127 -
I.3.1. Optimisation de la réaction MAC avec le H-MAC-TBS	- 127 -
1.3.1.1. Optimisation des conditions réactionnelles avec le méthanol	- 127 -
1.3.1.2. Réaction MAC avec l'alcool benzylique	- 129 -
I.3.2. Réaction MAC avec le H-MAC-TBDPS	- 130 -

I.4. Diastéréosélectivité de la réaction MAC	- 131 -
I.4.1. Détermination de la diastéréosélectivité.....	- 131 -
I.4.1.1. Sur le mélange des produits d'oxyhomologation.....	- 131 -
I.4.1.2. Sur les produits de clivage du <i>N,O</i> -acétonide	- 132 -
I.4.2. Proposition d'un état de transition	- 134 -
I.5. Cyclisation d'un α,γ-dihydroxy-β-aminobutanoate de méthyle <i>anti</i>.....	- 134 -
I.6. Synthèse d'α,γ-dihydroxy-β-aminobutanamides <i>anti</i>	- 135 -
I.6.1. En présence de l'ammoniac.....	- 135 -
I.6.2. En présence d'un 6-amino-6-désoxy-α-D-galactopyranose	- 137 -
1.6.2.1. Synthèse du 6-amino-6-désoxy- α -D-galactopyranose	- 137 -
1.6.2.1. Réaction MAC avec le 6-amino-6-désoxy-1,2:3,4-di- <i>O</i> -isopropylidène- α -D-galactopyranose	- 138 -
I.6.3. En présence de la <i>N,O</i>-diméthylhydroxylamine	- 139 -
I.7. Conclusion.....	- 140 -
II. Synthèse de dérivés de l'acide <i>érythro</i>-β-hydroxyaspartique	- 140 -
II.1. Accès aux acides <i>érythro</i>-β-hydroxyaspartiques	- 141 -
II.1.1. Synthèse d'un acide <i>O</i>⁴-méthyl-β-silyloxyaspartique	- 141 -
II.1.2. Synthèse d'un acide <i>O</i>⁴-benzyl-β-hydroxyaspartique.....	- 141 -
II.1.2.1. A partir d'un α -(<i>tert</i> -butyldiméthylsilyloxy)butanoate de benzyle	- 142 -
II.1.2.2. A partir d'un α -(<i>tert</i> -butyldiphénylesilyloxy)butanoate de benzyle	- 143 -
II.2. Accès à des dérivés <i>érythro</i>-β-hydroxyasparagines	- 144 -
II.3. Conclusion.....	- 144 -
III. Conclusion.....	- 145 -
<i>Conclusion générale & perspectives</i>	<i>- 149 -</i>
I. Conclusion générale	- 151 -
II. Perspectives	- 152 -

3^{ème} Partie : Partie expérimentale

<i>General experimental information</i>	<i>- 157 -</i>
<i>Chapter 1 : Synthesis of MAC Reagents.....</i>	<i>- 159 -</i>
<i>Chapter 2 : MAC reactions with the <i>N</i>-Boc-<i>O</i>-Bn-<i>L</i>-serinal</i>	<i>- 164 -</i>
<i>Chapter 3 :Toward the oxetin's synthesis.....</i>	<i>- 188 -</i>
<i>Chapter 4 : MAC reactions with the Garner's aldehyde</i>	<i>- 205 -</i>

1^{ère} Partie :

Introduction bibliographique

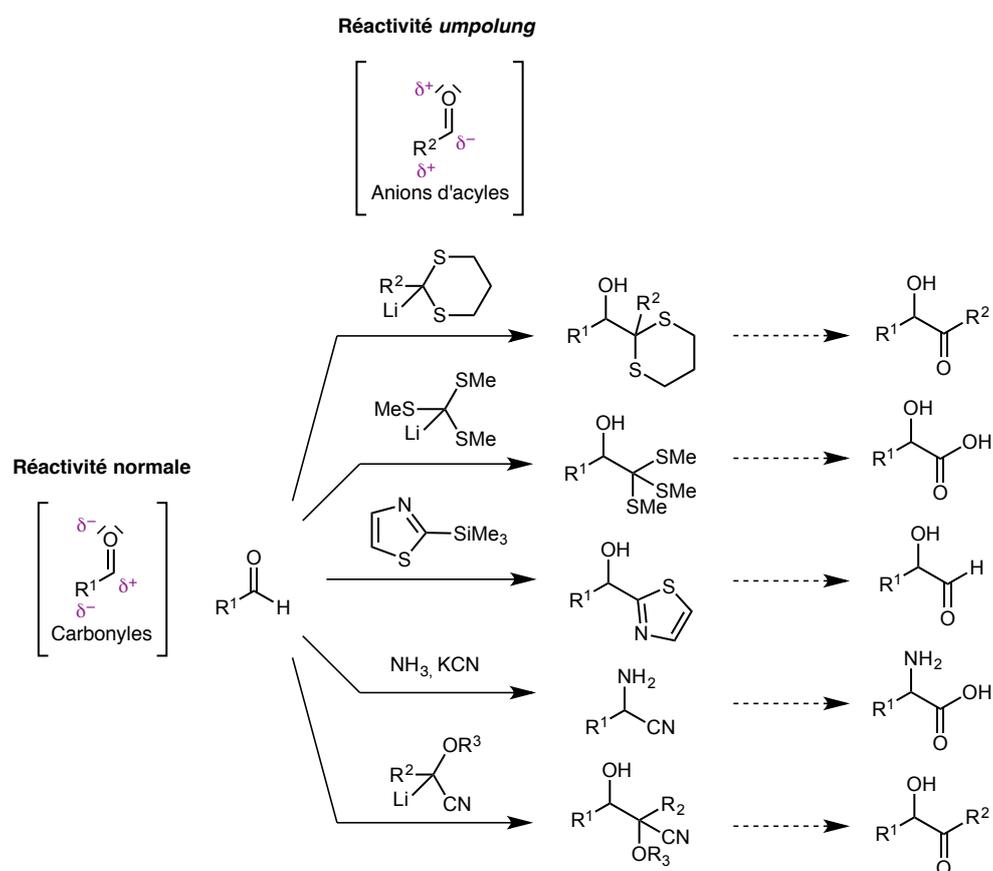
I. La méthodologie MAC

Les réactifs MAC pour « *Masked Acyl Cyanide* » sont des réactifs *umpolung* mis au point dans les années 1990 et principalement développés depuis par Nemoto,¹ leur inventeur. Les prémices de ces réactifs ont vu le jour lors du doctorat de Nemoto obtenu en 1985 qu'il réalisa sous la direction de Takahashi à l'Institut de Technologie de Tokyo.

I.1. Les anions d'acyles

I.1.1. Origine

Le terme *umpolung*, pour « renversement de polarité » en allemand, se réfère à une intéressante stratégie de synthèse qui consiste à inverser la réactivité naturelle d'un groupe fonctionnel. En effet, l'électronégativité relative entre deux atomes liés impose la polarisation du groupe fonctionnel et même de toute la molécule. De ce fait, les atomes successifs du squelette sont alternativement définis comme étant des carbones donneurs (δ^-) et accepteurs (δ^+). Tout processus permettant l'échange de cette réactivité normale définit le phénomène d'*umpolung* (Schéma 1).



Ce phénomène a tout d'abord été formulé par Corey et Seebach en 1965 lors de l'inversion de la réactivité électrophile inhérente des fonctions carbonyles par l'utilisation de dithianes pour accéder aux équivalents synthétiques d'anions d'acyles.^{2,3} Par la suite, cette réactivité *umpolung* a été popularisée par Seebach en 1979.⁴ D'autres groupements fonctionnels *umpolung* permettant l'insertion d'anions d'acyles par un réactif donneur (nucléophile) sur un accepteur (électrophile) ont également été mis au point : les orthothioesters,⁵ les 1,3-thiazoles,⁶ le cyanure⁷ ou encore les cyanhydrines.⁸ La maîtrise de ce phénomène a permis d'élaborer de nouvelles stratégies pour la synthèse de molécules plus ou moins complexes.

Par exemple, en 1981, Takahashi décrit une méthode d'alkylation intramoléculaire *via* un carbanion généré à partir d'une cyanhydrine protégée par un groupement éthoxyéthyle (Schéma 2).⁹ Après formation de cette cyanhydrine protégée **1** à partir de l'aldéhyde correspondant, le carbanion a été formé en présence d'hexaméthylidisilylamidure de sodium (NaHMDS) dans le THF. Après cyclisation par S_N2 intramoléculaire avec un rendement de 75%, la déprotection de la cyanhydrine **2** a conduit à la formation de la (*E*)-cyclopentadéc-2-énone **3**. À ce stade, il peut être déjà remarqué que le carbanion de la cyanhydrine protégée du composé **1** est un équivalent synthétique de l'anion d'un groupement acyle. Ainsi, cette méthode de synthèse a permis de conduire à l'énone macrocyclique **3** qui est un précurseur de la (\pm)-muscone et de l'exaltone.¹⁰⁻¹²

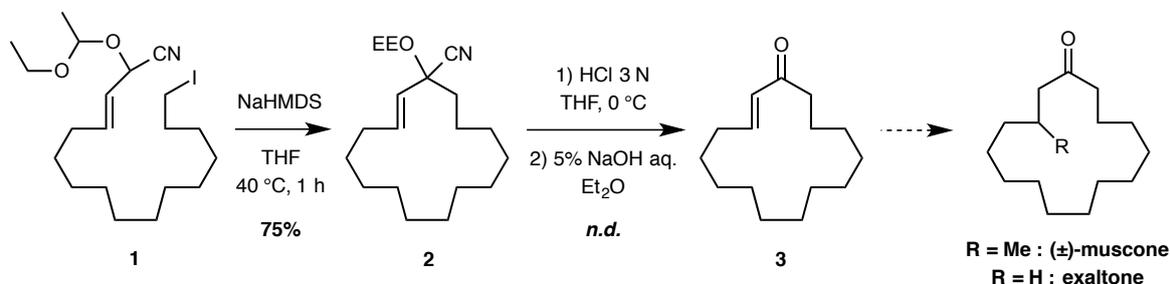


Schéma 2 : Synthèse d'un précurseur de la (\pm)-muscone et de l'exaltone

Nemoto rejoint alors l'équipe de Takahashi, en tant que doctorant, et continue ces travaux. Ainsi, en 1983, Takahashi et Nemoto décrivent une méthode générale de synthèse permettant d'accéder à des cyclodécadiénones par alkylation intramoléculaire de cyanhydrines protégées.¹³ Cette approche leur a permis de réaliser aisément la synthèse de différents terpénoïdes, comme la (\pm)-acoragermacrone et le (\pm)-mukulol.¹⁴ La même année, ils publient¹⁵ la première synthèse totale d'un sesquiterpénoïde naturel, la germacrone, isolée de l'huile essentielle de « zdravets » bulgares (*Geranium macrorrhizum L.*) (Schéma 3).

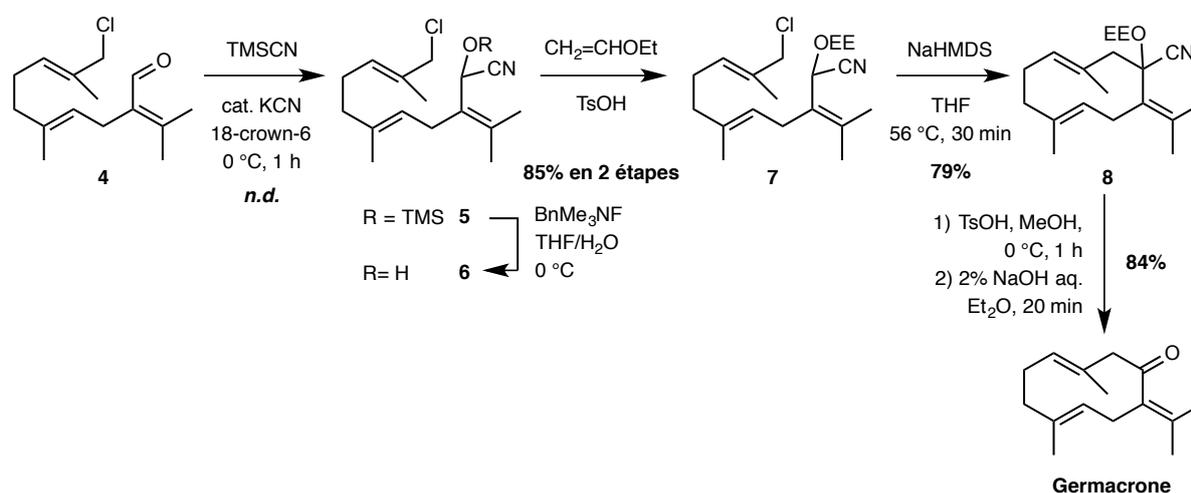
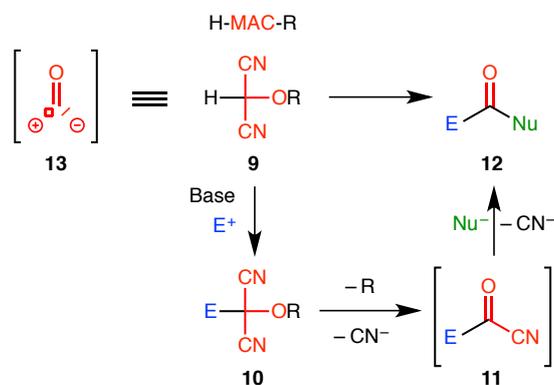


Schéma 3 : Synthèse de la germacrone

Ainsi, en suivant la même stratégie qu'en 1981, la formation de la cyanhydrine protégée alkylée **8** a eu lieu par le biais de l'attaque nucléophile du carbanion en α de la fonction nitrile sur le carbone activé du composé **7**. Le groupement éthoxyéthyle protégeant l'hydroxyle de la cyanhydrine a été ensuite hydrolysé en présence d'acide *para*-toluènesulfonique dans le méthanol. La cyanhydrine libre ainsi obtenue, traitée en milieu basique, a permis de générer la fonction carbonyle de la germacrone avec un rendement de 84% (Schéma 3).¹⁵

1.1.2. Les Cyanures d'Acyles Masqués (*Masked Acyl Cyanides*)

C'est après ces travaux préliminaires de thèse que Nemoto, qui a intégré l'équipe de Yamamoto, s'est alors intéressé à la synthèse de réactifs portant deux fonctions nitriles et un groupement hydroxyle protégé. Ces nouveaux réactifs possèdent alors une double réactivité : ils sont à la fois nucléophiles après déprotonation comme les cyanhydrines protégées présentées ci-dessus, mais également électrophiles après formation d'un cyanure d'acyle. Ainsi, sept ans plus tard en 1990, Yamamoto et Nemoto publient les premiers réactifs MAC, *Masked Acyl Cyanide reagents*.¹⁶



Les réactifs MAC, représentés par H-MAC-R (où MAC = $-\text{C}(\text{CN})_2\text{O}-$), sont des hydroxymalononitriles diversement protégés **9** qui, une fois déprotonés, jouent facilement le rôle de nucléophiles pour attaquer un électrophile afin de conduire à un alkyloxymalononitrile alkylé **10** (Schéma 4). La déprotection de l'hydroxyle du composé **10** permet alors de former un cyanure d'acyle intermédiaire **11** qui est la forme activée d'un ester. Ce cyanure d'acyle **11** fortement électrophile peut alors réagir sur un nucléophile par élimination d'un ion cyanure, afin de former le composé **12** portant une fonction carbonyle entre l'électrophile et le nucléophile. De ce fait, ces réactifs MAC **9** sont dits *umpolung* et sont des équivalents synthétiques du monoxyde de carbone **13**.¹⁷

Cette séquence en trois étapes est appelée méthodologie MAC. Elle peut être réalisée de manière séquentielle (l'alkyloxymalononitrile alkylé **10** est alors isolé et déprotégé ultérieurement) ou de manière *one-pot* (l'étape de déprotection de cet alkyloxymalononitrile a lieu *in situ* dans le milieu réactionnel).

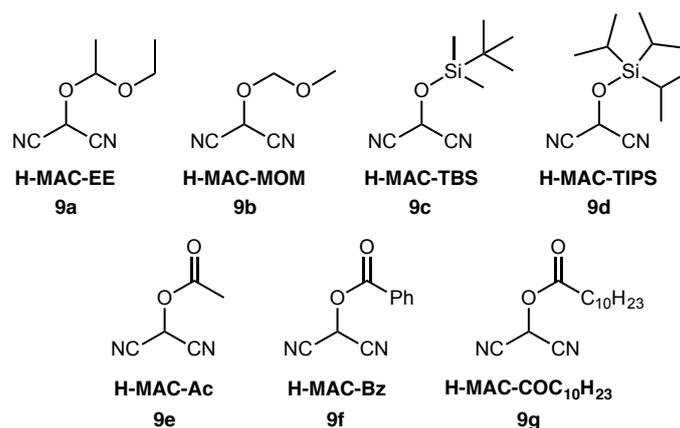


Figure 1 : Réactifs MAC rapportés dans la littérature

A ce jour, sept réactifs MAC ont été rapportés dans la littérature par Nemoto¹ (Figure 1) : quatre d'entre eux sont protégés par des fonctions éthers acido-labiles (H-MAC-EE **9a**, H-MAC-MOM **9b**, H-MAC-TBS **9c**, H-MAC-TIPS **9d**), et trois autres par des fonctions esters baso-labiles (H-MAC-Ac **9e**, H-MAC-Bz **9f**, H-MAC-COC₁₀H₂₃ **9g**). Seuls les réactifs H-MAC-EE **9a**, H-MAC-MOM **9b**, H-MAC-TBS **9c** et H-MAC-Ac **9e** ont été utilisés et développés dans des stratégies de synthèse comme équivalents synthétiques du monoxyde de carbone. Un seul exemple d'utilisation du H-MAC-TIPS **9d** a été rapporté dans la littérature, bien que sa préparation n'ait pas été décrite. Leurs applications en synthèse sont présentées ci-dessous.

1.2. La méthodologie MAC séquentielle

1.2.1. Par l'utilisation de H-MAC-EE

1.2.1.1. Alkylation de H-MAC-EE pour la formation d'un amide fonctionnalisé

En 1990, les premières applications de la méthodologie MAC ont été publiées par Yamamoto et Nemoto.¹⁶ Dans un premier temps, la réactivité du 2-(1-éthoxyéthoxy)malononitrile **9a** (H-MAC-EE) a été testée dans une réaction d'alkylation avec le 11-iodoundécène **14** (Schéma 5).

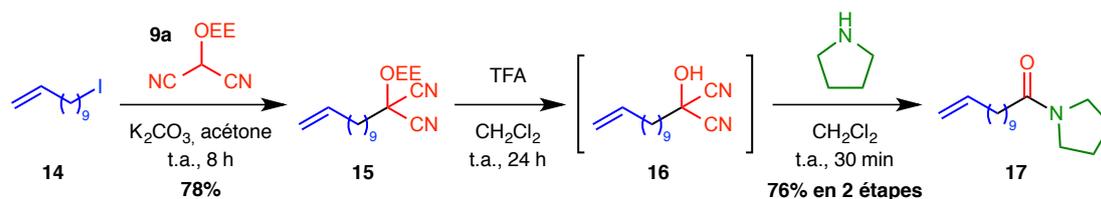


Schéma 5 : Première démonstration de l'utilisation du H-MAC-EE

En présence de carbonate de potassium (K_2CO_3) dans l'acétone, le 2-(1-éthoxyéthoxy)malononitrile alkylé **15** a été synthétisé avec un rendement de 78%. Après déprotection de cet adduit en présence d'acide trifluoroacétique (TFA), l'hydroxymalononitrile alkylé **16** n'a pas été isolé. L'ajout *in situ* d'un excès de pyrrolidine a mené à l'amide **17** avec un rendement de 76% sur deux étapes. La formation de l'amide **17** illustre bien l'insertion formelle d'une fonction carbonyle entre un électrophile et un nucléophile, respectivement, le 11-iododécène **15** et la pyrrolidine.

1.2.1.2. Synthèse de composés 1,4-dicarbonylés par addition conjuguée

Une autre application du réactif H-MAC-EE **9a**, permettant d'accéder cette fois à des composés 1,4-dicarbonylés, a été publiée en 1991 par les auteurs.¹⁸ En présence de composés carbonylés α,β -insaturés, l'addition-1,4 de l'anion du H-MAC-EE **9a** a été réalisée en présence de K_2CO_3 . Dans ces travaux, plusieurs oléfines ont été étudiées et les meilleurs résultats ont été obtenus lors de l'addition conjuguée du réactif MAC **9a** sur l'acrylate de méthyle **18** (Schéma 6).

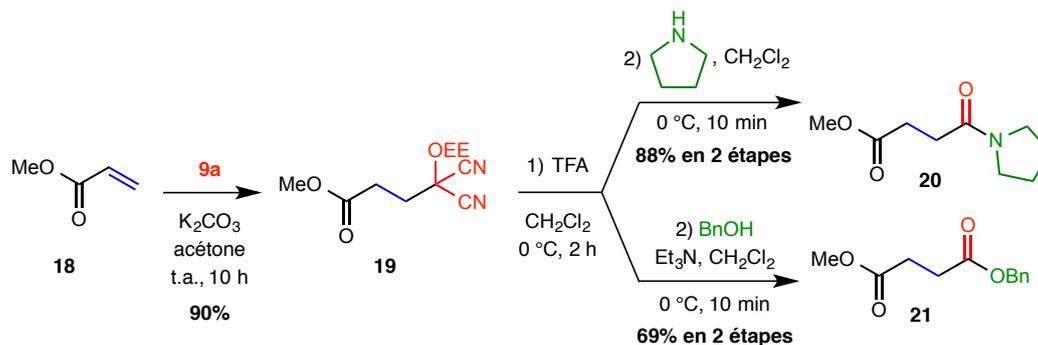


Schéma 6 : Synthèse d'un 1,4-amidoester et d'un 1,4-diester

Le produit **19** a ainsi été obtenu avec un rendement de 90% après 10 heures de réaction dans l'acétone. Il est à noter que, dans cette étude, aucune addition-1,2 n'a été observée. En présence de TFA dans le dichlorométhane à 0 °C, le groupement protecteur éthoxyéthyle a été clivé. Selon le nucléophile engagé, deux types de composés 1,4-dicarbonylés ont été obtenus. Dans un premier temps, le piégeage de l'ester activé intermédiaire par de la pyrrolidine a mené à l'amidoester **20** avec un rendement de 88% sur deux étapes. Dans un second temps, l'utilisation de l'alcool benzylique comme nucléophile en présence d'une amine tertiaire a conduit au diester **21** avec un rendement de 69% sur deux étapes.

1.2.1.3. Réactivité du H-MAC-EE sur des imines utilisées comme électrophiles

1.2.1.3.a. Sur une sulfonylimine

Parallèlement, la synthèse d'un dipeptide a été envisagée par Yamamoto et Nemoto. En effet, une imine activée a pu aisément jouer le rôle d'électrophile dans la stratégie MAC.^{16,19}

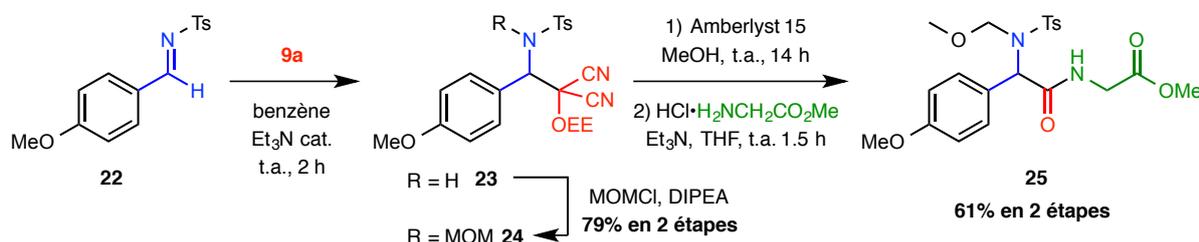


Schéma 7 : Premier exemple d'utilisation d'un aminoacide en tant que nucléophile

Ainsi, la tosylimine **22** a été engagée en présence du H-MAC-EE **9a** et d'une quantité catalytique de triéthylamine afin de conduire à la tosylamine **23** qui, après isolation, s'est lentement dégradée en tosylimine **22** (Schéma 7). La tosylamine **23** a donc été protégée par un groupement méthoxyméthyle (MOM) afin de synthétiser l'adduit **24** plus stable. Après clivage du groupement éthoxyéthyle du composé **24** dans le méthanol en présence de résine Amberlyst 15, l'hydroxymalononitrile ainsi obtenu a été directement mis en réaction avec le chlorhydrate du glycinate de méthyle en présence de triéthylamine. Après attaque nucléophile de cet α -aminoester sur le cyanure d'acyle intermédiaire, le dipeptide **25** a été isolé avec 61% de rendement sur deux étapes. Ceci est le premier exemple de préparation d'un dipeptide par la stratégie MAC.

1.2.1.3.b. Sur des iminiums préparés *in situ*

Les imines activées sont de bons électrophiles mais leur sensibilité à l'humidité ou aux conditions acides ne permettent pas toujours de les isoler. Ainsi, Nemoto a décrit en 2006 une méthode plus efficace permettant de synthétiser des α -aminoamides par addition nucléophile du H-MAC-EE **9a** sur des iminiums formés *in situ* à partir d'aldéhydes et d'hydroxylamines *N,O*-dialkylées.²⁰

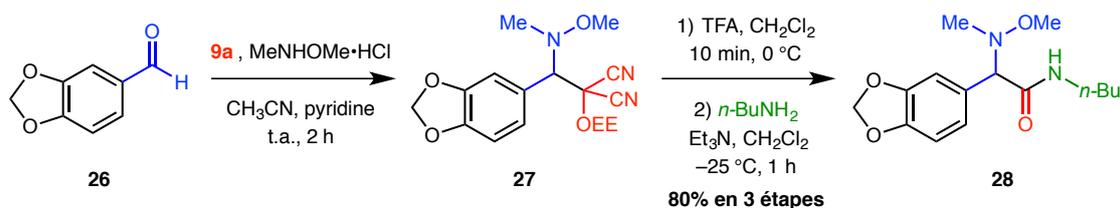


Schéma 8 : Synthèse d'un α -aminoamide à partir d'un aldéhyde

Par exemple, le pipéronal **26** a été mis en réaction en présence du réactif MAC **9a** et du chlorhydrate de *N,O*-diméthylhydroxylamine en milieu basique pour conduire à l'adduit **27** (Schéma 8). Dans cette réaction *one-pot*, l'iminium intermédiairement formé entre l'aldéhyde **26** et la *N,O*-diméthylhydroxylamine (MeONHMe) a joué le rôle d'électrophile. Ainsi, après traitement par du TFA,

le piégeage de l'ester activé par de *n*-butylamine a conduit à l'amide **28** avec un très bon rendement de 80% sur trois étapes.

1.2.2. Par l'utilisation de H-MAC-MOM

1.2.2.1. Addition pallado-catalysée du H-MAC-MOM

En 1994, Nemoto décrit l'utilisation d'un second réactif MAC protégé par une fonction éther : le 2-(méthoxyméthoxy)malononitrile **9b**.²¹ Ce dernier est alors employé dans l'étude de l'addition pallado-catalysée du réactif H-MAC-MOM **9b** sur des aldéhydes afin de préparer des équivalents synthétiques de cyanures d'acyles masqués α -hydroxylés (Schéma 9).



Schéma 9 : Addition pallado-catalysée du H-MAC-MOM

En effet, en présence de dipalladium-tris(dibenzylidèneacétone) (Pd₂(dba)₃) et de 1,2-bis(diphénylphosphino)éthane (dppe), du bis[1,2-bis(diphénylphosphino)éthane] de palladium (0) (Pd(dppe)₂) a été formé *in situ*. L'addition oxydante de ce dernier dans la liaison C-H du H-MAC-MOM **9b** permet l'activation de cette liaison par un palladium (II). L'addition de ce réactif MAC activé sur un aldéhyde tel que **29a-c** permet de conduire à l'adduit **30a-c** après élimination réductrice. Afin d'isoler cet adduit, les auteurs ont acétylé la fonction alcool formée par l'ajout d'anhydride acétique dans la pyridine. Ainsi en présence du 3-phénylpropanal **29a**, le cyanure d'acyle masqué α -acétoxylé **31a** a été quantitativement isolé. L'utilisation d'aldéhydes plus encombrés tels que l'isovaléraldéhyde **29b** et l'isobutyraldéhyde **29c** a conduit aux cyanures d'acyles masqués **31b** et **31c** avec un rendement respectif de 74% et de 46%.

1.2.2.2. Alkylation du H-MAC-MOM via une réaction de Mitsunobu

Récemment, Rawal s'est intéressé à l'homologation d'alcools primaires en acides carboxyliques, en esters et en amides par alkylation du réactif MAC **9b** *via* une réaction de Mitsunobu (Schéma 10).²²

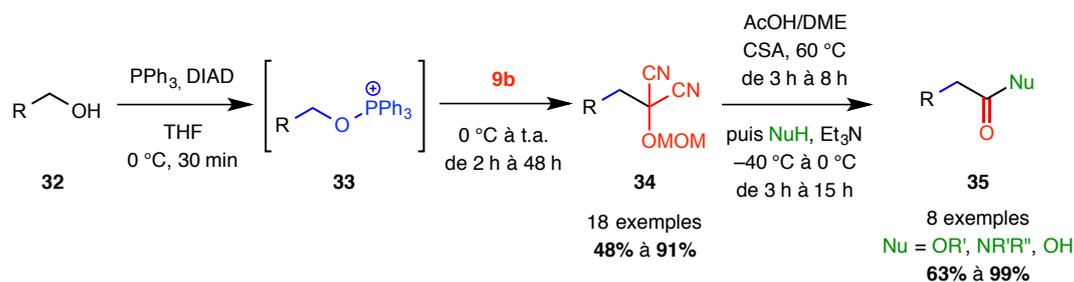


Schéma 10 : Homologation d'alcools primaires en dérivés d'acides carboxyliques

En présence de triphénylphosphine (PPh_3) et d'azodicarboxylate de diisopropyle (DIAD), l'alcool primaire **32** a été activé sous la forme d'un oxophosphonium **33**. Sur 18 alcools primaires activés, l'addition de l'anion du H-MAC-MOM **9b** a ainsi conduit à la formation des adduits **34** correspondants avec des rendements compris entre 48% et 91%. Par la suite, le groupement MOM a été clivé en présence d'acide (*R*)-camphorsulfonique (CSA) à 60 °C. Le cyanure d'acyle formé *in situ* par l'utilisation de Et_3N a ensuite été piégé par un nucléophile tel qu'un alcool, une amine ou encore de l'eau afin de conduire respectivement aux esters, amides et acides carboxyliques **35** avec un rendement compris entre 63% et 99%. Ainsi, par une réaction de Mitsunobu et déprotection du cyanure d'acyle masqué en présence d'un nucléophile, les auteurs ont réalisé l'homologation d'alcools primaires en dérivés d'acides carboxyliques.

Outre ces exemples, le réactif H-MAC-MOM **9b** a été essentiellement utilisé par Nemoto et par deux autres groupes de recherche pour l'étude de réactions diastéréo- et énantiosélectives.

1.2.2.3. Premiers essais de synthèse de composés optiquement actifs

Les premières tentatives de préparation de composés optiquement actifs par Nemoto ont été réalisées à partir d'imines alkyloxy-carboxylées. Malheureusement, ni la réaction du H-MAC-MOM **9b** sur l'imine optiquement active **36**, ni l'addition nucléophile du réactif MAC chiral **9h** sur l'imine achirale **38** n'a montré de diastéréosélectivité (Schéma 11).²³

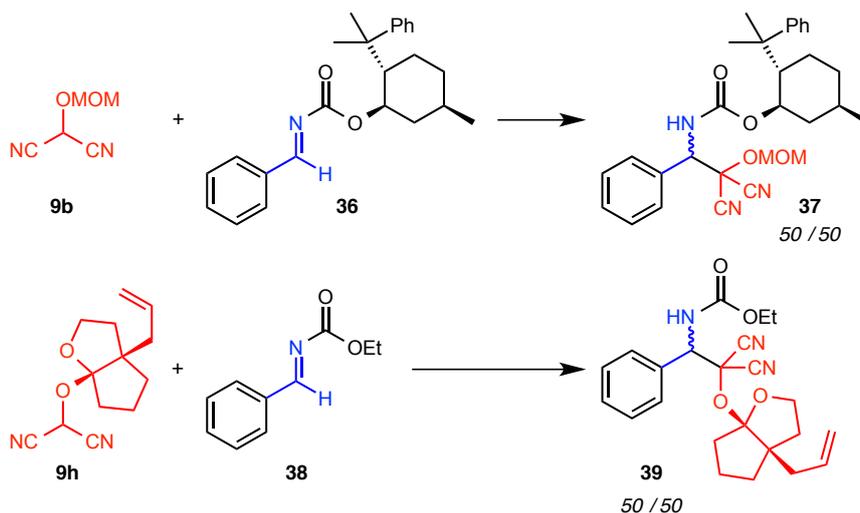


Schéma 11 : Premières tentatives d'induction asymétrique

Les auteurs ont pensé que ce manque de sélectivité était dû à une trop grande distance entre les centres stéréogènes de l'auxiliaire chiral et le carbone prochiral de l'imine et/ou à la flexibilité de la conformation de la molécule.

1.2.2.4. Synthèse diastéréosélective de dérivés d'acides α -amino- β -hydroxylés

En 2000, Nemoto s'intéresse à la préparation de cyanures d'acyles masqués portant une fonction azido en α , comme équivalents synthétiques d' α -aminoacides *N*-masqués et *C*-activés (Schéma 12).²⁴

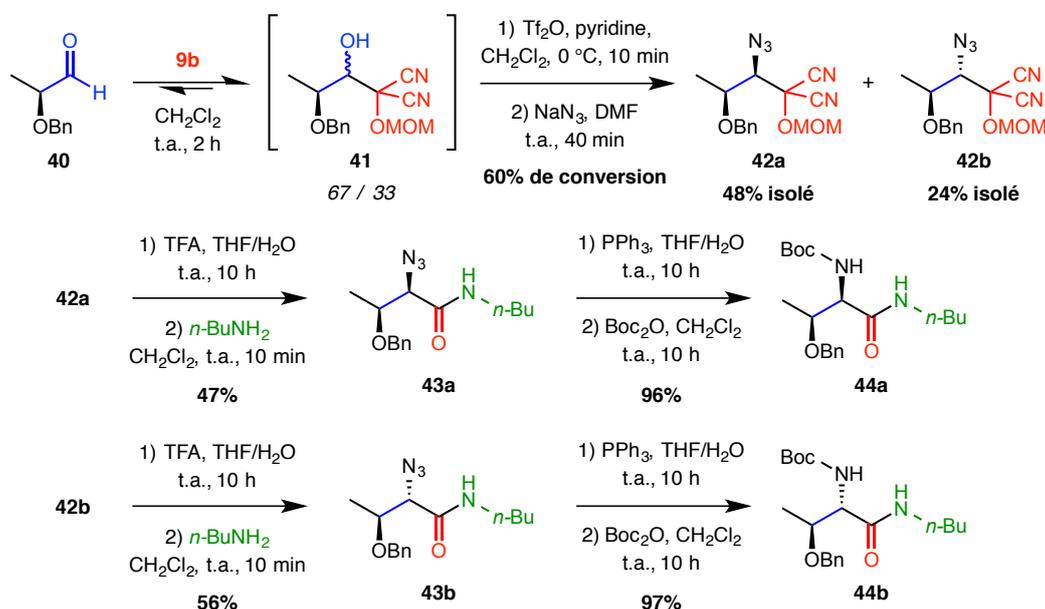


Schéma 12 : Stratégie MAC sur un α -hydroxyaldéhyde protégé optiquement pur

Afin de synthétiser le Boc-*D*-Thr(Bn)-NHBU **44a** et le Boc-*L*-allo-Thr(Bn)-NHBU **44b**, l'addition nucléophile du H-MAC-MOM **9b** sur le (*S*)-2-benzyloxypropionaldéhyde **40** a été tout d'abord réalisée à température ambiante. L'adduit **41**, non isolé et formé dans un rapport diastéréoisomérique de 67/33, a été transformé en azoture par réaction $\text{S}_\text{N}2$ après activation de l'alcool secondaire en triflate. Les deux diastéréoisomères **42a** et **42b** ainsi formés ont été obtenus, respectivement, avec un rendement de 48% et 24% (sachant que 40% de l'aldéhyde **40** n'a pas réagi dans cette transformation). La déprotection des cyanures d'acyles masqués **42a** et **42b** en milieu acide, suivie par le piégeage des cyanures d'acyles intermédiaires par la *n*-butylamine a conduit aux α -azidoamides **43a** et **43b**, avec des rendements respectifs modérés de 47% et 56%. A ce stade, les auteurs indiquent qu'aucune épimérisation (**42a**→**43b** ou **42b**→**43a**) n'a été observée. Après réduction de la fonction azoture dans les conditions de Staudinger, la fonction amine générée a été protégée par un groupement *tert*-butyloxycarbonyle (Boc) pour conduire aux molécules **44a** et **44b**. Le dérivé de la *D*-thréonine **44a** et le dérivé de la *L*-allo-thréonine **44b** ont été ainsi obtenus, respectivement, avec des rendements de 96% et 97%. La configuration de l'isomère majoritaire **44a** a été attribuée par comparaison de son pouvoir rotatoire avec un échantillon authentique de son énantiomère de la série *L*. Le composé **44b** a alors été déterminé comme étant un dérivé de la *L*-allo-thréonine.

Cependant, il faut noter que les cyanures d'acyles masqués **42a** et **42b** sont en fait isolés avec des rendements respectifs de 29% et de 14% si la conversion de l'aldéhyde **40** n'est pas considérée dans le calcul. Ces faibles rendements sont dus à la réversibilité de l'addition nucléophile du H-MAC-MOM **9b** sur l'aldéhyde de départ (**41**→**40**). Par contre, une fois activé et/ou transformé, la bonne stabilité de l'adduit ainsi obtenu (tel que **42a** ou **42b**) en fait un bon candidat pour une stratégie séquentielle.

Dans cette étude, la diastéréosélectivité 67/33 observée lors de l'attaque nucléophile du réactif MAC sur l'aldéhyde chiral **40** n'est pas expliquée. Ainsi, l'un des challenges serait de développer des systèmes permettant d'induire une meilleure induction asymétrique.

1.2.2.5. Addition de Michael énantiosélective du H-MAC-MOM

La première étude de l'addition énantiosélective d'un réactif MAC, sur des cétones α,β -insaturées, a été publiée bien plus tard en 2013 par Rawal.²⁵ La formation de composés 1,3-dicarbonylés est relativement simple en comparaison du challenge qu'est la synthèse de composés 1,4-dicarbonylés. En effet, la préparation efficace de ces derniers composés nécessite souvent des entités *umpolung*.^{4,26} Ainsi, les réactifs MAC sont de bons partenaires pour la synthèse de molécules 1,4-dicarbonylées (Cf. Yamamoto et Nemoto¹⁸, Schéma 6). C'est dans cette optique que Rawal a utilisé le H-MAC-MOM **9b** pour la synthèse énantiosélective de composés 1,4-dicarbonylés (γ -cétoesters, γ -cétoacides et -amides) par addition de Michael organocatalysée (Schéma 13).²⁵

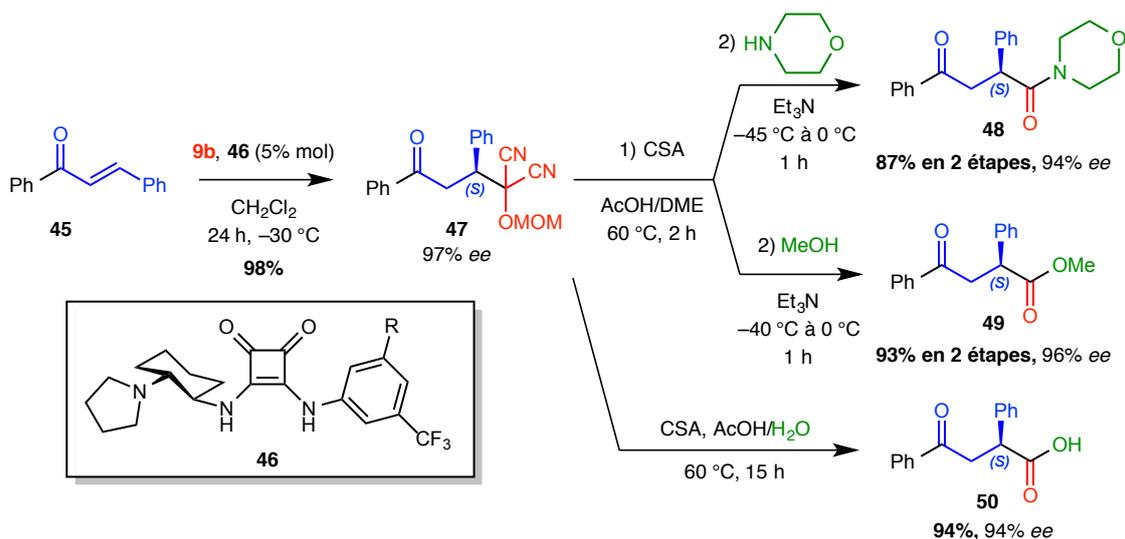


Schéma 13 : Addition asymétrique du réactif H-MAC-MOM par organocatalyse

Après un screening de différents organocatalyseurs chiraux, les meilleurs résultats pour cette addition de Michael organocatalysée (tant au niveau du rendement qu'au niveau de la sélectivité) ont été obtenus par utilisation du squaramide chiral **46**. Par exemple, l'addition conjuguée du H-MAC-MOM **9b** sur la chalcone **45** a conduit à l'adduit **47** avec un rendement de 98% et un excès énantiomérique de 97% (Schéma 13). Le clivage du groupement MOM en présence de CSA suivi par l'addition nucléophile de morpholine ou de méthanol sur le cyanure d'acyle intermédiaire a mené au

cétoamide **48** et au cétoester **49**. Ces derniers ont été respectivement obtenus avec des rendements de 87% et 93% sur deux étapes, tout en conservant un excellent excès énantiomérique. De plus, le clivage du groupement MOM en présence de CSA dans une solution acide acétique/eau a permis d'isoler le cétoacide **50** avec un très bon rendement de 94% et un excès énantiomérique de 94%.

La configuration absolue (*S*) du centre asymétrique induit lors de l'addition de Michael du H-MAC-MOM sur la chalcone **45** a été expliquée par le modèle ci-dessous (Figure 2).

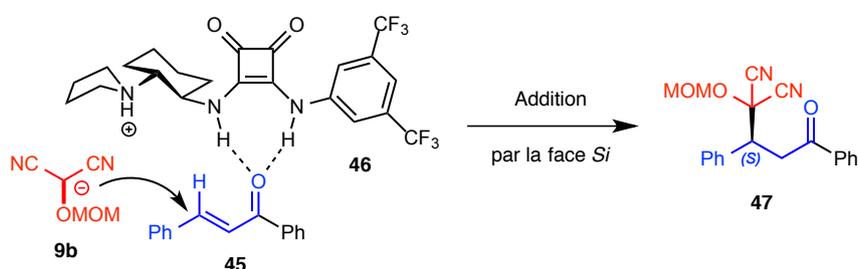


Figure 2 : Modèle de l'induction asymétrique

En effet, la formation de liaisons hydrogène entre le squaramide du catalyseur **46** et la fonction carbonyle de la chalcone **45** permet d'orienter l'attaque de l'anion du H-MAC-MOM **9b** par la face *Si* de la chalcone.

1.2.2.6. Alkylation allylique énantiosélective par catalyse à l'iridium

Dans la littérature, seuls trois exemples d'alkylation allylique de nucléophiles *umpolung* par catalyse à l'iridium ont été décrits.^{27,28,29} L'un d'entre eux a été très récemment publié par Stoltz, qui a présenté les premières réactions énantiosélectives d'alkylation allylique par un réactif MAC (Schéma 14).²⁹

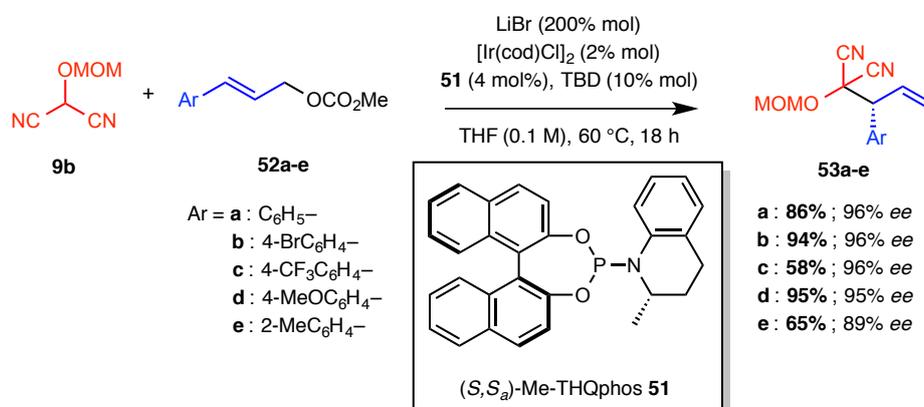


Schéma 14 : Addition asymétrique du réactif H-MAC-MOM par catalyse à l'iridium

La π -allyle activation des oléfines **52a-e** par l'iridium facilite l'attaque nucléophile du H-MAC-MOM **9b** et la présence du ligand chiral **51** induit globalement de très bons excès énantiomériques (de 89% à 96%). Il a été montré que les effets électroniques des groupements aryles portés par

l'électrophile influencent peu l'énantiosélectivité de la réaction (**53a-d** ; 95% à 96% *ee*). Cependant, l'appauvrissement électronique trop important de l'oléfine **45c** provoque une chute du rendement à 58%. L'étude de la gêne stérique du substrat a également montré qu'un méthyle en position *ortho* conduisait à l'adduit **53e** avec un rendement modéré de 65% et un plus faible excès énantiomérique de 89%.

I.2.3. Par l'utilisation de H-MAC-TBS

Les deux réactifs MAC présentés précédemment, le H-MAC-EE **9a** et le H-MAC-MOM **9b**, sont protégés par des fonctions éthers (sous forme d'acétals). Une autre protection de l'hydroxymalononitrile a également été étudiée par Nemoto : un éther silylé. Le principal réactif MAC développé dans cette série est le H-MAC-TBS qui porte un groupement *tert*-butyldiméthylsilylé.

I.2.3.1. Synthèse de composés 1,3-dicarbonylés par formation de liaisons C-C pallado-catalysées

La synthèse du 2-(*tert*-butyldiméthylsilyloxy)malononitrile **9c** (H-MAC-TBS) a été décrite pour la première fois par Yamamoto et Nemoto en 1990,¹⁶ mais sa première utilisation est plus tardive. Il a été tout d'abord utilisé en 1999 dans l'addition nucléophile pallado-catalysée sur des esters ou des amides γ,δ -époxy- α,β -insaturés pour synthétiser des dérivés 1,3-dicarbonylés (Schéma 15).³⁰

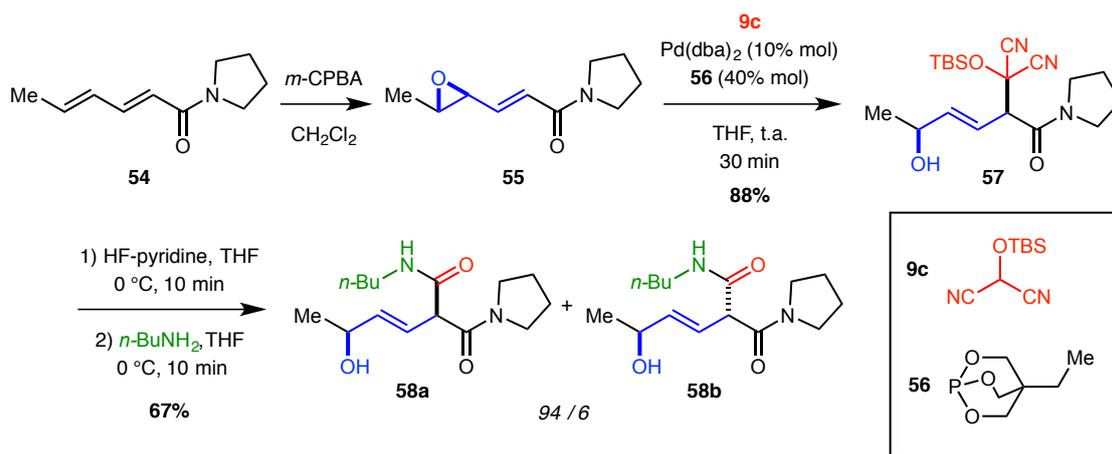


Schéma 15 : Addition régio- et diastéréosélective pallado-catalysée du réactif H-MAC-TBS

Comme il a été montré précédemment (Cf. Schéma 14), les oléfines activées par activation allylique en présence d'un métal peuvent devenir de bons électrophiles pour la méthodologie MAC. Ainsi, l'activation de l'amide γ,δ -époxy- α,β -insaturé **55**, préparé par époxydation du dérivé de l'acide (*E,E*)-sorbique **54**, par du bis(dibenzylidèneacétone)palladium en présence du phosphite **56** et du H-MAC-TBS **9c** a conduit à l'adduit **57** avec un bon rendement de 88% et de manière totalement régio- et diastéréosélective. La déprotection du cyanure d'acyle masqué **57** par le mélange HF-pyridine, suivie par l'addition de *n*-butylamine, a permis d'obtenir le 1,3-diamide **58a** et une petite quantité du

diastéréoisomère **58b** avec un rendement combiné de 67% et avec un ratio de 94/6. Aucune explication concernant l'épimérisation en α n'a été présentée par les auteurs.

1.2.3.2. Addition diastéréosélective du H-MAC-TBS sur des imines chirales

Plusieurs exemples d'addition diastéréosélective du réactif MAC **9c** sur une imine chirale activée ont été rapportés dans la littérature.

1.2.3.2.a. Sur un *p*-toluènesulfinimide chiral

Le premier exemple, publié en 2000 par Nemoto, utilise le (*Ss*)-(+)-*N*-(benzylidène)-*p*-toluènesulfinamide **52** comme imine chirale pour la préparation du *N*-tosylphénylalanine butanamide (*R*)-**54** (Schéma 16 ; Tableau 1).³¹

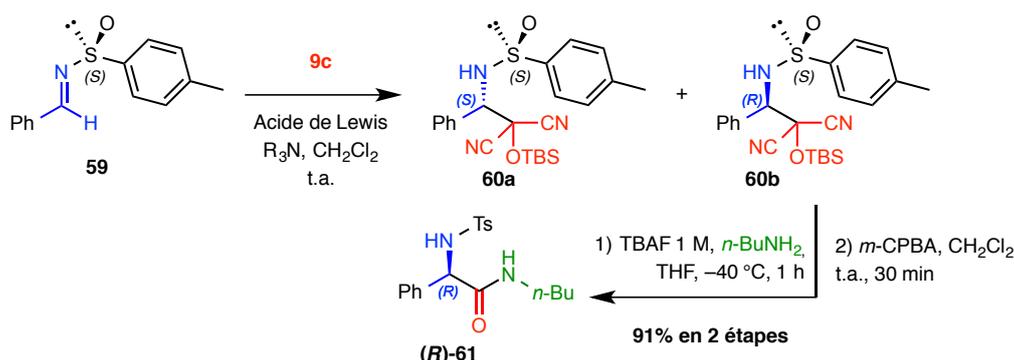


Schéma 16 : Induction asymétrique créée par un sulfinimide chiral

Entrée	Acide de Lewis	R ₃ N	Durée	Conversion de 59 (%)	Rdt 60a,b (%)	Ratio 60a/60b
1	TMSOTf	2,6-Lutidine	1 h	94	91	22/78
2	TMSOTf	DIPEA	30 min	100	86	26/74
3	BF ₃ ·Et ₂ O	DIPEA	2 h	82	74	18/82
4	Sn(OTf) ₂	DIPEA	5 min	68	69	95/5

Tableau 1 : Réaction entre le H-MAC-TBS et l'imine chirale **52** en présence d'un acide de Lewis et d'une amine tertiaire

L'addition du H-MAC-TBS **9c** sur le sulfinimide **59** énantiomériquement pur a été tout d'abord étudiée en présence de différentes amines tertiaires utilisées comme bases. Cependant, aucun produit d'addition nucléophile n'a été observé dans ces conditions. Après ajout d'un acide de Lewis, les auteurs ont pu observer la transformation du composé de départ **59** en cyanures d'acyles masqués diastéréoisomères **60a** et **60b** qui ont été par la suite séparés par HPLC. Dans un premier temps, les auteurs ont étudié la réaction en présence du trifluorométhanesulfonate de triméthylsilyle (TMSOTf) et de 2,6-lutidine dans le dichlorométhane à température ambiante. Dans de telles conditions, les composés **60a,b** ont été obtenus avec 91% de rendement et avec une diastéréosélectivité de 56% en faveur de l'adduit **60b** de configuration 2*R* (entrée 1). L'utilisation de *N,N*-diisopropyléthylamine (DIPEA) a permis de diminuer le temps de réaction (de 1 h à 30 minutes) mais ce changement de base a provoqué une légère baisse de la diastéréosélectivité et du

rendement (entrée 2). Bien que le rendement diminue à 74%, l'utilisation du diéthyléthérate de trifluorure de bore ($\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$) a permis d'améliorer la diastéréosélectivité de la réaction en faveur du composé **60b** avec un ratio de 18/82 (entrée 3). Enfin, l'utilisation du triflate d'étain(II) ($\text{Sn}(\text{OTf})_2$) a permis d'inverser la diastéréosélectivité de la réaction en faveur du diastéréoisomère **60a** de configuration 2S. Un rendement modéré de 69% mais une très bonne diastéréosélectivité de 90% ont été alors obtenus (entrée 4). Dans cette publication, les auteurs ne donnent aucune explication permettant de rationaliser les diastéréosélectivités observées.

La configuration du diastéréoisomère majoritaire **60b** a été attribuée après traitement de ce dernier en présence de *n*-butylamine et de fluorure de tétrabutylammonium (TBAF) à basse température. Le *N*-butylamide ainsi obtenu, traité par l'acide *mé*ta-chloroperbenzoïque, a conduit au sulfonamide (**R**)-**61** avec un rendement de 91% sur deux étapes. La comparaison de son pouvoir rotatoire avec celui d'un échantillon authentique préparé à partir de la (*R*)-phénylglycine a permis de montrer que le nouveau centre asymétrique créé lors de l'addition nucléophile du réactif MAC est de configuration *R*.

1.2.3.2.b. Sur un *tert*-butanesulfinimide chiral

Plus tard, en 2007, Nemoto a montré que l'utilisation d'un *tert*-butanesulfinimide optiquement actif, à la place du *p*-toluènesulfinimide précédemment décrit, permettait d'améliorer considérablement la diastéréosélectivité de cette réaction. Pour cette étude, les auteurs ont utilisé le (*R*_s)-2-méthyl-*N*-(4-benzylidène)propane-2-sulfinamide **62** préparé avec un excès énantiomérique de 89% (Schéma 17).²³

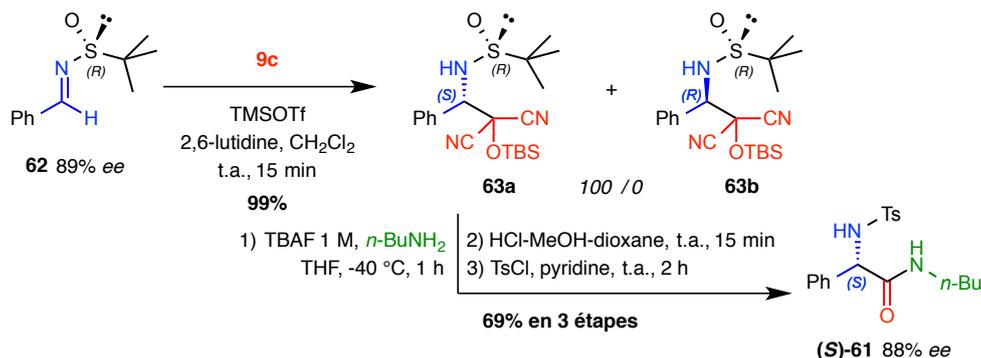


Schéma 17 : Préparation d'un dérivé de la (*S*)-phénylglycine

En utilisant les conditions optimisées lors de l'étude précédente, l'addition du réactif MAC **9c** sur ce nouveau sulfinimide **62** en présence de TMSOTf et de 2,6-lutidine a permis d'obtenir un rendement quasi quantitatif et une diastéréosélectivité totale en faveur du diastéréoisomère **63a**. Par contre, les auteurs précisent aussi que l'utilisation de $\text{Sn}(\text{OTf})_2$ ne conduit pas ici à une inversion de la diastéréosélectivité.

La configuration *S* du nouveau centre asymétrique du composé **63a** a été démontrée après formation du *N*-butylamide dans les mêmes conditions que celles décrites précédemment, suivie par la coupure

de la copule chirale et la protection de l'amine libre par un groupement tosylo. La comparaison du pouvoir rotatoire du *p*-toluènesulfonamide (**S**)-**61** ainsi obtenu avec un échantillon authentique de configuration *R* a révélé que le nouveau centre asymétrique créé est de configuration *S*. Un excès énantiomérique de 88% pour le composé (**S**)-**61** a également pu être ainsi déterminé, montrant que la transformation **63a**→(**S**)-**61** se fait sans épimérisation.

1.2.3.2.c. Sur des iminiums chiraux préparés *in situ*

En 2006, Nemoto a présenté l'addition diastéréosélective du H-MAC-TBS **9c** sur un iminium chiral formé *in situ* à partir d'une hydroxylamine *N,O*-dialkylée optiquement pure (Schéma 18).²⁰ Cette méthodologie *one-pot*, qui a lieu dans des conditions douces et sans étape d'isolement de l'iminium intermédiaire, a été appliquée à la préparation de la L-(+)-4-méthylphénylglycine énantio pure (98%).

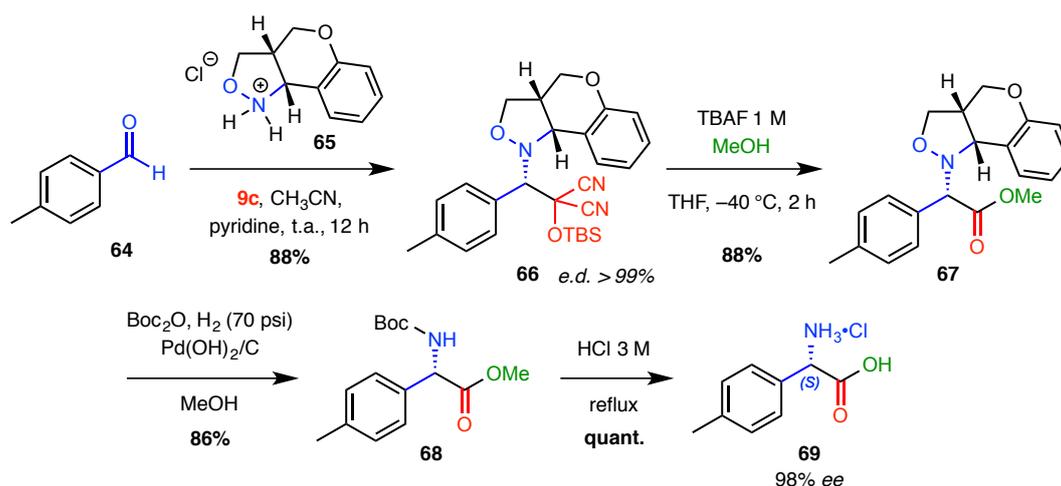


Schéma 18 : Synthèse de la L-(+)-4-méthylphénylglycine optiquement pure

Ainsi, le 4-tolualdéhyde **64** traité en présence de la 1,2-oxazolidine tricyclique optiquement pure **65**, développée par Abiko et Masamune,^{32,33} et du H-MAC-TBS **9c** dans l'acétonitrile en milieu basique a conduit à l'adduit **66** avec un rendement de 88% et une excellente diastéréosélectivité supérieure à 99%. La déprotection du cyanure d'acyle masqué **66** a été réalisée en présence de fluorure de tétrabutylammonium (TBAF) dans le méthanol pour conduire à l'ester méthylique **67**. La coupure de l'auxiliaire chiral par hydrogénation catalytique en présence de dicarbonate de di-*tert*-butyle (Boc₂O) a permis ensuite d'isoler le carbamate **68**. Ce dernier a été alors totalement déprotégé par chauffage à reflux en milieu acide aqueux pour former le chlorhydrate de la 4-méthylphénylglycine **69**, avec un rendement de 76% sur trois étapes. La détermination de la configuration absolue *S* de la 4-méthylphénylglycine ainsi préparée, par comparaison de son pouvoir rotatoire avec un échantillon authentique de la série *L*, a permis de mettre en évidence la diastéréosélectivité de l'attaque nucléophile du réactif MAC.

1.2.3.3. Addition énantiosélective du H-MAC-TBS **9c** sur une imine

En 2014, Rawal a étudié l'addition énantiosélective du H-MAC-TBS **9c** sur des *N*-Boc aldimines en présence d'un organocatalyseur pour la synthèse de dérivés d' α -aminoacides et de peptides.³⁴

Plusieurs organocatalyseurs bifonctionnalisés permettant la formation de liaisons hydrogène tels que des thiourées, des squaramides et des alcaloïdes de la famille des cinchona ont été examinés pour cette réaction d'addition de type Mannich. Parmi eux, les dérivés d'alcaloïdes de type cinchona ont montré les meilleurs résultats en termes de rendement et d'énantiosélectivité, notamment la dihydroquinidine **71** portant un groupement phénantryle (Schéma 19).

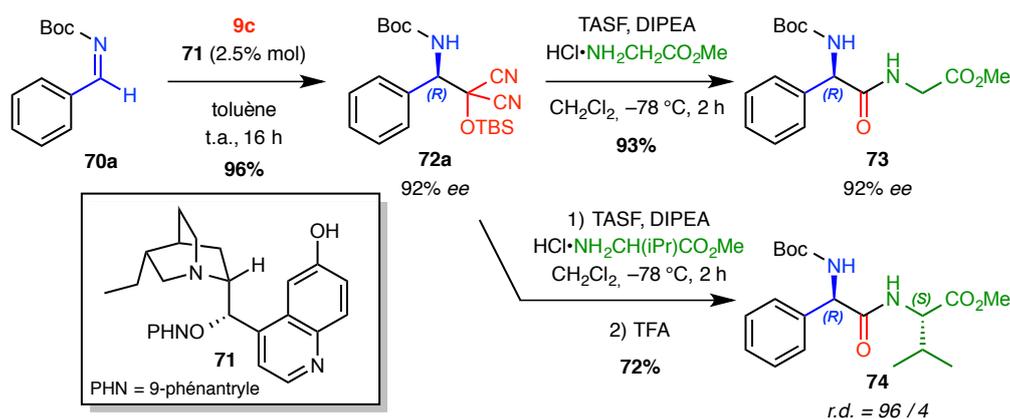


Schéma 19 : Synthèse énantiosélective de dipeptides par organocatalyse

Par exemple, la *N*-Boc benzaldimine **70a** traitée en présence du H-MAC-TBS **9c** et de l'organocatalyseur **71** dans le toluène à température ambiante a permis de former l'adduit **72a** avec un excellent rendement de 96% et avec un excès énantiomérique de 92% en faveur de l'énantiomère *R*. Cet adduit **72a** a été ensuite utilisé pour la synthèse de divers dipeptides. Les conditions classiques de clivage du groupement TBS n'ayant pas été satisfaisantes (observation de la diminution de l'excès énantiomérique), le difluoro(triméthyl)silicate de tris(diméthylamino)sulfonium (TASF) a été utilisé comme source douce de fluorure anhydre pour l'étape de désilylation. Ainsi, le composé **72a** traité par le TASF permet de former *in situ* le cyanure d'acyle correspondant, lequel est directement piégé par un aminoester. Engagé avec du glycinate de méthyle, il conduit au dipeptide **73** avec un très bon rendement de 93% tout en conservant un excès énantiomérique de 92%. Piégé par du L-valinate de méthyle, il a permis de former le dipeptide **74** avec un rendement de 72% et dans ratio diastéréoisomérique de 96/4.

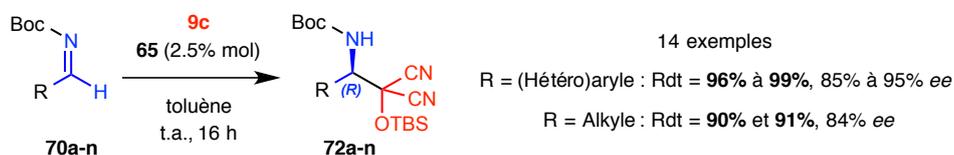


Schéma 20 : Addition énantiosélective organocatalysée du H-MAC-TBS sur différentes imines

Cette réaction d'addition organocatalysée de synthons *umpolung* de type MAC a également été étudiée sur des imines structurellement et électroniquement différentes (Schéma 20). Cependant, aucune explication justifiant l'énantiosélectivité observée n'a été fournie par les auteurs

1.2.3.4. Application de la méthodologie MAC séquentielle à la synthèse totale de la (+)-fornicine C

La synthèse énantiosélective de composés 1,4-dicarbonylés par addition de Michael organocatalysée par le squaramide chiral **46** (Cf. Schéma 13), a également été testée par Rawal avec le H-MAC-TBS **9c**. Ce réactif MAC s'est montré tout aussi efficace que le H-MAC-MOM **9b** en terme d'énantiosélectivité, mais a présenté une réactivité plus faible (température et/ou temps de réaction plus élevés).²⁵

Cette addition énantiosélective du réactif MAC **9c** sur des composés carbonylés α,β -insaturés a été appliquée pour la synthèse totale de la (+)-fornicine C,²⁵ qui a été isolée du *Ganoderma fornicatum* par Che en 2006.³⁵ Les extraits de ce champignon sont réputés en médecine chinoise pour ses propriétés bienfaitantes sur la santé. La (+)-fornicine C présente une activité cytotoxique *in vitro* modérée contre les cellules HEP-2, cellules de carcinome laryngé humain.

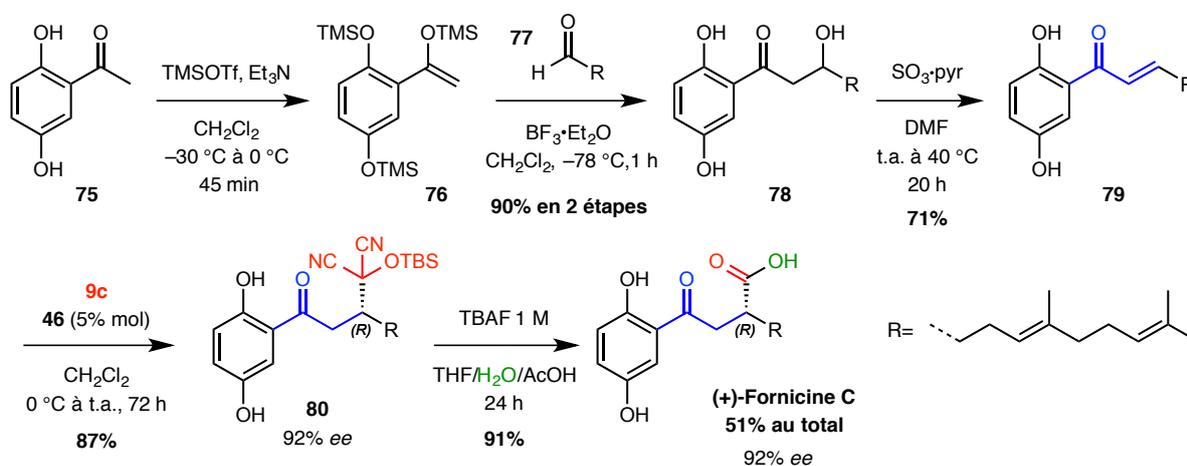


Schéma 21 : Synthèse totale de la (+)-fornicine C

La (+)-fornicine C a été synthétisée par Rawal en cinq étapes à partir de la 2,5-dihydroxyacétophénone **75** (Schéma 21).²⁵ La formation de l'éther d'énol silylé **76**, à partir de la méthylcétone **75**, a permis d'obtenir le β -cétol **78** par une réaction d'aldolisation de Mukaiyama sur l'aldéhyde **77** homologue du géraniol. Après déshydratation du cétol, l'addition de Michael du H-MAC-TBS **9c** sur l'énone **79** catalysée par le squaramide chiral **46** a conduit à l'adduit **80** avec un rendement de 87% et un excès énantiomérique de 92% en faveur de l'énantiomère de configuration *R*. La déprotection du cyanure d'acyle masqué **80** en présence de TBAF dans un mélange THF/H₂O/AcOH a conduit à la (+)-fornicine C avec un rendement global de 51%, et une pureté optique conservée de 92%. Il est à noter que la face d'attaque du réactif MAC **9c** sur l'énone **79** est

identique à celle observée lors de l'étude méthodologique présentée précédemment avec H-MAC-MOM **9b** (Figure 2).

1.2.4. Par l'utilisation de H-MAC-Ac

Les groupements protecteurs de l'alcool des trois réactifs MAC présentés précédemment (H-MAC-R où R = EE **9a** ; MOM **9c** ; TBS **9c**) sont acido-labiles. Nemoto a également mis au point en 2003 la préparation d'un réactif MAC pouvant être déprotégé en milieu basique : le 2-(acétoxy)malononitrile **9e** (H-MAC-Ac).³⁶

Du fait du fort pouvoir migrant du groupement acétyle, le réactif H-MAC-Ac a été principalement utilisé par Nemoto dans des méthodologies MAC *one-pot* lors de son addition nucléophile sur des aldéhydes ou imines (Cf. Chapitre 1.1.3.1.). Son unique utilisation dans une méthodologie MAC séquentielle a été rapportée par Kanai et Shibasaki en 2009 lors de la synthèse totale du Tamiflu®.^{37,38}

Le phosphate de (-)-oseltamivir, qui est un antiviral contre les grippe A et B plus connu sous la marque déposée Tamiflu®, est produit actuellement par Roche à partir de l'acide (-)-shikimique.^{39,40} Cependant, la production de cet acide avec une pureté constante est onéreuse pour l'industrie pharmaceutique. C'est pourquoi de nombreuses équipes, et notamment celle de Kanai et Shibasaki, s'intéressent à la synthèse de ce composé à partir de matières premières plus disponibles et moins onéreuses.

La voie synthétique alternative proposée par Kanai et Shibasaki utilise le réactif H-MAC-Ac **9e** comme précurseur de la fonction ester éthylique du Tamiflu (Schéma 22).

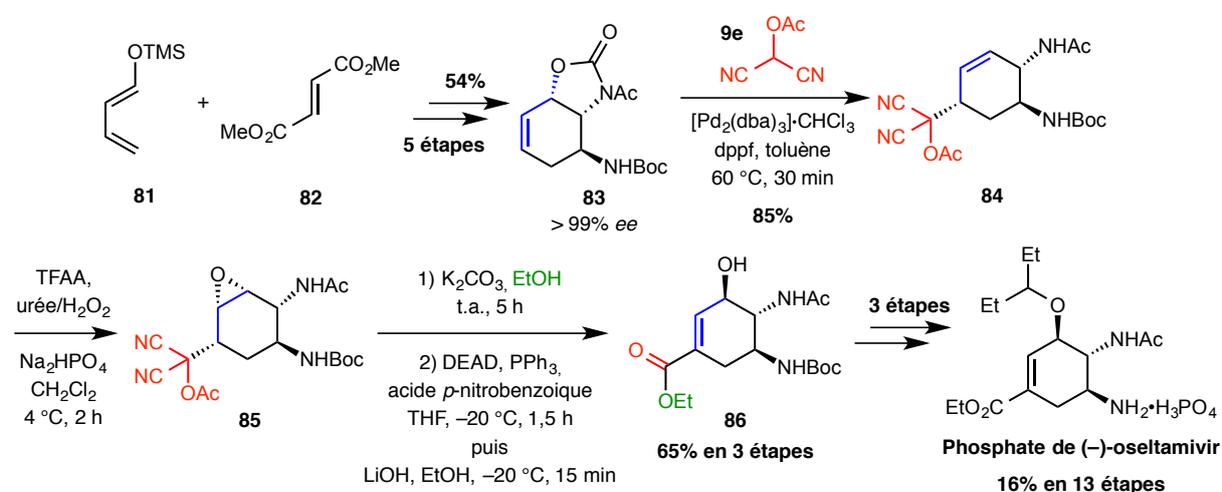


Schéma 22 : Synthèse totale du phosphate de (-)-oseltamivir (Tamiflu®)

A partir d'une réaction de Diels-Alder asymétrique entre le diène **81** et l'oléfine **82** appauvrie en électrons, le cycle à 6 chaînons de la molécule **83** a été énantiosélectivement formé. Après 4 étapes,

dont un réarrangement de Curtius permettant de former le carbamate cyclique à 5 chaînons, le composé **83** a été obtenu avec un excellent excès énantiomérique supérieur à 99%. Cette oléfine activée a été engagée avec le réactif H-MAC-Ac **9e** en présence du complexe de dipalladium-tris(dibenzylidèneacétone)chloroforme ($[\text{Pd}_2(\text{dba})_3]\cdot\text{CHCl}_3$) et de 1,1'-bis(diphénylphosphino)-ferrocène (dppf) dans le toluène à 60 °C. Cette addition diastéréosélective pallado-catalysée du réactif MAC **9e** sur le composé **83** a conduit à l'adduit **84** après décarboxylation, avec un rendement de 85%. La forme masquée du cyanure d'acyle a été conservée par la suite afin de permettre l'époxydation sélective de l'oléfine **84** en présence de peroxyde d'hydrogène. L'éthanololyse du composé **85** a conduit à la formation de l'ester éthylique ainsi qu'à l'ouverture du type E2 de l'époxyde. Après inversion de configuration de l'alcool allylique par une réaction de Mitsunobu, l'alcool allylique **86** a été isolé avec un rendement de 65% en trois étapes. Après une aziridination par une réaction de Mitsunobu intramoléculaire, l'ouverture de cette aziridine par du pentan-3-ol et la déprotection de la fonction amine, le phosphate de (-)-oseltamivir a été isolé avec un rendement global de 16% en 13 étapes. Il est à noter que cette synthèse a pu être réalisée à l'échelle du gramme.

I.3. La méthodologie MAC *one-pot* multicomposés

Un moyen efficace de s'affranchir de l'étape de déprotection de l'adduit MAC est d'appliquer cette méthodologie dans sa version *one-pot* (Schéma 23).

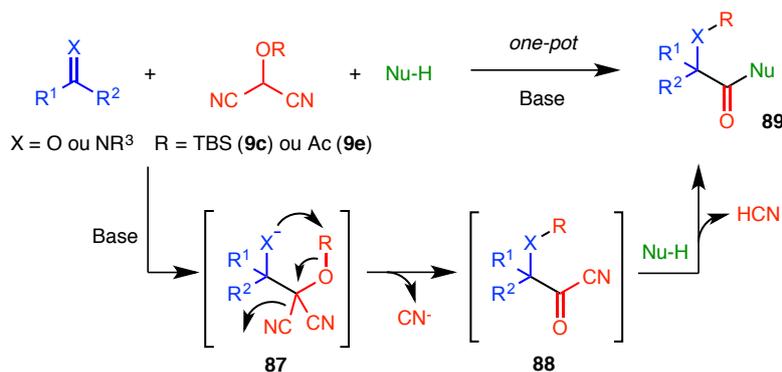


Schéma 23 : La stratégie MAC *one-pot*

En présence d'une base, le réactif MAC est déprotoné. L'anion nucléophile ainsi formé peut alors attaquer un électrophile du type aldéhyde, cétone ou encore imine, pour former l'anion **87**. Ce dernier a la possibilité de se réarranger *in situ* par migration du groupement protecteur du réactif MAC vers l'alcoolate ou l'amidure, pour former le cyanure d'acyle clé **88** après élimination de cyanure. Ce cyanure d'acyle peut alors être piégé par un nucléophile présent dans le milieu réactionnel pour former le produit MAC **89** en un seul pot.⁴¹

La migration *in situ* du groupement protecteur du réactif MAC n'a été observée que pour les groupements *tert*-butyldiméthylsilyle et acétyle, associés aux réactifs H-MAC-TBS **9c** et H-MAC-Ac **9e**, respectivement. Seule l'utilisation de ces deux réactifs MAC a permis, à ce jour, d'effectuer des

réactions *one-pot* à 3 composants qui sont définies selon Tietze⁴² et Denmark⁴³ comme des réactions multicomposés « domino » ou « cascade ».⁴⁴

I.3.1. Par l'utilisation de H-MAC-Ac

I.3.1.1. Addition nucléophile sur une imine N-alkylée

Les imines sont de meilleurs électrophiles lorsqu'elles sont activées par un groupement électroattracteur, par un acide de Lewis, un acide de Brønsted ou encore par un métal. En version séquentielle de la méthodologie MAC, nous avons vu que des imines activées réagissent avec le H-MAC-EE **9a** (Cf. Schémas 7 et 8) et le H-MAC-TBS **9b** (Cf. Schémas 16 à 19). Cependant, la formation de liaisons carbone-carbone à partir d'une imine N-alkylée non activée n'est pas efficace avec ces réactifs, même en présence d'un acide de Lewis ou de Brønsted. C'est pour remédier à cette lacune que Nemoto a développé le réactif H-MAC-Ac **9e** en 2005.⁴⁵

L'addition du H-MAC-Ac **9e** sur la N-méthyl benzaldimine **90a** en présence de méthanol et d'une base faible, l'imidazole, a conduit à l'ester méthylique **91a**, sans activation de l'imine **90a** (schéma 24).⁴⁵

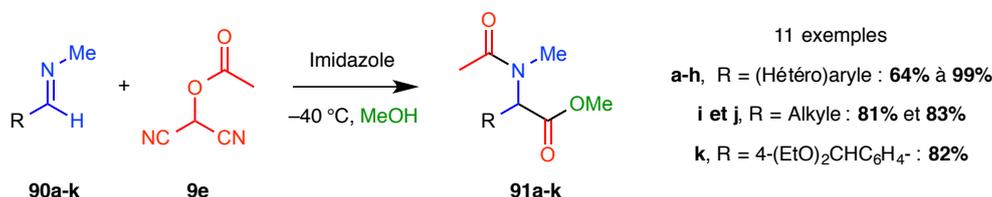
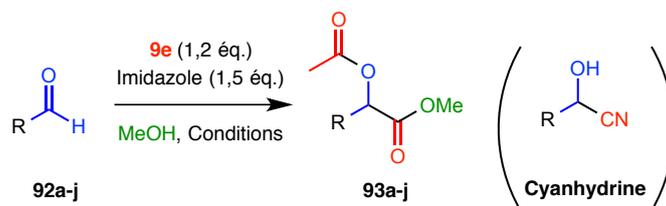


Schéma 24 : Synthèse *one-pot* d' α -aminoesters

Comme présenté ci-dessus, le groupement acétyle migre vers l'amidure issu de l'attaque nucléophile du H-MAC-Ac **9e** sur l'imine **90a**. Le cyanure d'acyle formé *in situ* est ensuite piégé par le méthanol pour conduire à l'ester méthylique **91a** avec un excellent rendement de 99%. Lors de l'étude du scope, Nemoto a remarqué que la densité électronique des composés **90a-h** a eu une influence sur les rendements (99% à 64%) et les temps de réaction (3 h à 5 h). L'application de cette réaction *one-pot* sur les imines aliphatiques **90i** et **90j** a mené aux esters méthyliques **91i** et **91j** avec de très bons rendements également. De même, l'imine **90k** portant un groupement acétal acido-labile a fourni le produit MAC **91k** avec un rendement de 82%.

I.3.1.2. Addition nucléophile sur un aldéhyde

La méthodologie MAC *one-pot*, avec le réactif H-MAC-Ac **9e**, a également été développée sur des aldéhydes par Nemoto en 2009 afin de synthétiser des α -acétoxyesters (Schéma 25) et des α -acétoxyamides (Schéma 26).⁴¹



Entrée	92	R	Solvant	T (°C)	Durée (h)	Rdt 93, (%)
1	a	4-MeC ₆ H ₄	MeOH	t.a.	3	a, 93
2	b	4-MeOC ₆ H ₄	MeOH	t.a.	3	b, 81
3	c	C ₆ H ₅	MeOH	t.a.	3	c, 84
4	d	4-NO ₂ C ₆ H ₄	MeOH	t.a.	3	d, 91
5	e	4-CNC ₆ H ₄	MeOH	t.a.	3	e, 84
6	f	Et ₂ CH	Et ₂ O	-20	24	f, 75
7	g	Me ₂ CH	Et ₂ O	-20	24	g, 69
8	h	CH ₃ (CH ₂) ₇ CH ₂	Et ₂ O	-20	24	h, 25
9	i	PhCH ₂ CH ₂	Et ₂ O	-20	24	i, 92
10	j	BuCH(Et)	Et ₂ O	-20	24	j, 81

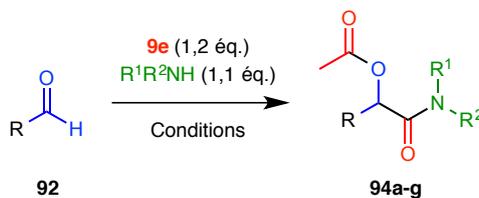
Tableau 2 : Variation de l'aldéhyde sur la synthèse d'α-acétoxyesters de méthyle

Comme précédemment, l'alcoolate formé par l'attaque du réactif MAC **9e** sur l'aldéhyde permet la migration du groupement acétyle sur l'aldéhyde **92a**. en présence de méthanol, le cyanure d'acyle formé *in situ* a conduit à l'ester méthylique **93a**.

Les auteurs ont pu obtenir cet ester méthylique **87a** avec un très bon rendement de 93% par utilisation d'imidazole (Schéma 25 ; Tableau 2 ; entrée 1). Cette base a été sélectionnée parmi 7 amines tertiaires telles que la DMAP, la Et₃N ou encore la pyridine. La densité électronique des aldéhydes **92a-e** n'a pas eu d'influence significative sur le rendement des produits MAC **93a-e** qui ont été obtenus avec des rendements compris entre 81% et 93% (entrées 1 à 5). Par contre, dans les mêmes conditions, l'utilisation du 2-éthylbutanal **92f** a conduit majoritairement au produit MAC désiré **93f** mais également à la cyanhydrine correspondante issue de l'addition de cyanure d'hydrogène sur l'aldéhyde (Cf. Schéma 33). Par la diminution de la température et l'utilisation de 3 équivalents de méthanol dans l'éther diéthylique, les auteurs ont amélioré cette réaction MAC sur l'aldéhyde **92f**. Ainsi à partir des aldéhydes aliphatiques **92f-j**, les produits MAC **93f-j** ont été obtenus avec des rendements compris entre 25% et 92% (entrée 6 à 10).

Nemoto a ensuite examiné la formation *one-pot* d'α-acétoxyamides par l'utilisation du H-MAC-Ac **9e** (Schéma 26 ; Tableau 3).⁴¹ En présence de *n*-butylamine dans l'acétonitrile, le tolualdéhyde **92a** a conduit à l'amide **94a** avec un rendement de 84% en 15 minutes (entrée 1). Même en présence d'eau (entrée 2), la formation de l'α-acétoxyamide **94b** a été obtenue avec un rendement de 80%. Dans le cas de l'aniline (faiblement nucléophile), l'utilisation de 10% de DMAP a été nécessaire pour la formation de **94c** (entrée 3). Par l'utilisation respectives de diéthylamine et de morpholine, les amides tertiaires **94d** et **94e** ont été obtenus avec des rendements de 70% et 86% (entrées 4 et 5). En présence d'un aldéhyde aliphatique comme le 2-éthylbutanal **92f** ou le formylcyclohexane **92k**, l'utilisation d'éther

diéthylique comme solvant à plus basse température a été nécessaire pour réduire la formation de *N*-butylacétamide et isoler les amides **94f** et **94g**, respectivement, avec un rendement de 23% et 48%.

Schéma 26 : Synthèse d' α -acétoxyamides

Entrée	92	R	R ¹ R ² NH	Solvant	T (°C)	Durée (min)	Rdt 94, (%)
1	a	4-MeC ₆ H ₄	<i>n</i> -BuNH ₂	CH ₃ CN	0	15	a, 84
2	a	4-MeC ₆ H ₄	10% NH ₄ OH	CH ₃ CN	0	90	b, 80
3	a	4-MeC ₆ H ₄	PhNH ₂ + 10% DMAP	CH ₃ CN	0	120	c, 60
4	a	4-MeC ₆ H ₄	Et ₂ NH	CH ₃ CN	0	15	d, 70
5	a	4-MeC ₆ H ₄	Morpholine	CH ₃ CN	0	120	e, 86
6	f	Et ₂ CH	<i>n</i> -BuNH ₂	Et ₂ O	-20 à -40	<i>n.d.</i>	f, 23
7	k	-(CH ₂) ₅ -	<i>n</i> -BuNH ₂	Et ₂ O	-20 à -40	<i>n.d.</i>	g, 48

Tableau 3 : Variation de l'amine nucléophile et de l'aldéhyde électrophile
(*n.d.* = non donnée)

I.3.2. Par l'utilisation de H-MAC-TBS

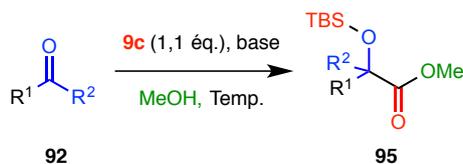
I.3.2.1. Développement de la méthodologie MAC one-pot

I.3.2.1.a. Sur des aldéhydes et des cétones

Nemoto a rapporté plusieurs études de réactions *one-pot* entre le réactif H-MAC-TBS **9c**, un composé carbonylé et un nucléophile (MeOH, ROH, RNH₂, MeONHMe).

- En présence de méthanol comme nucléophile

En 2008, Nemoto a présenté une étude complète de l'addition du réactif H-MAC-TBS **9c** sur des aldéhydes et des cétones en présence de méthanol comme nucléophile pour la synthèse d' α -silyloxyesters de méthyle **89** (schéma 27).⁴⁶

Schéma 27 : Synthèse *one-pot* d' α -silyloxyesters de méthyle

Entrée	92	R ¹	R ²	Base (éq.)	T (°C)	Durée	Rdt 95, (%)
1	a	4-MeC ₆ H ₄	H	DMAP (0.1)	t.a.	5 min	a, 96
2	a	4-MeC ₆ H ₄	H	pyridine (1.0)	t.a.	2 h	a, 91
3	e	4-CNC ₆ H ₄	H	pyridine (1.0)	t.a.	2 h	e, 98
4	l	(E)-MeCH=CH	H	pyridine (1.0)	t.a.	2 h	l, 79
5	l	(E)-MeCH=CH	H	DMAP (0.1)	-25	2 h	l, 90
6	i	PhCH ₂ CH ₂	H	DMAP (0.1)	-40	2 h	i, 78
7	g	<i>i</i> Pr	H	DMAP (0.1)	-25	12 h	g, 51
8	m	<i>t</i> -Bu	H	DMAP (0.1)	t.a.	5 h	m, 30
9	n	4-NO ₂ C ₆ H ₄	Me	DMAP (0.1)	t.a.	30 min	n, 90
10	o	4-MeC ₆ H ₄	Me	DMAP (0.1)	t.a.	24 h	o, 24
11	o	4-MeC ₆ H ₄	Me	DMAP (3.0)	-25	24 h	o, 77
12	p	Ph	Me	DMAP (3.0)	-25	24 h	p, 90
13	q	Et	Et	DMAP (3.0)	-25	24 h	q, 35

Tableau 4 : Variation de l'électrophile et conditions réactionnelles

Pour le tolualdéhyde **92a**, cette réaction *one-pot* à tout d'abord été étudié en présence de triéthylamine avec cinq équivalents de méthanol dans l'acétonitrile. Bien que l'ester méthylique **95a** ait été obtenu, les auteurs ont observé plusieurs sous-produits non identifiés. Après optimisation, le méthanol a été utilisé comme solvant et a permis de synthétiser l' α -silyloxyester **95a** en seulement 5 minutes avec un rendement de 96% en présence d'une quantité catalytique de DMAP comme base (Tableau 4 ; entrée 1). L'utilisation d'un équivalent de pyridine a rendu la réaction plus lente mais a conduit au produit MAC **95a** avec un rendement de 91% (entrée 2). Bien que ces dernières conditions conduisent à une réaction plus lente, les auteurs ont décidé de les utiliser sur d'autres aldéhydes aromatiques. L'environnement électronique n'a pas eu d'influence significative. Néanmoins, le *para*-cyanobenzaldéhyde **92e** a conduit à l'ester méthylique **95e** avec un excellent rendement de 98% (entrée 3). Sur le crotonaldéhyde **92l**, la formation de sous-produits d'auto-condensation en présence de pyridine a engendré une diminution de rendement (entrée 4). Ce problème a été surmonté par l'utilisation de 0,1 équivalent de DMAP à -25 °C pour conduire au produit MAC **95l** avec un rendement de 90% (entrée 5). Pour les aldéhydes aliphatiques **92i**, **92g** et **92m**, les auteurs ont remarqué que l'encombrement stérique de ces aldéhydes a conduit à la diminution des rendements, contrebalancée par la formation d'une cyanhydrine (entrées 6 à 8).

Pour les cétones aromatiques, leur environnement électronique a une grande influence sur l'efficacité de la réaction (Tableau 5). En effet, avec une quantité catalytique de DMAP, la 4-nitroacétophénone **92n**, pauvre en électron, a permis d'obtenir un rendement de 90% en ester **95n** alors que la 4-méthylacétophénone **92o**, riche en électrons, a conduit à l' α -silyloxyester **95o** avec un rendement de 24% seulement (entrées 9 et 10). Cette expérience a été améliorée par l'utilisation

d'un excès de DMAP. Les auteurs ont ainsi pu synthétiser le produit MAC **95o** avec un rendement de 77% (entrée 11). Ces dernières conditions ont été appliquées à l'acétophénone **92p** pour donner l'ester méthylique **95p** avec un rendement de 90% (entrée 12). Comme sur les aldéhyde aliphatique, l'encombrement stérique a eu une grande influence. La cétone aliphatique **92q** a conduit au produit MAC **95q** avec un rendement de 35% après optimisation alors que la 3,3-diméthyl-butan-2-one n'a pas conduit à l' α -silyloxyester désiré.

L'application de la réaction MAC en un seul pot avec le H-MAC-TBS **9c** sur une cétone conjuguée, la cyclohex-2-énone **92r**, a également été étudiée (Schéma 28). La réaction de cette énone en présence de DMAP (3.0 éq., -25°C , 24 h) a conduit au produit d'addition-1,2 **95r** avec un faible rendement de 32% et au composé **96** avec un rendement de 38%.

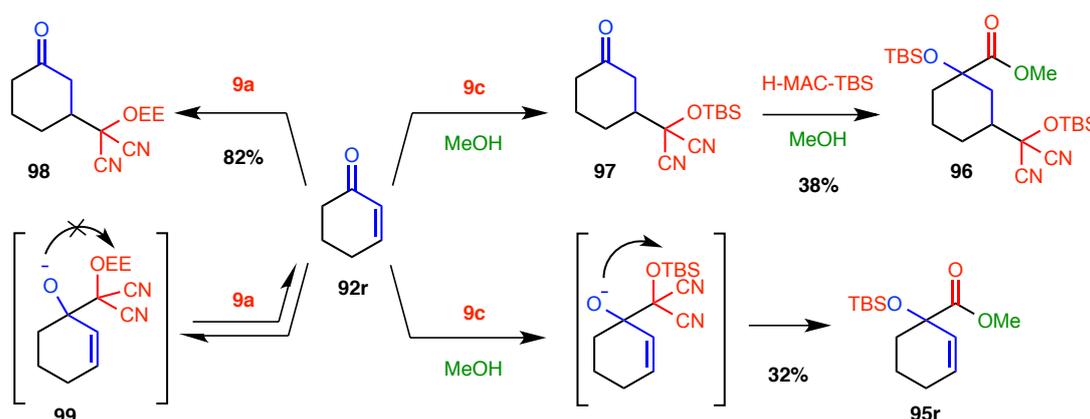


Schéma 28 : Compétition entre l'addition-1,2 et -1,4

Le produit majoritaire lors de cette expérience est le composé **96** qui correspond à la double alkylation de la cyclohex-2-énone **92r**. Il apparaît ainsi qu'une compétition entre l'addition-1,2 et -1,4 a eu lieu pour donner respectivement les composés **95r** et **97**. Dans les mêmes conditions réactionnelles, l'étude sur la cyclohexanone a conduit à l'ester méthylique correspondant avec un très bon rendement de 88%. Les auteurs ont en donc déduit que la transformation de la cétone **97** en ester méthylique **96** est plus rapide que l'addition-1,4 du H-MAC-TBS sur l'énone **92r**. Il est intéressant de noter que ce résultat est contraire à ceux obtenus avec le H-MAC-EE **9a** où seule la cyclohexanone alkylée **98**, issue de l'addition-1,4 sur la cyclohexénone **92r**, a été isolée avec un rendement de 82%.¹⁸ En effet, dans ce cas, le produit d'addition-1,2 **99** redonne le composé de départ **92r** par rétro-addition puisque le groupement protecteur éthoxyéthyle ne peut pas migrer.

- En présence d'autres alcools comme nucléophiles

La synthèse d' α -silyloxyesters avec différents alcools nucléophiles a aussi été étudiée par Némoto.⁴⁶ Cette étude a été réalisée à température ambiante à partir du 4-tolualdéhyde **92a** en présence de DMAP (0,1 éq.), du H-MAC-TBS **9c** (1.1 éq.) et de l'alcool étudié qui a également été engagé en tant que solvant (Schéma 29).

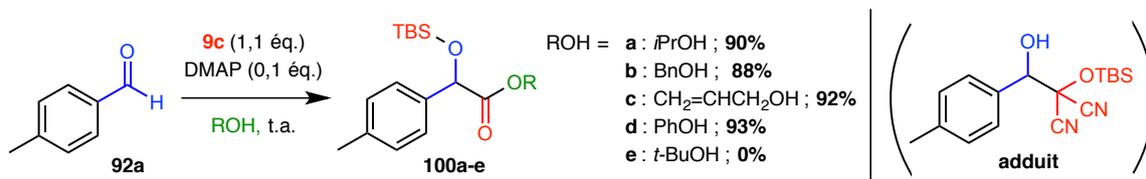
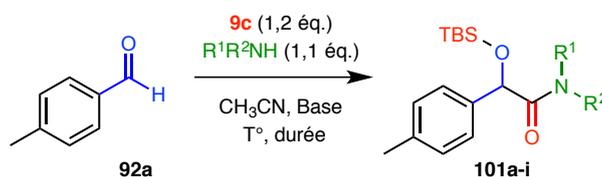


Schéma 29 : Variation de l'alcool nucléophile

Les auteurs ont obtenu d'excellents rendements en α -silyloxyesters **100a**, **100b** et **100c**, respectivement avec l'isopropanol, l'alcool benzylique et l'alcool allylique. Pour la synthèse de l'ester phénolique **100d**, obtenu avec un rendement 93%, les auteurs ont utilisé un mélange PhOH/CH₃CN (1/1). En revanche, dans le *tert*-butanol, l'ester **100e** n'a pas été obtenu mais l'adduit formé avant migration du groupement TBS a été isolé comme sous-produit majoritaire.

• En présence d'amines comme nucléophiles

Par la méthodologie MAC *one-pot* avec le H-MAC-TBS **9c**, Nemoto a également synthétisé des α -silyloxyamides avec différentes amines nucléophiles.⁴⁷ Ces synthèses ont été réalisées à partir du 4-tolualdéhyde **92a** en présence du réactif MAC **9c** (1.2 éq.) et de l'amine étudiée (1.1 éq.) dans l'acétonitrile (Schéma 30).

Schéma 30 : synthèse *one-pot* d' α -silyloxyamides

Entrée	R ¹ R ² NH	Base (éq.)	T (°C)	Durée (min)	Rdt 101, (%)
1	<i>n</i> -BuNH ₂	-	0	5	a, 96
2	NH ₃	-	0	5	b, 90
3	NH ₂ OH	Et ₃ N (1.0)	-25	120	c, 78
4	PhNH ₂	DMAP (0.1)	0	5	d, 88
5	H ₂ N-CH ₂ -CO ₂ Me	-	0	5	e, 88
6	HO-(CH ₂) ₂ -NH ₂	-	0	5	f, 94
7	(<i>R</i>)-PhCH(Me)-NH ₂	-	0	5	g, 89
8	Et ₂ NH	-	0	5	h, 77
9	Morpholine	-	0	5	i, 92

Tableau 5 : variation de l'amine nucléophile

Les auteurs ont obtenu les α -silyloxyamides **101a-i** avec de très bons rendements compris entre 77% et 96% (Tableau 5) après seulement 5 minutes de réaction. Lorsqu'une amine faiblement basique a été utilisée, l'ajout de Et₃N ou de DMAP a été nécessaire (entrées 3 et 4). En présence d'une amine chirale, le produit MAC **101g** a été obtenu sous la forme d'un mélange de deux diastéréoisomères (1/1) (entrée 7).

D'autres aldéhydes électrophiles ont également été engagés en présence de *n*-butylamine (1,1 éq.) et du H-MAC-TBS **9c** (1,2 éq.) dans l'acétonitrile ou l'éther à basse température (Schéma 31 ; Tableau 6).

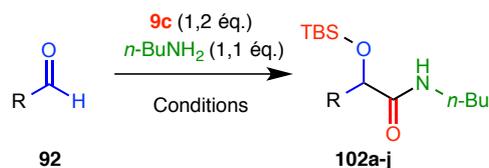


Schéma 31 : synthèse one-pot d'α-silyloxybutanamide

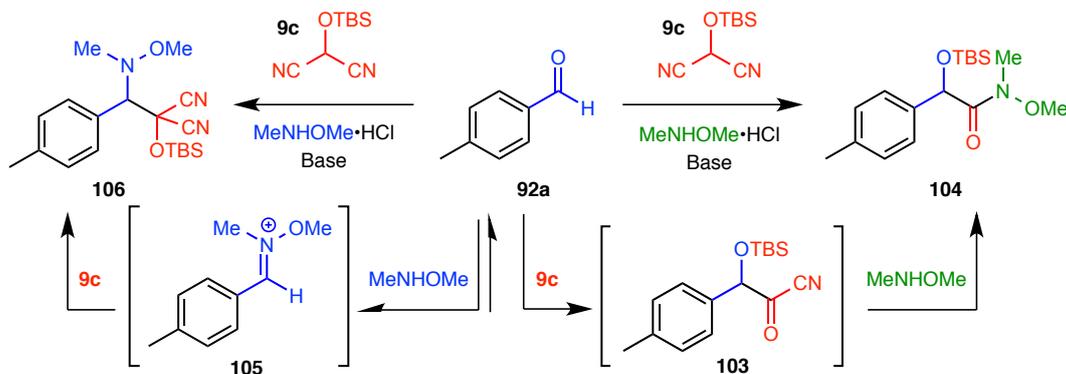
Entrée	R	9c (éq.)	Solvant	T (°C)	Durée	Rdt 102, (%)
1	2-HOC ₆ H ₄	1,2	CH ₃ CN	0	5 min	a , 95
2	Furane	1,2	CH ₃ CN	0	5 min	b , 94
3	2-BrC ₆ H ₄	1,2	CH ₃ CN	0	5 min	c , 92
4	4-NCC ₆ H ₄	1,2	CH ₃ CN	0	5 min	d , 97
5	PhCH=CH	1,2	CH ₃ CN	0	5 min	e , 91
6	MeCH=CH	1,2	CH ₃ CN	0	5 min	f , 82
7	PhCH ₂ CH ₂	1,2	CH ₃ CN	0	5 min	g , 63
8	PhCH ₂ CH ₂	1,2	Et ₂ O	-25	2 h	g , 85
9	BuCH(Et)	1,2	CH ₃ CN	0	5 min	h , 54
10	BuCH(Et)	1,2	Et ₂ O	-25	2 h	h , 94
11	Ph ₂ CH	1,2	Et ₂ O	-25	2 h	i , 84
12	<i>t</i> -Bu	3,0	Et ₂ O	-25	20 h	j , 35

Tableau 6 : Variation de l'aldéhyde électrophile et conditions réactionnelles

A partir d'aldéhydes aromatiques ou conjugués, les amides **102a-f** ont été obtenus en 5 minutes avec des très bons rendements compris entre 82% et 97% (entrées 1 à 6). Par contre, dans les mêmes conditions, à partir d'aldéhydes aliphatiques les rendements ont diminué à 63% et 54% à cause de la formation de cyanhydrines (entrées 7 et 9). Dans l'éther à -25 °C, les auteurs ont réussi à obtenir les produits MAC **102g** et **102h** avec des rendements de 85% et 94% (entrée 8 et 10). Le diphenylacétaldéhyde, facilement énolisable, a conduit au α-silyloxyamide **102i** avec un rendement de 84% alors qu'avec un excès de H-MAC-TBS **9c** et de *n*-butylamine, le 2,2-diméthylpropanal n'a conduit au produit MAC **102j** qu'avec un rendement de 35% (entrée 11 et 12).

- En présence de la *N,O*-diméthylhydroxylamine comme nucléophile

Lors de l'étude sur la synthèse *one-pot* d'α-silyloxyamides de Weinreb, l'équipe de Nemoto a mis en évidence l'importance de la base utilisée (Schéma 32).⁴⁸ Comme montré précédemment (Cf. Schéma 8), un iminium intermédiaire pourrait être formé entre un chlorhydrate d'hydroxylamine et un aldéhyde en présence de pyridine. Ainsi, en présence de la *N,O*-diméthylhydroxylamine (MeONHMe) comme nucléophile, deux électrophiles seront en compétition lors de l'attaque de l'anion du H-MAC-TBS **9c** dans une réaction MAC *one-pot* : l'aldéhyde de départ et l'iminium intermédiaire.

Schéma 32 : Formation compétitive de l'adduit **106** et de l'amide de Weinreb **98**

Entrée	Base (éq.)	Durée (h)	Rdt 106 (%)	Rdt 104 (%)
1	Pyridine (2)	2	88	0
2	Et ₃ N (2)	2	57	23
3	Imidazole (2)	5	0	73
4	DMAP (2)	2	0	91

Tableau 7 : Influence de la base utilisée sur le rapport **98/100**

Les auteurs ont étudié l'influence de la base sur la réaction entre le H-MAC TBS **9c**, le 4-tolualdéhyde **92a** et la MeONHMe (Schéma 32 ; Tableau 7). Comme attendu (Cf. Schéma 18), en présence de pyridine, l'adduit **106** a été obtenu avec un rendement de 88% (entrée 1). L'utilisation de triéthylamine a conduit à un mélange de **106** et de l' α -silyloxyamide **104** avec des rendements respectifs de 57% et 23% (entrée 2). En présence d'imidazole ou de DMAP, seul l'amide de Weinreb **104** a été obtenu avec des rendements très satisfaisants de 73% et 91%, respectivement (entrées 3 et 4). Ainsi, l'utilisation d'imidazole ou de DMAP comme base permet d'obtenir sélectivement le produit issu de la réaction MAC *one-pot*.

1.3.2.1.b. Sur des α -aminoaldéhydes chiraux

La réaction MAC *one-pot* avec le H-MAC-TBS **9c** a également été réalisée par Nemoto avec des α -aminoaldéhydes chiraux. Deux dérivés *N*-protégés du D,L-phénylalaninal, le *N*-Cbz **D,L-101** et le *N*-Boc **D,L-107**, ainsi que le dérivé énantiopur, le *N*-Cbz-D-phénylalaninal **D-101**, ont été utilisés dans cette étude.⁴⁹ La synthèse de 3-amino-2-hydroxy-4-phénylbutanoates de méthyle, des motifs présents dans des peptides naturels ou synthétiques inhibiteurs d'aminopeptidases et de protéases du VIH, a donc été envisagée par utilisation du méthanol comme nucléophile.

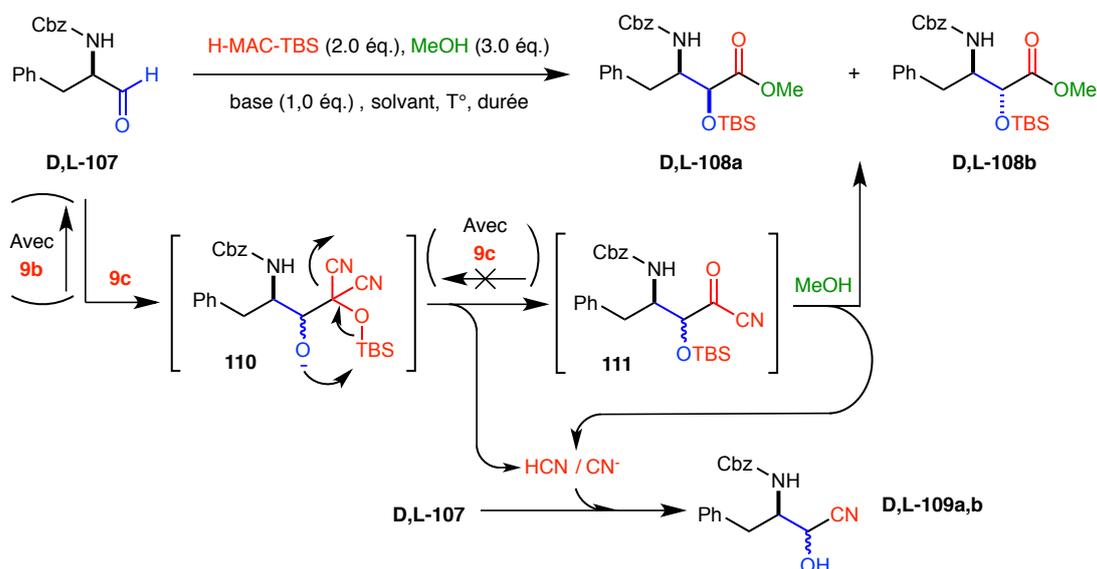


Schéma 33 : Mécanisme de formation des produits MAC et des cyanhydrines 103

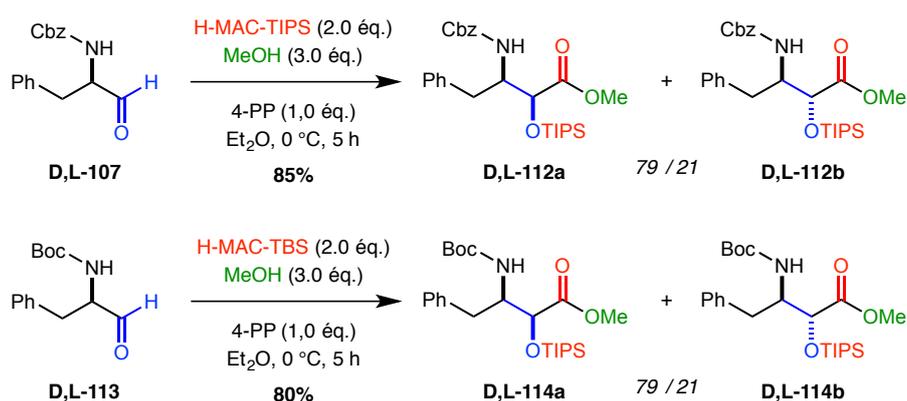
Entrée	Solvant	Base	T (°C)	Durée (h)	Rdt	Ratio	Rdt
					D,L-108a,b (%)	108a/108b (syn/anti)	D,L-109a,b (%)
1	MeOH	Pyridine	t.a.	2	36	72/28	63
2	MeOH	DMAP	-25	12	45	63/37	51
3	Et ₂ O	Imidazole	t.a.	2	67	78/22	20
4	Et ₂ O	DMAP	0	5	83	79/21	Traces
5	Et ₂ O	4-PP	t.a.	2	80	78/22	Traces
6	Et ₂ O	4-PP	0	5	86	79/21	Traces
7	Et ₂ O	4-PP	-25	12	65	79/21	Traces

Tableau 8 : Optimisation de la formation de 3-amino-2-hydroxy-4-phénylbutanoates de méthyle

Dans un premier temps, cette réaction *one-pot* a été réalisée à partir du *N*-Cbz-D,L-phénylalaninal racémique, noté **D,L-107** (Schéma 33 ; Tableau 8). Celui-ci a été tout d'abord engagé dans le méthanol comme solvant en présence du H-MAC-TBS **9c** et de la pyridine (entrée 1). Les esters méthyliques **D,L-108a** et **D,L-108b** désirés ont ainsi été obtenus avec un rendement de 36% et dans un ratio *syn/anti* de 72/28. Le remplacement de la pyridine par la DMAP a ensuite permis d'améliorer le rendement en esters **D,L-108a,b** (45%, entrée 2). Toutefois, le produit majoritaire obtenu lors de ses deux expériences s'est avéré être la cyanhydrine **D,L-109a,b**, isolée avec un rendement respectif de 63% et 51%. La formation de cette cyanhydrine provient de la libération des ions cyanures (ou du cyanure d'hydrogène) dans le milieu réactionnel, lors de la formation du cyanure d'acyle **112** et lors de sa réaction avec le méthanol. Un ion cyanure peut alors s'ajouter sur l'aldéhyde de départ **D,L-107** pour former la cyanhydrine **D,L-109a,b**. Les auteurs ont supposé que sa formation pourrait être inhibée par l'utilisation d'un solvant moins polaire que le méthanol. Ainsi, la réaction effectuée dans l'éther diéthylique en présence de DMAP avec trois équivalents de méthanol a permis d'isoler les esters méthyliques **D,L-108a** et **D,L-108b** avec un rendement de 83% et avec un ratio de 79/21 en faveur du diastéréoisomère *syn* ; la cyanhydrine n'étant alors observée que sous forme de trace (entrée 4). Enfin, l'utilisation de 4-pyrrolidinopyridine (4-PP) a été examinée à différentes

températures (entrées 5 à 7) ; ce qui a permis d'augmenter le rendement à 86% sans modification de la diastéréosélectivité (entrée 6). Une étude parallèlement menée par Nemoto sur la polarité du solvant employé (méthanol, acétonitrile, hexane, toluène) a montré toutefois que la formation de la cyanhydrine **D,L-109a,b** semblait être indépendante de la polarité du solvant.⁴⁹ De plus, il est nécessaire de noter que la réaction décrite dans l'entrée 6 a mise en jeu 23.4 mg d'aldéhyde **D,L-107** seulement pour conduire à 32.4 mg d'esters **D,L-109a** et **D,L-109b** non séparés après chromatographie.

Les conditions optimales décrites dans l'entrée 6 (2 éq. H-MAC-TBS **9c**, 1 éq. 4-PP, 3 éq. MeOH dans l'éther à 0 °C) appliquées au *N*-Cbz-D-phénylalaninal énantiopur, **D-107**, ont montré qu'aucune épimérisation sur le carbone 3 des composés **D-108a** et **D-108b** n'avait eu lieu au cours de la réaction.



Les auteurs ont également rapporté la réaction MAC *one-pot* du 2-(triisopropylsilyloxy)malononitrile (H-MAC-TIPS) **9d** sur le **D,L-107**. Dans les conditions optimales décrites ci-dessus, les esters **D,L-112a,b** ont été synthétisés avec un rendement de 85% et dans un ratio *syn/anti* 79/21 (Schéma 34), résultats similaires à ceux obtenus avec le H-MAC-TBS **9c** (Tableau 8 ; entrée 6). Par ailleurs, le changement du groupement protecteur de la fonction amine du phénylalaninal de départ n'a pas eu d'influence sur la diastéréosélectivité de la réaction. En effet, la réaction du **D,L-113** dans les mêmes conditions réactionnelles a conduit à l'obtention des esters **D,L-114a,b** avec un rendement de 80% et dans un ratio 79/21 (Schéma 34).

La configuration relative des esters **D,L-108a,b**, **D,L-112a,b** et **D,L-114a,b** a été attribuée après des étapes de déprotection/protection afin de les comparer aux isomères *syn* et *anti* du 3-(benzyloxycarbonylamino)-2-hydroxy-4-phénylbutanoate de méthyle connus dans la littérature.

Ainsi, il est à noter que l'utilisation de la méthodologie MAC sur des α -aminoaldéhydes permet l'oxyhomologation de l' α -aminoacide correspondant pour conduire en une seule étape au dérivé d' α -hydroxy- β -aminoacide.

1.3.2.2. Applications de la méthodologie MAC one-pot

1.3.2.2.a. Synthèse de peptides

Par la méthodologie MAC *one-pot*, la synthèse de peptides a été réalisée à partir d' α -aminoaldéhydes N-protégés, d' α -aminoester et du H-MAC-TBS **9c**.

- Pour la synthèse de la (-)-bestatine

Nemoto a réalisé la première application de la stratégie MAC *one-pot* dès 2000 pour une synthèse de la (-)-bestatine.⁴⁷ Cet inhibiteur compétitif de l'aminopeptidase B et de l'aminopeptidase à leucine a été isolé de *Streptomyces olivoreticuli* par l'équipe d'Umezawa en 1976.^{50,51}

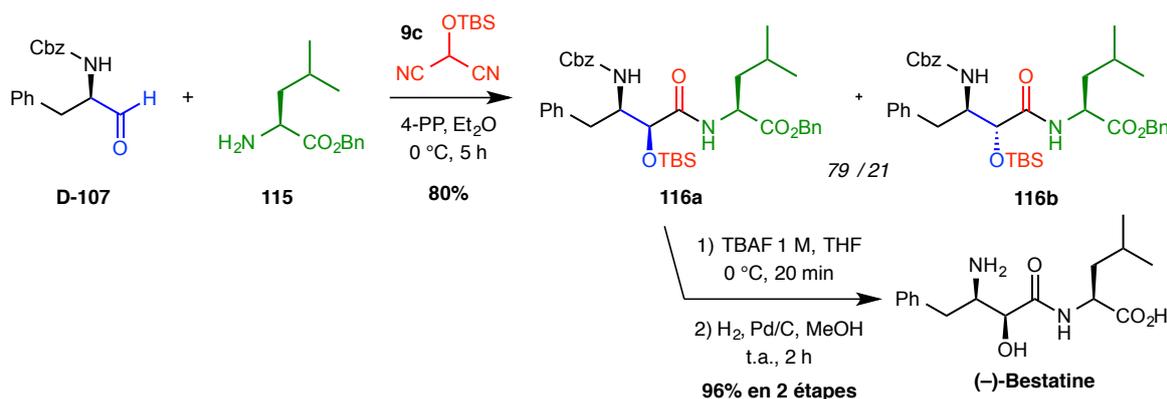


Schéma 35 : Synthèse de la (-)-bestatine

L'aldéhyde **D-107**, dérivé de la D-phénylalanine et le L-leucinate de benzyle **115** ont été engagés en présence du réactif MAC **9c** et de 4-PP dans l'éther à basse température pour former les dipeptides **116a** et **116b** (Schéma 35). Après chromatographie sur plaques préparatives, ces deux diastéréoisomères ont été obtenus avec un rendement global de 80% et avec un ratio de 79/21 en faveur du diastéréoisomère *syn* **116a** (ratio déterminé par HPLC et identique à celui obtenu dans la méthodologie précédemment présentée en présence de méthanol comme nucléophile, cf. Tableau 10, entrée 6). Pour cette réaction, les auteurs ont étudié plusieurs bases — la DMAP, la 2,6-lutidine, l'imidazole ou encore la pyridine — mais les résultats obtenus en termes de rendement et de sélectivité étaient moins bons que ceux obtenus avec la 4-pyrrolidinopyridine. L'isomère majoritaire **116a** a été totalement déprotégé, par désilylation puis hydrogénolyse, pour conduire à la (-)-bestatine avec un rendement global de 61% à partir de la N-Cbz-D-phénylalanine **D-107**.

Il est intéressant de noter que, de nouveau, de très faibles quantités ont été engagées dans cette réaction *one-pot* (28.3 mg de N-Cbz-D-phénylalanine **D-107**).

• Synthèse d' α -cétoamides peptidiques

La formation de dipeptides par la méthodologie MAC *one-pot* a été utilisée par Jirgensons en 2014 pour la synthèse d' α -cétoamides peptidiques en tant qu'inhibiteurs de la protéase à sérine PfSUB1, cible de grand intérêt pour le traitement du paludisme.⁵² Les auteurs ont examiné plusieurs méthodes afin d'obtenir des dipeptides avec une fonction alcool secondaire oxydable en cétone pour former des motifs α -cétoamides. Ainsi, ils ont utilisé le H-MAC-TBS **9c** pour réaliser la réaction domino d'oxyhomologation et couplage peptidique afin de synthétiser les dipeptides **120** et **121** (Schéma 36).

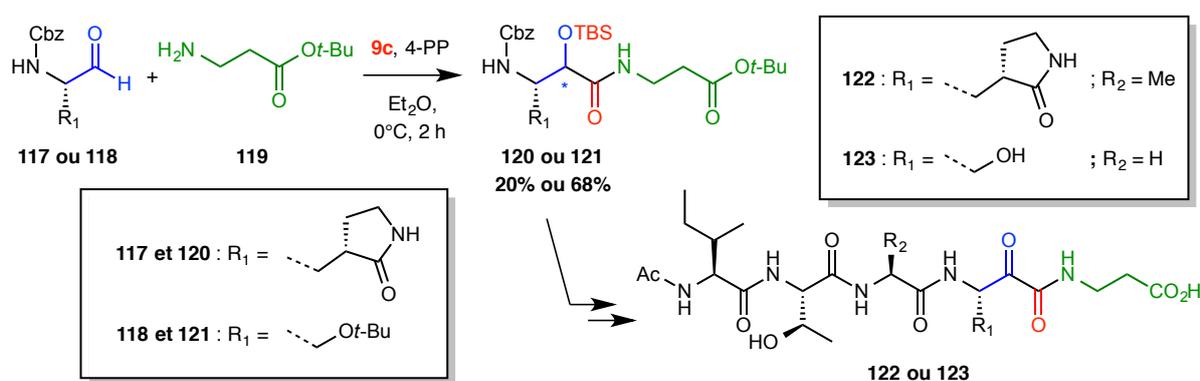


Schéma 36 : Synthèse de dipeptides pour la formation d' α -cétoamides peptidiques

Ainsi, en engageant les α -aminoaldéhydes **117** et **118** en présence du β -alaninate de *tert*-butyle **119** dans les conditions mises au point par l'équipe de Nemoto,⁴⁷ les dipeptides **120** et **121** ont été obtenus avec des rendements respectifs de 20% et 68%. Cependant, les auteurs n'ont fourni aucune donnée quant à la diastéréosélectivité de la réaction. Après plusieurs étapes, les pentapeptides **122** et **123** portant le motif α -cétoamide ont été formés après déprotection de l'éther silylé et oxydation de l'alcool secondaire en cétone par du périodinane de Dess-Martin. D'après les résultats biologiques obtenus, ces pentapeptides n'ont pas présenté des activités inhibitrices significatives vis-à-vis de PfSUB1.

• Synthèse totale du cyclothéonamide C

Les cyclothéonamides sont une famille de neuf pentapeptides macrocycliques isolés des éponges *Theonella swinhoei* et *ircinia*. Ces macrocycles à 18 chaînons sont constitués d'un acide aminé naturel, la L-proline, mais également de quatre acides aminés non protéinogéniques originaux comme par exemple l' α -céto- β -arginine qui est responsable de leur potentiel en tant que puissants inhibiteurs de protéases à sérine de la famille de la trypsine (incluant la thrombine pour laquelle $3 < IC_{50} < 80$ nM). Lors de la synthèse des cyclothéonamides A et B, le motif α -hydroxy- β -arginine, précurseur de l' α -céto- β -arginine, a été synthétisé en plusieurs étapes pour être oxydé en fin de synthèse.⁵³⁻⁵⁵ Alors, que pour la synthèse des cyclothéonamides E₂ et E₃, un α -cyanoylure de phosphore d'arginine a été utilisé lors du couplage peptidique.⁵⁶

En 2008, lors de la première synthèse totale du cyclothéonamide C, Aitken a utilisé la méthodologie MAC *one-pot* pour réaliser *in situ* l'oxyhomologation de la L-arginine ainsi qu'un couplage peptidique.⁵⁷

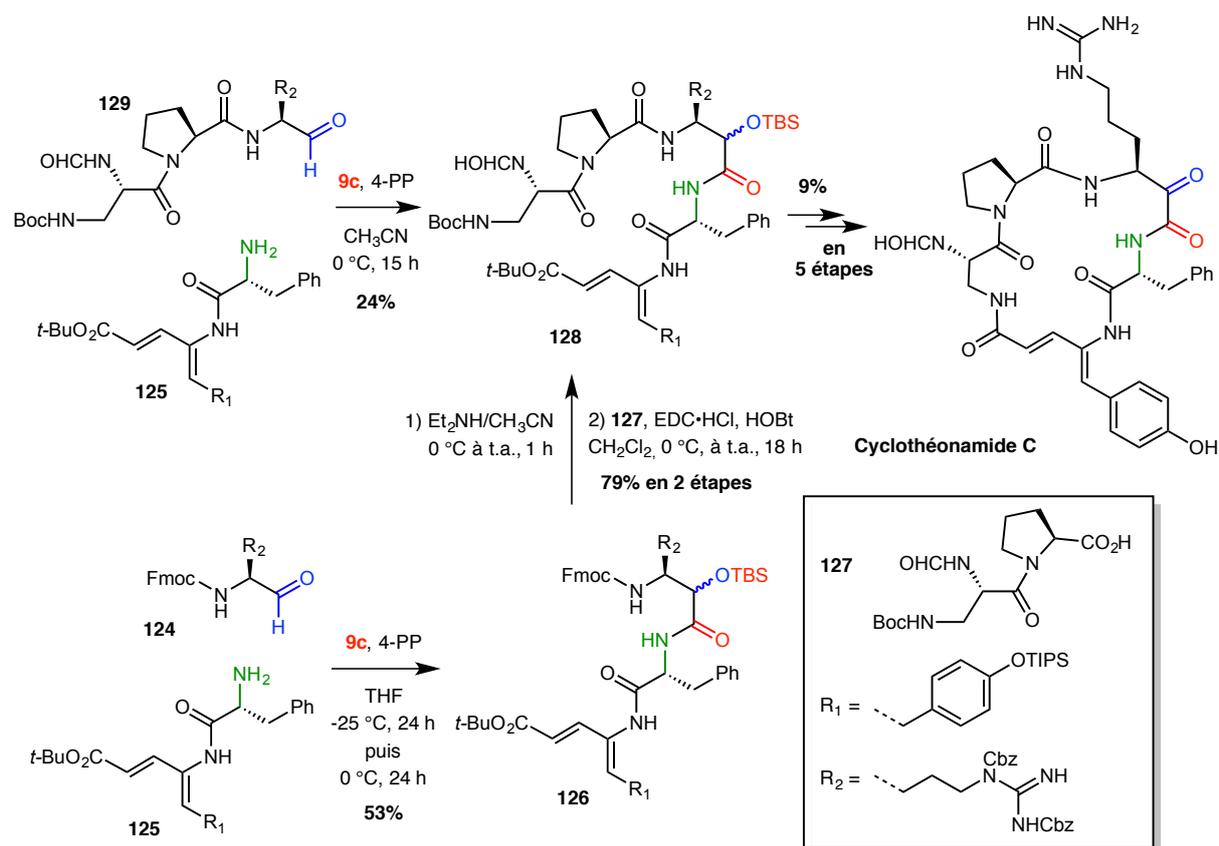


Schéma 37 : Synthèse totale du cyclothéonamide C

Dans un premier temps, le L-argininal protégé **124** et le dipeptide **125** ont été engagés dans le THF en présence du H-MAC-TBS **9c** et de la 4-pyrrolidinopyridine (Schéma 37). Après deux jours de réaction à basse température, l' α -silyloxyamide **126** a été obtenu avec un rendement satisfaisant de 53%. Après déprotection en milieu basique, le tripeptide **126** a été couplé avec le dipeptide **127** en utilisant une combinaison de chlorhydrate de *N*-(3-diméthylaminopropyl)-*N'*-éthylcarbodiimide (EDC·HCl) et de 1-hydroxybenzotriazole (HOBT) comme agent de couplage. Les auteurs ont alors isolé le pentapeptide linéaire **128** avec un bon rendement de 79% sur deux étapes. Parallèlement, le pentapeptide **128** a été directement obtenu à partir du tripeptide **128** et du dipeptide **125** en présence du H-MAC-TBS **9c** et de la 4-PP dans l'acétonitrile. Cette seconde voie de synthèse hautement convergente a permis d'obtenir le produit MAC **128** avec un rendement de 24% qualifié d'acceptable. Cette réaction qui combine un tripeptide et un dipeptide est à ce jour la réaction multicomposés MAC la plus élaborée décrite dans la littérature.

Comme les auteurs envisageaient la préparation du motif α -céto- β -arginine à partir de l' α -silyloxy- β -arginine ainsi obtenu, aucun ratio diastéréoisomérique n'a été déterminé pour le composé **128**. Après couplage peptidique entre les aminoacides en position *N*- et *C*-terminale, oxydation de l'alcool

secondaire déprotégé en cétone par le périodinane de Dess-Martin et clivage total des groupements protecteurs, le cyclothéonamide C a été isolé avec un rendement global de 9% en 5 étapes à partir du produit MAC **128**.

1.3.2.2.b. Vers la synthèse des amphidinolides C et F

La méthodologie MAC *one-pot* a été utilisée par Carter en 2013 pour la formation d'un amide de Weinreb, hautement fonctionnalisé, proposé comme intermédiaire de synthèse dans la préparation des amphidinolides C et F.⁵⁸ Ces macrolides, isolés de micro-organismes marins du genre *Amphidium* dans des quantités très faibles, présentent une activité cytotoxique impressionnante sur de multiples lignées de cellules cancéreuses. L'étude rétrosynthétique des amphidinolides C et F a mené les auteurs à synthétiser la partie sud-ouest de ces macrocycles par l'utilisation de la méthodologie MAC (Schéma 38).

Après formation de l'aldéhyde **130**, synthétisé en 15 étapes avec un rendement global de 6%, cet électrophile a été engagé en présence du H-MAC-TBS **9c** et du chlorhydrate de *N,O*-diméthylhydroxylamine pour former l' α -silyloxyamide de Weinreb **131** avec un rendement de 79%. Un ratio de 71/29 entre les deux diastéréoisomères a été déterminé. Cependant, comme la formation du composé **133** par réaction de l'organolithien issu de **132** sur l' α -silyloxyamide de Weinreb **131** n'a pas été concluante, les auteurs n'ont pas déterminé la configuration du diastéréoisomère majoritaire obtenu lors de la réaction multicomposés. Bien que cette dernière ait été efficace, les auteurs ont dû abandonner cette route synthétique.

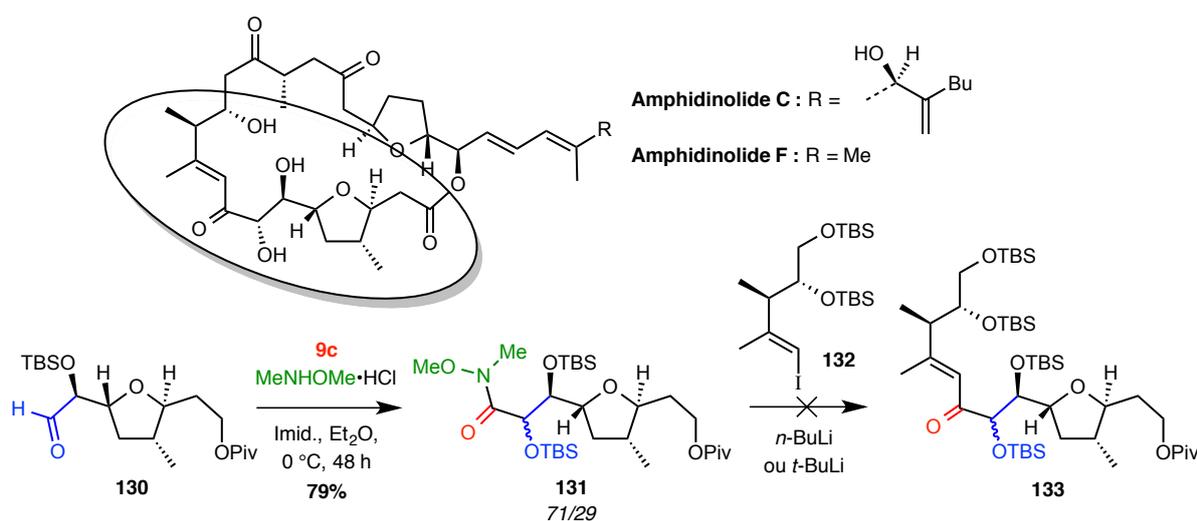


Schéma 38 : Vers la synthèse des amphidinolides C et F

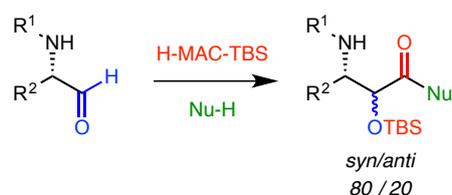
I.4. Conclusion

Les réactifs MAC, dérivés *O*-protégés de l'hydroxymalononitrile notés H-MAC-R, sont des synthons *umpolung* permettant formellement l'insertion d'une fonction carbonyle entre un électrophile et un nucléophile. La nature de ces partenaires est diversifiée. Si la gamme de nucléophiles se limite aux alcools, amines et dérivés d'acides aminés, les électrophiles peuvent être des imines ou iminiums, des aldéhydes ou cétones, des énonés ou acrylates, ou encore des dérivés halogénés ou des systèmes allyliques activés. Le groupement protecteur R de l'alcool du réactif MAC a un rôle déterminant sur la méthodologie mise en jeu. En effet, selon l'électrophile et/ou le réactif MAC employé, deux stratégies de synthèse peuvent être envisagées.

Dans sa version séquentielle, l'alkyloxymalononitrile alkylé formé lors de l'attaque nucléophile du réactif MAC sur l'électrophile est stable. Le cyanure d'acyle, libéré après une étape de déprotection ultérieure, réagit alors avec le nucléophile pour former le produit MAC désiré. Cette version est réalisable sur un large panel d'électrophiles avec H-MAC-EE **9a** et H-MAC-MOM **9b**. Cependant, la réversibilité de l'attaque nucléophile de l'anion de ces réactif MAC limite la méthodologie MAC dans sa version séquentielle. La réactivité du H-MAC-TBS **9c** ou du H-MAC-Ac **9e** est substrat-dépendant ; elle a été développée dans sa version séquentielle sur des imines activées ou des systèmes allyliques activés.

Toutefois, lorsqu'un électrophile du type carbonyle ou imine non activée est utilisé en présence de H-MAC-TBS **9c** ou H-MAC-Ac **9e**, cette méthodologie MAC peut être réalisée en version *one-pot*. En effet, ces électrophiles sont nécessaires afin de permettre la migration du groupement protecteur (TBS ou Ac) vers l'alcoolate ou l'amidure formé lors de l'attaque nucléophile de l'anion du réactif MAC. Ainsi, le cyanure d'acyle obtenu *in situ* peut être directement piégé par un nucléophile présent dans le milieu réactionnel. Cette version de la réaction, ayant lieu dans des conditions réactionnelles douces, appliquée à des α -aminoaldéhydes chiraux, peut conduire en une étape à des blocs synthétiques asymétriques hautement fonctionnalisés. En présence d'alcools, d'amines ou d'acides aminés comme nucléophiles, des diastéréoisomères sont formés. A chaque fois, une diastéréosélectivité aux alentours de 80/20 en faveur du diastéréoisomère *syn* a été observée. Cependant, dans toutes ces études, aucune rationalisation de la diastéréosélectivité n'a été donnée par les auteurs.

Il est à noter que lorsqu'un alcool ou une amine est utilisé comme nucléophile, cette méthodologie MAC *one-pot* est une réaction d'oxyhomologation suivie d'une estérification ou d'une amidification. Il s'agit donc d'une réaction domino multicomposés. Lorsque le nucléophile est un acide aminé, cette réaction correspond à une oxyhomologation suivie d'un couplage peptidique. Ainsi, par la méthodologie MAC *one-pot*, les dérivés esters, amides et peptidiques d' α -hydroxy- β -aminoacides sont accessibles en une seule étape à partir d' α -aminoaldéhydes (Schéma 39).

Schéma 39 : Oxyhomologation d'un α -aminoaldéhyde par la méthodologie MAC one-pot

La synthèse d' α -hydroxyamides protégées par une réaction multicomposés a également été développée par l'équipe de Passerini en 1921 (Schéma 40).⁵⁹

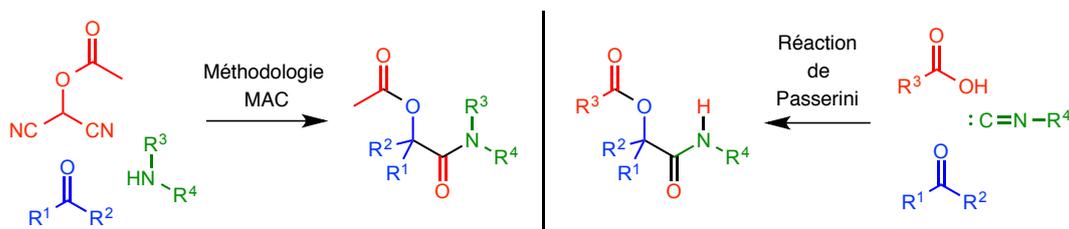


Schéma 40 : : Comparaison des méthodologies one-pot MAC / Passerini

Cependant, lors de cette réaction multicomposés de Passerini, trois entités sont utilisées : un aldéhyde ou une cétone, un acide carboxylique et un isonitrile. Les isonitriles dérivés d'amines primaires sont instables et doivent être fraîchement préparés. De plus l'implication d'un tel réactif dans la réaction de Passerini ne permet d'accéder qu'à un amide primaire.

Contrairement aux isonitriles, les réactifs MAC sont stables plusieurs mois (s'ils sont conservés au réfrigérateur) et permettent une plus grande diversité moléculaire des espèces formées en utilisant des amines primaires ou secondaires, des acides aminés et des alcools. Malheureusement, la méthodologie MAC présente un désavantage : lors de la migration du groupement acétyle et lors de l'attaque du nucléophile sur le cyanure d'acyle intermédiaire, des ions cyanures et/ou du cyanure d'hydrogène sont libérés. Ainsi, le traitement de ces déchets doit être pris en compte. Heureusement, à échelle industrielle, le HCN peut être facilement traité par des méthodes d'oxydation.⁶⁰

II. Les dérivés de l'acide α,γ -dihydroxy- β -aminobutyrique

Les fragments moléculaires acycliques de 3 à 6 atomes de carbone portant plusieurs fonctions oxygénées et/ou azotées et des centres stéréogènes sont des briques moléculaires très importantes en synthèse organique et de tels systèmes sont souvent incorporés dans des architectures hétérocycliques. Des molécules typiques à cet égard sont les dérivés de l'acide α,γ -dihydroxy- β -aminobutyrique.

II.1. Intérêt

L'acide α,γ -dihydroxy- β -aminobutyrique ou acide 3-amino-2,4-dihydroxybutanoïque **134** (Figure 3) est une petite molécule acyclique qui porte, sur chacun de ses quatre atomes de carbone, un ou plusieurs hétéroatomes. En plus d'une fonction acide carboxylique, elle possède deux fonctions alcools en positions α et γ , respectivement secondaire et primaire, et une fonction amine primaire en position β . Les carbones α et β sont ainsi des centres stéréogènes.

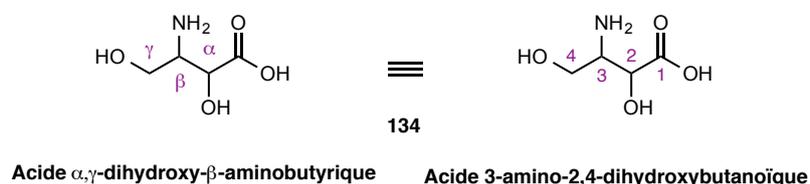


Figure 3 : L'acide α,γ -dihydroxy- β -aminobutyrique

La grande modularité de l'acide α,γ -dihydroxy- β -aminobutyrique et de ses dérivés (esters ou amides) est due à leurs hautes fonctionnalisations. De ce fait, ils ont été employés de diverses façons en synthèse organique. Sous leurs formes acycliques, les dérivés de l'acide α,γ -dihydroxy- β -aminobutyrique peuvent être utilisés comme briques moléculaires dans la préparation de molécules d'intérêt biologique (Figure 4). Par exemple, ce fragment se retrouve dans la synthèse de la sphingosine,⁶¹ de la famille des sphingolipides, qui a un rôle essentiel dans les interactions cellulaires chez les mammifères.⁶² Les dérivés de l'acide α,γ -dihydroxy- β -aminobutyrique ont également été utilisés dans la synthèse du motif 1,4-diazépan-3-one des liposidomycines et des caprazamycines.⁶³ Ces dernières sont des inhibiteurs naturels de la translocase MraY bactérienne qui est une enzyme catalysant la première étape de la biosynthèse de la membrane du peptidoglycane.⁶⁴ L'acide **134** a aussi été utilisé au cours de la synthèse de la (-)-1-désoxymannojirimycine, un inhibiteur efficace de glycosidases.⁶⁵

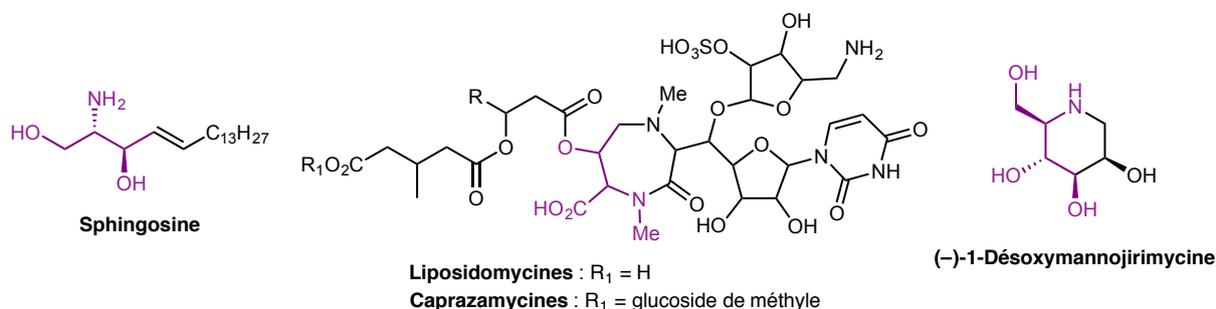


Figure 4 : Molécules biologiquement actives dont la préparation a utilisé un dérivé de l'acide **134**

Les dérivés de l'acide β -hydroxyaspartique qui sont des molécules analogues oxydées en position γ de la brique moléculaire **124** sont également hautement fonctionnalisés. Ces derniers sont des aminoacides non protéinogéniques, qui sont souvent représentés dans des peptides naturels (Figure 5).

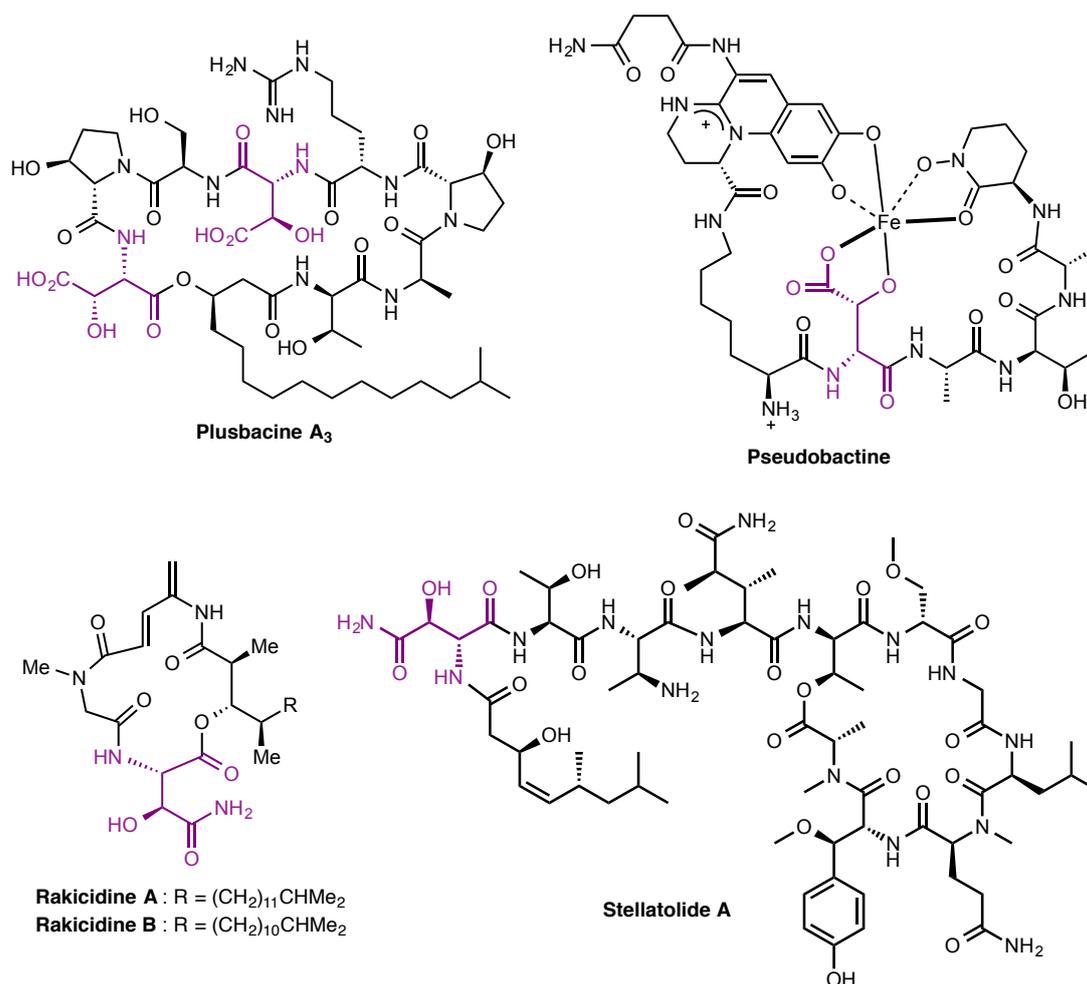


Figure 5 : Molécules naturelles présentant des motifs β -hydroxyaspartiques (en haut) et β -hydroxyasparagines (en bas)

Par exemple, le motif β -hydroxyaspartique se retrouve dans la Plusbacine A₃ qui est un lipodepsipeptide isolé de la fermentation d'un bouillon de *Pseudomonas* sp. PB-6250, bactérie issue d'un échantillon du sol collecté à Okinawa au Japon (Figure 5).⁶⁶ Présentant, entre autres, une forte activité antibiotique contre *Staphylococcus aureus* résistants à la méthicilline, sa structure a été déterminée en 1992 et présente deux motifs *thréo*- β -hydroxy-L-aspartiques.⁶⁷ En 2006, VanNieuwenhze a utilisé cette brique moléculaire pour réaliser la synthèse totale de la Plusbacine A₃.⁶⁸ Dans cette molécule, l'un des motifs L-*thréo*- β -hydroxyaspartiques est incorporé dans deux liaisons peptidiques, mais l'autre a servi à la fermeture du macrocycle par formation d'une fonction ester.

L'acide β -hydroxyaspartique peut aussi jouer le rôle de ligand d'un métal. C'est le cas dans la Pseudobactine (Figure 5), dans laquelle les fonctions alcool et acide en β du résidu D-*thréo*- β -hydroxyaspartique chélatent un ion ferreux.⁶⁹ Ce sidérophore, produit par une souche spécifique du groupe *Pseudomonas fluorescens-putida*, favorise la croissance des plantes colonisées par cette bactérie en piégeant les ions Fe²⁺, les rendant ainsi indisponibles pour les microorganismes nuisibles.

Les β -hydroxyasparagines sont des motifs largement représentés dans des peptides naturels tels les Rakicidines et les Stellatolides, molécules de la famille des cyclodepsipeptides (Figure 5). Les

Rakicidines A et B, qui présentent une forte activité contre les cellules du cancer du poumon M109 chez la souris, ont été isolées de bactéries du groupe *Micromonospora*. Dans cette famille de composés, le motif β -hydroxy-L-asparagine est de configuration relative *thréo*.⁷⁰ À l'inverse, dans la Stélatolide A qui a été isolée de l'éponge *Ecionemia acervus* et qui présente notamment des propriétés antivirales et antifongiques, le motif β -hydroxy-D-asparagine est de configuration relative *érythro*.⁷¹

Les dérivés de l'acide α,γ -dihydroxy- β -aminobutyrique **134** sont donc des motifs d'intérêt qui permettent d'accéder à des synthons hautement fonctionnalisés et/ou qui constituent souvent des molécules biologiquement actives. Que ce soit en tant que brique moléculaire acyclique ou cyclique, ou une fois la position γ oxydée en acide carboxylique, leurs hautes fonctionnalisations font d'eux des molécules-clé.

II.2. Méthodes de synthèse des dérivés de l'acide α,γ -dihydroxy- β -aminobutyrique

Les dérivés de l'acide α,γ -dihydroxy- β -aminobutyrique **134** portent deux centres stéréogènes. Ils existent alors sous la forme de deux diastéréoisomères nommés *thréo/érythro* (selon la convention de Fischer) ou *syn/anti* (selon la position des groupements portés par les centres stéréogènes lorsque la chaîne carbonée principale est en zig-zag dans le plan). Ainsi, différentes méthodes de synthèse de ces dérivés de l'acide **134** ont été développées.

II.2.1. À partir de petits cycles

L'une de ces premières méthodes de synthèse consiste en l'ouverture de petits cycles par différents nucléophiles. Les petits cycles les plus souvent utilisés sont soit des époxydes, soit des β -lactames.

II.2.1.1. Par ouverture d'époxydes

La haute réactivité des époxydes vis-à-vis d'un nucléophile a été depuis longtemps utilisée pour former des 1,2-azidoalcools. Cependant, en présence d'azoture de triméthylsilyle (TMSN₃) qui est un nucléophile assez faible, l'époxyde doit être activé par un acide de Lewis^{72,73} ou par un métal de transition comme le vanadium⁷⁴. Hélas, ces méthodes n'ont pas été réalisées pour l'ouverture d'époxydes fonctionnalisés.

Saito a publié en 1989 une méthode d'ouverture d'époxydes par l'utilisation d'un azoture hautement réactif : l'azoture de tributylétain (Bu₃SnN₃).⁷⁵ Ainsi, l'époxyde *cis* **135** a pu être ouvert par du Bu₃SnN₃ à 60 °C sans utilisation de solvant et sans autre additif (Schéma 41). Après deux jours de réaction, les azidoalcools **136a** et **136b** ont pu être isolés avec un rendement de 68%. Cependant, la

réaction n'est pas régiosélective puisqu'un ratio de 46/54 a été obtenu en faveur du régioisomère **136b** où le groupement N_3 est en position β de la fonction ester.

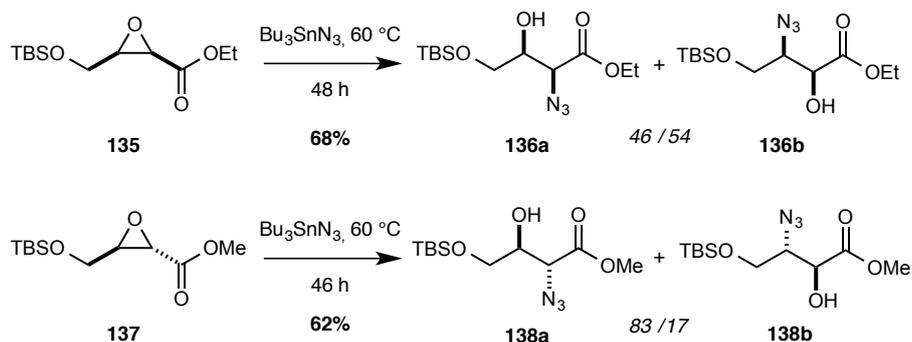


Schéma 41 : Ouverture de 2,3-époxyesters par Bu_3SnN_3

En engageant l'époxyde *trans* **137** dans les mêmes conditions que précédemment, les auteurs ont pu obtenir les régioisomères **138a** et **138b** avec un rendement de 62%. Un ratio de 83/17 en faveur du régioisomère α **138a** a été obtenu. Ainsi, cette méthode d'ouverture des époxydes issus des alcènes *Z* et *E* du 4-(*tert*-butyldiméthylsilyloxy)but-2-énoate de méthyle est peu adaptée à la synthèse efficace de dérivés d'acides α,γ -dihydroxy- β -aminobutyriques. En effet, bien que les rendements soient modérés, cette méthode n'est pas ou peu régiosélective.

Grâce aux travaux de Sharpless⁷⁶ qui ont montré que l'utilisation d'isopropoxyde de titane $Ti(Oi-Pr)_4$ comme acide de Lewis favorisait la formation du régioisomère β et ceux de Saito et Moriwake⁷⁷ qui ont mis en évidence que l'utilisation de l'acide azohydrique (HN_3) en présence d'une amine tertiaire favorisait l'ouverture de l'époxyde en position α , Crotti a pu développer en 1995 une méthode bien plus régiosélective d'ouverture de 2,3-époxyesters (Schéma 42).⁷⁸

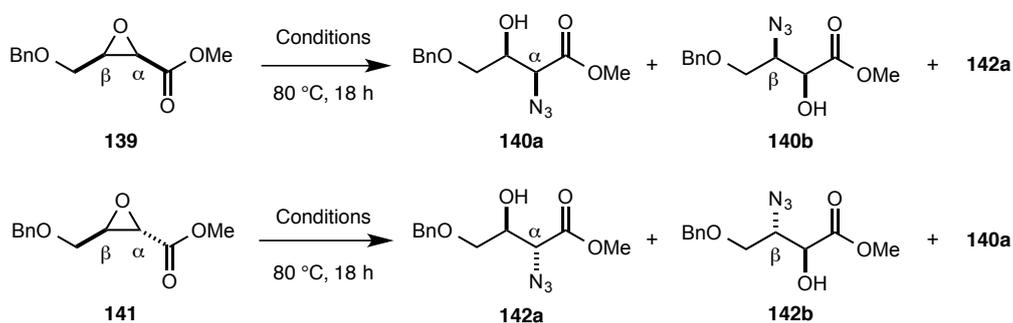


Schéma 42 : Ouverture de 2,3-époxyesters par NaN_3 en présence d'additifs

Entrée	Époxyde	Conditions	Solvant	Ratio $\alpha / \beta / \text{Rét } \alpha$	Rdt (%)
1	129	NaN_3, NH_4Cl	MeOH, H_2O	35 / 45 / 20 (142a)	85
2	129	$NaN_3, Mg(ClO_4)_2$	CH_3CN	<1 / >99 / 0	89
3	131	NaN_3, NH_4Cl	MeOH, H_2O	48 / 14 / 38 (140a)	82
4	131	$NaN_3, Mg(ClO_4)_2$	CH_3CN	27 / 73 / 0	90

Tableau 9 : Conditions réactionnelles de l'ouverture régiosélective de 2,3-époxyesters

L'auteur a donc étudié l'azidolyse des époxydes *cis* et *trans*, respectivement **139** et **141**, avec l'azoture de sodium (NaN_3) (Schéma 42 ; Tableau 9). En présence d'un acide de Brønsted, le chlorure d'ammonium, une faible régiosélectivité entre les régioisomères α et β a été observée lors de la formation des azidoalcools **140** et **142** issus respectivement des époxydes **139** et **141** (entrées 1 et 3). Dans ces conditions, le produit de rétention en position α (noté Rét α dans le tableau) a été également observé. Ce produit provient de l'ouverture de l'époxyde par l'ester méthylique vicinal afin de former un oxonium intermédiaire. Ce dernier peut alors être attaqué par un ion azoture afin de conduire au produit de rétention α par double inversion de configuration. Ainsi, pour l'époxyde *cis* **139**, un ratio de 35/45/20 a été observé entre les azidoalcools **140a/140b/142a** obtenus avec un rendement global de 85% (entrée 1). Dans les mêmes conditions, l'époxyde *trans* **141** a conduit aux azidoalcools **142a/142b/140a** avec un rendement global de 82% et avec un ratio respectif de 48/14/38 (entrée 3). L'ajout d'un acide de Lewis, le perchlorate de magnésium ($\text{Mg}(\text{ClO}_4)_2$), a permis d'améliorer considérablement la régiosélectivité de la réaction et de supprimer la formation de produit de rétention (entrées 2 et 4). En effet, lors de l'azidolyse de l'époxyde *cis* **139**, les azidoalcools *syn* **140a** et **140b** ont été obtenus avec un rendement de 89% et avec un ratio régioisomérique de <1/99> en faveur du composé β **140b** (entrée 2). L'ouverture de l'époxyde *trans* **141** a, quant à lui, conduit aux azidoalcools *anti* **142a** et **142b** avec un rendement de 90% (entrée 4). Cependant, un ratio plus modeste de 27/73 en faveur du du régioisomère β **142b** a été observé.

II.2.1.2. Par ouverture de β -lactames

Connus depuis longue date pour leur activité antibiotique, les β -lactames sont également utilisés en tant que briques moléculaires. En effet, tout comme les époxydes, les β -lactames sont des petits hétérocycles tendus pouvant s'ouvrir facilement en présence d'un nucléophile. C'est grâce à cette réactivité que Li a pu incorporer différentes chaînes latérales comportant le motif α,γ -dihydroxy- β -aminoester en position 13 du (9*R*)-dihydrotaxol afin d'en évaluer leur influence sur l'activité anti-tumorale de la molécule (Schéma 43).⁷⁹ En effet, la chaîne latérale en position C13 est indispensable à l'activité du Taxol et du Taxotère. Cependant, ces deux molécules présentent une certaine toxicité et des problèmes de solubilité dans l'eau.

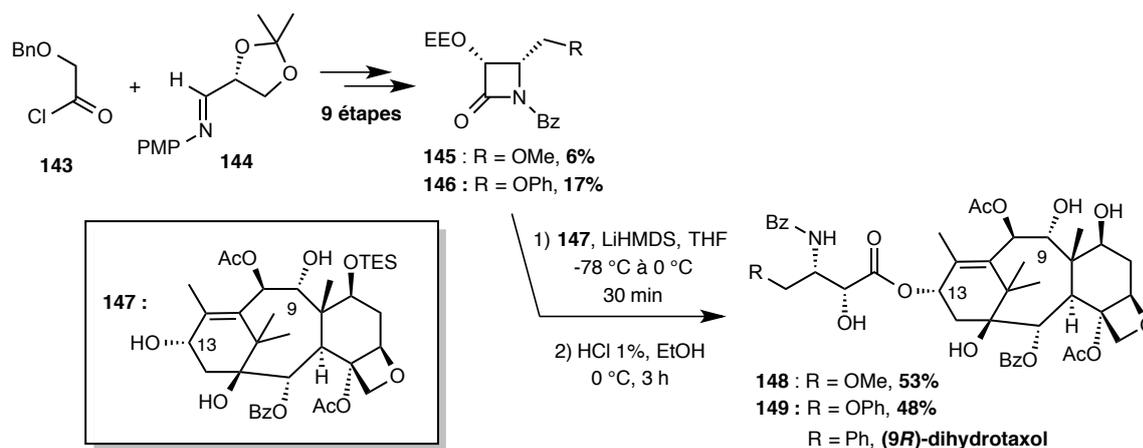


Schéma 43 : Synthèse de la chaîne latérale en C-13 du (9*R*)-dihydrotaxol

Par condensation de l'imine chirale **144** (préparée à partir l'acétone du D-glycéraldéhyde et de la *para*-anisidine) avec le chlorure d'acyle **143**,⁸⁰ les β -lactames *O*-méthyle **145** et *O*-phényle **146**, ont été synthétisés en 9 étapes de manière énantiosélective. Ces hétérocycles ont par la suite été engagés avec l'alcool secondaire **147**, la 7-*O*-(triéthylsilyl)-(9*R*)-dihydrobaccatine III, en présence d'hexaméthylidisilylamidure de lithium (LiHMDS). Ainsi, par attaque nucléophile de l'alcoolate encombré sur les β -lactames **145** et **146**, les analogues du (9*R*)-dihydrotaxol **148** et **149** ont pu être respectivement obtenus avec un rendement de 53% et 48%.

L'ouverture des β -lactames *cis* **145** et **146** a effectivement permis de synthétiser des esters de l'acide *syn*- α,γ -dihydroxy- β -aminobutyrique. Dû à l'encombrement stérique de l'alcool **147**, les rendements obtenus restent assez modérés. D'après les auteurs, en comparaison avec le (9*R*)-dihydrotaxol, ces nouveaux analogues **148** et **149** ont montré une perte d'activité biologique contre quatre lignées de cellules tumorales.

En 2006, Boros a étudié la réactivité du mésoxyméthylazétidin-2-ones **152a-c**, des β -lactames hautement fonctionnalisés, vis-à-vis de différents nucléophiles (Schéma 44).⁸¹

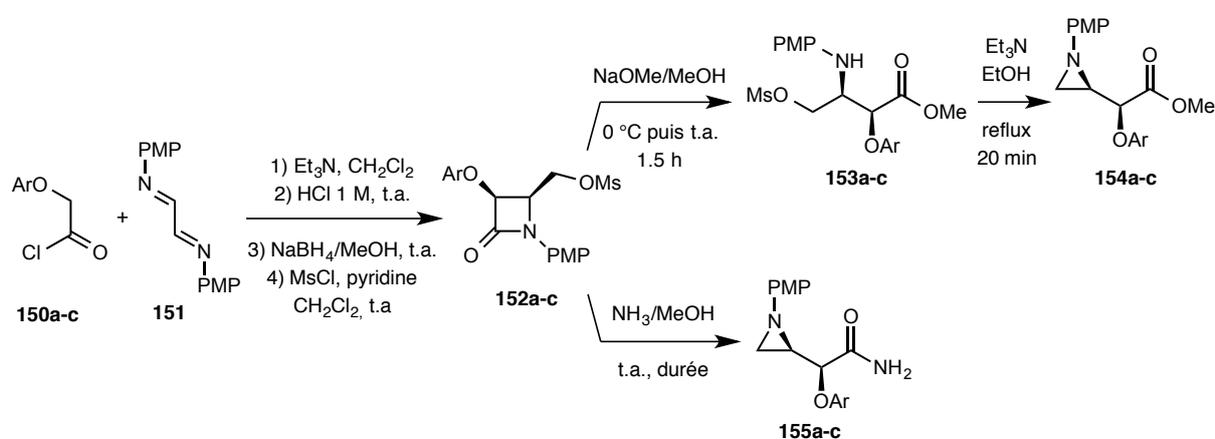


Schéma 44 : Vers la synthèse des composés **141a-c** et des aziridines correspondantes par ouverture d'un β -lactame

Entrée	Ar	Rdt 153 (%)	Rdt 154 (%)	Durée (h)	Rdt 155 (%)
1	a, 4-FC ₆ H ₄ -	69	89	24	90
2	b, 4-ClC ₆ H ₄ -	90	81	72	75
3	c, 4-MeOC ₆ H ₄ -	59	51	70	91

Tableau 10 : Variation du groupements Ar

En présence de méthylate de sodium, un nucléophile faiblement encombré, les auteurs ont pu isoler les esters méthyliques **153a-c** par ouverture des β -lactames **152a-c** correspondant avec des rendements compris entre 59% et 90% en fonction de la nature électronique du groupement aryle présent sur la fonction alcool secondaire du lactame (Tableau 10). En effet, lorsque le carbonyle du β -lactame **152** était appauvri en électrons par un groupement aryle électroattracteur, l'ouverture de l'hétérocycle pour conduire au mésylate **153** a été plus efficace. Les aziridines **154a-c** ont été synthétisée avec des rendement compris entre 51 et 89% à partir des mésylates **153a-c** correspondants par chauffage à reflux dans l'éthanol en présence de triéthylamine. En présence

d'ammoniac en solution dans le méthanol, les aziridines **155a-c** ont été isolées avec des rendements très satisfaisants. Celles-ci proviennent de l'attaque nucléophile de l'amine sur le carbonyle du β -lactame, qui est spontanément suivie d'une réaction S_N2 intramoléculaire pour former le cycle à 3 chaînons. En présence d'une amine secondaire la substitution nucléophile du mésylate des composés **152a-c** a eu lieu.

La formation de dérivés d'acides α,γ -dihydroxy- β -aminobutyriques par ouverture de β -lactames par un nucléophile (alcool ou amine) requièrent au préalable une préparation efficace et stéréosélective de ces cycles à quatre chaînons, fonctionnalisés par des fonctions alcools primaire et secondaire, ce qui limite énormément cette voie de synthèse. De plus, dans la littérature, aucun exemple d'ouverture de β -lactames *trans* permettant d'obtenir des produits d'addition *anti* n'a été rapporté.

II.2.2. À partir de 1,4-diacides

Les acides α,γ -dihydroxy- β -aminobutyrique comportent une fonction acide carboxylique et une fonction alcool primaire. Ces deux carbones se différencient par leurs degrés d'oxydation. Ainsi, par dérivatisation de l'acide aspartique ou de l'acide tartrique, des dérivés cycliques de l'acide α,γ -dihydroxy- β -aminobutyrique ont été synthétisés.

II.2.2.1. Par désymétrisation de dérivés de l'acide tartrique

L'acide tartrique, ou acide 2,3-dihydroxybutanedioïque, est un diacide qui existe sous trois formes stéréoisomères. Présent dans de nombreuses plantes, l'acide L-tartrique est la seule forme naturelle. Très concentré dans le raisin, il est le principal acide contenu dans le vin. L'acide tartrique est souvent utilisé en chimie organique. En effet, sa haute fonctionnalisation et son activité optique font de ce diacide un candidat de choix pour la synthèse de briques moléculaires ou de ligands chiraux.

En 2001, Ko a mis au point une synthèse de l'oxazolidinone **160** à partir du L-tartrate de diisopropyle **156** (Schéma 45).⁸²

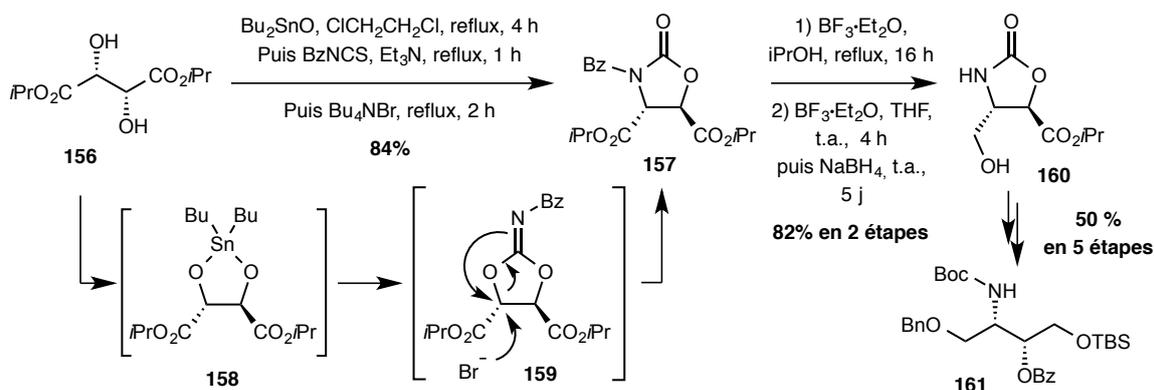


Schéma 45 : Désymétrisation d'un L-tartrate par réarrangement

Le L-tartrate de diisopropyle **156** a été engagé dans une réaction *one-pot* consécutive où trois transformations chimiques ont eu lieu successivement afin de synthétiser l'oxazolidinone **157**. Cette réaction commence par la formation du 1,3-dioxa-2-stannolane **158** par complexation entre l'oxyde de dibutylétain et le diol du L-tartrate de diisopropyle **156**.⁸³ L'ajout d'isothiocyanate de benzoyle sur l'intermédiaire **158** a permis de former *in situ* l'iminocarbonate **159**. Ce dernier, étant très instable, se réarrange en oxazolidinone **157** en présence du bromure de tétrabutylammonium. La double inversion de configuration qui a lieu lors du réarrangement a permis d'obtenir l'oxazolidinone **157** *trans* avec un rendement de 84%.⁸⁴ Le groupement benzoyle a été clivé dans l'isopropanol à reflux en présence de $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$. Le NH libre, site d'ancrage pour un acide de Lewis, a permis d'orienter la réduction de l'ester en α . Ainsi, par l'utilisation de $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$ puis de borohydrure de sodium (NaBH_4), la réduction de l'ester **157** en alcool **160** a été totalement régiosélective. L'oxazolidinone *trans* **160**, qui est la forme protégée d'un α,γ -dihydroxy- β -aminobutanoate d'isopropyle de configuration *syn*, a été obtenue avec un rendement de 82% en deux étapes. Par la suite, les auteurs ont utilisé cette oxazolidinone **160** pour obtenir le 3-aminobutane-1,2,4-triol énantiopur orthogonalement protégé **161** avec un rendement de 50% en cinq étapes.

En utilisant ses résultats, Ko a aussi développé une synthèse stéréosélective de l'aminodiol d'Abbott **165**, squelette souvent présent dans des inhibiteurs de la rénine. Cette synthèse passe par un amide de Weinreb, dérivé de l'acide α,γ -dihydroxy- β -aminobutyrique (Schéma 46).⁸⁵

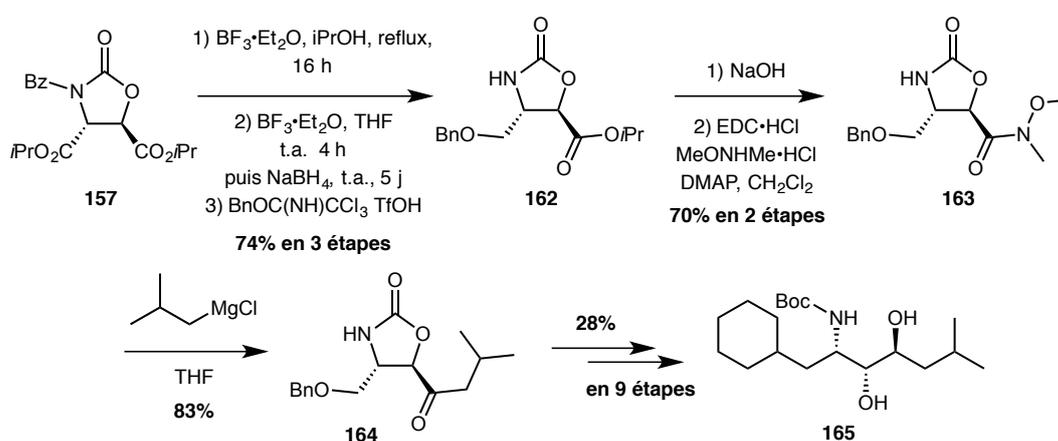


Schéma 46 : Synthèse d'un amide de Weinreb par couplage pour la préparation de l'aminodiol d'Abbott

A partir de l'oxazolidinone **157**, le benzyloxyester **162** a été isolé avec un rendement de 74% en trois étapes. Après saponification de l'ester d'isopropyle **162**, l'acide correspondant a été engagé en présence du chlorhydrate de *N*-(3-diméthylaminopropyl)-*N'*-éthylcarbodiimide (EDC-HCl) comme agent de couplage, de DMAP, et du chlorhydrate de *N,O*-diméthylhydroxylamine pour former l'amide de Weinreb correspondant **163** avec un rendement de 70% sur deux étapes. Par attaque nucléophile du chlorure d'isobutylmagnésium sur cet amide-clé, la cétone **164** a été synthétisée avec un rendement de 83%. Après 9 étapes supplémentaires, l'aminodiol d'Abbott **165** a été obtenu avec un rendement de 28%.

A partir d'un tartrate, une autre voie de synthèse de dérivés de l'acide α,γ -dihydroxy- β -aminobutyrique a été mise au point. En 2007, Ito a réalisé la désymétrisation du D-tartrate de diéthyle pour obtenir l'acide β -azidobutyrique lors de la préparation de l' α -galactosyl céramide **173**,⁸⁶ un immunostimulants (Schéma 46).

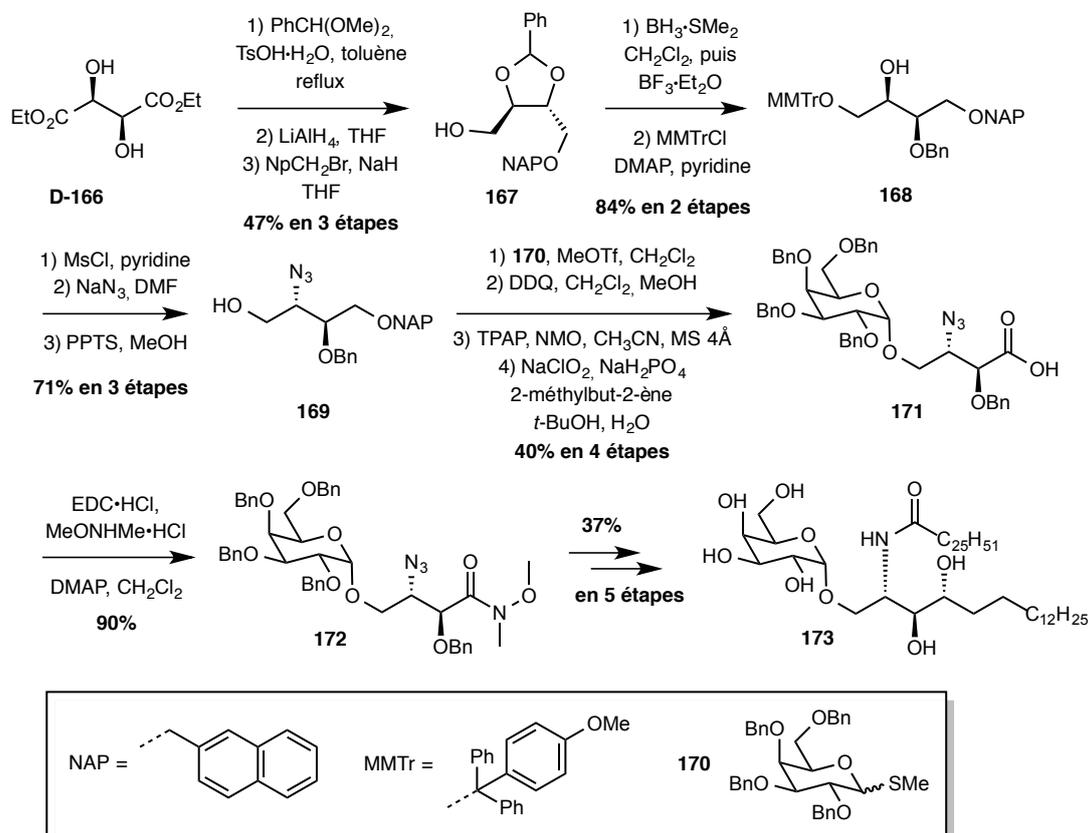


Schéma 47 : Désymétrisation d'un D-tartrate par mono-protection et réduction stéréosélective d'un benzylidène

A partir du D-tartrate de diéthyle **D-166**, après formation du 2,3-*O*-benzylidène et réduction des deux fonctions esters en alcools primaires, la mono-protection contrôlée par le bromure de 2-naphtylméthyle (NAPBr) a permis d'obtenir le benzylidène désymétrisé **167** avec un rendement de 47% en 3 étapes. L'ouverture régiosélective de ce benzylidène suivie par la protection de l'alcool primaire par du chlorure de 4-méthoxytrityle (MMTrCl) a conduit ensuite à l'alcool secondaire **168** avec un rendement de 84% en 2 étapes. Après activation de l'alcool secondaire sous forme de mésylate et formation de l'azoture par S_N2 , l'alcool primaire libre **169** de configuration *anti* a été obtenu en trois étapes avec un rendement de 71%. Par la suite, l'étape de glycosylation de l'alcool **169** avec le thiogalactoside **170** a conduit à l'unique anomère α . Celui-ci, après clivage du groupement 2-naphtylméthyle en présence de 2,3-dichloro-5,6-dicyano-1,4-benzoquinone (DDQ) puis oxydation poussée de l'alcool primaire, a permis d'obtenir l'acide **171** qui est un dérivé glycosylé d'un acide α,γ -dihydroxy- β -azidobutyrique. Par couplage avec de la *N,O*-diméthylhydroxylamine, l'amide de Weinreb *anti* **172** a été isolé avec un rendement de 90%. Après cinq étapes supplémentaire, l' α -galactosyl céramide **173** a été obtenu avec un rendement de 37%.

Cette stratégie de synthèse est régiosélective. Cependant, malgré des bons rendements, elle nécessite douze étapes pour arriver à l'acide **171**. Néanmoins, l'alcool **169** est déjà intéressant car il permettrait d'accéder plus rapidement au motif-clé.

II.2.2.2. Par fonctionnalisation de l'acide L-aspartique

L'acide L-aspartique est un diacide faisant partie des vingt-deux acides aminés protéinogéniques. Composé de quatre atomes de carbone et de trois groupes fonctionnels, cet aminoacide chiral représente un bon précurseur synthétique du motif α,γ -dihydroxy- β -aminobutanoate. En effet, l'ajout d'un atome d'oxygène sur le seul carbone non fonctionnalisé de l'acide aspartique et la réduction régiosélective d'un acide sont nécessaires.

En 2003, Tomasini a rapporté la synthèse d'oxazolidinones disubstituées 4,5-*trans* à partir de l'acide L-aspartique.⁸⁷ Pour cela, les auteurs ont mis au point une stratégie permettant d'introduire une fonction alcool protégé en position α d'une fonction ester (Schémas 48).

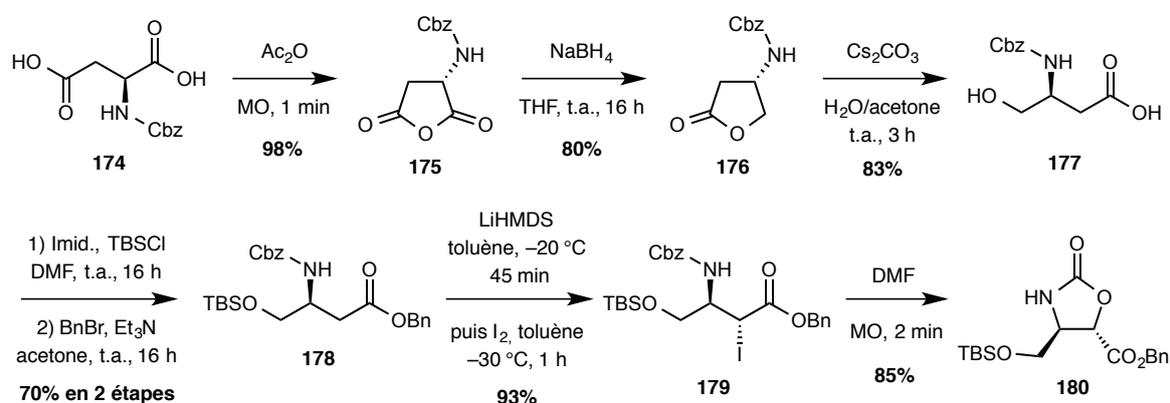


Schéma 48 : Réduction sélective d'un anhydride succinique dérivé de l'acide L-aspartique

En trois étapes, la fonction acide portée par le carbone α de l'acide L-aspartique a été réduite en alcool primaire. Pour cela, l'acide *N*-Cbz-L-aspartique **174** a été engagé en présence d'anhydride acétique sous irradiation micro-onde (MO) pour former l'anhydride succinique **175** avec un rendement de 98%. Ce dernier a ensuite été réduit en α de l'amine de manière totalement régiosélective pour donner la lactone **176** avec un rendement de 80%. Tomasini a pu ouvrir cette lactone en présence de carbonate de césium et d'eau pour conduire à l'acide β -amino- γ -hydroxybutyrique **177** avec un rendement de 83%. La protection des fonctions alcool primaire et acide, respectivement, avec un groupement TBS et benzyle, a conduit à la β -homosérine protégée **178**. Le centre stéréogénique en position α a été introduit par la formation de l'énolate de lithium correspondant dans le toluène. Après l'ajout d'iode, l' α -iodo- γ -hydroxy- β -aminobutanoate *anti* **179** a été diastéréosélectivement obtenu avec un rendement de 93%. Ce dérivé iodé **179** a permis d'accéder à l'oxazolidinone *trans* **180** en deux minutes sous irradiation micro-onde dans le DMF avec 85% de rendement. En effet, par l'intervention de la fonction carbamate du composé **179**, la

synthèse de cette oxazolidinone **180** a conduit à une forme protégée d'un α,γ -dihydroxy- β -aminobutanoate.

Ainsi, bien qu'efficace et diastéréosélective, cette synthèse ne conduit qu'à des oxazolidinones *trans* qui sont des α,γ -dihydroxy- β -aminobutanoates de stéréochimie *syn* après clivage de l'oxazolidinone.

II.2.3. À partir d'esters α,β -insaturés

Une autre source d'ester α,γ -dihydroxy- β -aminobutyriques sont les esters α,β -insaturés. En effet, à partir de ces oléfines achirales, deux méthodes d'aminohydroxylation asymétrique complémentaire ont été développées.

II.2.3.1. Par aminohydroxylation asymétrique *anti*

Une première approche pour l'aminohydroxylation d'esters α,β -insaturés est la réaction d'addition de Michael d'une amine nucléophile suivie de l'addition d'un équivalent synthétique d'un groupement hydroxyle électrophile développé par Davies.^{88,89}

A partir d'un cinnamate et de (*R*)-*N*-benzyl-*N*-(α -méthylbenzyl)amidure de lithium, cette méthode a notamment permis de synthétiser diastéreo- et énantiosélectivement la chaîne latérale en C-13 du Taxol.⁹⁰

Pour la synthèse d' α,γ -dihydroxy- β -aminobutanoates, Davies a appliqué cette approche aux 4-silyloxycrotonates d'alkyle **181a-e** (Schéma 49 ; Tableau 11).⁶¹

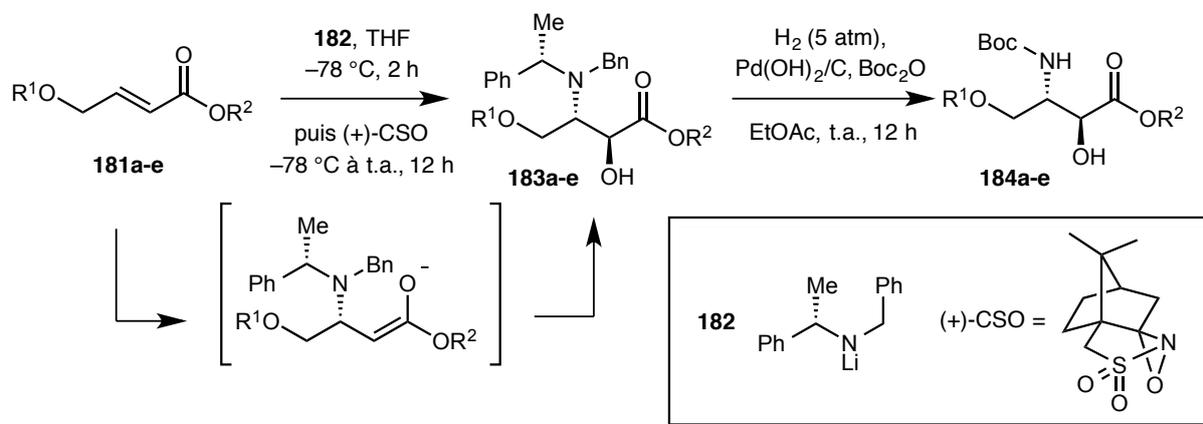


Schéma 49 : Aminohydroxylation énantio- et diastéréosélective en présence d'une source d'hydroxyle électrophile

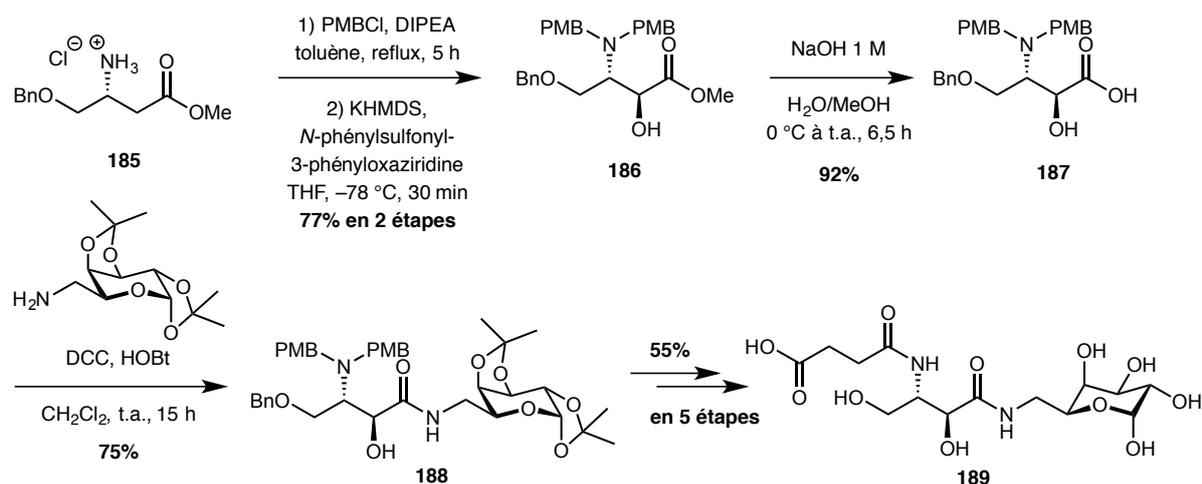
181	R¹	R²	Rdt 183 (%)	Ratio <i>syn/anti</i>	Rdt 184 (%)
a	TBS	Me	78%	<1 / >99	68%
b	TBS	<i>t</i> -Bu	91%	<1 / >99	86%
c	TIPS	Me	75%	<1 / >99	94%
d	TIPS	<i>t</i> -Bu	82%	<1 / >99	90%
e	TBDPS	<i>t</i> -Bu	89%	<1 / >99	82%

Tableau 11 : Variation des groupements R¹ et R²

A partir des esters α - β insaturés **181a-e** de configuration *E*, les α,γ -dihydroxy- β -aminobutanoates **183a-e** ont été obtenus en une seule étape. Après attaque nucléophile énantiosélective de (*S*)-*N*-benzyl-*N*-(α -methylbenzyl)amidure de lithium **182**, les énolates intermédiairement formés ont été hydroxylés par du (+)-camphorsulfonyloxaziridine ((+)-CSO) pour conduire aux composés **183a-e**. Ces derniers ont été synthétisés avec de bons rendements compris entre 75% et 91% et un ratio diastéréoisomérique de <1/99> en faveur du diastéréoisomère *anti*. Le clivage des deux groupements benzyles des amines **183a-e** par hydrogénolyse en présence de Boc₂O a conduit aux carbamates **184a-e** avec des rendements compris entre 68% et 94%.

Cette méthode a été utilisée à de nombreuses reprises par Davies pour la synthèse de molécules d'intérêt biologique comme la jaspine B⁹¹, la sphingosine⁶¹ ou plus récemment la (-)-1-désoymannojirimycine⁶⁵ (Figure 4). Cependant, bien que cette méthode conduise diastéréosélectivement à des α,γ -dihydroxy- β -aminobutanoates de configuration *anti* en une seule étape, elle ne permet pas d'obtenir des produits d'addition *syn* à partir des esters insaturés de configuration *Z*.⁸⁸

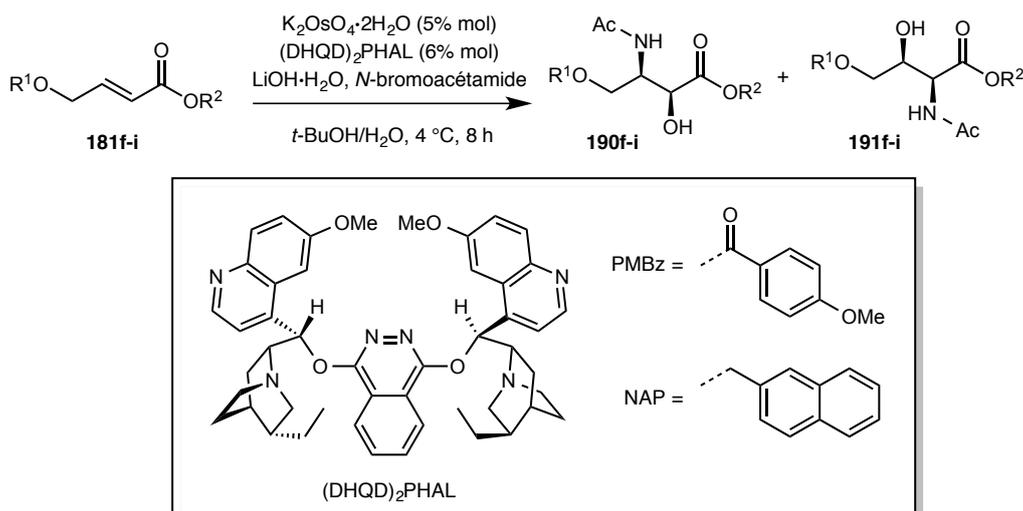
Par une approche similaire, la synthèse d' α,γ -dihydroxy- β -aminobutanamides a également été réalisée par Pedatella.⁹² La β -homosérine **185** a été *N*-diprotégée par du PMBCl. L'hydroxylation électrophile en présence de 3-phényl-*N*-phénylsulfonyloxaziridine a conduit à l'ester *anti* **186** avec un rendement de 77% sur 2 étapes (ratio *syn/anti* avant séparation des diastéréoisomères = 4/96).^{93,94} Après saponification, l'acide **187** correspondant a été couplé avec un 6-amino-6-désoxy-L-galactopyranose protégé en présence de dicyclohexylcarbodiimide (DCC) et de HOBt pour conduire à l' α,γ -dihydroxy- β -aminobutanamide **188** avec un rendement de 75%. Après cinq étapes, le composé **189** a été synthétisé avec un rendement global de 55%. Ce dernier est un mime du tétrasaccharide sialyl Lewis^x qui a une activité antagoniste vis-à-vis de la sélectine-E (Schéma 50).⁹²

Schéma 50 : Couplage d'un acide α,γ -dihydroxy- β -aminobutyrique avec un 6-amino-6-désoxy-L-galactose

II.2.3.2. Par aminohydroxylation asymétrique syn

La seconde approche est l'aminohydroxylation asymétrique de Sharpless.⁹⁵ Toutefois, bien que cette méthodologie se distingue par son excellente énantiosélectivité, la régiosélectivité dépend fortement des substituants portés par l'ester α,β -insaturé engagé.

Han a réalisé une étude approfondie de l'aminohydroxylation de Sharpless appliquée à des (*E*)-but-2-énoates γ -hydroxylés afin de maîtriser la régiosélectivité de la réaction, (schéma 51 ; Tableau 12).⁹⁶

Schéma 51 : Aminohydroxylation énantiosélective de Sharpless d'(*E*)-but-2-énoates γ -hydroxylés

Entrée	181	R ¹	R ²	Ratio 190/191	ee (%)	Rdt 166+167 (%)
1	f	PMBz	Et	> 95 / 5	> 95	79
2	g	Et	Et	> 95 / 5	> 95	65
3	h	TBDPS	PMBz	14 / 86	> 95	36
4	i	TBDPS	NAP	6 / 94	> 95	63

Tableau 12 : Etude de l'influence des groupement protecteurs et de leurs positions

L'auteur a noté que les facteurs stériques et électroniques des groupements protecteurs R¹ et R² ont une influence sur le sens d'approche de l'oléfine mais également qu'il existe des interactions aryle-aryle entre le substrat et le ligand (DHQD)₂PHAL. En effet, comme le montre le tableau ci-dessus, lorsque l'ester éthylique insaturé **181f** portant un groupement aryle de type *para*-méthoxybenzoyle (PMBz) a été engagé, l'aminoalcool **190f** a été obtenu avec une très bonne régiosélectivité et avec un rendement très satisfaisant de 79% (entrée 1). Par contre, lorsque l'ester éthylique insaturé **181g** a été engagé, le rendement en aminoalcool **190g** diminue à 65%, vraisemblablement à cause de l'absence d'interaction aryle-aryle entre le ligand et le groupement protecteur. Cependant, lorsque que des groupements aryles protègent la fonction ester comme pour les oléfines **181h** et **181i**, la régiosélectivité s'inverse en faveur des α -amino- β,γ -dihydroxyesters **191h** et **191i**. Ainsi, ces interactions aryle-aryle ont une très grande influence sur l'approche du substrat.

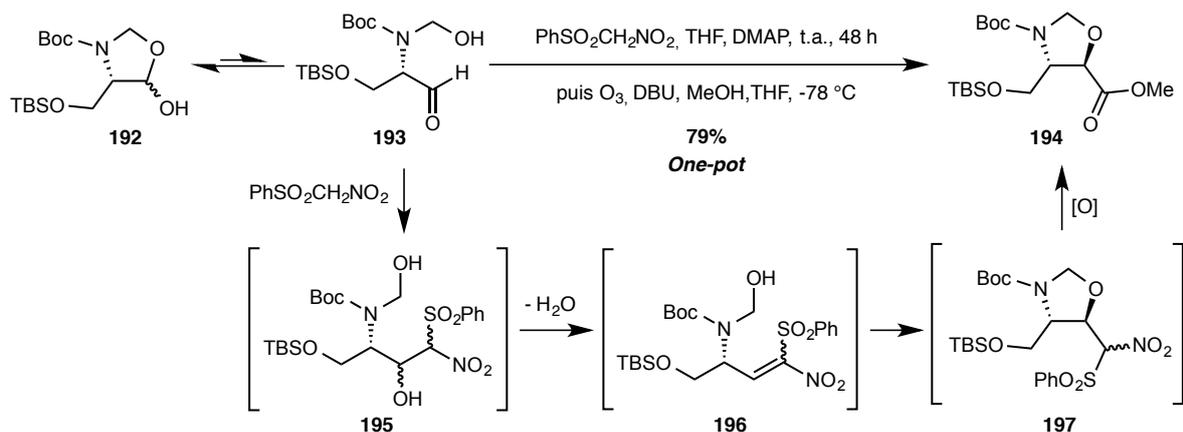
Cette stratégie de synthèse régio- et énantiosélective d' α,γ -dihydroxy- β -aminobutanoates *syn* a été utilisée plusieurs fois dans la littérature. Par exemple, l'aminohydroxylation asymétrique de Sharpless appliquée à un (*E*)-but-2-énoate γ -hydroxylé protégé par un groupement PMBz a permis de synthétiser les α -hydroxy- β -aminoacides APTO et AETD présents dans les Microsclérodermines C et D, et E respectivement.⁹⁷ Très récemment, Menche a utilisé cette stratégie lors de la synthèse totale des antifongiques naturels, les Leupyrrines A₁ et B₁.⁹⁸

II.2.4. À partir d' α -aminoaldéhydes

La synthèse d' α,γ -dihydroxy- β -aminobutanoates est également réalisable à partir d' α -aminoaldéhydes *N*-protégés. Ces aldéhydes très réactifs sont accessibles à partir d' α -aminoacides comme la glycine et la L-sérine, qui est chirale. Ce sont également des composés configurationnellement labiles à cause de l'acidité du proton en α de la fonction carbonyle.

II.2.4.1. Par oxyhomologation via une addition conjuguée intramoléculaire

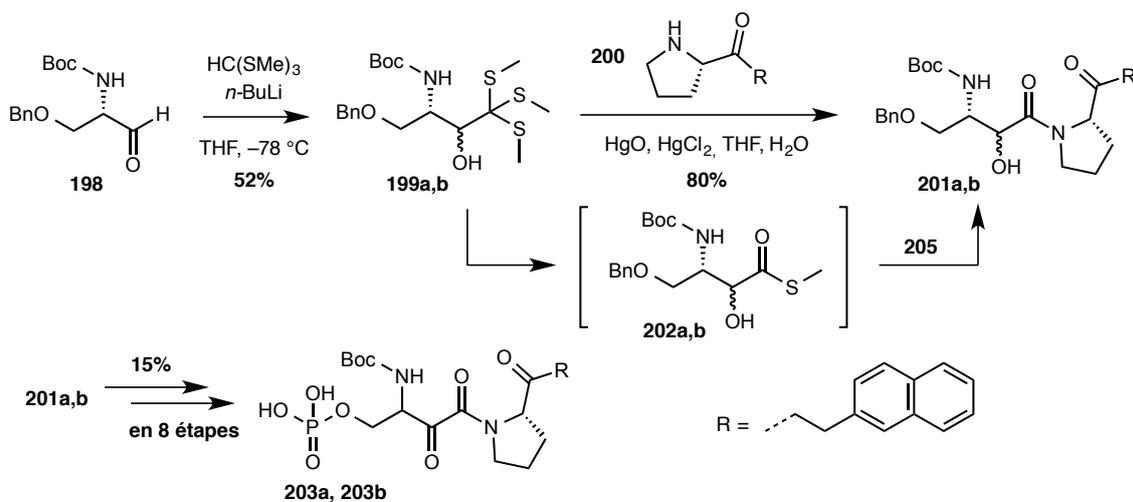
Kim a développé un groupement protecteur permettant de stabiliser ces aminoaldéhydes.⁹⁹ En effet, les aldéhydes *N*-hydroxyméthylés **193** sont en équilibre avec la forme hémiacétal **192** plus stable (Schéma 52). L'auteur a exploité la nucléophilie de ce groupement *N*-hydroxyméthyle pour la synthèse stéréosélective de l'oxazolidine **194** via l'oxyhomologation de l'aldéhyde **193** en deux étapes consécutives *one-pot*.¹⁰⁰

Schéma 52 : Introduction intramoléculaire du groupement hydroxy en α

Après addition de la (nitrométhyl)phénylsulfone sur l'aldéhyde **193**, le nitroalcool **195** a été intermédiairement formé. Ce dernier se déshydrate pour conduire à la nitrooléfine **196** qui, par une addition conjuguée intramoléculaire du groupement *N*-hydroxyméthyle sur la nitrooléfine, permet d'accéder *in situ* à l'oxazolidine **197**. Le clivage du groupement phénylsulfonylnitrométhyle par oxydation à l'ozone en présence de méthanol, a donné l'ester méthylique **194**, dérivé cyclique de l'acide α,γ -dihydroxy- β -aminobutyrique de configuration relative *syn*, avec un rendement de 79%.

II.2.4.2. Par oxyhomologation avec un orthothioester

Les α -cétoamides sont des composés électrophiles qui agissent comme inhibiteur de protéase.¹⁰¹ Etzkorn a préparé un α,γ -dihydroxy- β -aminobutanamide par oxyhomologation d'un dérivé du L-sérinal, dans une synthèse d'inhibiteurs de l'isomérase Pin1 (Schéma 53).¹⁰²

Schéma 53 : Oxyhomologation du *N*-Boc-*O*-Bn-*L*-sérinal par un orthothioester

A partir du *N*-Boc-*O*-benzyl-*L*-sérinal **198**, l'addition du tris(méthylthio)méthane en présence de *n*-butyllithium a conduit aux orthothioesters **199a,b** avec un rendement de 52%. Les auteurs n'ont pas évoqué la diastéréosélectivité de cette réaction et n'ont pas séparé les deux diastéréoisomères. En

présence d'oxyde de mercure, de chlorure de mercure(II) et de l'amine **200**, l'aminolyse du mélange *syn* et *anti* **199a,b** a conduit aux amides **201a,b** avec un rendement de 80%. Cette aminolyse passe par les thioesters intermédiaire **202a,b** permettant l'introduction de l'amine **200**. A partir des α,γ -dihydroxy- β -aminobutanamides *syn* et *anti* **201a,b**, les auteurs ont obtenu les α -cétonamides **203a** et **203b** avec un rendement global de 15% en huit étapes après séparation de ces deux diastéréoisomères par HPLC semi-préparative.

II.2.4.3. Par oxyhomologation via une addition diastéréosélective

Un autre dérivé protégé de la sérine a également été utilisé pour la synthèse diastéréosélective d' α,γ -dihydroxy- β -aminobutanoates : c'est l'aldéhyde de Garner. Cet α -aminoaldéhyde chiral configurationnellement stable permet d'induire efficacement une diastéréosélectivité lors de l'attaque de nucléophiles.¹⁰³

A partir des travaux de Coleman et Carpenter,¹⁰⁴ Shimamoto décrit une synthèse (peu détaillée) de l'acide *thréo*- β -benzyloxy-L-aspartatique (L-TBOA) qui inhibe le transport du L-Glutamate, un neurotransmetteur (Schéma 54).¹⁰⁵

L'aldéhyde de Garner **204** de configuration *R* a été traité par du chlorure de vinylzinc pour donner les alcools allyliques *syn* **205a** et *anti* **205b** qui ont été obtenus avec un rendement de 85% et avec un ratio de 86/14 en faveur du diastéréoisomère *syn* **205a**. Après protection des alcools allyliques non séparables **205a,b** en éthers benzyliques **206a,b**, coupure oxydante et estérification, Shimamoto a synthétisé les esters méthyliques **207a,b** avec un rendement de 77% en trois étapes. Après séparation de ces deux diastéréoisomères, l'ester méthylique *syn* **207a** a été traité dans le méthanol en milieu acide (acide non précisé) pour former l'alcool primaire **208a**. L'oxydation de cet α,γ -dihydroxy- β -aminobutanoate de méthyle-clé, suivie d'une saponification, a conduit au diacide qui a ensuite été déprotégé pour synthétiser le L-TBOA avec un rendement de 87% sur ces quatre dernières étapes.

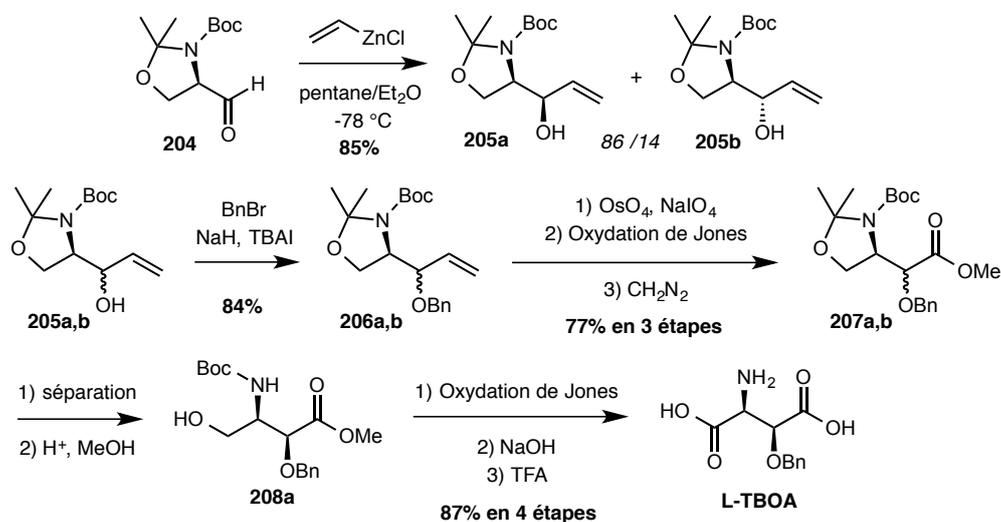


Schéma 54 : Oxyhomologation de l'aldéhyde de Garner pour la synthèse du L-TBOA

II.2.4.4. Par réaction multicomposés de Passerini

La réaction multicomposés de Passerini,⁵⁹ faisant intervenir un aldéhyde, un acide carboxylique et un isonitrile, a été utilisée pour synthétiser des α -cétoamides.^{106,107} Krishna, en 2006, a engagé l'aldéhyde de Garner afin d'étudier la diastéréosélectivité de cette réaction à trois composants (Schéma 55).¹⁰⁸

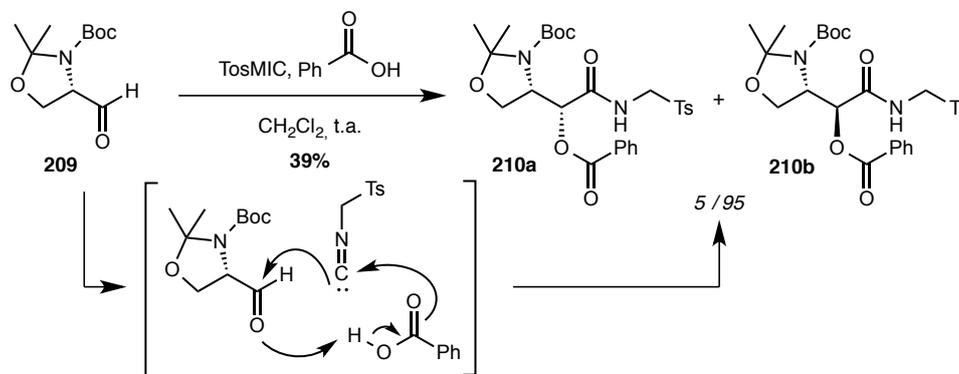


Schéma 55 : Réaction multicomposés de Passerini

Ainsi, les auteurs ont engagé l'aldéhyde de Garner **209** de configuration *S*, l'isonitrile de *para*-toluènesulfonylméthyle (TosMIC) et l'acide benzoïque pour synthétiser les amides primaires **210a** et **210b**. Bien qu'ils aient été obtenus avec un rendement faible de 39% et qu'ils soient non séparables, une excellente diastéréosélectivité de 90% a été observée en faveur du diastéréoisomère *anti* **210b**.

Il est à noter que seulement quatre isonitriles ont été étudiés pour la synthèse d' α,γ -dihydroxy- β -aminobutanamides *via* une réaction de Passerini sur un dérivé du D- ou du L-sérinal. De plus, peu d'explications concernant la diastéréosélectivité de ces réactions ont été fournies par les auteurs.

II.2.4.5. Par aldolisation croisée asymétrique

L'aldolisation croisée, permettant l'addition d'un énolate nucléophile sur un aldéhyde non énoisable électrophile, est une méthode permettant de créer deux centres asymétriques contigus en une seule réaction. Dans une étude de cette réaction avec des acétaldéhydes énoisables *N*-, *O*- et *S*-fonctionnalisés, Maruoka a décrit la synthèse asymétrique des *N*-Cbz- α,γ -dihydroxy- β -aminobutanoates de *tert*-butyles **213a** et **213b** (Schéma 56).¹⁰⁹

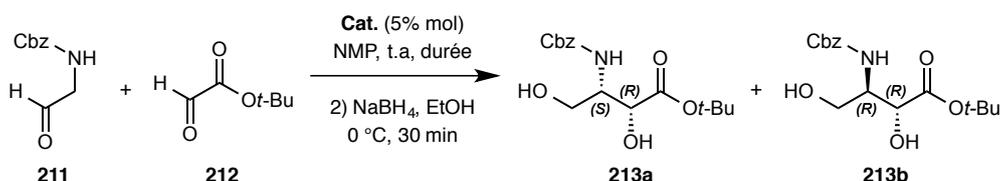
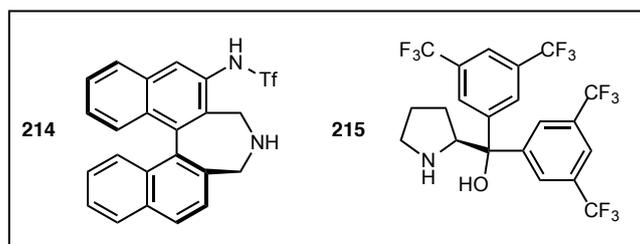


Schéma 56 : Aldolisation croisée diastéréosélective



Entrée	Catalyseur	Durée (h)	Rdt 213a,b (%)	Ratio 213a/213b <i>syn/anti</i>	<i>ee</i> (%)
1	214	48	61	82/18	99 (176a)
2	215	24	61	17/83	95 (176b)

Tableau 13 : Influence de l'organocatalyseur

A partir du *N*-Cbz-glycinal **211**, et du glyoxylate de *tert*-butyle **212** en présence d'une amine chirale comme organocatalyseur, les composés **213a** et **213b** ont été obtenus après réduction de l'aldéhyde intermédiaire. En effet, en présence de l'amine **214**, les aminoalcools **213a** et **213b** ont été synthétisés avec un rendement de 61% et avec un ratio *syn/anti* de 82/18 en faveur du composé *syn* **213a** (Tableau 13 ; entrée 1). Par HPLC, les auteurs ont déterminé une excellente énantiosélectivité de 99% en faveur de l'énantiomère de configuration (2*R*,3*S*). L' aminoalcool *anti* **213b** a été, quant à lui, majoritairement obtenu par l'utilisation du dérivé de la L-proline **215** comme catalyseur. Obtenu avec un rendement de 61% et une diastéréosélectivité de 17/83 en faveur de l' aminoalcool *anti*, l'énantiomère **213b** de configuration (2*R*,3*R*) a été synthétisé avec un excès énantiomérique de 95%.

Cette adolisation croisée asymétrique a également permis de synthétiser un amide hautement fonctionnalisé (Schéma 57).¹⁰⁹

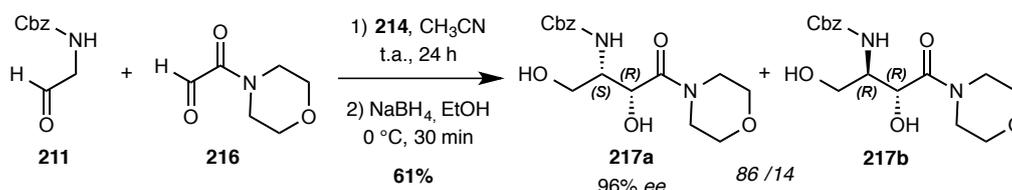


Schéma 57 : Aldolisation croisée diastéréosélective

A partir du même *N*-Cbz-glycinal **211** mais en présence du morpholinoglyoxal **216** et de l'organocatalyseur **214**, les α,γ -dihydroxy- β -aminobutanoates *syn* **217a** et *anti* **217b** ont été isolés avec un rendement de 61% et dans un ratio de 86/14 en faveur du diastéréoisomère *syn* **217a**. Ce dernier a été synthétisé avec un excès énantiomérique de 96%.

II.2.5. À partir d' α -hydroxy- β -aminoamides γ,δ -insaturés

Développés par Meyer et Cossy, les α -hydroxy- β -aminoamides γ,δ -insaturés sont des composés pouvant facilement conduire aux α,γ -dihydroxy- β -aminobutanamides *via* un réarrangement [2,3]-sigmatropique, aussi appelé réarrangement de [2,3]-Wittig.¹¹⁰

En présence d'une base forte, l' α -allyloxyamide chirale **218** se réarrange pour former les α -hydroxy- β -aminoamides γ,δ -insaturés (**-**)-**219a**, **219b** et **219c** avec un rendement de 83% dans un ratio de 90/5/5 en faveur du diastéréoisomère (**-**)-**219a** (Schéma 58). L'obtention majoritaire du diastéréoisomère (**-**)-**219a** a été rationalisée par la formation de l'intermédiaire **220** plus stable.

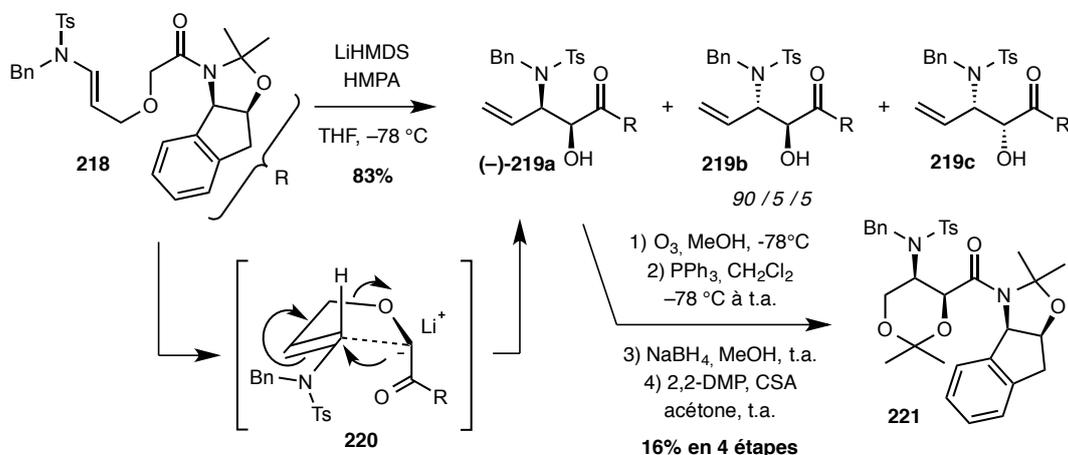


Schéma 58 : Réarrangement sigmatropique suivie de l'ozonolyse d'une oléfine

L'ozonolyse de l'oléfine (**-**)-**219a** suivie de la réduction de l'aldéhyde intermédiaire en alcool primaire a conduit à l'acétonide **221**, après acétalisation, avec un rendement de 16% en quatre étapes.

Par ailleurs, à partir de l'oléfine (**+**)-**219a**, énantiomère de l'oléfine (**-**)-**219a** et préparé par la même stratégie, le diol **222** a été synthétisé avec un rendement de 82% en trois étapes (Schéma 59).

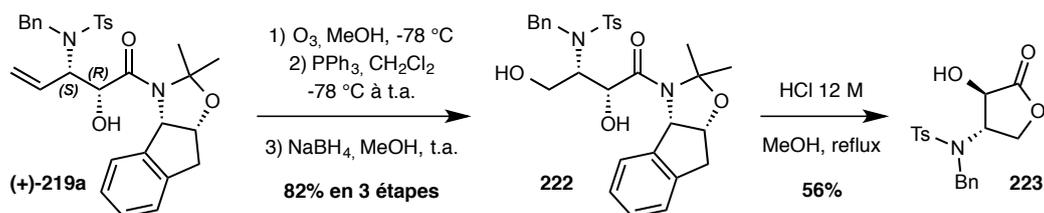


Schéma 59 : Formation d'une lactone lors du clivage de la copule chirale

Cependant, les auteurs ont noté que le clivage de l'amide du composé **222** par méthanolyse en milieu acide ne conduisait pas à l'ester méthylique désiré,¹⁰⁵ mais conduisait à la γ -lactone **223** avec un rendement de 56%.

II.2.6. Conclusion

La littérature présente différentes approches pour la synthèse de dérivés de l'acide α,γ -dihydroxy- β -aminobutyrique. En partant de petits hétérocycles convenablement fonctionnalisés ou de 1,4-diacides, la synthèse d'esters butyriques nécessite de nombreuses étapes bien que les diastéréosélectivités et/ou les régiosélectivités observées soient bonnes, voire très bonnes.

L'aminohydroxylation *syn* ou *anti* d'esters α,β -insaturés a été rapportée avec de bonnes stéréosélectivités pour la synthèse d'esters α,γ -dihydroxy- β -aminobutyriques. Par réaction de couplage avec une amine, les acides correspondants permettent d'accéder aux α,γ -dihydroxy- β -aminobutanamides désirés. A l'instar des esters α,β -insaturés, l'oxyhomologation d'un dérivé de la sérine ou l'aldolisation croisée du glycinal permet, en peu d'étapes, d'accéder à ces esters ou amides hautement fonctionnalisés.

Toutefois, la synthèse directe d' α,γ -dihydroxy- β -aminobutanamides a été moins rapportée dans la littérature. La réaction de Passerini, une réaction multicomposés *one-pot*, est souvent peu efficace (en termes de rendement et/ou de sélectivité) alors que la coupure oxydante d' α -hydroxy- β -aminoamides γ,δ -insaturés obtenus par un réarrangement de Wittig mène diastéréosélectivement aux amides visés.

II.3. Méthodes de synthèse de dérivés de l'acide β -hydroxyaspartique

Les acides β -hydroxyaspartiques et les β -hydroxyasparagines sont des aminoacides non protéinogéniques. Différentes synthèses de dérivés de l'acide β -hydroxyaspartique ont été développées dans la littérature. Celles-ci peuvent mener aux diastéréoisomères *thréo* ou *érythro*, respectivement *syn* et *anti*.

II.3.1. A partir de l'acide tartrique

En 1980, Mori a décrit la synthèse du *thréo*-2,3-époxy succinate de diéthyle **224** à partir du D-tartrate de diéthyle **D-166** en 3 étapes avec un rendement global de 55% (*via* l'*érythro*-2-bromo-3-hydroxysuccinate de diéthyle correspondant).¹¹¹ L'ouverture régiosélective de cet époxyde par de l'acide azohydrique, formé en présence de TMSN₃ et de méthanol a été, par la suite, décrite par Moriwake et Torii pour synthétiser l'azidoalcool **225b** (Schéma 60).¹¹² La réduction de cet azoture suivie de la protection de l'amine formée par un groupement Boc a permis d'accéder à l'*érythro*-N-Boc- β -hydroxy-D-aspartate de diéthyle **226b** avec un rendement de 98% sur ces deux étapes.

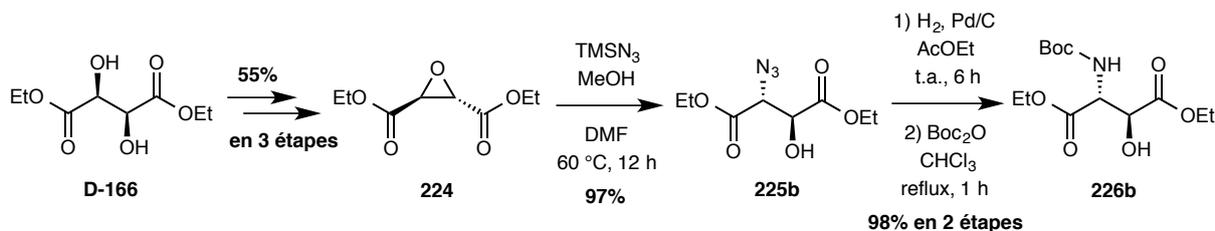


Schéma 60 : Synthèse d'un *érythro*-N-Boc- β -hydroxy-D-aspartate de diéthyle à partir du D-tartrate de diéthyle

Plus tard, en 1997, Amouroux a proposé une synthèse complémentaire permettant d'accéder au *thréo*- β -hydroxy-D-aspartate de diéthyle **228** à partir du L-tartrate de diéthyle **L-166** (Schéma 61).¹¹³ En effet, après formation de l'*érythro*-2-bromo-3-hydroxysuccinate de diéthyle **227** avec un rendement de 72% sur 2 étapes, ce dernier a été traité par de l'azoture de sodium (NaN₃). Après 12

heures de réaction en présence d'un éther couronne, un mélange 83/17 des diastéréoisomères *syn* **225a** et *anti* **225b**, en faveur du diastéréoisomère *syn*, a été obtenu avec un rendement de 90%. La réduction de ces azotures par hydrogénation catalytique et la séparation des deux diastéréoisomères a conduit au *thréo*- β -hydroxy-D-aspartate de diéthyle **228** avec un rendement de 70%.

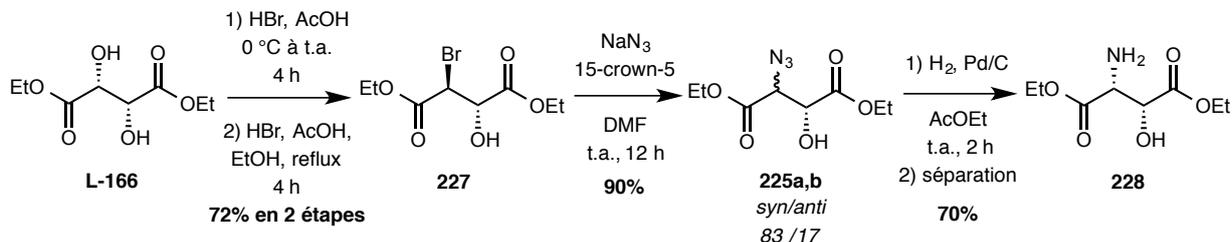


Schéma 61 : Synthèse du *thréo*- β -hydroxy-D-aspartate de diéthyle à partir du L-tartrate de diéthyle

Bien que complémentaires, ces deux synthèses des dérivés *thréo*- et *érythro*- β -hydroxy-D-aspartates de diéthyle ne permettent pas toutefois d'accéder à des briques moléculaires orthogonalement protégées ou compatibles avec la synthèse peptidique sur phase solide (SPPS).

Par contre, Wagner a décrit la synthèse de l'acide *érythro*-N-Boc-O⁴-Bn- β -benzyloxy-L-aspartique **234** à partir de l'acide L-tartrique **229**. Ce dérivé **234** est quant à lui compatible avec une stratégie SPPS de type Boc (Schéma 62).¹¹⁴

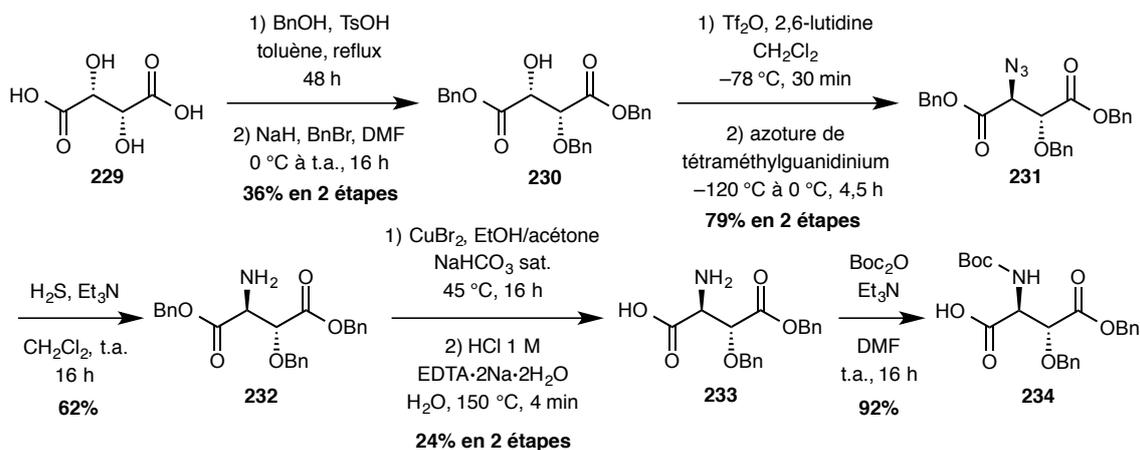


Schéma 62 : Synthèse de l'acide *érythro*-N-Boc-O⁴-Bn- β -benzyloxy-L-aspartique à partir de l'acide L-tartrique

Par double réaction d'estérification suivie de la mono-protection de l'acide L-tartrique **229**, le tartrate de dibenzyle **230** a été synthétisé avec un rendement global de 36%. Après activation de l'alcool secondaire sous forme d'un triflate, la substitution nucléophile *in situ* de ce dernier en présence d'azoture de tétraméthylguanidinium a conduit au composé **231** avec un rendement de 79% sur deux étapes. L'aspartate de dibenzyle **232**, obtenu après réduction de l'azoture **231** par du sulfure d'hydrogène, a été régiosélectivement saponifié pour conduire au dérivé **233** avec un rendement de 24%. L'acide *érythro*-N-Boc-O⁴-Bn- β -benzyloxy-L-aspartique **234** a été finalement obtenu après protection de la fonction amine par un groupement Boc.

Enfin, à partir de l'acide (2*R*,3*R*)-époxy succinique **235** issu de l'acide L-tartrique, la synthèse de l'érythro-*N*-Boc- β -hydroxy-L-asparagine **239** orthogonalement protégée a été réalisée par Kishimoto *via* l'acide β -hydroxyaspartique **236** (Schéma 63).¹¹⁵

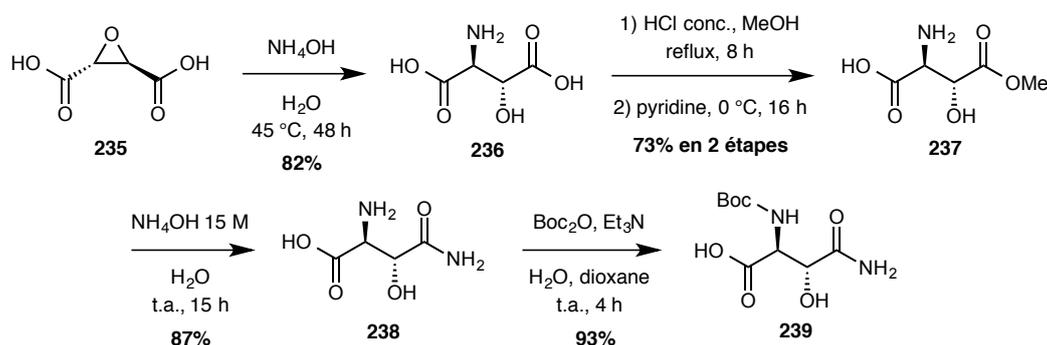
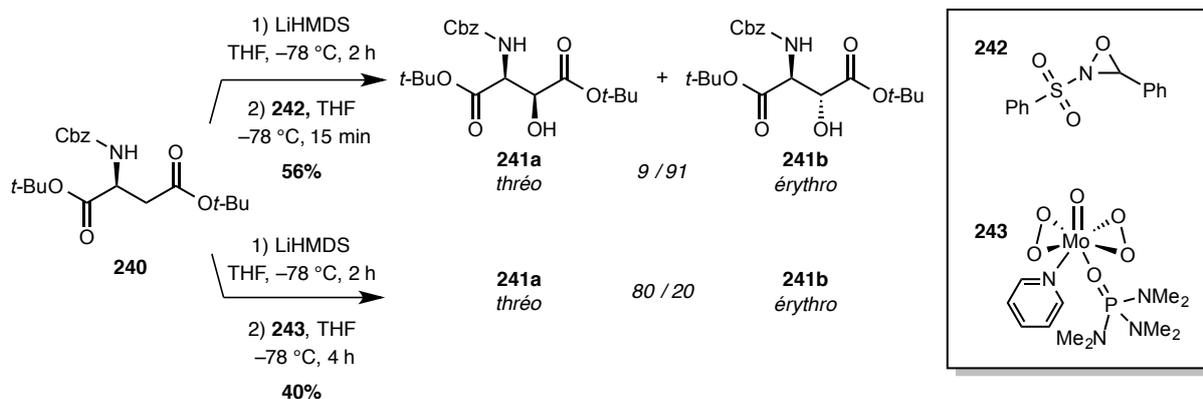


Schéma 63 : Synthèse d'une β -hydroxyasparagine *via* un acide β -hydroxyaspartique

L'époxyde **235** a été traité par une solution d'hydroxyde d'ammonium (NH_4OH) afin de former l'acide érythro- β -hydroxy-L-aspartique **236**. Par estérification sélective, l'ester méthylique **237** a ainsi été obtenu avec un rendement de 60% sur ces trois étapes. L'aminolyse de cet ester par de l'ammoniaque à température ambiante a fourni l'érythro- β -hydroxy-L-asparagine **238** avec un rendement de 87%. Après protection de la fonction amine par un groupement Boc, l'érythro-*N*-Boc- β -hydroxy-L-asparagine **239** compatible avec une stratégie SPPS de type Boc a été obtenue avec un rendement de 93%.

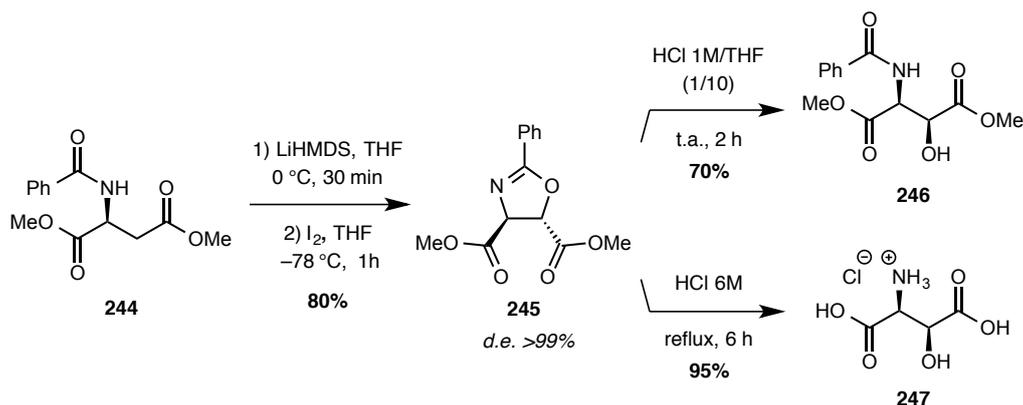
II.3.2. A partir de l'acide aspartique

Comme présenté précédemment, l'insertion d'un groupement hydroxyle en α d'un ester est possible *via* l'attaque nucléophile de l'énolate correspondant, soit sur du diiode afin de conduire à un dérivé iodé qui est ensuite attaqué par le carbamate vicinal (Cf. Schéma 48), soit sur un équivalent synthétique d'un groupement hydroxyle électrophile comme le (+)-camphorsulfonyloxaziridine ((+)-CSO) (Cf. Schéma 49). Ces deux stratégies de synthèse sont complémentaires : en effet, par l'utilisation de diiode, la synthèse des dérivés *syn* de l'acide α,γ -dihydroxy- β -aminobutyrique a été réalisée alors qu'en présence de (+)-CSO, les dérivés *anti* ont été diastéréosélectivement obtenus. Hanessian a utilisé cette dernière approche *via* un donneur d'hydroxyle électrophile sur le dérivé **240**, issu de l'acide L-aspartique, pour la synthèse diastéréosélective de β -hydroxyaspartates (Schéma 64).¹¹⁶

Schéma 64 : Hydroxylation diastéréosélective du L-aspartate de di-tert-butyle **240**

En présence d'un amidure, l'énolate issu de la déprotonation en position β du L-aspartate de di-tert-butyle **240** a été formé. Puis, par addition nucléophile sur un donneur d'hydroxyle électrophile, cet énolate a conduit aux composés *thréo*- et *érythro*- β -hydroxyaspartates **241a** et **241b**. En présence de la *N*-phénylsulfonyl-3-phényloxaziridine **242**, le diastéréoisomère majoritairement obtenu a été l'*érythro*- β -hydroxyaspartate **241b** de configuration (2*S*,3*R*). Lorsque l'énolate du L-aspartate de di-tert-butyle **260** a été traité par le réactif **243**, le mélange de β -hydroxyaspartates **241a,b** a été obtenu avec un rendement de 40% et avec un ratio *thréo*/*érythro* de 80/20.

La synthèse diastéréosélective d'acides β -hydroxy-L-aspartiques énantiomériquement purs de configuration relative *thréo* a été réalisée par Cardillo *via* l'attaque de l'énolate du L-aspartate de diméthyle **244** sur du diiode (Schéma 65).⁹⁴

Schéma 65 : Synthèse diastéréosélective d'acides *thréo*- β -hydroxy-L-aspartiques

Après 1 heure de réaction à -78 °C, l'oxazoline **245** a été isolée diastéréoisomériquement pure avec un rendement de 80%. Cet hétérocycle a été ensuite partiellement hydrolysé en milieu acide dans le THF pour conduire au *thréo*- β -hydroxy-L-aspartate de diméthyle **246** avec un rendement de 70%. L'hydrolyse totale de l'oxazoline **245** a permis de fournir le chlorhydrate de l'acide *thréo*- β -hydroxy-L-aspartique **247** avec un rendement de 95%.

II.3.3. A partir de (*E*)-cinnamates d'alkyle

Comme présenté précédemment, l'aminohydroxylation asymétrique de Sharpless appliquée à des (*E*)-but-2-énoates γ -hydroxylés permet l'insertion régio- et énantiosélective des fonctions amine et alcool (Cf. Schéma 51).

L'aminohydroxylation de (*E*)-cinnamates d'alkyle permet, quant à elle, d'accéder à des dérivés de l'acide β -hydroxyaspartique. En effet, Datta a réalisé cette réaction asymétrique sur le (*E*)-cinnamate d'éthyle **248** pour conduire à l'aminoalcool *syn* **249** de configuration absolue (*2R,3S*) avec un rendement de 78% et un excès énantiomérique supérieur à 99% (Schéma 66).¹¹⁷ Après formation du *N,O*-acétonide **250**, l'acide **251** a été synthétisé avec un rendement de 71% par coupure oxydante du groupement phényle en présence de chlorure de ruthénium(III) et de périodate de sodium. Le composé **251** a ensuite été quantitativement déprotégé pour donner le chlorhydrate de l'acide *thréo*- β -hydroxy-L-aspartique **247**.

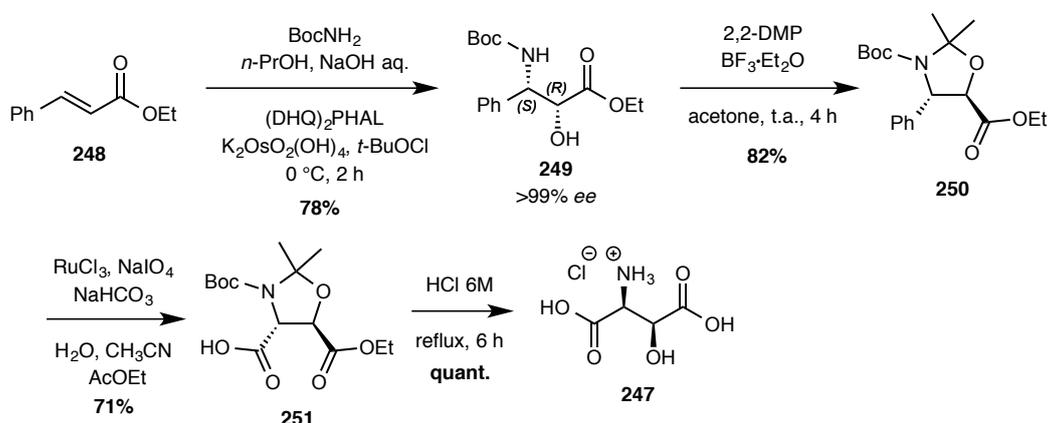


Schéma 66 : Synthèse énantiosélective du chlorhydrate de l'acide *thréo*- β -hydroxy-L-aspartique

En 2000, Boger a décrit la synthèse de la *thréo*- β -hydroxy-L-asparagine à partir du (*E*)-*para*-méthoxycinnamate de méthyle **252**.¹¹⁸ Cette approche a été transposée par Taylor en 2009 pour la synthèse de l'*érythro*- β -hydroxy-L-asparagine (Schéma 67).¹¹⁹

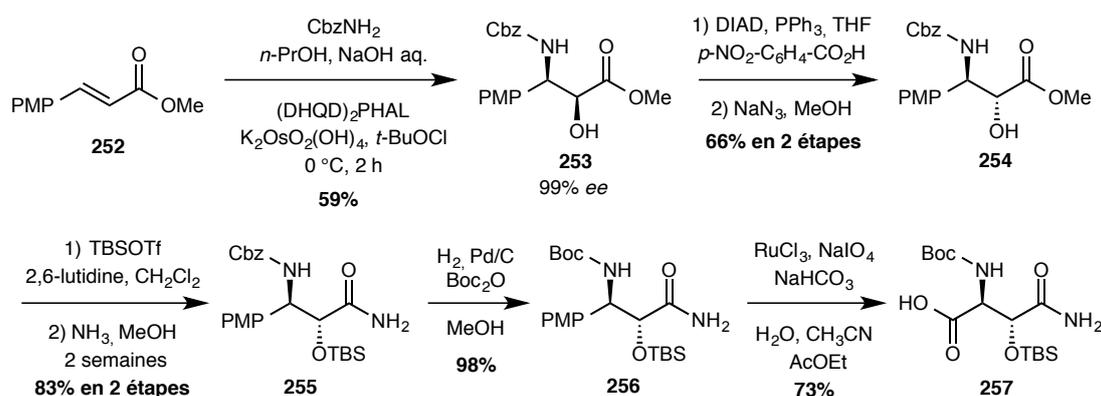


Schéma 67 : Synthèse de l'*érythro*- β -silyloxy-L-asparagine **277** à partir du (*E*)-*para*-méthoxycinnamate de méthyle

Par aminohydroxylation asymétrique de Sharpless sur l'ester méthylique α,β -insaturé **252**, l'aminoalcool *syn* **253** de configuration absolue (*2S,3R*) a été isolé avec un rendement de 59% et avec un excès énantiomérique de 99%. Taylor a alors réalisé une réaction de Mitsunobu suivie de l'azidolyse de l'ester intermédiaire afin d'obtenir l'aminoalcool *anti* **254** de configuration absolue (*2R,3R*) avec un rendement de 66% sur deux étapes. La protection de l'alcool secondaire sous forme d'un éther TBS suivie de l'aminolyse de l'ester méthylique a mené à l'amide **255** en 2 semaines de réaction. Par hydrogénolyse en présence de Boc_2O , l' α -silyloxy- β -(*tert*-butyloxycarbonylamino)- β -(*para*-méthoxyphényl)propanamide **256** a été isolé avec un rendement de 98%. Enfin, la coupure oxydante du groupement PMP par RuCl_3 et NaIO_4 a donné l'érythro-*N* ^{α} -Boc- β -silyloxy-L-asparagine **257** orthogonalement protégée avec un rendement de 73%.

II.3.4. A partir de l'acétylènedicarboxylate de diméthyle

Récemment, à partir de l'acétylènedicarboxylate de diméthyle **258**, Poelarends a décrit la synthèse du *thréo*- β -hydroxy-L-aspartate de diméthyle **262a** *via* une approche chimioenzymatique (Schéma 68).^{120,121}

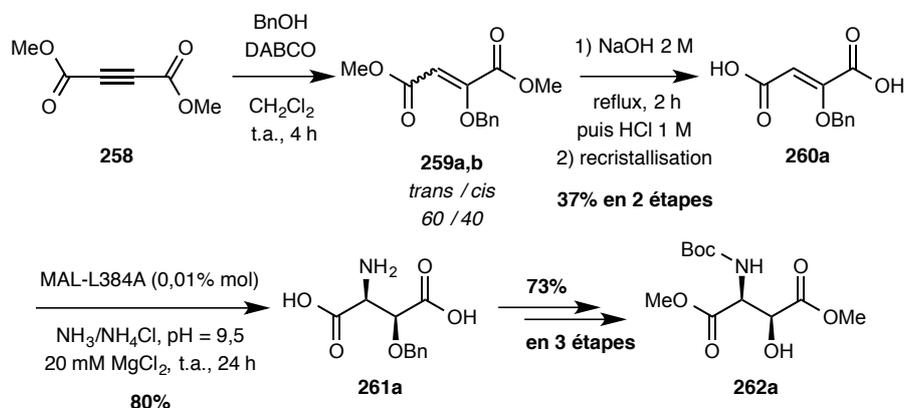


Schéma 68 : Synthèse chimioenzymatique du *thréo*- β -hydroxy-L-aspartate de diméthyle **262a**

L'addition conjuguée de l'alcool benzylique sur l'acétylènedicarboxylate de diméthyle **258** en présence de 1,4-diazabicyclo[2.2.2]octane (DABCO) a permis d'accéder au 2-benzyloxyfumarate de diméthyle **259a** et au 2-benzyloxymaléate de diméthyle **259b** dans un ratio 60/40, en faveur de l'isomère *trans* **259a**. Après hydrolyse de ces esters méthyliques, l'acide 2-benzyloxyfumarique **260a** a été isolé avec un rendement de 37% sur 2 étapes après recristallisation. L'amination enzymatique de ce dernier a été catalysée par une 3-méthylaspartase mutée (méthylaspartate ammonia-lyase : MAL-L384A) en milieu tamponné à pH = 9,5. Après 24 heures de réaction à température ambiante, l'acide *thréo*- β -benzyloxy-L-aspartique **261a** énantiomériquement pur a été isolé avec un rendement de 80%. Par débenzylation, double estérification puis protection de l'amine avec un groupement Boc, le diacide **261a** a conduit au *thréo*-*N*-Boc- β -hydroxy-L-aspartate de diméthyle **262a** avec un rendement de 73%.

II.3.5. A partir d' α -chloroglycinate d'éthyle et d'un chlorure d'acyle

En 2002, Lectka a mis au point une méthode multicomposés consécutive *one-pot* pour la synthèse énantiosélective de dérivés de l'acide aspartique β -substitués de configuration relative *thréo*.¹²² Ainsi, la synthèse de l'acide (2*R*,3*R*)-*thréo*- β -hydroxyaspartique protégé **264** organocatalysée par la *O*-Bz-quinine **BQ** a été réalisée à partir du *N*-Bz- α -chloroglycinate d'éthyle **263**, du chlorure d'acyle **150a** et d'un *proton sponge* **265** (Schéma 69). L'organocatalyseur chiral **BQ** a un rôle primordial dans cette méthode de synthèse. En effet, il permet de catalyser les 4 étapes de cette réaction *one-pot* : la déshydrohalogénéation de l' α -chloroglycinate d'éthyle **263** en imine **266**, la déshydrohalogénéation du chlorure d'acyle **150a** en zwitterion **267**, la cycloaddition des composés **266** et **267** en β -lactame **268** puis l'ouverture de ce dernier par attaque nucléophile de méthanol pour conduire au dérivé de l'acide *thréo*- β -hydroxy-D-aspartique protégé **264**.

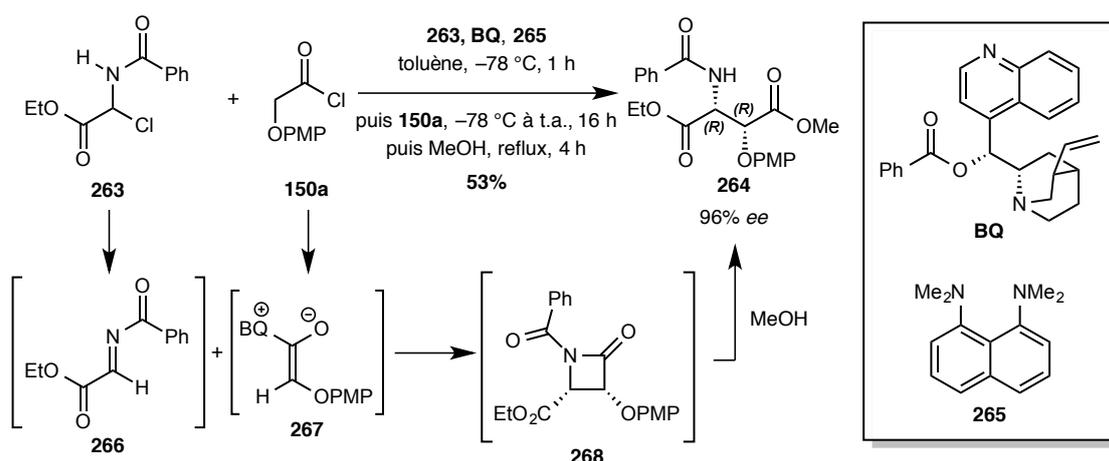


Schéma 69 : Synthèse asymétrique multicomposés *one-pot* consécutive d'un dérivé de l'acide *thréo*- β -hydroxyaspartique

Ainsi, après formation de l'imine **266** en 1 heure dans le toluène à -78 °C, le chlorure d'acyle **150a** a été ajouté dans le milieu réactionnel pour conduire au β -lactame **268**. Ce dernier a enfin été traité par du méthanol à reflux pour conduire au produit **264**. Cet acide β -hydroxyaspartique protégé de configuration absolue (2*R*,3*R*) a été isolé par chromatographie sur gel de silice avec un rendement de 53% et avec un excès énantiomérique de 96%.

II.3.6. Conclusion

Seulement cinq méthodes de synthèse permettant d'accéder à des dérivés de l'acide β -hydroxyaspartique de configuration relative *thréo* ou *érythro* ont été décrites dans littérature. Celles-ci reposent sur la désymétrisation et fonctionnalisations de l'acide D- ou L-tartrique, sur l'hydroxylation asymétrique de l'acide aspartique, sur l'aminohydroxylation de Sharpless de cinnamates, sur l'amination enzymatique d'un acide fumarique préparé à partir d'un acétylènedicarboxylate et enfin sur une réaction multicomposés consécutive organocatalysée.

Toutefois, peu d'entre elles permettent d'accéder à des composés orthogonalement protégés et/ou compatibles avec une synthèse peptidique sur phase solide (SPPS) dans le cas où l'objectif final serait de synthétiser des peptides avec ces acides aminés non-naturels.

Il est intéressant de noter que lors de la préparation de la stellatolide A (Figure 5), Tulla-Puche et Cuevas ont utilisé une *érythro*- N^α -Fmoc- β -hydroxy-D-asparagine comme brique moléculaire lors de la synthèse de ce cyclodepsipeptide en phase solide de type Fmoc.⁷¹ Cependant, la synthèse de cet aminoacide n'a pas été décrite par ces auteurs. De plus, il faut souligner qu'à l'exception des acides *thréo*- β -hydroxyaspartiques très représentés dans la littérature, peu de méthodes directes de synthèse des dérivés *érythro* de l'acide β -hydroxyaspartique et des dérivés de la β -hydroxyasparagine ont été décrites.

III. Projet de thèse

Grâce à leurs hauts degrés de fonctionnalisation et à la présence de deux centres asymétriques, les dérivés de l'acide α,γ -dihydroxy- β -aminobutyrique et les dérivés de l'acide β -hydroxyaspartique sont des briques moléculaires essentielles pour la synthèse de molécules biologiquement actives. La synthèse de ces petites molécules hautement fonctionnalisées de configuration relative *syn* ou *anti* (respectivement, *thréo* ou *érythro*) a été décrite dans la littérature par différentes approches. Cependant, seulement trois d'entre elles consistent en l'oxyhomologation d'un α -aminoaldéhyde dérivé de la sérine.

La méthodologie MAC permet l'insertion formelle d'un carbonyle entre un électrophile et un nucléophile *via* un réactif MAC *umpolung*. Le réactif H-MAC-TBS est le réactif de choix pour l'élaboration d'une stratégie *one-pot*. Cette réaction domino à trois composants permet notamment l'oxyhomologation d'aldéhydes électrophiles en créant un nouveau centre stéréogène. Lorsqu'un alcool, une amine ou un aminoacide est utilisé comme nucléophile, cette réaction MAC conduit respectivement à un ester, à un amide ou à un peptide. A ce jour, trois exemples d'oxyhomologation d' α -aminoaldéhydes *N*-protégés faisant intervenir une réaction MAC ont été décrit lors de la synthèse de la (-)-bestatine, un dipeptide de configuration relative *syn*.

C'est dans ce contexte que nous nous sommes intéressés à l'oxyhomologation diastéréosélective de la sérine par une réaction MAC multicomposés *one-pot*, afin d'accéder à des dérivés de l'acide α,γ -dihydroxy- β -aminobutyrique et à des dérivés de l'acide β -hydroxyaspartique.

Dans cette thèse, l'optimisation de la synthèse du réactif H-MAC-TBS et la préparation de nouveaux réactifs MAC silylés (H-MAC-[Si]) seront développées. L'oxyhomologation de deux dérivés de la sérine, le *N*-Boc-*O*-Bn-L-sérinal acyclique et l'aldéhyde de Garner à conformation restreinte, sera étudiée en présence de différents H-MAC-[Si] et de divers nucléophiles (Schéma 70).

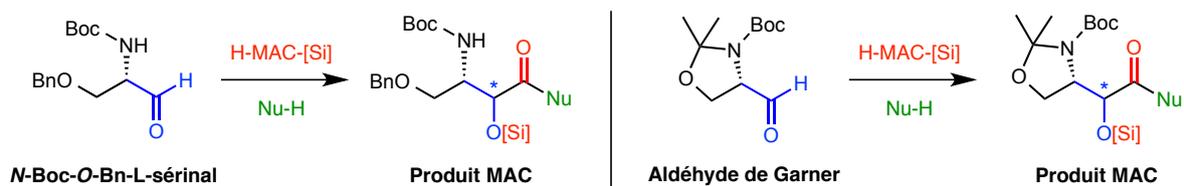


Schéma 70 : Méthodologie MAC one-pot sur des dérivés du L-sérinal

Les différents modes de cyclisation des dérivés de l'acide α,γ -dihydroxy- β -aminobutyrique ainsi obtenus seront exploités afin de cibler des hétérocycles variés à 3, 4, 5 et 6 chaînons.

De plus, par oxydation de la fonction alcool en position γ de ces dérivés de l'acide α,γ -dihydroxy- β -aminobutyrique, la synthèse diastéréosélective de dérivés de l'acide β -hydroxyaspartique orthogonalement protégés sera entreprise.

2^{ème} Partie :
Résultats & discussion

Chapitre 1 :

Synthèse des réactifs MAC

Nous avons vu dans l'introduction de ce manuscrit que les réactifs MAC pour « *Masked Acyl Cyanide* » ou « Cyanure d'Acyle Masqué » sont des précurseurs *umpolung* de cyanures d'acyles. Ces 2-hydroxymalononitriles *O*-protégés **9a-g** (Figure 6) permettent l'insertion d'un équivalent du monoxyde de carbone **13** entre un électrophile et un nucléophile. N'étant pas commerciaux, la synthèse de ces réactifs MAC *umpolung* a été principalement initiée et développée par Nemoto.

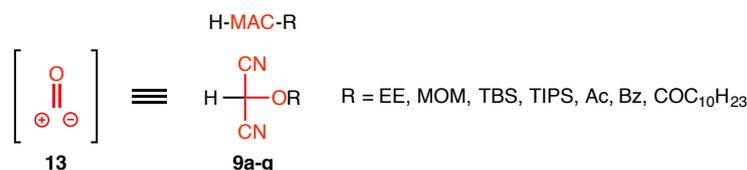


Figure 6 : Structure des réactifs MAC (H-MAC-R)

I. Méthode de synthèse du H-MAC-TBS

Dans la littérature, deux méthodes de synthèse des réactifs MAC sont disponibles : la synthèse originelle à partir du 2-bromomalonate de diéthyle et une méthode plus récente à partir du malononitrile.

I.1. A partir du 2-bromomalonate de diéthyle

La synthèse des premiers réactifs MAC a été décrite par Nemoto en 1990.¹⁶ Le 2-bromomalonate de diéthyle **269** a permis d'obtenir le H-MAC-TBS **9c** en 5 étapes. En effet, après substitution nucléophile du dérivé bromé **269** par de l'acétate de potassium, l'éthanololyse de l'acétoxymalonate de diéthyle intermédiaire a conduit à l'alcool **270** avec un rendement de 72% sur deux étapes (Schéma 71).

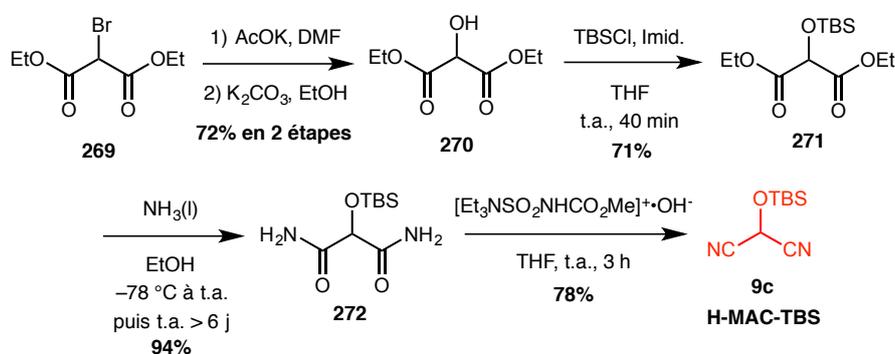


Schéma 71 : Synthèse du H-MAC-TBS à partir du 2-bromomalonate de diéthyle

La *O*-silylation du 2-hydroxymalonate de diéthyle **270**, en présence de chlorure de *tert*-butyldiméthylsilyle (TBSCl) et d'imidazole (Imid.), a donné le diester **271** avec un rendement de 71%. Traités en présence d'ammoniac liquide dans l'éthanol à -78°C puis à température ambiante, le malonate de diéthyle **271** a conduit au diamide **272** par aminolyse. Ce malonamide *O*-silylé a été obtenu après plus de six jours de réaction avec un rendement de 94%. L'étape-clé de cette synthèse

est la formation des deux groupements cyano par déshydratation du diamide. Cette déshydratation du malonamide **272** a été réalisée avec le réactif de Burgess pour conduire au H-MAC-TBS **9c** avec un rendement de 78%.

Cependant, Nemoto précisera dans un article ultérieur³⁶ que, par cette stratégie, le H-MAC-TBS **9c** est obtenu avec un rendement global inférieur à 10% à partir du malonate de diéthyle (7 étapes) et que l'aminolyse des malonates en malonamides peut durer près de dix jours. De plus, le réactif de Burgess est coûteux et la mise en place d'un groupement protecteur baso-labile sur la fonction alcool du 2-hydroxymalonate de diéthyle **270** n'est pas compatible avec cette méthode à cause de l'utilisation d'ammoniac.

I.2. A partir du malononitrile

Pour les raisons rapportées précédemment, Nemoto a développé en 2003 une méthode plus efficace permettant d'accéder au H-MAC-TBS **9c** en trois étapes à partir du malononitrile **273** (Schémas 72).³⁶

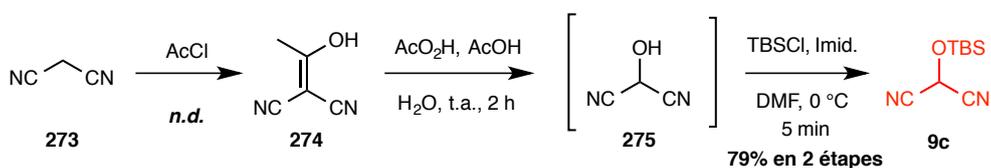


Schéma 72 : Synthèse du H-MAC-TBS dans la littérature

Le 2-(1-hydroxyéthylidène)malononitrile **274**, obtenu par acétylation du malononitrile **273** en présence de chlorure d'acétyle (conditions non décrites), a été oxydé par de l'acide peracétique dans un mélange eau/acide acétique à température ambiante pour conduire au 2-hydroxymalononitrile **275**. L'auteur a proposé le mécanisme présenté ci-dessous pour expliquer la transformation **274**→**275** (Schéma 73).

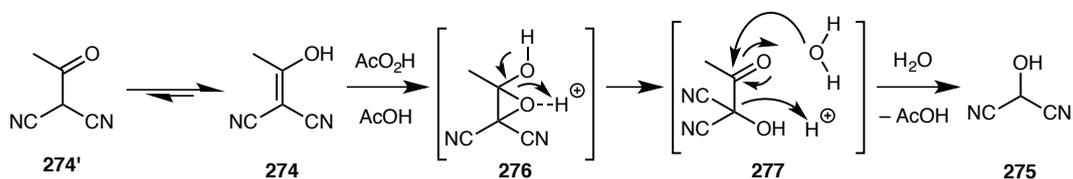


Schéma 73 : Mécanisme de formation de l'hydroxymalononitrile **275**

En effet, l'équilibre céto-énolique entre l'énol **274** et la forme cétone **274'** est déplacé en faveur de l'énol **274** qui est stabilisé par conjugaison avec les deux fonctions nitriles. Ce dernier, en présence d'acide peracétique, est oxydé en époxyde **276** capable de s'ouvrir en milieu acide pour conduire à l'intermédiaire **277**. La désacétylation par addition d'eau en milieu acide sur ce dérivé carbonyle **277** conduit alors au 2-hydroxymalononitrile **275**. Dû au caractère explosif de l'acide peracétique, l'auteur précise que la concentration sous vide du milieu réactionnel doit être réalisée avec un bain-marie en dessous de 35 °C et avec une vitre de protection. De plus, il note également que

l'hydroxymalononitrile **275** se décompose sur silice. Ainsi, la *O*-silylation du composé **275** par un groupement TBS a été directement effectuée pour conduire au H-MAC-TBS **9c** avec un rendement de 79% sur deux étapes (Schéma 72).

II. Synthèse des réactifs MAC silylés, H-MAC-[Si]

La synthèse du H-MAC-TBS **9c**, qui est le réactif-clé d'une méthodologie MAC *one-pot*, a été étudiée à partir du malononitrile **273**. Par la suite, ces conditions optimisées de préparation ont été appliquées à la synthèse de nouveaux réactifs MAC silylés.

II.1. Optimisation de la synthèse du H-MAC-TBS

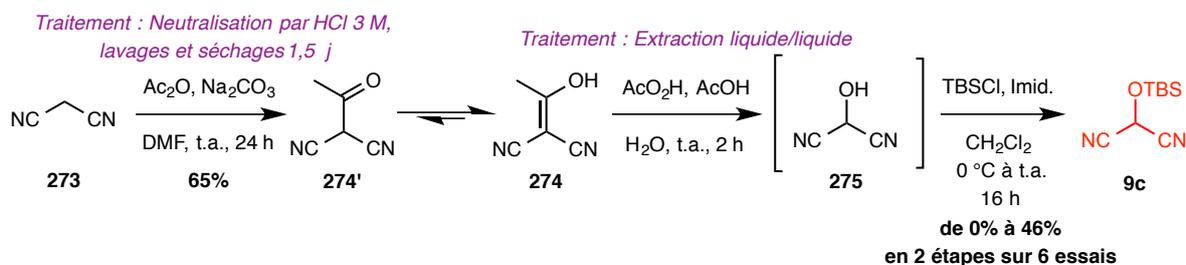
La première étape d'acétylation du malononitrile **273** permettant d'obtenir le 2-(1-hydroxyéthylidène)malononitrile **274** est citée dans la publication de Nemoto de 2003 mais n'est pas décrite par ce dernier.³⁶ Pour préparer cet énoil, nous avons donc reproduit dans un premier temps le mode opératoire mis au point par Stéphane Roche lors de sa thèse de doctorat qui portait sur la synthèse totale du cyclothéonamide C.¹²³

II.1.1. Synthèse du H-MAC-TBS par la méthode de Roche

Dans la thèse de Roche, le malononitrile **273** a été engagé en présence de Na₂CO₃ et d'anhydride acétique dans le DMF à 0 °C.¹²³ Après 24 heures de réaction à température ambiante, le milieu réactionnel a été filtré. Le filtrat ainsi obtenu a été dilué dans de l'eau et lavé avec du dichlorométhane. La phase aqueuse basique (pH = 12) a été acidifiée jusqu'à pH = 3 par l'ajout d'une solution aqueuse de HCl et évaporée sous pression réduite. Le solide obtenu a été lavé plusieurs fois par du CH₂Cl₂ et de l'AcOEt pour donner l'énoil **274** brut avec un rendement de 52% après séchage.

Lorsque que nous avons reproduit ces conditions, le traitement du milieu réactionnel s'est avéré très fastidieux. En effet, les lavages et séchages du produit final ont nécessité 1,5 jours de manipulations. En vain, nous avons pu obtenir l'acétylmalononitrile sous forme énoil **274** avec un rendement de 65% sous la forme d'une poudre beige (P_{f_{exp}} > 280 °C ; P_{f_{litt.}} = 140,5 °C) qui contenait très certainement du chlorure de sodium formé lors du traitement par la solution de HCl (Schéma 74).

Par analyse RMN ¹³C du produit final, le déplacement de l'équilibre céto-énoilique exclusivement en faveur de la forme énoil **274** a été confirmé par l'absence de signaux au-dessus de 200 ppm, correspondant à un groupement carbonyle de cétone et par la présence d'un signal à 189,3 ppm correspondant à un carbone d'énoil.

Schéma 74 : Synthèse de l'énol **274** et du réactif H-MAC-TBS selon la méthode de Roche

L'énol **274** a ensuite été transformé en 2-hydroxymalononitrile **275** en présence d'acide peracétique dans un mélange eau/acide acétique selon les conditions de Nemoto décrites précédemment.³⁶ Dans cet article, les auteurs concentrent le milieu réactionnel à sec afin d'éliminer l'excès de peracide, l'acide acétique et l'eau, tout en stipulant le caractère hautement explosif du peracide. Pour minimiser ces risques, Roche a modifié cette étape de traitement. Ainsi l'hydroxymalononitrile **275** étant soluble dans l'acétate d'éthyle, des lavages aqueux de la phase organique ont permis d'éliminer les excès de peracide et d'acide acétique. Nous avons donc reproduit dans un premier temps ces conditions de traitement. Après obtention du 2-hydroxymalononitrile **275** isolé brut, l'huile résiduelle a été traitée par du TBSCl et de l'imidazole dans le dichlorométhane afin d'obtenir le H-MAC-TBS **9c** (Schéma 74). Dans nos mains, sur six tentatives, nous avons obtenu le H-MAC-TBS **9c** avec des rendements fluctuants de 0% à 46% sur ces deux étapes.

Cette méthode n'étant pas reproductible, nous avons voulu quantifier la proportion d'hydroxymalononitrile **275** formé au cours de l'oxydation de l'énol **274** par analyse RMN ¹H du produit brut obtenu. Ainsi, en tenant compte de la masse brute d'alcool obtenue et du spectre RMN ¹H correspondant, un rendement calculé en alcool **275** d'environ 50% a été déterminé sur trois expériences (en considérant la présence d'acide acétique et d'eau dans le produit brut). Ces calculs montrent donc que l'étape de protection par le groupement TBS n'est pas l'étape limitante et que le rendement en réactif MAC **9c** semble dépendre essentiellement de l'étape d'oxydation de l'énol **274**.

Face à ce manque de reproductibilité, nous avons repris les conditions de traitement de l'étape d'oxydation décrites par Nemoto.³⁶ Ainsi, l'acétylmalononitrile sous forme énol **274** obtenu selon les conditions de Roche a été oxydé en 2-hydroxymalononitrile **275** puis le milieu réactionnel a été évaporé à sec en suivant les consignes de sécurité énoncées par les auteurs. Dans ces conditions, après protection de l'alcool brut **275** par TBSCl, le réactif MAC **9c** n'a pas été obtenu. De plus, le 2-hydroxymalononitrile **275** a été obtenu sous la forme d'un solide marron et non d'une huile comme attendu.

Afin d'améliorer ces synthèses peu satisfaisantes du H-MAC-TBS **9c**, nous avons donc recherché la préparation originale de l'énol **274** citée par Nemoto datant de 1962.

II.1.2. Synthèse du H-MAC-TBS *via* la préparation originale de l'énol

Dans un article de Midorikawa publié en 1962,¹²⁴ non accessible par les moteurs de recherche bibliographique « classiques », les auteurs ont traité le malononitrile **273** avec l'anhydride acétique en présence de K_2CO_3 dans l'éther. A température ambiante, cette réaction est décrite comme « violente » en provoquant une forte augmentation de chaleur et un fort dégagement de CO_2 . Pour minimiser cette exothermie, nous avons reproduit cette réaction en additionnant l'anhydride acétique sur le milieu réactionnel à 0 °C (Schéma 75). La neutralisation de l'excès de base par une solution d'HCl concentrée suivie d'une extraction liquide-liquide nous a permis d'éliminer le NaCl formé. Ainsi, après recristallisation dans le toluène, nous avons obtenu l'énol **274** avec un rendement de 67%. Ce produit purifié est un solide jaune-beige avec un point de fusion de 140-141 °C qui est conforme à la valeur de référence citée par Midorikawa ($Pf_{Litt.} = 140,5$ °C).

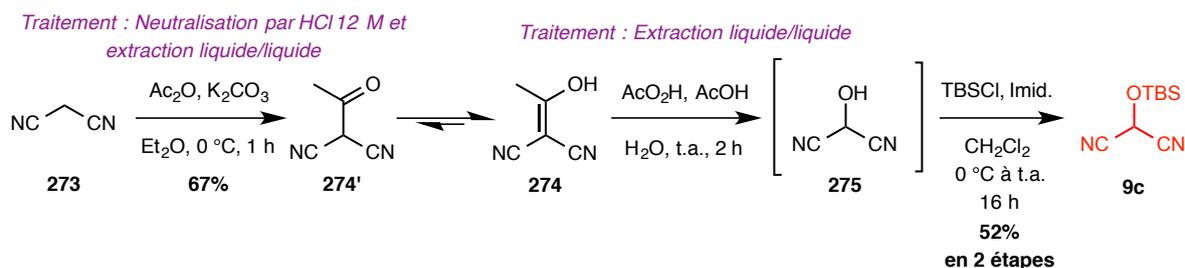


Schéma 75 : Préparation originale de l'énol **274** et synthèse du réactif MAC **9c** par la méthode de Roche

L'énol **274** recristallisé ainsi obtenu a été engagé dans les étapes d'oxydation et de protection conformément aux conditions de Roche. Après oxydation de l'énol en présence d'acide peracétique, extraction liquide/liquide de l'hydroxymalononitrile **275** par de l'acétate d'éthyle et protection de cet alcool en présence de TBSCl et d'imidazole dans le CH_2Cl_2 , le H-MAC-TBS **9c** a été obtenu sous forme d'une huile incolore avec un rendement de 52% sur deux étapes. Ce résultat montre donc l'importance de la qualité de l'énol **274** engagé sur le rendement final en H-MAC-TBS **9c**.

Il a été remarqué également qu'au cours de l'étape de protection de l'hydroxymalononitrile **275**, l'ordre d'addition des réactifs est important. En effet, afin d'éviter la dégradation du milieu réactionnel, le TBSCl doit être tout d'abord ajouté, en une seule portion et à 0 °C, suivi de l'ajout d'imidazole en petites portions. De plus, nous avons noté sur le spectre RMN 1H du composé **9c** brut la présence majoritaire du H-MAC-TBS mais également la présence de *tert*-butyldiméthylsilanol (TBSOH), formé par l'hydrolyse de l'excès de TBSCl, et la présence d'acétate de *tert*-butyldiméthylsilyle (TBSOAc), formé par réaction du TBSCl avec l'acide acétique résiduel (Figure 7). Ces impuretés ont été par la suite séparées du réactif H-MAC-TBS par une chromatographie sur gel de silice minutieuse.



Figure 7 : Sous-produits identifiés lors de la synthèse du H-MAC-TBS

II.1.3. Synthèse optimisée du H-MAC-TBS

L'énol **274** recristallisé a été engagé dans une étape d'oxydation conformément au protocole de Nemoto.³⁶ Après concentration à sec du milieu réactionnel pour éliminer l'acide peracétique, l'acide acétique et l'eau résiduelle (bain-marie < 35 °C jusqu'à P ≈ 10 mbar) puis séchage à la rampe à vide sous 10⁻³ mbar, un résidu jaune contenant encore de l'acide acétique a été obtenu d'après l'analyse du produit brut par RMN ¹H. Par la suite, la concentration du milieu réactionnel puis la co-évaporation de l'acide acétique résiduel par de l'eau a permis d'obtenir l'hydroxymalononitrile **275** exempt d'acide acétique (et d'eau). Cet alcool a ensuite été *O*-silylé par du TBSCl et de l'imidazole dans le DMF. A ce stade de la réaction, Nemoto rapporte que le milieu réactionnel a été traité par extraction liquide/liquide à l'acétate d'éthyle puis que la phase organique a été concentrée sous vide sans préciser que le H-MAC-TBS **9c** est volatil. C'est pour cette raison que nous avons remplacé l'acétate d'éthyle par de l'éther diéthylique. Ainsi, après évaporation contrôlée de l'Et₂O d'extraction (P_{min} = 400 mbar) et chromatographie sur gel de silice (éluant : Et₂O/pentane, 9/1), le H-MAC-TBS **9c** a été obtenu avec un excellent rendement de 93% sur ces 2 étapes (Schéma 76). Il est obtenu sous forme d'une huile incolore et peut être conservé plusieurs mois à -18 °C.

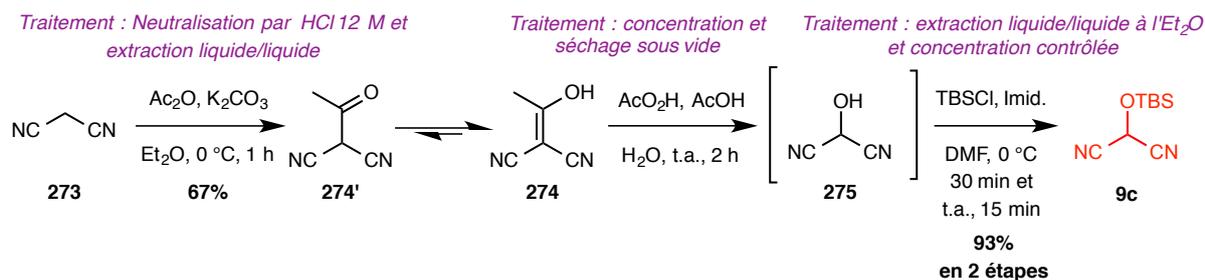


Schéma 76 : Synthèse optimisée du H-MAC-TBS

La quantité d'hydroxymalononitrile **275** formée semble donc principalement corrélée à la qualité de l'énol **274** engagé. En 2013, Rawal a décrit la synthèse du H-MAC-TBS **9c** à partir d'un énol **274** commercial (Aldrich).²⁵ Pour confirmer cette corrélation, nous nous sommes proposés de synthétiser le réactif MAC **9c**, selon les conditions optimisées présentées précédemment, à partir de l'énol **274** fourni sous la forme d'une poudre beige à la forte odeur d'acide acétique. La mesure de sa température de fusion a montré qu'il semble être de moins bonne qualité que le nôtre (P_{f,comm.} = 137-138 °C ; P_{f,recrist.} = 140-141 °C ; P_{f,litt.} = 140,5 °C). A partir de l'échantillon commercial, nous avons synthétisé le H-MAC-TBS **9c** dans les conditions optimisées ci-dessus avec un rendement modeste de 55% sur deux étapes.

II.2. Application à la synthèse de nouveaux réactifs, H-MAC-[Si]

Grâce à la capacité du groupement silyle à migrer de manière intramoléculaire selon l'électrophile engagé, la méthodologie MAC est une réaction multicomposés *one-pot*. La synthèse optimisée précédemment développée du H-MAC-TBS **9c** a permis de préparer de nouveaux réactifs MAC silylés (Schéma 77). En plus de proposer une nouvelle gamme de réactifs MAC silylés, ces derniers nous permettront d'étudier l'influence du groupement silylé sur la réaction d'oxyhomologation.

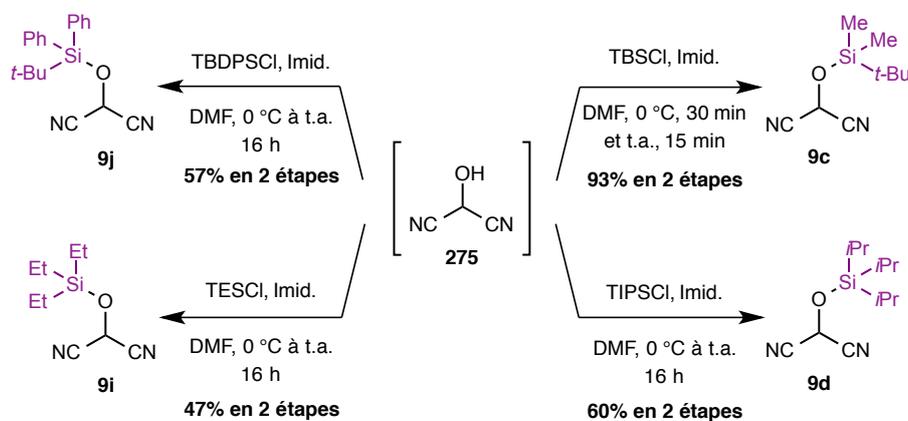
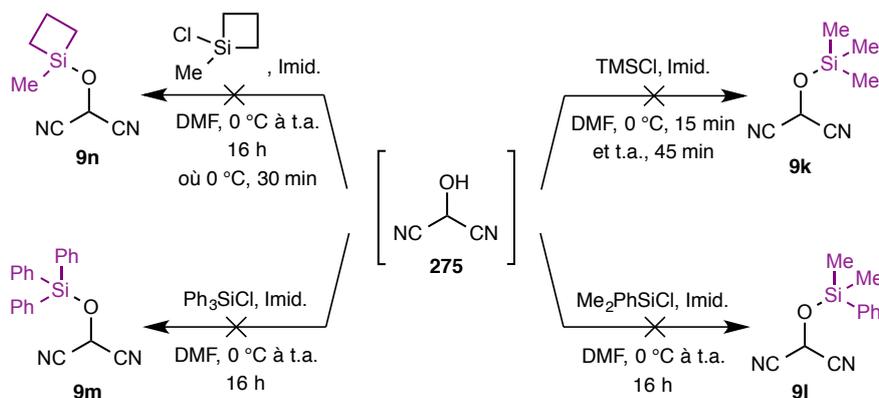


Schéma 77 : Synthèses des nouveaux réactifs H-MAC-[Si]

La O-silylation de l'hydroxymalononitrile **275**, dont la préparation a été décrite dans la section précédente, a été réalisée avec différents chlorosilanes commerciaux dans le DMF. En présence de chlorure de triisopropylsilyle (TIPSCl), le H-MAC-TIPS **9d**, (déjà mentionné par Nemoto,⁴⁹ sans précision quant à sa synthèse) a été obtenu après chromatographie sur gel de silice avec un rendement de 60% sur deux étapes. Traité par du chlorure de triéthylsilyle (TESCl), l'hydroxymalononitrile **275** a conduit au H-MAC-TESE **9i** avec un rendement de 47% sur deux étapes. Cependant, ce composé se dégradant sur gel de silice, une distillation sous pression réduite a été réalisée afin de l'isoler. Malheureusement, le H-MAC-TESE **9i** n'a pas été obtenu pur mais en mélange 1/1 avec de l'hexaéthylidisiloxane (TES₂O). La O-silylation de l'alcool **275** avec du chlorure de *tert*-butyldiphénylsilyle (TBDPSCl) a conduit au H-MAC-TBDPS **9j** avec un rendement de 57% sur deux étapes. Le H-MAC-TESE **9i** et le H-MAC-TBS **9c** sont relativement volatils, le réactif H-MAC-TIPS **9d** est une huile épaisse alors que le H-MAC-TBDPS **9j** est un solide blanc (Pf = 48 °C).

La O-silylation du 2-hydroxymalononitrile **275** a également été envisagée avec d'autres chlorosilanes commerciaux (Schéma 78). Après traitement par du chlorure de triméthylsilyle (TMSCl) en présence d'imidazole dans le DMF à 0 °C puis à température ambiante, le H-MAC-TMS **9k** n'a pas pu être isolé. Seul le silanol correspondant (TMSOH) a été observé dans le produit brut par RMN ¹H. De même, le traitement de l'alcool **275** par du chlorure de diméthylphénylsilyle (Me₂PhSiCl) ou du chlorure de triphénylsilyle (Ph₃SiCl), n'a pas fourni le H-MAC-SiMe₂Ph **9l** ou le H-MAC-SiPh₃ **9m** ; les produits bruts étant principalement constitués des silanols correspondants aux chlorosilanes utilisés.

Schéma 78 : Autres tentatives de O-silylation du 2-hydroxymalononitrile **275**

Dans l'objectif d'obtenir un réactif MAC portant un atome de silicium hautement électrophile, la synthèse du réactif MAC **9n** à partir du chlorure de méthylsilacyclobutyle (C₃H₆MeSiCl) a été envisagée. En effet, Denmark a démontré lors de réactions d'aldolisation entre des énoxy-silacyclobutanes et des aldéhydes que la tension de cycle présent dans les silacyclobutanes permettait d'augmenter leur pouvoir migrant.¹²⁵ Ainsi, des tentatives de synthèse du H-MAC-SiMeC₃H₅ **9n** ont été réalisées. Hélas, après 16 heures de réaction à température ambiante ou après 30 minutes à 0 °C dans le DMF, le réactif MAC désiré n'a pas été observé. Hélas, comme précédemment, le seul produit isolé a été le méthylsilacyclobutanol.

III. Conclusion

Nous avons donc optimisé chacune des 3 étapes de la synthèse du H-MAC-TBS **9c** pour conduire à une préparation efficace et reproductible. En effet, la quantité et la qualité du 2-hydroxymalononitrile **275** obtenu, qui ne peut être ni conservé et ni purifié, sont directement liées à la qualité de l'énol **274** engagé et dont la synthèse n'a pas été rapportée par Nemoto. De plus, les traitements des étapes d'oxydation par l'acide peracétique et de protection par le TBSCl ont été optimisées afin de préparer le H-MAC-TBS **9c** avec un rendement global de 62% sur trois étapes à partir du malononitrile **273**.

A partir d'un même intermédiaire de synthèse, le 2-hydroxymalononitrile **275**, plusieurs réactifs MAC silylés ont pu être synthétisés (Schéma 79). Le H-MAC-TIPS **9d** a déjà été utilisé dans une réaction MAC mais sa synthèse n'a pas été rapportée par Nemoto. Ainsi, nous l'avons synthétisé avec un bon rendement de 60% sur deux étapes. Deux nouveaux réactifs MAC silylés, le H-MAC-TEs **9i** et le H-MAC-TBDPS **9j**, ont été préparés avec un rendement respectif de 47% et 57% sur deux étapes. Cependant, dans les mêmes conditions réactionnelles, la O-silylation de cet alcool **275** par d'autres chlorosilanes n'a conduit qu'aux silanols correspondants. L'utilisation d'autres solvants et/ou réactifs pour l'O-silylation de l'hydroxymalononitrile **275** serait à envisager. Toutefois, la synthèse des nouveaux réactifs silylés H-MAC-TEs **9i** et H-MAC-TBDPS **9j** permet de diversifier le bouquet de réactifs MAC présents dans la littérature.

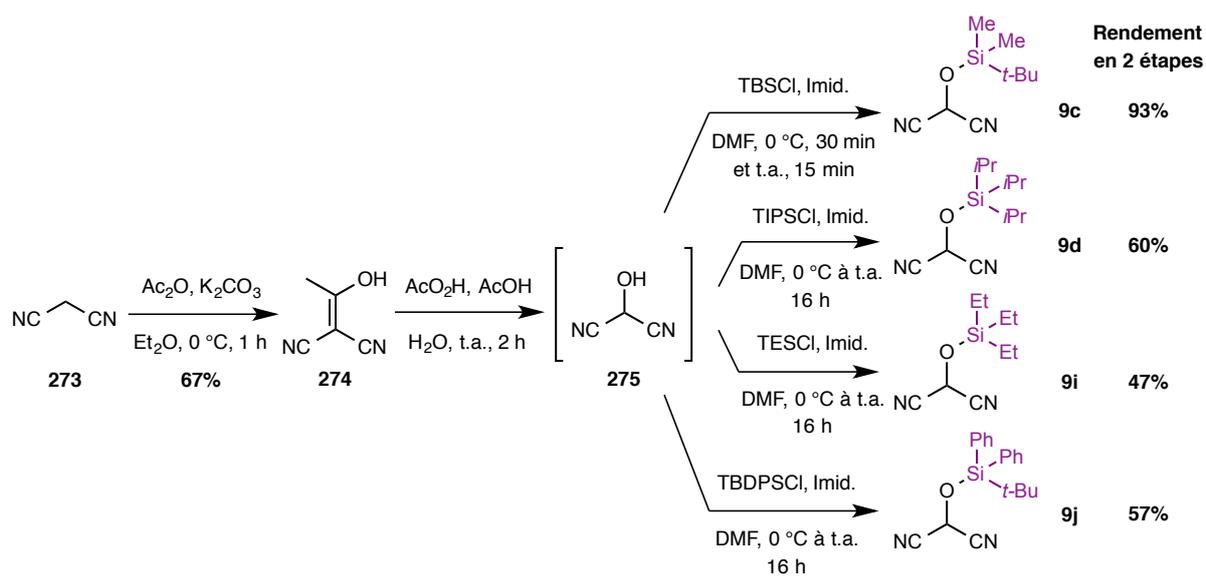


Schéma 79 : Récapitulatif de la synthèse des réactifs H-MAC-[Si]

Chapitre 2 :

Réaction MAC avec le
N-Boc-*O*-Bn-*L*-sérinal

I. Synthèse de dérivés *syn* de l'acide α,γ -dihydroxy- β -aminobutyrique

Afin de synthétiser des esters α,γ -dihydroxy- β -aminobutyriques, la réaction domino multicomposés MAC a été étudiée entre un α -aminoaldéhyde dérivé de la *L*-sérine, le *N*-Boc-*O*-Bn-*L*-sérinal, un réactif H-MAC-[Si] et un alcool nucléophile.

I.1. Synthèse du *N*-Boc-*O*-Bn-*L*-sérinal : le partenaire électrophile

Les dérivés *N*- et *O*-protégés du sérinal sont des composés essentiels à la synthèse de nombreuses molécules d'intérêt biologique telles que la cyclomarine A,¹²⁶ la (+)-saxitoxine,¹²⁷ ou encore les α -cétoamides.^{102,107} Parmi ces dérivés, l'un des plus représentés dans la littérature est le *N*-Boc-*O*-Bn-*L*-sérinal **198**. Ce dernier est principalement synthétisé selon deux méthodes après protection de la fonction amine de la *O*-Bn-*L*-sérine commerciale par le groupement Boc : soit par oxydation douce de l' α -aminoalcool correspondant issu de la réduction de la fonction acide carboxylique de la *N*-Boc-*O*-Bn-*L*-sérine **276**,¹²⁸⁻¹³⁰ soit par réduction contrôlée de l'amide de Weinreb correspondant formé par couplage entre la *N*-Boc-*O*-Bn-*L*-sérine **276** et la *N,O*-diméthylhydroxylamine.¹⁰²

Pour notre étude, cette dernière méthode *via* un amide de Weinreb a été envisagée. Le *N*-Boc-*O*-Bn-*L*-sérinal a donc été préparé en trois étapes à partir de la *O*-Bn-*L*-sérine commerciale (Schémas 80 et 81).

Tout d'abord, la protection de la fonction amine de la *O*-Bn-*L*-sérine par un groupement Boc a été réalisée. Après 16 heures de réaction en présence de dicarbonate de di-*tert*-butyle (Boc₂O) dans un mélange dioxane/eau en milieu basique, la *N*-Boc-*O*-Bn-*L*-sérine **276** a été obtenue quantitativement. D'après l'analyse RMN ¹H du produit brut, celui-ci est suffisamment propre pour être engagé dans l'étape suivante sans purification (Schéma 80).

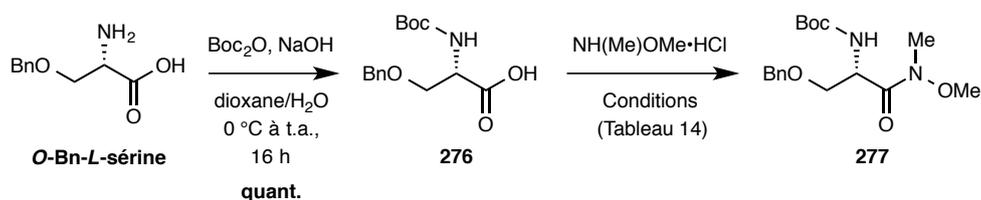


Schéma 80 : Protection de la *O*-Bn-*L*-sérine commerciale et synthèse de l'amide de Weinreb correspondant

Par la suite, la fonction acide carboxylique du composé **276** a été condensée avec la *N,O*-diméthylhydroxylamine en présence de différents réactifs de couplage afin d'obtenir l'amide de Weinreb **277** correspondant (Schéma 80 ; Tableau 14).

Entrée	Agent de couplage	Base	Solvant	Température	Durée	Rdt 277 (%)
1	IBCF	NMM	CH ₂ Cl ₂	-15 °C à t.a.	16 h	76
2	DCC/HOBt	DIPEA/DMAP	CH ₂ Cl ₂ /DMF	0 °C à t.a.	24 h	65
3	HATU	DIPEA	DMF	70 °C / 40 W (micro-ondes)	25 min	80
4	HATU	DIPEA	DMF	t.a.	16 h	89

Tableau 14 : Optimisation du couplage de la *N,O*-diméthylhydroxylamine

Dans un premier temps, le couplage de la *N*-Boc-*O*-Bn-*L*-sérine **276** et le chlorhydrate de *N,O*-diméthylhydroxylamine a été réalisé avec le chloroformiate d'isobutyle (IBCF) en présence de *N*-méthylmorpholine (NMM) dans le CH₂Cl₂ (entrée 1) selon les conditions rapportées par Gil et Ly.¹³¹ Après 16 heures de réaction de -15 °C à température ambiante, l'amide **277** a été obtenu avec un rendement de 76% après chromatographie. Cependant, un produit secondaire issu de l'addition de la MeONHMe sur le carbonyle portant le groupement isobutyloxy de l'anhydride mixte intermédiaire a également été formé (dans une proportion de 13% d'après le spectre de RMN ¹H du produit brut). Le dérivé de la *L*-sérine **276** a été aussi activé par le *N,N'*-dicyclohexylcarbodiimide (DCC) puis avec le *N*-hydroxybenzotriazole (HOBt) selon les conditions rapporté par Etkorn.¹³² Dans ces conditions réactionnelles, l'amide de Weinreb **277** a été isolé après purification avec un rendement plus modeste de 65% (entrée 2). Cette réaction de couplage a également été réalisée en présence d'hexafluorophosphate d'*O*-(7-azabenzotriazol-1-yl)-*N,N,N',N'*-tétraméthyluronium (HATU)¹³³ et sous activation micro-onde pendant 25 minutes à 70 °C sous 40 W (entrée 3) dans le DMF. L'amide de Weinreb **277** a été isolé après chromatographie sur gel de silice avec un rendement de 80%. Cependant, bien que cette méthode soit rapide et efficace, elle impose quelques contraintes. En effet, les réacteurs micro-ondes de 10 mL utilisés au laboratoire ne doivent contenir que 2 mL de solvant au maximum dans ces conditions de couplage. De ce fait, la quantité d'acide carboxylique **276** engagée a été limitée à 500 mg par réacteur. Réalisé également dans un ballon à température ambiante pendant 16 heures (entrée 4), ce couplage en présence d'HATU et de diisopropyléthylamine (DIPEA) a conduit à l'amide **277** avec un rendement de 89%. En plus d'être plus efficace, ces conditions permettent la synthèse de l'amide **277** sur l'échelle du gramme à plusieurs grammes.

Malheureusement, l'amide de Weinreb **277** synthétisé en grosse quantité par cette dernière méthode n'était pas optiquement pur. En effet, cet amide est décrit dans la littérature avec un pouvoir rotatoire de $[\alpha]_D^{n.d.} = -10$ (c 1 ; MeOH) où la température de l'analyse n'a pas été donnée,¹³⁴ alors que notre échantillon fournit une valeur de $[\alpha]_D^{19} = +1,1$ (c 1,0 ; MeOH). Pour toutes les caractérisations des produits diastéréo- et énantiopurs présentés dans ce manuscrit, leurs synthèses ont été réalisées à partir d'un pot commercial d'amide de Weinreb **277** (Fluorochem) dont le pouvoir rotatoire a été mesuré avec une valeur de $[\alpha]_D^{22} = -11,9$ (c 0,98 ; MeOH).

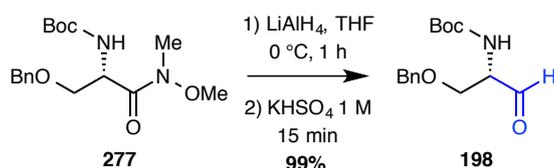


Schéma 81 : Formation du partenaire électrophile de la méthodologie MAC

Enfin, la réduction de l'amide de Weinreb **277** en aldéhyde **198** a été optimisée dans le THF (Schéma 81). Après une heure de réaction avec l'hydrure mixte d'aluminium et de lithium (LiAlH_4) à 0 °C, le complexe formé a été hydrolysé par une solution aqueuse d'hydrogénosulfate de potassium (KHSO_4) afin de donner le *N*-Boc-*O*-Bn-*L*-sérinal **198** avec un rendement de 99%. Cet aldéhyde a été fraîchement préparé avant d'être engagé brut dans toute réaction MAC afin d'éviter toute dégradation et/ou racémisation.

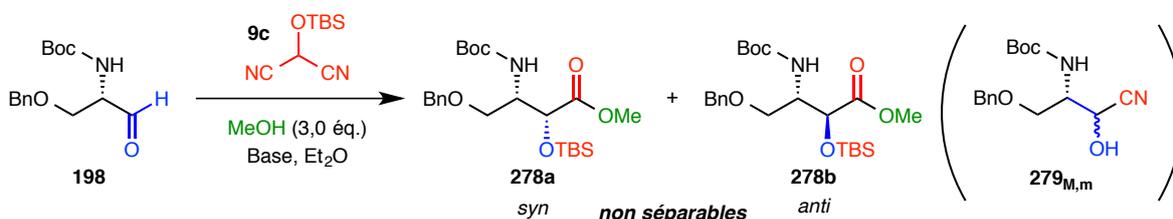
1.2. La réaction MAC *one-pot* avec le *N*-Boc-*O*-Bn-*L*-sérinal

A partir du *N*-Boc-*O*-Bn-*L*-sérinal **198** fraîchement préparé et des différents réactifs MAC synthétisés, la réaction MAC *one-pot* a été réalisée en présence d'alcools comme partenaires nucléophiles afin d'étudier la synthèse d' α,γ -dihydroxy- β -aminobutanoates d'alkyles.

1.2.1. La méthodologie MAC *one-pot* avec le H-MAC-TBS

1.2.1.1. Optimisation des conditions réactionnelles avec le méthanol

Dans un premier temps, la réaction MAC entre l'aldéhyde **198** et le H-MAC-TBS **9c** a été optimisée en présence de méthanol comme nucléophile (Schéma 82 ; Tableau 15).

Schéma 82 : Méthodologie MAC *one-pot* avec l'aldéhyde **198**, le H-MAC-TBS **9c** et le méthanol

Les conditions réactionnelles optimisées par Nemoto pour la synthèse d'un dérivé *O*-TBS *N*-Boc de l' α -hydroxy- β -amino- γ -phénylbutanoate de méthyle à partir du *N*-Cbz-phénylalaninal racémique nous ont servi de point de départ dans cette étude (Cf. Schéma 33 ; Tableau 8 ; entrée 6).⁴⁹ Ainsi, le *N*-Boc-*O*-Bn-*L*-sérinal **198** traité par de 2 équivalents de H-MAC-TBS **9c**, 3 équivalents de méthanol et 1 équivalent de 4-pyrrolidinopyridine (4-PP) dans l'éther diéthylique anhydre pendant 24 heures à 0 °C nous a permis de synthétiser les produits MAC sous la forme de deux diastéréoisomères **278a** et **278b** orthogonalement protégés (entrée 1). Non séparables par chromatographie sur gel de silice, les produits MAC **278a,b** ont été isolés en mélange avec un rendement de 68%. Un ratio 80/20 entre les

deux diastéréoisomères a été mesuré sur les spectres RMN ¹H du produit brut et du produit chromatographié par intégration des signaux de l'ester méthylique. La détermination de la configuration du diastéréoisomère majoritaire et donc l'attribution de la configuration absolue du carbone C2 crée ont été réalisées par transformation de ce mélange de diastéréoisomères en oxazolidinones séparable. Cette étude sera présentée ultérieurement (Cf. Schéma 86). Pour une meilleure compréhension des résultats obtenus, la configuration *syn* du diastéréoisomère majoritaire **278a** a été attribuée à ce stade.

Entrée	198 (mg)	H-MAC-TBS 9c (éq.)	Base (éq.)	T (°C)	Durée (h)	Ratio brut <i>syn/anti</i>	Rdt 278a,b (%)	Rdt 279 _{M,m} (%) (M/m)
1	86	2	4-PP (1)	0	24	80/20	68	Traces
2	106	1,2	4-PP (1)	0	24	80/20	83	17 (60/40)
3	110	1,2	4-PP (1)	0	5	85/15	81	Traces
4	97	1,2	4-PP (1)	0	16	83/17	82	9 (60/40)
5	100	1,2	DMAP (1)	0	16	80/20	80	14 (70/30)
6	110	1,2	4-PP (2)	0	16	80/20	77	Traces
7	96	1,2	DMAP (2)	0	16	83/17	89	Traces
8	102	1,2	DMAP (2)	- 25 puis 0	22 puis 16	80/20	83	Traces
9	110	1,2	DMAP (2)	t.a.	1,5	83/17	68	N.I.
10	2 x 193	1,2	DMAP (2)	0	16	80/20	79	Traces
11	300	1,2	DMAP (2)	0	16	83/17	77	Traces
12	388	1,2	DMAP (2)	0	16	83/17	71	N.I.
13	607	1,2	DMAP (2)	0	16	80/20	62	N.I.
14	1100	1,2	DMAP (2)	0	16	80/20	59	22 (60/40)

Tableau 15 : Optimisation de la réaction MAC one-pot

(Traces = en trop faible quantité pour être isolé ; N.I. = Non Isolé)

Dans les mêmes conditions que précédemment mais en présence de seulement 1,2 équivalent de réactif MAC **9c**, les produits MAC **278a,b** ont été isolés avec un rendement de 83% et dans un ratio 80/20 en faveur du diastéréoisomère *syn* (entrée 2). Cependant, les cyanhydrines **279_{M,m}** ont également été isolées avec un rendement de 17% et dans un ratio diastéréoisomérique de 60/40. Il est à noter que ces cyanhydrines ne sont pas identifiables dans le spectre RMN ¹H du produit brut et que la configuration relative du diastéréoisomère majoritaire n'a pas été déterminée. Après 5 heures ou 16 heures de réaction à 0 °C, les produits MAC **278a,b** ont été isolés avec des rendements respectifs de 81% et 82% et dans des ratios diastéréoisomériques quasi identiques de 85/15 et 83/17 (entrées 3 et 4). Toutefois, après 16 heures de réaction, 9% de cyanhydrines **279_{M,m}** ont pu être isolés (entrée 4). Cependant, pour des raisons de mise en œuvre pratique, la durée de toutes les autres réactions a été fixée à 16 heures.

L'utilisation d'un équivalent de DMAP comme base, à la place de la 4-PP, a conduit aux O^α-TBS-N-Boc- α,γ -dihydroxy- β -aminobutanoates de méthyle **278a,b** avec un rendement de 80% et dans un ratio *syn/anti* de 80/20 (entrée 5). Par la suite, la quantité de base a été doublée afin de piéger l'acide cyanhydrique probablement dégagé lors de la réaction. Cela a permis de conduire aux esters

méthyliques **278a,b** avec un rendement de 77% et dans un ratio *syn/anti* de 80/20 dans le cas de la 4-PP (entrée 6) et d'obtenir un rendement optimal de 89% avec un ratio quasi identique dans le cas de la DMAP (entrée 7).

L'influence de la température du milieu réactionnel a ensuite été étudiée (entrées 8 et 9). A température ambiante, la réaction a été très rapide mais le rendement en produits MAC **278a,b** a diminué à 68% bien que la diastéréosélectivité soit restée inchangée (entrée 9). Lorsque la réaction a été menée à $-25\text{ }^{\circ}\text{C}$, aucune conversion n'a été observée par CCM après 22 heures. Il a fallu alors réchauffer le milieu réactionnel à $0\text{ }^{\circ}\text{C}$ pour avoir une conversion totale après 16 heures de réaction (entrée 8). Dans ces conditions, un rendement de 83% a été obtenu avec une sélectivité de 80/20 en faveur du diastéréoisomère *syn* **278a**.

Ces résultats ont été obtenus sur une échelle d'environ 100 milligrammes d'aldéhyde **198** alors que l'application de la méthodologie MAC sur le *NH*-Cbz ou *NH*-Boc phénylalaninal par Nemoto n'ont été réalisés qu'à l'échelle de la vingtaine de milligrammes. La montée en échelle de la réaction MAC a donc été étudiée. Une diminution régulière du rendement jusqu'à 59% a été observée avec l'augmentation régulière de la quantité d'aldéhyde mise en jeu jusqu'à 1,1 g (entrées 7 et 10 à 14). Toutefois, la diastéréosélectivité de la réaction MAC a été conservée avec un ratio *syn/anti* d'environ 80/20. Afin de détourner cette montée en échelle, la quantité d'aldéhyde **198** mise en réaction a été fractionnée en deux ballons puis les milieux réactionnels ont été rassemblés après réaction. Ainsi, les produits MAC **278a,b** ont pu être obtenus avec un rendement de 79% au lieu de 71% (entrées 10 et 12).

D'après cette étude, les conditions optimales ont été présentées dans l'entrée 7. La réaction MAC étant sensible à la montée en échelle, des quantités plus conséquentes en produit MAC **278a,b** ont pu être synthétisées en fractionnant la quantité d'aldéhyde engagée (entrée 10).

1.2.1.2. Influence d'additifs sur la réaction MAC

En retenant les conditions optimisées ci-dessus (Tableau 15 ; entrées 5 et 7), l'effet de l'ajout d'un additif sur le milieu réactionnel de la réaction MAC a été étudié (Schéma 83 ; Tableau 16).

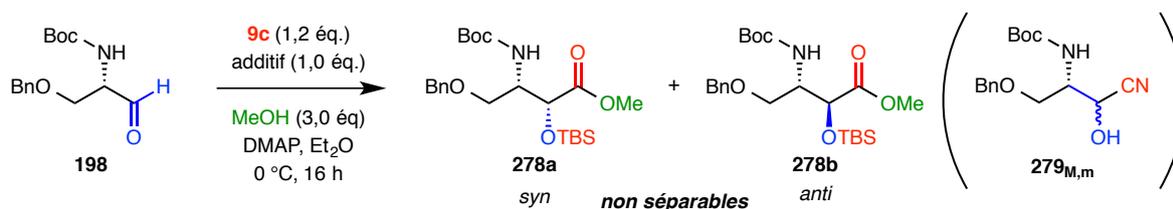


Schéma 83 : Réaction MAC en présence d'additifs

Entrée	DMAP (éq.)	Additif (éq.)	Ratio brut <i>syn/anti</i>	Rdt 278a,b (%)	Rdt 279_{M,m} (%) (M/m)
1	1,0	AgPF ₆	75/25	13	9 (60/40)
2	1,0	AgBF ₄	-	0	-
3	2,0	LiCl	80/20	74	21 (60/40)

Tableau 16 : Influence d'additifs sur la réaction MAC

Dans un premier temps, dans un objectif de piéger les ions cyanures libérés au cours de la réaction MAC, des sels d'argent ont été ajoutés (entrées 1 et 2). Cependant, ces tentatives n'ont pas été concluantes. En effet, lorsque la réaction a été réalisée en présence d'héxafluorophosphate d'argent(I) (AgPF₆), le mélange d'esters méthyliques **278a,b** a été isolé avec un rendement très faible de 13% et dans un ratio *syn/anti* de 75/25 (entrée 1). De plus, les cyanhydrines **279_{M,m}** ont été isolées avec un rendement de 9%. En présence de tétrafluoroborate d'argent(I) (AgBF₄), une dégradation totale de l'aldéhyde **198** et du réactif MAC ont été observées (entrée 2).

Dans un second temps, dans l'objectif d'influencer la diastéréosélectivité, un sel de lithium a été ajouté (entrée 3). Malheureusement, les produits MAC **278a,b** ont été obtenus avec une sélectivité inchangée de 80/20 et avec un rendement abaissé de 74%. De plus, les cyanhydrines **279_{M,m}** ont été isolées avec un rendement conséquent de 21%.

1.2.1.3. Synthèse d'un panel d'esters α,γ -dihydroxy- β -aminobutyriques protégés

En retenant les conditions optimisées précédemment (Tableau 15 ; entrée 7), différents alcools ont été engagés afin d'élargir l'éventail d'esters α,γ -dihydroxy- β -aminobutyriques protégés, synthétisés par la réaction MAC (Schéma 84 ; Tableau 17).

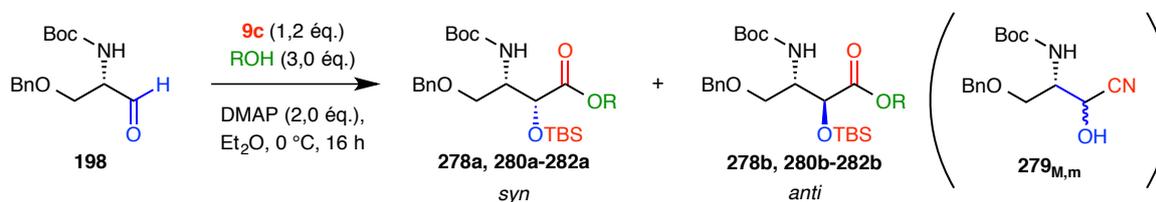


Schéma 84 : Réaction MAC avec différents alcools

Entrée	ROH	Produit MAC	Ratio brut <i>syn/anti</i>	Rdt (%)	Rdt 279_{M,m} (%)(M/m)
1	MeOH	278a,b	80/20	89	Traces
2	<i>i</i> BuOH	280a,b	80/20	41	Traces
3	<i>i</i> PrOH	281a,b	80/20	17	31 (60/40)
4	BnOH	282a,b	80/20	64	Traces

Tableau 17 : Variation de l'alcool nucléophile engagé

Cette étude a été réalisée sur une échelle d'environ 100 milligrammes de *N*-Boc-*O*-Bn-*L*-sérinal **198** avec 3 équivalents d'alcool, 1,2 équivalents de H-MAC-TBS **9c** et 2 équivalents de DMAP à 0 °C pendant 16 heures dans l'éther diéthylique anhydre. Les résultats pour la synthèse des produits MAC **278a,b** avec le méthanol ont alors servi de référence (entrée 1). Avec l'isobutanol, les esters d'isobutyle correspondants ont été obtenus sous la forme de deux diastéréoisomères **280a,b** dans un ratio *syn/anti* de 80/20 et avec un rendement non optimisé bien plus faible de 41% (entrée 2). En présence d'un alcool plus encombré, l'isopropanol, les produits MAC **281a,b** ont été isolés avec un très faible rendement de 17% tout en conservant un ratio diastéréoisomérique de 80/20 (entrée 3). Par contre, les cyanhydrines **279_{M,m}** ont été isolées avec un rendement élevé de 31%. L'utilisation de

l'alcool benzylique a conduit aux esters benzyliques **282a,b** avec un bon rendement de 64% tout en conservant un ratio de 80/20 entre les deux diastéréoisomères (entrée 4). Il est à noter que les diastéréoisomères *syn* et *anti* **280a,b**, **281a,b** et **282a,b** pourraient être séparés par chromatographie sur gel de silice. Cependant pour cette étude, leur séparation n'a pas été réalisée.

Ces résultats montrent que les esters d'isobutyle, d'isopropyle et de benzyle sont directement accessibles par l'utilisation de l'alcool correspondant en tant que nucléophile dans la réaction MAC. De plus, l'influence du partenaire nucléophile sur le rendement de la réaction MAC en présence du *N*-Boc-*O*-Bn-*L*-sérinal **198** est notable. En effet, il est remarqué que plus l'alcool est encombré, plus le rendement en produit MAC diminue. Toutefois, la nature de cet alcool n'a pas eu d'influence sur le ratio diastéréoisomérique observé.

1.2.2. Méthodologie MAC *one-pot* en présence d'autres réactifs H-MAC-[Si]

Les trois réactifs MAC silylés préparés précédemment H-MAC-TES **9i**, H-MAC-TIPS **9d** et H-MAC-TBDPS **9j** (Cf. Schéma 77) ont également été engagés dans les conditions optimisées de la réaction MAC en présence du *N*-Boc-*O*-Bn-*L*-sérinal **198** (Schéma 85 ; Tableau 18).

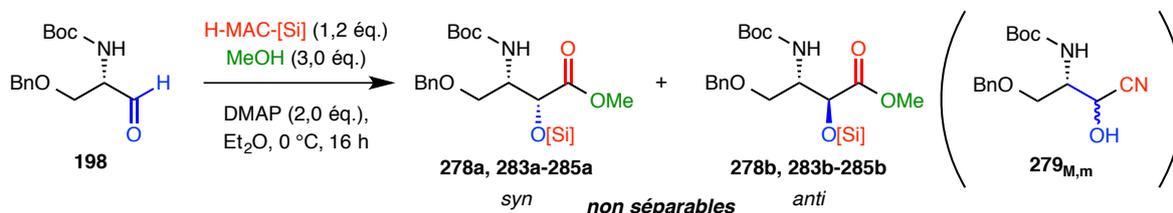


Schéma 85 : Réaction MAC avec différents réactifs H-MAC-[Si]

Entrée	[Si] (9)	Produit MAC	Ratio brut <i>syn/anti</i>	Rdt (%)	Rdt 279_{M,m} (%) (M/m)
1	TBS (c)	278a,b	80/20	89	Traces
2	TES (i)	283a,b	80/20	41	30 (60/40)
3	TIPS (d)	284a,b	85/15	66	26 (60/40)
4	TBDPS (j)	285a,b	90/10	61	30 (60/40)

Tableau 18 : Variation du réactif MAC silylé

Les résultats obtenus en présence du H-MAC-TBS **9c** pour la synthèse des produits MAC **278a,b** ont servi de référence (entrée 1). Le H-MAC-TES **9i** a conduit aux produits MAC **283a,b** avec un rendement faible de 41%, obtenu dans un ratio *syn/anti* de 80/20 (entrée 2). A partir du H-MAC-TIPS **9d**, les esters méthyliques **284a,b** ont été isolés avec un rendement de 66% et dans un ratio de 85/15 en faveur du diastéréoisomère *syn* (entrée 3). Avec le H-MAC-TBDPS **9j**, les produits MAC **285a,b** ont été obtenus avec un rendement de 61% et un ratio plus élevé de 90/10 en faveur du diastéréoisomère *syn*. Les paires de diastéréoisomères des esters méthyliques **283a,b**, **284a,b** et **285a,b** ne sont pas séparables. De plus, en présence de ces réactifs MAC silylés, les cyanhydrines

279_{M,m} ont été isolées avec des rendements compris entre 26% et 30% et avec un ratio diastéréoisomérique constant de 60/40.

Cette étude montre, dans un premier temps, que ces nouveaux réactifs MAC silylés synthétisés sont compatibles avec la méthodologie MAC dans sa version *one-pot* car les produits observés sont issus de la migration du groupement silylé. Bien que les rendements obtenus soient plus modérés (rendements toutefois non optimisés pour chaque H-MAC-[Si]), l'encombrement stérique du groupement protecteur porté par l'atome de silicium semble avoir une légère influence sur la diastéréosélectivité de la réaction MAC.

I.3. Diastéréosélectivité de la réaction

I.3.1. Détermination de la diastéréosélectivité

Afin de déterminer la configuration relative du diastéréoisomère majoritaire créé au cours de la réaction MAC, le mélange de produits MAC **278a,b** a été transformé en oxazolidinones **287a,b** (Schéma 86).

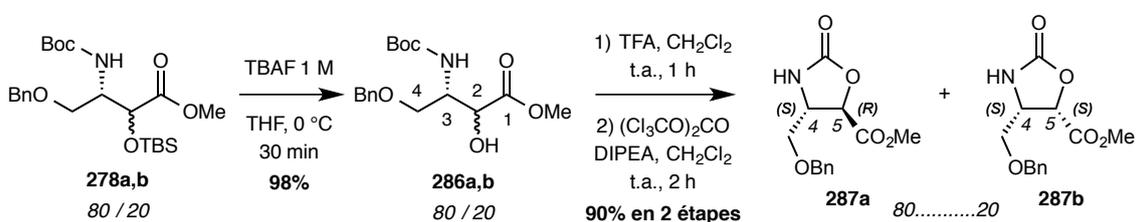


Schéma 86 : Synthèse des oxazolidinones **287a,b** à partir du mélange **278a,b**

Dans un premier temps, l'éther silylé du mélange **278a,b** a été sélectivement clivé dans des conditions douces par l'action de fluorure de tétrabutylammonium (TBAF). Le mélange **286a,b** d'alcools secondaires, non séparable par chromatographie sur gel de silice, a été isolé avec un rendement de 98% tout en conservant un ratio de 80/20 entre les deux diastéréoisomères. Dans un second temps, la déprotection du carbamate de *tert*-butyle par de l'acide trifluoroacétique (TFA) a été suivie par la création du motif oxazolidinone par traitement avec du triphosgène. Les oxazolidinones **287a** et **287b**, ainsi synthétisées, dans un ratio de 80/20, ont été séparées par chromatographie sur gel de silice. Leur caractérisation spectroscopique a permis de déterminer la stéréochimie de chacun de ces hétérocycles. En effet, sur le spectre RMN ¹H du diastéréoisomère majoritaire **287a**, une constante de couplage vicinal ³J = 4,3 Hz entre les protons C4-H et C5-H a été mesurée. Cette constante de couplage a corrélé avec la littérature pour une oxazolidinone *trans*-4,5-disubstituée (³J_{Litt.} = 4,6 Hz).¹³⁵ La constante de couplage vicinal entre les protons C4-H et C5-H de l'oxazolidinone minoritaire **287b** a été mesurée à ³J = 9,2 Hz, correspondant aux données de la littérature (³J_{Litt.} = 9.2 Hz)¹³⁶ pour une oxazolidinone *cis*-4,5-disubstituée. Ainsi, les oxazolidinones *trans* **287a** et *cis* **287b** sont dérivées respectivement des produits MAC *syn* **278a** et *anti* **278b**. Etant

donné que le *N*-Boc-*O*-Bn-*L*-sérinal **198** engagé est de configuration absolue *S*, les configurations absolues des produits MAC *syn* **278a** et *anti* **278b** sont respectivement (*2R,3S*) et (*2S,3S*).

La réaction MAC réalisée entre le *N*-Boc-*O*-Bn-*L*-sérinal **198**, le H-MAC-TBS **9c** et du méthanol a donc conduit sélectivement au produit MAC **278a** de configuration *syn*. Sur le spectre RMN ^1H , la constante de couplage vicinal entre les protons C2-H et C3-H du diastéréoisomère majoritaire *syn* **278a** est de $^3J = 2,0$ Hz alors que pour le diastéréoisomère *anti* **278b** celle-ci est de 4,8 Hz. Par comparaison des déplacements chimiques des protons C2-H et C3-H des spectres RMN ^1H de tous les produits MAC synthétisés et surtout par analogie de leur constante de couplage vicinal ($1,8 \text{ Hz} < ^3J < 2,9 \text{ Hz}$), la configuration relative *syn* a été attribuée aux diastéréoisomères **280a-285a** majoritairement obtenus dans les réactions MAC, indépendamment du nucléophile et du réactif H-MAC-[Si] utilisés. Ces résultats concordent avec la diastéréosélectivité *syn* rapportée par Nemoto lors de la réaction MAC entre le *N*-Cbz-*D*-phénylalaninal **D-107**, le H-MAC-TBS **9c** et le méthanol (Cf. Schéma 33).⁴⁹

1.3.2. Proposition d'un état de transition

La configuration absolue du nouveau centre stéréogène, créé au cours de la réaction MAC, dépend de la face d'attaque (*Si* ou *Re*) de l'anion du réactif MAC sur la fonction aldéhyde du *N*-Boc-*O*-Bn-*L*-sérinal **198**.

Selon le modèle de Felkin-Ahn, la face *Re* conduisant au diastéréoisomère *anti* serait la face d'attaque privilégiée si l'on considère une approche de l'anion du réactif MAC sur le carbonyle dans le demi-espace contenant le groupement le plus petit (Schéma 87). Cependant, d'après l'étude de la diastéréosélectivité des réactions MAC *one-pot* décrites ci-dessus, le diastéréoisomère *syn* est obtenu très majoritairement. Cela implique donc une approche de l'anion du réactif MAC par la face *Si* de la fonction aldéhyde. Cette attaque ne semble donc pas être seulement régie par l'encombrement stérique des substituants portés par l'électrophile **198**.

Une étude réalisée par Dondoni en 1990 sur l'addition nucléophile de 1,3-thiazoles sur le *N*-Boc-*O*-Bn-*L*-sérinal a montré une sélectivité en faveur du diastéréoisomère *syn*.¹³⁷ Cet auteur a expliqué cette diastéréosélectivité par un modèle de Cram cyclique ponté grâce à la formation d'une liaison hydrogène intramoléculaire entre le NH du carbamate et le carbonyle de la fonction aldéhyde. Ainsi, il a proposé un modèle contraint où l'angle dièdre ϕ entre le proton aldéhydique et le proton en α est environ de 90° , ce qui impliquait un signal fin du proton aldéhydique dans le spectre RMN ^1H (CDCl_3 , $\delta = 9,64$ ppm).

Dans notre cas, l'analyse RMN ^1H du *N*-Boc-*O*-Bn-*L*-sérinal **198** montre que le signal du proton aldéhydique est également un singulet très bien défini à $\delta = 9.63$ ppm. Nous avons donc transposé le modèle proposé par Dondoni à l'attaque de l'anion du réactif MAC sur l'aldéhyde **198** (Schéma 87).

Par analyse infrarouge (ATR) du *N*-Boc-*O*-Bn-*L*-sérinal **198** à l'état pur, la présence d'une large bande d'absorption à 3343 cm^{-1} semble montrer la présence d'une telle liaison hydrogène. Néanmoins, les

analyses par infrarouge de cet aldéhyde en solution dans le CHCl_3 (2 mM et 20 mM) n'ont pas permis de mettre en évidence cette liaison hydrogène ($\nu = 3441 \text{ cm}^{-1}$ à 2 mM et $\nu = 3445 \text{ cm}^{-1}$ à 20 mM).

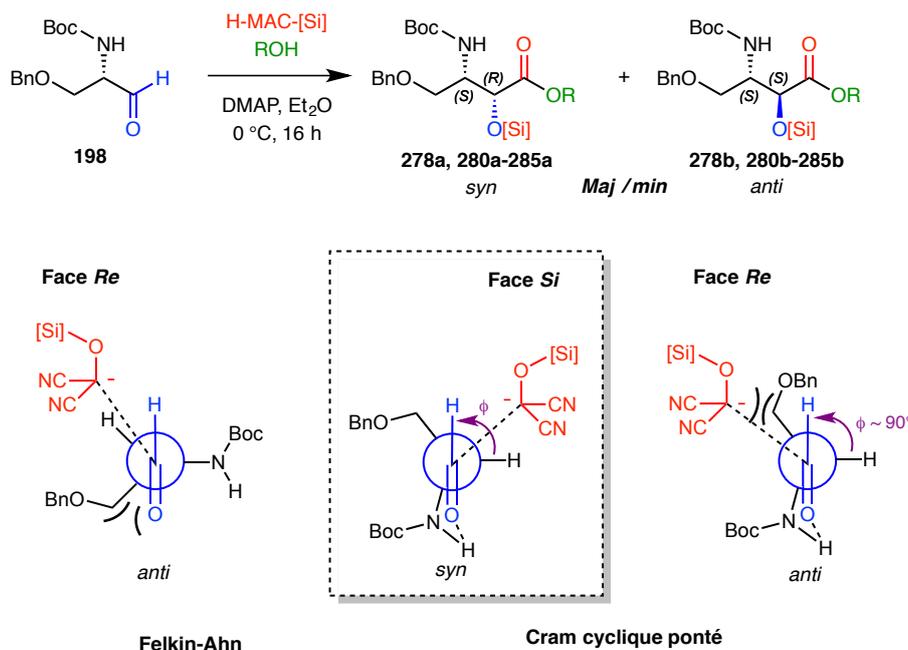


Schéma 87 : Proposition de l'état de transition pour la réaction MAC à partir du *N*-Boc-*O*-Bn-*L*-sérinal

Les résultats présentés précédemment (Cf. Schéma 85) montrent l'influence de la taille du groupement protecteur du réactif MAC sur la diastéréosélectivité de la réaction. Le modèle de Cram cyclique ponté, proposé ci-dessus, qui suggère une approche préférentielle du réactif MAC par la face *Si* du *N*-Boc-*O*-Bn-*L*-sérinal **198** expliquerait une diastéréosélectivité *syn* accrue en fonction de la taille du réactif MAC.

1.4. Conclusion

La réaction MAC *one-pot* entre le *N*-Boc-*O*-Bn-*L*-sérinal **198**, le H-MAC-TBS **9c** et le méthanol a permis de conduire aux α,γ -dihydroxy- β -aminobutanoates de méthyle **278a** et **278b**. Après optimisation des conditions réactionnelles, ces produits MAC ont été obtenus avec un rendement cumulé de 89% et avec un ratio diastéréoisomérique de 80/20 en faveur du composé *syn* **278a**. L'ajout d'un additif au milieu réactionnel n'a pas permis d'améliorer le rendement ou la diastéréosélectivité de la réaction. Par l'utilisation d'isopropanol, d'isobutanol et d'alcool benzylique, les esters correspondants ont pu être synthétisés avec un ratio diastéréoisomérique conservé de 80/20 en faveur des composés *syn* **280a-282a**. Toutefois, des rendements plus faibles ont été obtenus par comparaison avec la réaction MAC réalisée avec du méthanol ; rendements certainement corrélés à l'encombrement stérique du partenaire nucléophile engagé. Le H-MAC-TIPS **9d** et les nouveaux réactifs H-MAC-TES **9i** et H-MAC-TBDPS **9j** ont été engagés avec le *N*-Boc-*O*-Bn-*L*-sérinal **198**. Bien que les rendements aient été moins bons (rendements toutefois non optimisés) qu'avec le H-MAC-TBS **9c**, une diastéréosélectivité de 90/10 en faveur du diastéréoisomère *syn* a été observée avec le H-MAC-TBDPS **9j**. La

diastéréosélectivité *syn* de cette réaction MAC pourrait être rationalisée par un modèle de Cram cyclique ponté qui favoriserait une approche de l'anion du réactif MAC par la face *Si* du *N*-Boc-*O*-Bn-*L*-sérinal **198** *via* probablement la formation d'une liaison hydrogène intramoléculaire entre le NH du carbamate et le carbonyle de la fonction aldéhyde.

II. Synthèse d'hétérocycles à partir du *N*-Boc-*O*-TBS- α,γ -dihydroxy- β -aminobutanoates de méthyle

II.1. Hétérocycles incorporant le motif acide α,γ -dihydroxy- β -aminobutyrique

Comme nous l'avons énoncé (Cf. Figures 3 à 5), le motif acide α,γ -dihydroxy- β -aminobutyrique **134** est une brique moléculaire hautement fonctionnalisée. Ce dernier est incorporé dans de nombreuses architectures hétérocycliques (Figure 8).

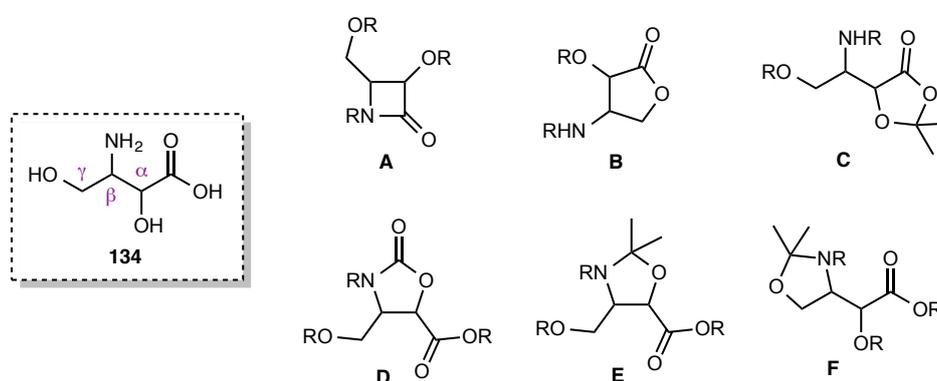


Figure 8 : Hétérocycles connus dans la littérature incorporant formellement le motif acide α,γ -dihydroxy- β -aminobutyrique

En effet, dans la littérature, les β -lactames de type **A** sont le plus souvent utilisés en tant qu'intermédiaires synthétiques plutôt que comme inhibiteurs de protéases.^{79,138-140} C'est d'ailleurs à partir de tels hétérocycles que différentes chaînes latérales comportant un α,γ -dihydroxy- β -aminoester en position 13 du (9*R*)-dihydrotaxol ont été synthétisés (Cf. Schéma 43). Le motif **A** a été principalement obtenu par réduction d'une fonction aldéhyde ou ester à partir d'un β -lactame déjà cyclisé. Plusieurs exemples de synthèse des γ -lactones de type **B** ont déjà été décrits par cyclisation en milieu acide ou basique d'un dérivé de l'acide **134**.^{105,141} Très récemment, la synthèse d'une γ -lactone de type **C** par formation d'un acétonide entre les fonctions alcool secondaire et acide carboxylique a été brevetée.^{142,143} Dans la littérature, des hétérocycles à cinq chaînons impliquant les positions C2 et C3 du composé **134** ont été décrits sous forme d'oxazolidinones de type **D**^{82,87,144} ou de 2,2-diméthylloxazolidines de type **E**.^{61,91,100} Ils ont principalement été obtenus par cyclisation de dérivés du composé **134** par réaction avec du phosgène ou du 2,2-diméthoxypropane. Les oxazolidinones *trans* **287a** et *cis* **287b** synthétisés précédemment (Cf. Schéma 86) sont des hétérocycles de type **D**. Enfin, les hétérocycles de type **F** impliquant les positions C3 et C4 du motif

134 ont largement été décrits.^{145–147} Seule l'oxyhomologation de l'aldéhyde de Garner, ou d'un dérivé de cet aldéhyde, a permis d'accéder à ces oxazolidines.

Curieusement, il existe peu de stratégies de synthèse permettant de préparer ces hétérocycles à partir d'un dérivé acyclique de l'acide α,γ -dihydroxy- β -aminobutyrique **134**. Ainsi, l'étude du mode de cyclisation de l' α,γ -dihydroxy- β -aminobutanoate de méthyle **278a,b** orthogonalement protégé a été réalisée.

II.2. Cyclisation des α,γ -dihydroxy- β -aminobutanoates de méthyle *syn*

II.2.1. Synthèse d'une γ -lactone à partir d'un γ -hydroxybutanoate de méthyle

Le mélange de produits MAC **278a,b** obtenu dans un ratio diastéréoisomérique *syn/anti* de 80/20 a tout d'abord été débénzylé pour être cyclisé en γ -lactone de type **B** (Schéma 88).

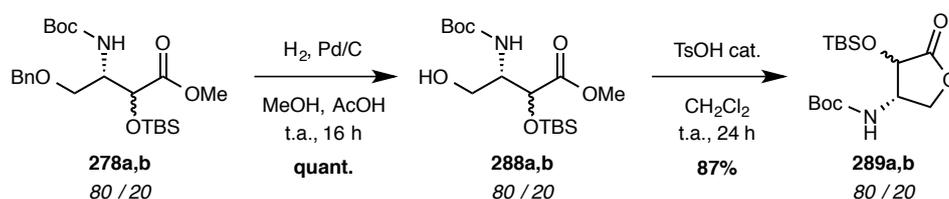


Schéma 88 : Cyclisation en γ -lactone de type **B**

En effet, par hydrogénolyse des éthers benzyliques **278a,b** dans le méthanol, les alcools primaires libres **288a,b** ont été isolés quantitativement avec un ratio diastéréoisomérique de 80/20. Cependant, lorsque cette réaction a été conduite en présence d'une quantité catalytique (10% massique) de palladium sur charbon (Pd/C), cette déprotection n'a pas été reproductible en termes de conversion et de durée. L'ajout de quelques gouttes d'acide acétique et/ou l'ajout d'une plus grande quantité de Pd/C (de 50% à 100% massique) ont cependant permis de rendre cette réaction de déprotection reproductible afin d'obtenir les alcools primaires **288a,b** de manière quantitative. Des tentatives infructueuses d'hydrogénolyse avec d'autres catalyseurs (hydroxyde de palladium sur charbon (Pd(OH)₂/C) ou nickel de Raney) ont été réalisées. Le mélange d'alcools primaires **288a,b** a été ensuite cyclisé en γ -lactones **289a,b** de type **B** par traitement dans le CH₂Cl₂ par une quantité catalytique d'acide *para*-toluènesulfonique, avec un rendement de 87% avec un ratio diastéréoisomérique de 80/20. Un échantillon de la γ -lactone majoritaire *trans* **289a** a été isolée pure puis caractérisée après chromatographie sur gel de silice.

II.2.2. Synthèses d'hétérocycles à partir d'un α -(*tert*-butyldiméthylsilyloxy)- β -(*tert*-butyloxycarbonylamino)- γ -hydroxybutanoate de méthyle γ -tosylé

Préalablement aux étapes de cyclisation, les fonctions alcools primaires nucléophiles des composés **288a,b** ont été activées par du chlorure de *para*-toluènesulfonyl pour conduire aux tosylates nucléofuges **290a,b**. Ces derniers ont été isolés sous la forme d'un mélange de diastéréoisomères avec un rendement de 84% et dans un ratio diastéréoisomérique de 80/20 (Schéma 89).

A partir de ces alcools primaires activés **290a,b**, trois hétérocycles : une aziridine, une oxazolidinone et une oxazoline ont été sélectivement synthétisées. Remarquablement, en fonction de la base avec laquelle ils ont été traités, les tosylates **290a,b** ont conduit sélectivement à trois modes de cyclisation différents. En effet, lorsque le mélange **290a,b**, a été engagé dans le THF en présence d'une base forte, l'hydruire de sodium (NaH), les aziridines **291a,b** ont été obtenues avec un rendement de 75% en 2 heures. Dans le même solvant mais en présence d'une base plus faible, la triéthylamine, les oxazolidinones **292a,b** ont été obtenues avec un bon rendement de 87% après 24 heures de réaction à reflux. Traités par du carbonate de potassium dans l'acétone à reflux, les tosylates **290a,b** ont conduit aux oxazolines **293a,b** avec un très bon rendement de 95%.

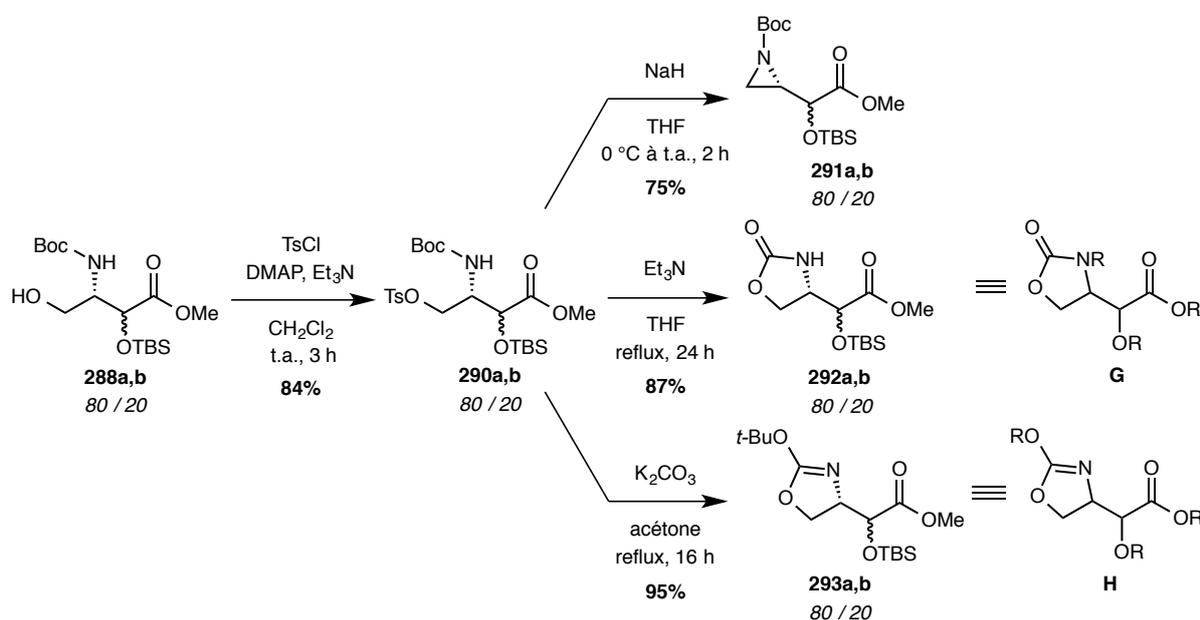


Schéma 89 : Cyclisation sélective en aziridine, en oxazolidinone de type **G** et en oxazoline de type **H**

Il a été noté qu'en présence d'une base faible comme la Et_3N ou le K_2CO_3 , les composés **290a,b** ont conduit à des hétérocycles fonctionnalisés à cinq chaînons, respectivement de type **G** et **H** (Schéma 89), qui n'avaient jamais été synthétisés ou isolés précédemment. En effet, bien que la formation d'oxazolidinones par cyclisation intramoléculaire de type $\text{S}_{\text{N}}2$ entre un tosylate et un groupement Boc issu d'aminoalcools vicinaux en présence de Et_3N ait déjà été signalée dans la littérature,¹⁴⁸ cette procédure n'a pas été appliquée à la synthèse d'hétérocycles du type **G** par cyclisation entre les carbones C3 et C4 de **134**. Par contre, la formation transitoire d'une 2-(*tert*-butyloxy)oxazoline par

attaque nucléophile intramoléculaire de l'oxygène du carbonyle d'un groupement Boc sur un tosylate vicinal a déjà été proposée dans la littérature pour la synthèse d'oxazolidinones.^{149,150} Cependant, l'isolation de 2-(*tert*-butyloxy)oxazolines reste très rare.^{151,152} Ce résultat est très intéressant car, très récemment, le motif acide α -(2-aziridiny)- α -hydroxyacétique présent dans les aziridines **291a,b** a été décrit par Mangelinckx par cyclisation d' α -hydroxy- β -toluènesulfinylamino- γ -chlorobutanoates *syn* *O*-protégés en présence de K₂CO₃ dans l'acétone à reflux.¹⁵³ Les oxazolines **293a,b** ont pu être conservées une à deux semaines à -18 °C avant l'observation de leur dégradation. Ainsi, les hétérocycles de type **G** et **H** sont des nouvelles variantes des hétérocycles de type **F**.

Ces réactions sélectives de cyclisation faisant intervenir les positions C3 et C4 ont permis de mettre en avant la subtilité et l'étendue du mode de cyclisation du mélange de tosylates **290a,b**. En effet, le rôle primordial de la fonction *tert*-butylcarbamate lors de ces cyclisations a confirmé que le groupement *N*-Boc n'est pas seulement un groupe protecteur mais également un groupe fonctionnel réactif.¹⁵⁴

II.2.3. Synthèses d'hétérocycles à partir d'un α,γ -dihydroxy- β -(*tert*-butyloxy-carbonylamino)butanoate de méthyle γ -tosylé

Afin d'examiner d'autres modes de cyclisation du motif α,γ -dihydroxy- β -aminobutanoate de méthyle, l'alcool secondaire des tosylates **290a,b** a été déprotégé (Schéma 90).

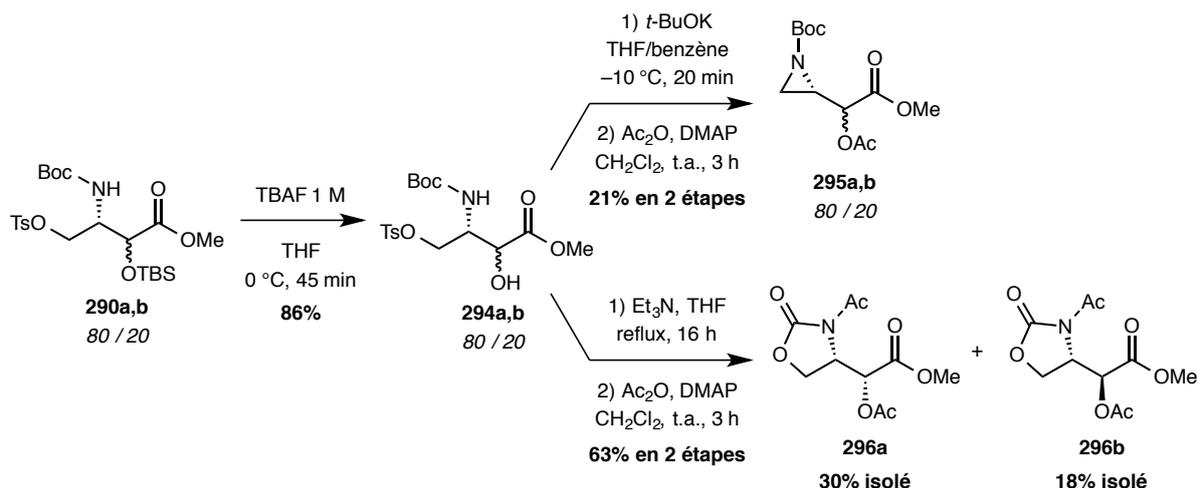


Schéma 90 : Cyclisation en aziridine et en oxazolidinones de type **G**

La désilylation du tosylate **290a,b** par du TBAF a conduit efficacement aux alcools secondaires libres **294a,b** avec un rendement de 86% sous la forme d'un mélange 80/20 de deux diastéréoisomères en moins d'une heure de réaction à 0 °C. Par la suite, ce mélange d'alcools **294a,b** a été engagé en présence de différentes bases. Cependant, ces études ont présenté des difficultés au niveau expérimental. En effet, lorsque le mélange **294a,b** a été engagé dans des conditions basiques, une importante perte de masse et/ou une affinité des produits formés à rester dans la phase aqueuse

lors du traitement de la réaction ont été observés. Ainsi, après plusieurs tentatives, l'isolation et la caractérisation des produits cyclisés ont été réalisées par acétylation des produits bruts en présence d'un excès d'anhydride acétique et de DMAP.

En présence d'une base forte non nucléophile, le *tert*-butylate de potassium (*t*-BuOK), l'alcool secondaire **294a,b**, a conduit aux aziridines **295a,b** avec un rendement de 21% après acétylation. Malgré le faible rendement de cette transformation, il est remarquable d'observer cet unique mode de cyclisation en présence de la fonction alcool secondaire libre. L'utilisation d'une base plus faible, le K_2CO_3 dans l'acétone à reflux pendant 16 heures, a conduit à une dégradation totale du milieu réactionnel. Lors de l'utilisation du traitement des alcools **294a,b** par de la pyridine à reflux pendant 1 heure puis acétylation, les aziridines **295a,b** ont été observée en très faible quantité et les oxazolidinones **296a,b** ont été isolées avec un rendement de 13% sous la forme d'un mélange 60/40 en faveur du diastéréoisomère *syn* **296a**. L'utilisation de Et_3N à reflux a permis d'améliorer le rendement des oxazolidinones **296a,b**. Obtenus après acétylation sous la forme d'un mélange 80/20, les diastéréoisomères *syn* **296a** et *anti* **296b** ont été isolés avec des rendements respectifs de 30% et 18% (rendement global de 63%).

Bien que cohérente avec les résultats présentés précédemment (Cf. Schéma 89), cette réactivité du groupement Boc a devancé la nucléophilie potentielle de l'alcool secondaire en position C2. Un cristal de l'oxazolidinone majoritaire *syn* **296a** a été analysé par diffraction des rayons X confirmant sa structure et la configuration absolue du centre stéréogène en C2 (Figure 9).

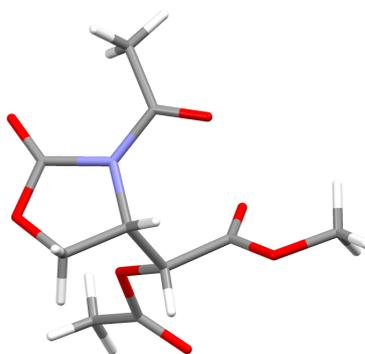
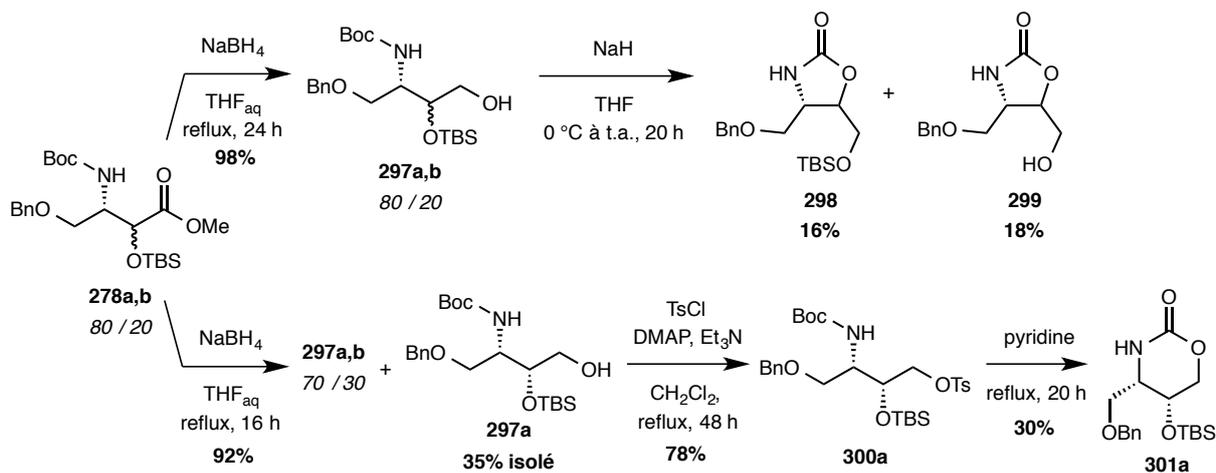


Figure 9 : Structure de l'oxazolidinone *syn* **296a** par diffraction des rayons X

II.2.4. Synthèse d'une oxazinanone après réduction de l'ester méthylique

Après réduction de la fonction ester méthylique du mélange des produits MAC **278a,b** orthogonalement protégés en aminotriol **297a,b**, l'accès à une oxazinanone fonctionnalisée grâce à l'intervention du groupement *N*-Boc a été envisagé (Schéma 91).

Les produits MAC **278a,b** ont été réduits par du borohydrure de sodium ($NaBH_4$) dans le THF en présence de quelques gouttes d'eau pour conduire à l'alcool primaire **297a,b** avec un rendement de 98% et dans un ratio diastéréoisomérique inchangé de 80/20.

Schéma 91 : Réduction du produit MAC **222a,b** pour la synthèse de l'oxazinanone **245a**

La synthèse de 4-(hydroxyméthyl)-5-hydroxyoxazinan-2-ones n'a pas été rapportée dans la littérature. Cependant, l'accès à ces hétérocycles à 6 chaînons par attaque nucléophile intramoléculaire d'un alcoolate sur la fonction carbonyle du groupement *N*-Boc a été présentée à de nombreuses reprises dans la littérature.¹⁵⁵⁻¹⁵⁷ Ainsi, le mélange 80/20 d'alcools primaires **297a,b** a été engagé en présence de d'hydrure de sodium (NaH) dans le THF selon les conditions décrites par Sharma et Kunwar.¹⁵⁸ Après 20 heures de réaction, une perte de masse a été notée et deux produits ont été détectés par analyses CCM et RMN ¹H. Après séparation, les oxazolidinones **298** et **299** ont été isolées, chacune sous la forme d'un seul diastéréoisomère (configuration absolue du C5 non déterminée), avec un rendement respectif de 16% et 18%. L'obtention de l'oxazolidinone **298** a montré que la migration du groupement protecteur TBS de l'alcool secondaire sur l'alcoolate primaire vicinal formé *in situ* a été préférée à l'attaque de cet alcoolate primaire sur le groupement Boc.

La préparation d'une oxazinanone a donc été envisagée par cyclisation S_N2 intramoléculaire par activation de l'alcool primaire en position C1. Cette étude a été réalisée sur un échantillon de l'alcool *syn* **297a** isolé. Ce dernier a été tosylé pour fournir le composé **300a** avec un rendement de 78%. Après traitement du tosylate **300a** nucléofuge par de la DIPEA dans le chloroforme à reflux pendant 24 heures, aucune conversion n'a été observée. En revanche, en présence de pyridine à reflux pendant 20 heures, l'oxazinanone *cis* **301a** a été isolée avec un rendement non optimisé de 30%.

II.3. Discussion

Ces études ont montré que le mélange d' α,γ -dihydroxy- β -aminobutanoates de méthyle **278a,b**, portant quatre groupements protecteurs orthogonaux, est propice à la préparation sélective d'une diversité d'hétérocycles. En effet, par un simple jeu de déprotection, activation et choix des conditions réactionnelles, des hétérocycles à 3, 5 et 6 chaînons ont été sélectivement synthétisés.

La synthèse d'hétérocycles à 5 chaînons a été réalisée par plusieurs stratégies. L'attaque nucléophile de l'alcool primaire en position C4 sur l'ester méthylique en position C1 des composés **288a,b** a

conduit aux γ -lactones **289a,b** de type **B**. La formation des oxazolidinones **287a** et **287b** de type **D** obtenus par l'attaque nucléophile de l'alcool secondaire en position C2 et de l'amine en position C3 sur le triphosgène lors de l'étude de la diastéréosélectivité de la réaction MAC doit être intégrée à cette étude. Par la suite, l'alcool en position C4 a été activé pour conduire aux tosylates **290a,b**. Par réaction du groupement Boc, porté par l'amine en position C3, sur la position C4 portant un nucléofuge, les oxazolidinones **292a,b** de type **G** et les oxazolines **293a,b** de type **H** ont été obtenues sélectivement avec de très bons rendements grâce à l'utilisation de bases faibles, respectivement Et₃N et K₂CO₃.

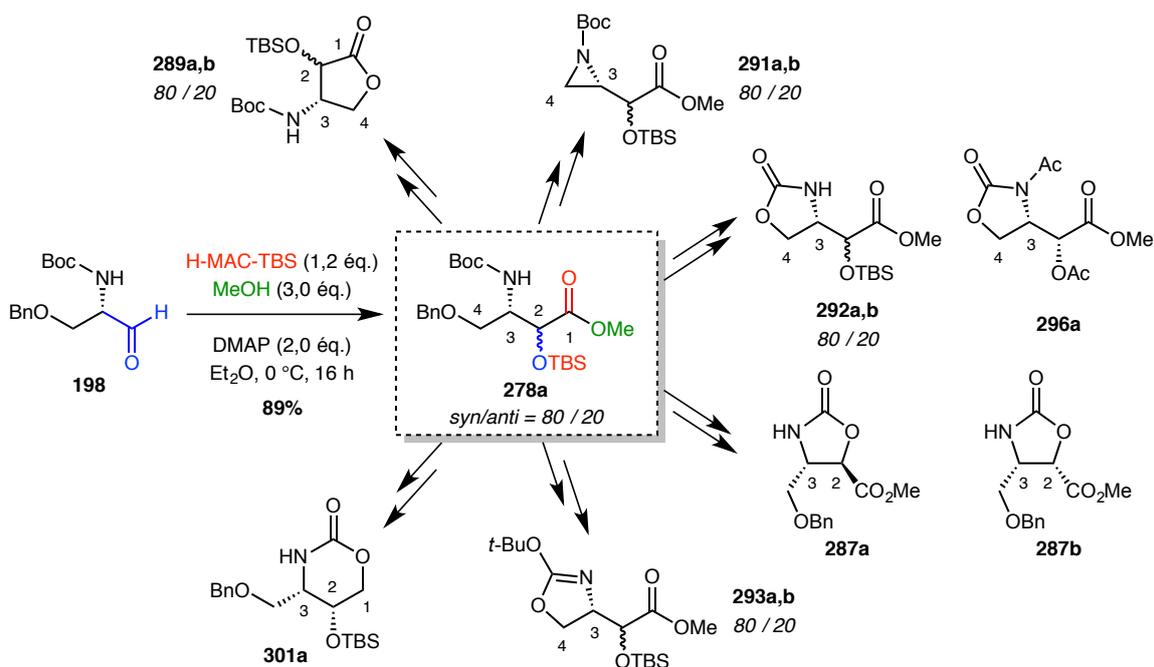
La réduction de l'ester méthylique des produits MAC **278a,b** a permis d'accéder aux aminotriols orthogonalement protégés **297a,b**. En présence d'une base forte, les oxazolidinones **298** et **299** ont été obtenues à partir des alcools primaires en position C1. Ces oxazolidinones ont été formées *via* un alcoolate secondaire, formé *in situ* par migration du groupement TBS dans le cas du composé **298**. L'activation de l'alcool primaire en position C1 de l'aminotriol majoritaire *syn* **297a** a permis d'accéder à l'oxazinanone **301a** par réaction de type S_N2 du groupement Boc sur le tosylate nucléofuge en position C1 du composé **300a**.

Des petits hétérocycles ont également été préparés. En effet, en présence d'une base forte sur les tosylates **290a,b**, les aziridines **291a,b** ont été préparées par attaque de l'amine en position C3 sur la position C4 activée. En présence d'un alcool libre en position C2, les aziridines *O*-acétylées **295a,b** et les oxazolidinones acétylées **296a** et **296b** de type **G** ont été sélectivement isolées en présence de *t*-BuOK et de triéthylamine, respectivement. Remarquablement, aucun motif oxétane n'a été observé. Par ailleurs, l'analyse par diffraction des rayons X de l'oxazolidinone **296a** obtenue majoritairement a permis de confirmer la diastéréosélectivité *syn* de la réaction MAC.

IV. Conclusion

Dans ce chapitre, la réaction MAC sur le *N*-Boc-*O*-Bn-*L*-sérinal **198** menant à des α,γ -dihydroxy- β -aminobutanoates orthogonalement protégés, et le mode de cyclisation de ces petites molécules hautement fonctionnalisées ont été présentés.

Tout d'abord, la synthèse des α -(*tert*-butyldiméthylsilyloxy)- β -(*tert*-butyloxy-carbonylamino)- γ -(benzyloxy)butanoates de méthyles **278a,b** a été réalisée *via* une réaction MAC *one-pot* sur le *N*-Boc-*O*-Bn-*L*-sérinal **198**. Après optimisation des conditions réactionnelles en présence du H-MAC-TBS **9c** et de méthanol, le produit MAC **278a,b** a été obtenu avec un rendement de 89% et dans un ratio diastéréoisomérique de 80/20. L'utilisation des nouveaux réactifs H-MAC-[Si] sur cet aldéhyde acyclique **198** a montré leur compatibilité avec une méthodologie MAC *one-pot*. L'analyse RMN ¹H des oxazolidinones **287a** et **287b** a permis de préciser la diastéréosélectivité *syn* de la réaction MAC avec le *N*-Boc-*O*-Bn-*L*-sérinal. Une telle diastéréosélectivité avait été mise en évidence par Nemoto par réaction MAC avec le *N*-Cbz-*D*-phénylalaninal. Ces résultats nous ont permis de proposer un état de transition suivant un modèle de Cram cyclique ponté permettant de rationaliser cette diastéréosélectivité *syn* observée.

Schéma 92 : Modes de cyclisation des α,γ -dihydroxy- β -aminobutanoates de méthyles **222a,b** orthogonalement protégés

Ensuite, les modes de cyclisation du mélange d' α,γ -dihydroxy- β -aminobutanoates de méthyles **278a,b** orthogonalement protégés ont été étudiés. Ces derniers ont été sélectivement cyclisés en différents hétérocycles à 3, 5 et 6 chaînons (Schéma 92). Après déprotection des fonctions alcool secondaire et amine, les α -hydroxy- β -aminobutanoates de méthyles intermédiaires ont été engagés en présence de triphosgène pour conduire aux oxazolidinones **287a** et **287b** de type **D**. En milieu acide, les γ -hydroxybutanoates de méthyles **288a,b** ont conduit aux γ -lactones **289a,b** de type **B**. Après activation de l'alcool en position C4 et en fonction de la base utilisée, les β -(*tert*-butyloxycarbonylamino)- γ -hydroxybutanoates de méthyles γ -tosylés **290a,b** ont conduit sélectivement aux aziridines **291a,b**, et aux oxazolidinones **292a,b** de type **G** et aux oxazolines **293a,b** de type **H** toutes deux décrites pour la première fois. Remarquablement, la formation d'un cycle oxétane entre les positions C2 et C4 n'a pas été observée. Enfin, la synthèse de l'oxazinanone **301a** a été réalisée après réduction de la fonction l'ester du produit MAC **278a,b** puis tosylation de l'aminotriol *syn* **297a**. Le chauffage du tosylate **300a**, ainsi obtenu, dans la pyridine a alors permis une réaction de S_N2 intramoléculaire du groupement Boc sur l'alcool primaire activé.

Chapitre 3 :

Vers la synthèse de l'oxétine

I. Les oxétines

I.1. Isolation, caractérisation et activité biologique de l'oxétine naturelle

L'oxétine **(+)-302a** ou l'acide (2*R*,3*S*)-3-amino-2-oxétanecarboxylique (Figure 10) est un produit naturel. Ce β -aminoacide de configuration relative *cis* comportant un motif oxétane a été isolé, par Ōmura en 1984, à partir d'un bouillon de fermentation de *Streptomyces* sp. OM-2317 issu du sol du Japon.¹⁵⁹

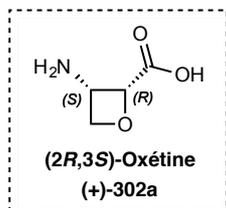


Figure 10 : Acide (2*R*,3*S*)-3-amino-2-oxétanecarboxylique **(+)-302a**

La structure moléculaire de l'oxétine **(+)-302a** a été déterminée par différentes analyses.¹⁵⁹ Sa formule brute $C_4H_7NO_3$ a été établie par analyse élémentaire et grâce à des données de spectrométrie de masse. Des signaux caractéristiques d'un aminoacide sous forme zwitterionique ont été observés par infra-rouge (KBr). Son analyse par RMN ^{13}C (25,1 MHz, D_2O , Σ dioxane) a permis de confirmer la présence d'une fonction acide carboxylique à 174,8 ppm, d'un groupement méthylène (CH_2) à 72,2 ppm et de deux carbones méthylniques (CH) à 80,2 ppm et 47,4 ppm. La présence du cycle oxétane a été établie par chromatographie en phase gazeuse couplée à un spectromètre de masse (CPG-SM) après *N*- et *O*-protections de l'oxétine **(+)-302a** par des groupements TMS. Enfin, sa structure et sa configuration absolue (2*R*,3*S*) ont été confirmées par analyse par diffraction des rayons X.

L'oxétine **(+)-302a** présente une activité herbicide par inhibition non compétitive de la glutamine synthétase des plantes. Cet antimétabolite a été le premier produit naturel découvert comportant un motif oxétane. De plus, la (2*R*,3*S*)-oxétine possède une activité antibactérienne contre *Bacillus subtilis*, *Piriculaia oryzae* et d'autres microorganismes.¹⁵⁹

I.2. Méthodes de synthèse des oxétines

L'oxétine **(+)-302a** possède deux centres stéréogènes et, de ce fait, il existe quatre stéréoisomères plus communément appelés : les oxétines (Figure 11). Les deux énantiomères *cis* sont l'oxétine **(+)-302a** et l'oxétine **(-)-302a** de configuration (2*R*,3*S*) et (2*S*,3*R*) respectivement. De configuration *trans*, ces β -aminoacides cycliques sont nommés les *épi*-oxétines **(-)-302b** et **(+)-302b**, respectivement, de configuration absolue (2*S*,3*S*) et (2*R*,3*R*). Il est intéressant de noter que les trois stéréoisomères de l'oxétine naturelle ne présentent pas d'activité biologique établie à ce jour.

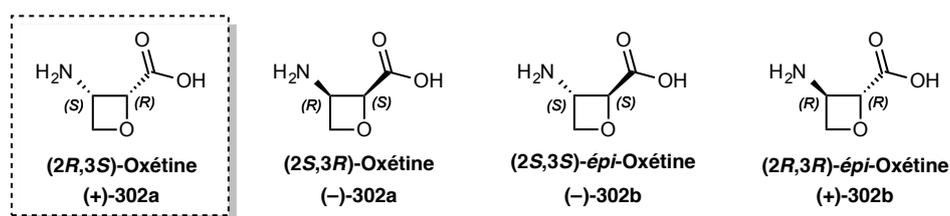


Figure 11 : Les quatre stéréoisomères de l'acide 3-amino-2-oxétanecarboxylique

Dans la littérature, au moment où nous avons commencé nos études, seuls trois articles relatant la synthèse d'oxétines avaient été publiés.

1.2.1. Par réaction intramoléculaire

1.2.1.1. A partir de 2-azido-1,3-diols mono-activés

La première synthèse totale des oxétines a été rapportée en 1986 par Ōmura à partir de l'aldéhyde **303** dérivé du D-glucose (Schéma 93).¹⁶⁰

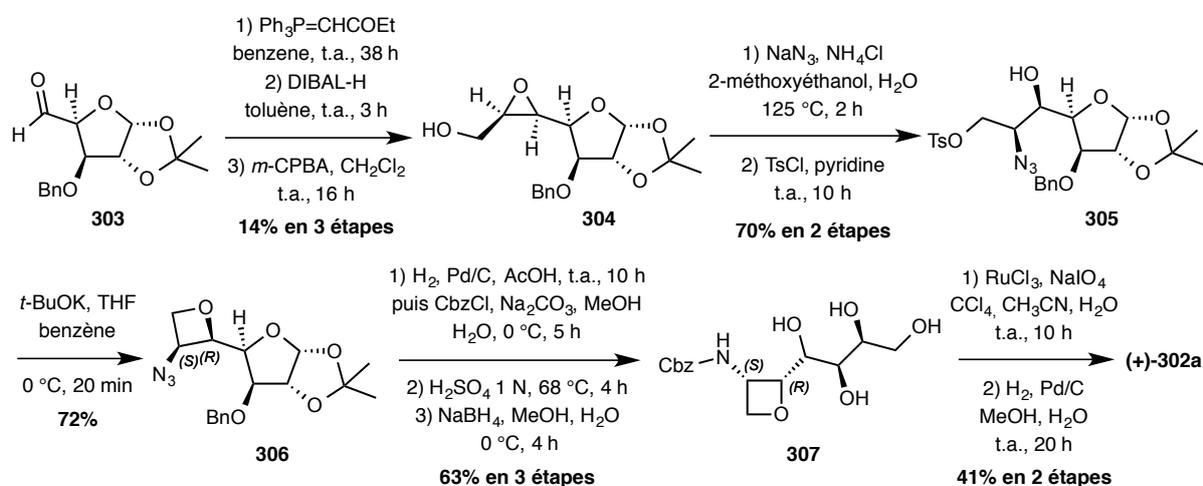


Schéma 93 : Synthèse de l'oxétine naturelle (+)-291a à partir d'un dérivé du D-glucose

Par réaction de Wittig sur l'aldéhyde **303** avec l'(éthoxycarbonylméthylène)triphénylphosphorane suivie d'une étape de réduction avec de l'hydrure de diisobutylaluminium (DIBAL-H) puis par époxydation de l'alcool allylique intermédiaire en présence d'acide *mé*ta-chloroperbenzoïque (*m*-CPBA), l'époxyde **304** a pu être isolé après chromatographie sur gel de silice sous forme diastéreo- et énantiopure avec un rendement de 14% sur trois étapes. L'ouverture totalement régio- et stéréosélective de cet époxy-alcool par l'azoture de sodium (NaN_3) a conduit, après tosylation sélective, au 2-azido-1,3-diol mono-tosylé **305** avec un rendement de 70% sur deux étapes. En présence de *t*-BuOK dans un mélange binaire de solvants (THF/benzène, 85/15) à 0 °C, l'oxétane **306** a été formé par une réaction de type Williamson avec un rendement de 72%. Cet oxétane a ensuite été sélectivement transformé afin de conduire au tétrol **307** en 3 étapes. Enfin, la coupure oxydante de ce polyol en présence de RuCl_3 et de NaIO_4 puis hydrogénéolyse du benzylcarbamate ont conduit à

l'oxétine **(+)-302a**, de configuration (2*R*,3*S*). Ainsi, l'oxétine naturel a été synthétisé avec un rendement global de 1,8% sur 11 étapes.

La réaction de Wittig ayant donné les deux isomères *Z* et *E*, la réduction de leur fonction ester suivie de l'époxydation de leur double liaison éthylénique a conduit à l'époxyde **304** et à ses trois stéréoisomères. Les auteurs ont alors pu synthétiser les isomères **(-)-302a**, **(-)-302b** et **(+)-302b** avec des rendements globaux compris entre 1,1% et 2,3%.

1.2.1.2. A partir de la L-sérine

Une synthèse diastéréosélective de la (2*S*,3*S*)-épi-oxétine **(-)-302b** a été décrite en 2007 par Howell, à partir de la L-sérine. L'objectif initial de cette étude était la préparation de l'oxétine naturelle **(+)-302a** (Schéma 94).¹⁶¹

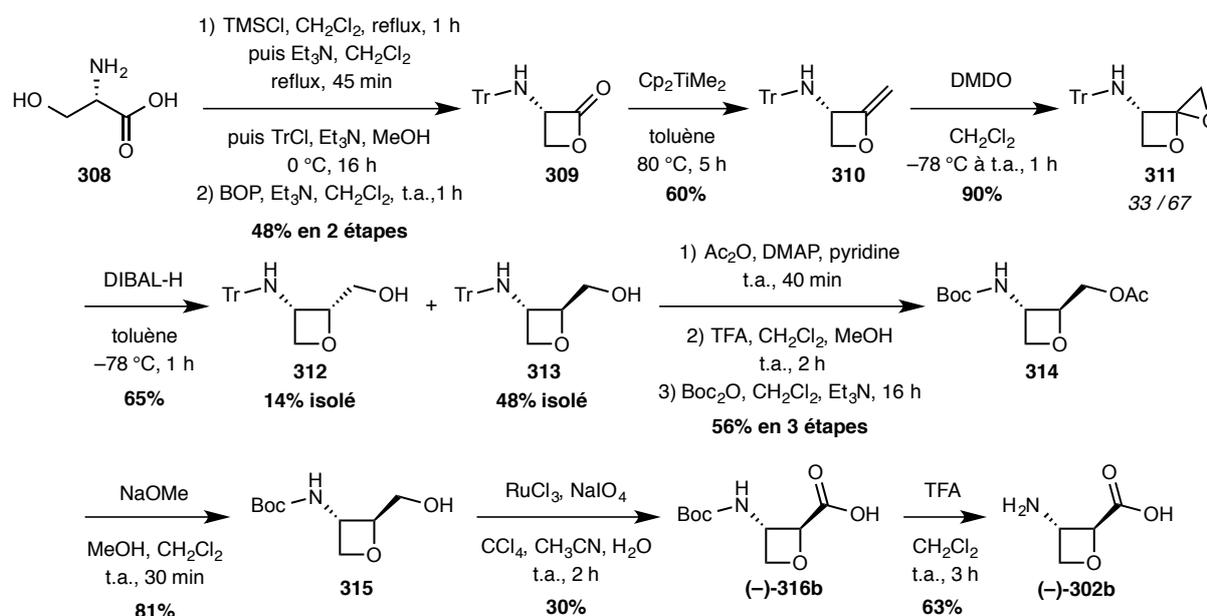


Schéma 94 : Synthèse de la (2*S*,3*S*)-épi-oxétine **(-)-302b** par lactonisation et ouverture d'un 1,5-dioxaspiro[3,2]hexane

Après protection de la fonction amine de la L-sérine **308** par un groupement trityle (Tr), la β-lactone **309** a été obtenue par cyclisation en présence d'hexafluorophosphate de (benzotriazol-1-yloxy)tris(diméthylamino)phosphonium (BOP) avec un rendement de 48% sur ces deux étapes. La méthylation de la β-lactone **309** a été réalisée en présence du réactif de Petasis, le bis(cyclopentadiényl)diméthyltitanocène (Cp₂TiMe₂), pour donner **310** avec un rendement de 60%. L'époxydation de l'oléfine **310** par du diméthyl-dioxirane (DMDO) a alors conduit à l'époxyde spiranique **311**, isolé sous la forme de deux diastéréoisomères dans un ratio 33/67. La réduction régiosélective de ce 1,5-dioxaspiro[3,2]hexane par un excès de DIBAL-H passe par un ion oxonium plan stabilisé par l'aluminium. Cela a permis l'obtention des hydroxyméthyl-oxétanes *cis* **312** et *trans* **313** dans un ratio 33/67, isolés ensuite avec un rendement respectif de 14% et 48%. La diastéréosélectivité de cette étape de réduction étant faible et favorisant l'isomère *trans* **313** non

désiré, un *screening* de divers réducteurs a été réalisé. Toutefois, aucun d'entre eux n'a permis d'inverser la diastéréosélectivité en faveur du composé *cis* **312**. Après acétylation de l'alcool primaire de l'oxétane *trans* **314** et changement du groupement trityle par un groupement Boc, le groupement acétyle du composé **314** ainsi obtenu a été clivé par saponification, pour conduire à l'hydroxyméthylloxétane *trans* *N*-Boc protégée **315** avec un rendement de 45% sur 4 étapes. L'oxydation de cet alcool primaire a été ensuite réalisée en présence de RuCl₃ et de NaIO₄ avec un rendement de 30%. Enfin, l'*épi*-oxétine *N*-Boc protégée (–)-**316b** a été traitée par du TFA pour conduire à l'*épi*-oxétine (–)-**302b** totalement déprotégée avec un rendement de 63% pour cette étape. Ainsi, la (2*S*,3*S*)-*épi*-oxétine a pu être préparée en 11 étapes à partir de la L-sérine **308** avec un rendement global de 1,1%.

I.2.2. Par photocycloaddition [2+2]

En 1997, Bach a rapporté une synthèse courte de l'oxétine *cis* racémique (±)-**302a** par réaction de photocycloaddition [2+2] de Paternò-Buchi (Schéma 95).¹⁶²

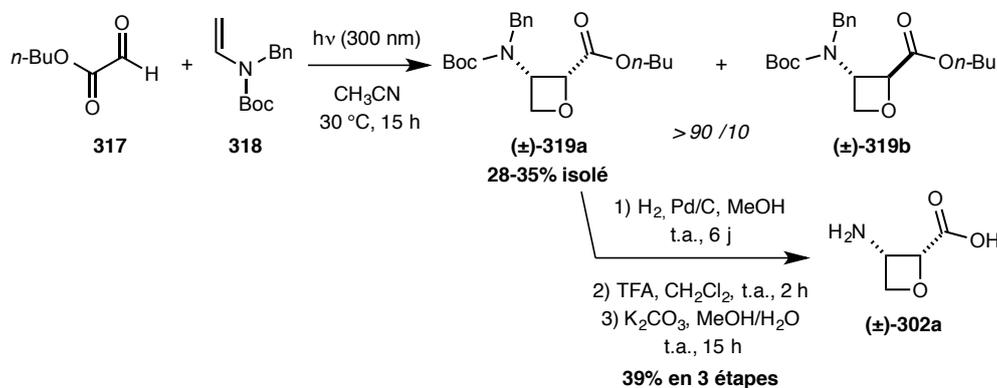


Schéma 95 : Synthèse de l'oxétine (±)-**302a** racémique

A partir du glyoxylate de *n*-butyle **317** et du *N*-benzyl-*N*-vinylcarbamate de *tert*-butyle **318**, synthétisé par protection de la *N*-benzyl-*N*-vinylamine, les oxétanes *cis* (±)-**319a** et *trans* (±)-**319b** racémiques ont été obtenus dans un ratio diastéréoisomérique supérieur à 90/10 en faveur de l'oxétane *cis*. Ce dernier a été isolé avec un rendement compris entre 28% et 35% après 15 heures d'irradiation à 300 nm dans l'acétonitrile. Après clivage sélectif du groupement benzyle puis du groupement Boc et enfin par saponification de l'ester butylique, l'oxétine *cis* (±)-**302a** racémique a été isolée avec un rendement global de 13% sur 4 étapes.

I.2.3. Conclusion

Dans la littérature, au moment où nous avons commencé nos études, l'approche décrite par Ōmura à partir de l'aldéhyde **303** était l'unique synthèse de l'oxétine (+)-**302a**. Toutefois cette méthode n'étant pas stéréosélective, les oxétines (–)-**302a**, (–)-**302b** et (+)-**302b** ont pu être préparées par l'auteur. Selon l'approche d'Howell, à partir de la L-sérine **308**, seule l'*épi*-oxétine (–)-**302b** a été

diastéréosélectivement obtenue. Enfin, par réaction de Paternò-Buchi entre le glyoxylate **317** et le *N*-vinylcarbamate **318** décrite par Bach, un mélange racémique des oxétines *cis* (\pm)-**302a** a été diastéréosélectivement synthétisé.

II. Tentatives de synthèse de l'oxétine à partir d'un α,γ -dihydroxy- β -aminobutanoate de méthyle

Le développement d'une méthode de synthèse diastéréosélective de l'oxétine (+)-**302a** nous paraissait intéressante. L'accès rapide aux α,γ -dihydroxy- β -aminobutanoates de méthyles **278a,b** orthogonalement protégés de configuration absolue 3*S*, fixée par le L-sérinal **198** utilisé comme électrophile dans la réaction MAC, nous semblait ouvrir une nouvelle voie de synthèse de l'oxétine (+)-**302a** (Schéma 96).

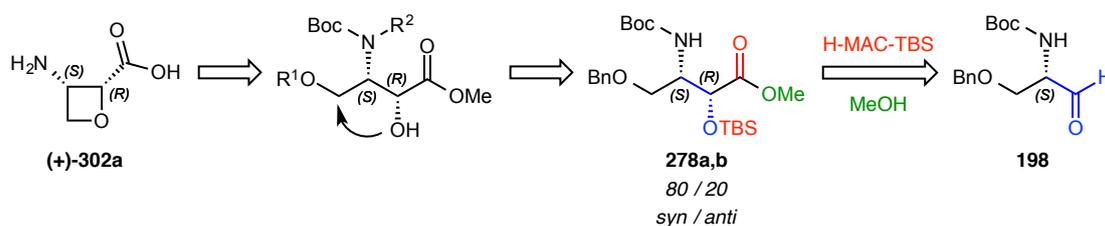


Schéma 96 : Stratégie de synthèse de l'oxétine (+)-**302a** à partir du produit MAC **278a,b**

Dans le chapitre 2, il a été montré que la réaction MAC *one-pot* entre le *N*-Boc-*O*-Bn-L-sérinal **203**, le H-MAC-TBS **9c** et le méthanol conduit aux α,γ -dihydroxy- β -aminobutanoates de méthyles **278a,b** dans un ratio *syn/anti* de 80/20. Le diastéréoisomère majoritaire *syn* de configuration (2*R*,3*S*) possède donc déjà les groupements fonctionnels appropriés et les bonnes configurations absolues des centres asymétriques pour envisager la synthèse de l'oxétine par substitution nucléophile intramoléculaire.

Bien que des dérivés γ -activés des produits MAC **278a,b** aient été déjà sélectivement cyclisés en différents hétérocycles à 3 et 5 chaînons, le motif oxétane n'a pu être obtenu par traitement des α,γ -dihydroxy- β -(*tert*-butyloxycarbonylamino)butanoates de méthyles γ -tosylés **294a,b** en présence d'une base forte telle que *t*-BuOK (Cf. Schéma 90). Dans ces conditions, les aziridines **295a,b** ont été isolées. Ainsi, la synthèse de l'oxétine (+)-**302a** *via* une réaction intramoléculaire de type S_N2 entre l'alcool secondaire libre en position α et l'alcool primaire activé en position γ , a été étudiée à partir d' α,γ -dihydroxy- β -aminobutanoates de méthyles γ -activés *N*-diprotégés.

II.1.2.A partir de l' α -(*tert*-butyldiméthylsilyloxy)- β -(*tert*-butyloxycarbonylamino)- γ -hydroxybutanoate de méthyle

Une tentative d'introduction d'un deuxième groupement Boc a été réalisée sur le mélange *syn/anti* 80/20 de produits MAC débenzylés **288a,b**, (Schéma 8).

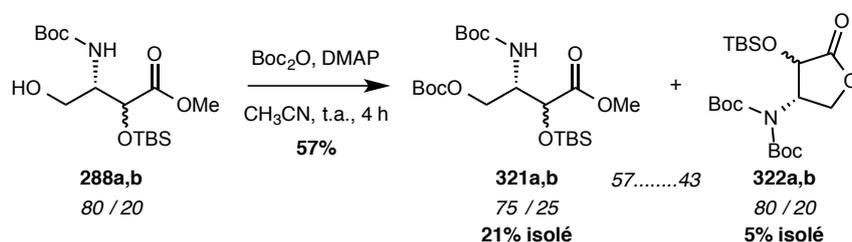


Schéma 98 : Tentative de double protection par un groupement Boc sur l'alcool primaire **288a,b**

Contrairement aux études avec **278a,b**, en présence de Boc_2O et d'une quantité catalytique de DMAP dans l'acétonitrile, une conversion totale des alcools primaires **288a,b** a été observée après 4 heures de réaction. Après une chromatographie sur gel de silice minutieuse, les produits *N,O*-di-Boc **321a,b** et les γ -lactones *N*-di-Boc **322a,b** ont été isolés avec un rendement respectif de 21% et 5%, ainsi qu'une fraction mélange des produits **321a,b/322a,b** dans un ratio 55/45 (Rdt calculé = 31%). Aucune trace de l'amine désirée doublement protégée par un groupement Boc n'a été observée.

II.1.3.A partir de l' α -(*tert*-butyldiméthylsilyloxy)- β -(*tert*-butyloxycarbonylamino)- γ -hydroxybutanoate de méthyle γ -tosylé

Dans les mêmes conditions que celles citées précédemment, la double protection de la fonction amine par un groupement Boc a été tentée sur les tosylates **290a,b** (Schéma 99).

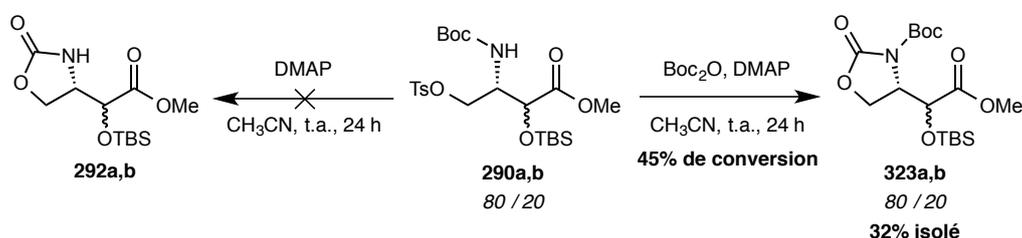


Schéma 99 : Tentative d'introduction d'un deuxième groupement Boc sur le tosylate **290a,b**

Après 24 heures de réaction, les oxazolidinones *N*-Boc **323a,b** ont été obtenues en mélange avec les tosylates de départ dans un ratio **290a,b/323a,b** de 55/45. Les oxazolidinones ont pu être isolées avec un rendement de 32% après chromatographie sur gel de silice. La formation de cet hétérocycle suggère que la double protection a bien eu lieu mais qu'un groupement Boc a été engagé par la suite dans la formation de l'oxazolidinone. Pour montrer que la double protection a eu lieu en premier, les tosylates **290a,b** ont été solubilisés dans de l'acétonitrile en présence d'une quantité catalytique de

DMAP. Après 24 heures d'agitation à température ambiante, aucune trace du produit cyclisé **292a,b** n'a été observée.

L'introduction d'un deuxième groupement Boc sur la fonction amine du produit MAC **278a,b**, ou sur l'un de ses dérivés, n'a donc pas abouti.

II.2. Via un phthalimide

Afin de pallier aux échecs de nos tentatives en « série Boc », un autre groupement protecteur permettant de doublement protéger la fonction amine a été envisagé : le groupement phthaloyle (Phth).

II.2.1. Introduction d'un groupement phthaloyle sur l'amine en position β et débenzylation

L'introduction du groupement protecteur phthaloyle sur l'amine en position β a été entrepris sur les produits MAC **278a,b** en deux étapes (Schéma 100). Le groupement Boc a été clivé en présence de TFA dans le CH_2Cl_2 . Après traitement en milieu basique, les amines libres **324a,b**, isolées avec un rendement de 97%, ont été directement mises en réaction avec du *N*-(éthoxycarbonyl)phthalimide et de la Et_3N dans le THF selon les conditions décrites par Hangauer.¹⁶⁶ Après 16 heures de réaction à reflux, les phthalimides **325a,b** ont été obtenus avec un rendement de 84% après chromatographie sur gel de silice et dans un ratio diastéréoisomérique de 80/20 en faveur du composé *syn*. A ce stade, les deux diastéréoisomères n'étaient pas séparables.

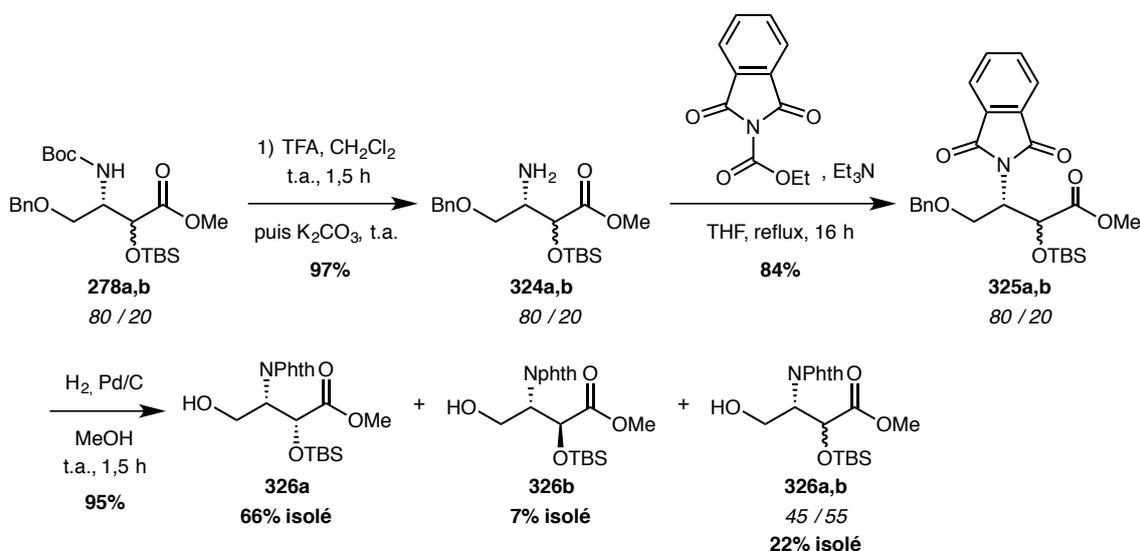


Schéma 100 : Introduction du groupement phthaloyle et débenzylation

L'hydrogénolyse des éthers benzyliques **325a,b** a ensuite conduit aux alcools primaires **326a,b** avec un rendement de 95%. Après chromatographie sur gel de silice, les alcools *syn* **326a** et *anti* **326b** ont

pu être isolés avec un rendement de 66% et 7%, respectivement. Obtenus sous forme cristalline, leurs structures ont pu être confirmées par analyse par diffraction des rayons X (Figure 12).

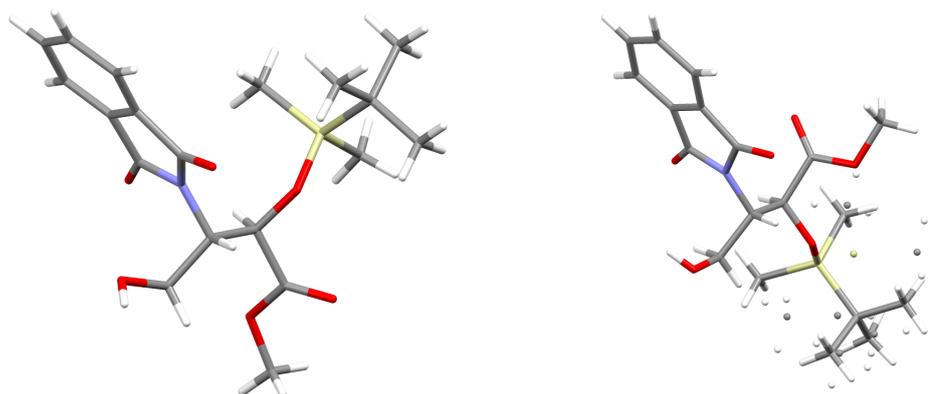


Figure 12 : Structure par diffraction des rayons X du diastéréoisomère *syn* **326a** (à gauche) et du diastéréoisomère *anti* **326b** (à droite) où le groupement TBS présente un désordre statique entre 2 positions (53/47)

II.2.2. Etude de la formation du motif oxétane

La formation du motif oxétane a ensuite été étudiée à partir d' α,γ -dihydroxy- β -phthalimidobutanoates de méthyle, γ -activés sous la forme d'un tosylate, d'un mésylate et d'un bromure.

II.2.2.1. Via l' α,γ -dihydroxy- β -phthalimidobutanoate de méthyle γ -tosylé

L'étude de la faisabilité de la synthèse de l'oxétine protégée **329a** de configuration (2*R*,3*S*), a été réalisée à partir du mélange *syn/anti* 80/20 d'alcools primaires **326a,b**. En présence de TsCl, de DMAP et de triéthylamine dans le CH₂Cl₂, les tosylates **327a,b** ont été obtenus avec un rendement de 83% (Schéma 101). Ces derniers ont été engagés en présence de TBAF à 0 °C afin de déprotéger l'alcool secondaire. Malheureusement, ces conditions de déprotection semblent agressives en « série phthalimide ». En effet, bien que la conversion des éthers silylés **327a,b** soit totale par CCM et par RMN ¹H, les alcools secondaires **328a,b** ont été obtenus avec des rendements faibles à moyens compris entre 17% et 43% après purification par chromatographie sur gel de silice. Le clivage des éthers TBS des composés **327a,b** a donc été réalisé en présence de TFA et d'eau (9/1) dans le dichlorométhane à température ambiante pendant 16 heures pour donner les alcools secondaires **328a,b** avec un bon rendement de 88%.

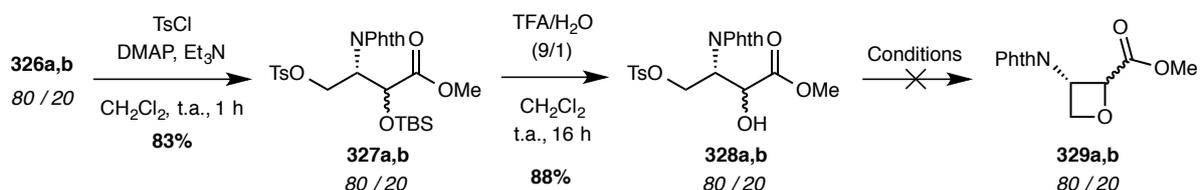


Schéma 101 : Vers l'oxétine N-Phth protégée **329a,b** par cyclisation par S_N2 via un tosylate

Entrée	Solvant	Base	Eq.	T (°C)	Temps	Observation
1	THF/benzène	<i>t</i> -BuOK (s)	1,2	-10	1 h	328a,b + mélange inextricable
2	THF/benzène	<i>t</i> -BuOK 1 M	1,5	-78 à -10	6 h	Aucune conversion
3	THF/benzène	<i>t</i> -BuOK 1 M	1,5 + 0,5	-30 à -20	3 h puis 30 min	Dégradation
4	THF/benzène	<i>t</i> -BuOK (s) (sublimé)	1,2	-15	1 h	Aucune conversion
5	THF/benzène	NaH	1,1	-15	1 h	328a,b + 1 sous-produit
6	THF	-	-	reflux	3 h	Aucune conversion
7	THF	Et ₃ N	5	reflux	3 h	Aucune conversion
8	Toluène	-	-	reflux	2h	Aucune conversion

Tableau 20 : Etude des conditions réactionnelles pour la synthèse de l'oxétane **329a,b** à partir du tosylate **328a,b**

Avec le mélange d'alcools secondaires **328a,b** dans nos mains, la formation des oxétanes **329a,b** a été étudiée. Dans les conditions d'Ōmura (1,2 éq. de *t*-BuOK solide, THF/benzène (85/15), -10 °C ; Tableau 20 ; entrée 1),¹⁶⁰ la conversion non totale des alcools secondaires **328a,b** au profit d'au moins quatre produits a été observée (apparition de quatre nouveaux signaux d'esters méthyliques par RMN ¹H). Cette addition de base forte en une seule portion, même à -10 °C, semble avoir été trop brutale. Afin de contrôler la trop forte réactivité de cette base, une solution de *t*-BuOK à 1 M dans un mélange THF/benzène (85/15) a donc été engagée (entrées 2 et 3). Après addition à -78 °C puis élévation de la température jusqu'à -10 °C en 6 heures, aucune conversion de l'alcool secondaire **328a,b** n'a été observée (entrée 2). Après addition de 1,5 équivalent de *t*-BuOK en solution à -30 °C, puis 3 heures de réaction à -20 °C, aucune conversion de l'alcool **328a,b** n'a été observée (entrée 3). L'ajout de 0,5 équivalent à -20 °C a mené à une dégradation totale du milieu réactionnel. La qualité du *t*-BuOK solide engagé (entrée 1) a donc été remise en cause. Après purification par sublimation, ce dernier a été directement engagé avec les composés **328a,b** à -15 °C conformément aux conditions décrites d'Ōmura (entrée 4). Malheureusement, sur une heure de réaction, aucune conversion n'a été observée. Dès lors, les alcools secondaires **328a,b** ont été traités par une base moins encombrée et non nucléophile, l'hydrure de sodium (entrée 5). Après une 1 heure de réaction à -15 °C, un échantillon du milieu réactionnel a été traité puis analysé par RMN ¹H. L'apparition d'un produit unique à hauteur de 15% par rapport à l'alcool **328a,b** a été observée. Bien que des signaux intéressants aient été observés (ester méthylique à 3,92 ppm et des signaux entre 4,4 ppm et 4,7 ppm), l'absence d'un signal au-dessus de 5 ppm caractéristique du C2-H suggèrait que le produit formé ne comportait pas le motif oxétane. Après une nuit de réaction à -15 °C, la dégradation totale du milieu réactionnel a été observée. Ces conditions semblaient donc moins destructrices. Cependant, la formation des oxétanes **329a,b** n'a pas été notée.

La cyclisation des tosylates **328a,b** en oxétanes **329a,b** a également été étudiée dans des conditions thermiques. Dans le THF à reflux (entrée 6), après ajout de cinq équivalents de Et₃N (entrée 7) et dans le toluène à reflux (entrée 8), aucune conversion des alcools **328a,b** n'a été observée.

Il apparaît donc que le groupement phthaloyle semble être un groupement protecteur de la fonction amine compatible avec la stratégie envisagée pour la synthèse de l'oxétine. Toutefois, le groupement tosylate des alcools secondaires **328a,b** ne semble pas être un assez bon nucléofuge pour cette cyclisation.

II.2.2.2. Via l' α,γ -dihydroxy- β -phthalimidobutanoate de méthyle γ -mésylé

La formation des oxétanes **329a,b** a ensuite été étudiée par activation de l'alcool primaire du composé **326a,b** sous la forme d'un mésylate (Schéma 102).

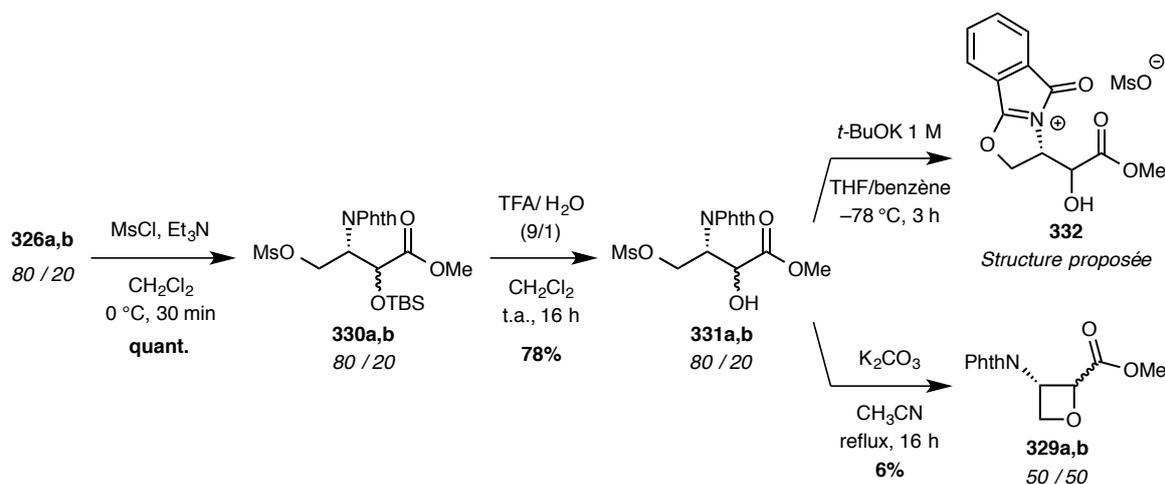


Schéma 102 : Vers l'oxétine N-Phth protégée **328a,b** via un mésylate

Traité par du chlorure de méthanesulfonyle (MsCl) et de Et_3N à 0°C , les alcools primaires **326a,b** ont conduit quantitativement aux mésylates **330a,b** après 30 min de réaction. La clivage des éthers TBS par l'utilisation d'un mélange TFA/eau a conduit aux alcools secondaires **331a,b** avec un rendement de 78% après chromatographie sur gel de silice (Schéma 102).

La cyclisation des alcools secondaires **331a,b** en oxétanes **329a,b** a donc été étudiée, dans un premier temps, en présence d'une solution de $t\text{-BuOK}$ à 1 M dans le THF. Après 3 heures de réaction à -78°C , le milieu réactionnel a été hydrolysé à basse température. Après extraction, seul le sous-produit précédemment observé (Tableau 20 ; entrée 5) a été isolé en très faible quantité ($< 1\text{ mg}$) de la phase organique. Cependant, l'évaporation de la phase aqueuse a permis d'obtenir un résidu correspondant à la masse attendue. Les analyses RMN ^1H et ^{13}C (1D et 2D) dans le $\text{DMSO-}d_6$ de ce résidu ont mis en avant plusieurs informations : l'enchaînement $\text{OCH}_2\text{-CH(N)-CH(OH)-CO}_2\text{Me}$ a été conservé, le groupement phthaloyle a perdu sa symétrie et la présence d'un signal à 166,6 ppm dans le spectre RMN ^{13}C a suggéré la présence d'un carbone d'iminium. La présence de cet iminium a également été établie par IR (signal à 1653 cm^{-1}). Enfin, par spectrométrie de masse (ESI négatif), la présence d'un ion mésylate a été confirmée par RMN ^1H et ^{13}C . Grâce à ces informations, la structure **332** a été proposée. Cette structure proviendrait de l'attaque nucléophile d'un des deux carbonyles du phthalimide sur le mésylate primaire. Une telle structure tricyclique a été rapportée par Rapoport en 1995 par réaction $\text{S}_{\text{N}}2$ intramoléculaire d'un phthalimide portant en β un groupement triflate.¹⁶⁷

Toutefois, la structure de ce mésylate d'iminium **332** n'a pas pu être confirmée par spectrométrie de masse (ESI positive et IC). De plus, l'échec de l'addition nucléophile du butanethiol sur cet iminium n'a pas confirmé sa réactivité intrinsèque.

En présence d'une base plus douce, la triéthylamine, le mélange *syn/anti* 80/20 d'alcools secondaires **331a,b** n'a pas réagi dans le THF à reflux. Cependant, par l'utilisation de carbonate de potassium dans l'acétonitrile à reflux, ces alcools secondaires **331a,b** ont été totalement convertis après 16 heures de réaction. Dans ces conditions, de nombreux produits ont été isolés en très faible quantité de la phase organique. Parmi eux, après chromatographie sur gel de silice, les oxétanes **329a,b** ont été isolés avec un rendement de 6%. Ces derniers ont été caractérisés sous la forme d'un mélange 50/50 d'oxétanes *cis* **329a** et *trans* **329b**. Des essais dans les mêmes conditions ne nous ont pas permis de reproduire cette réaction.

Dans un dernier temps, la cyclisation des alcools **331a,b** a été tentée dans des conditions thermiques. En effet, dans le spectre de masse du mélange d'alcools secondaires **331a,b** obtenu par ESI positif, un pic à $m/z = 262$ a été observé. Ce pic aurait pu correspondre au fragment [oxétane **329a,b** + H]⁺. La formation effective des oxétanes **329a,b** dans les conditions de chauffage de l'analyse ($T_{\text{analyse}} = 180$ °C) a donc été supposée. Ainsi, les alcools secondaires **331a,b** ont été placés dans le ballon **1** qui a été mis sous vide (10^{-2} mbar) puis connecté à un ballon de récupération **3** par un coude **2**. Le ballon de récupération **3** a été plongé dans un bain d'azote liquide (Figure 17).

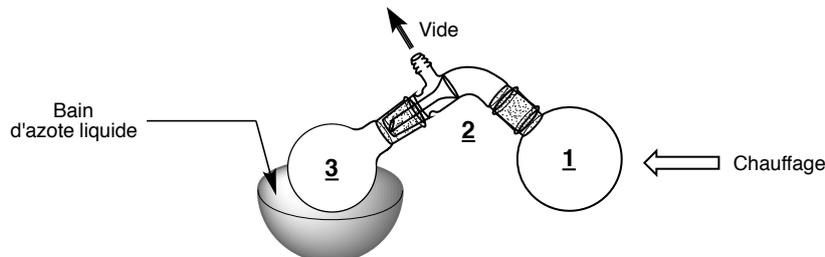


Figure 13: Montage initial pour l'étude de la cyclisation de l'alcool secondaire **331a,b** à haute température

Les alcools secondaires **331a,b** ont été chauffés à 200 °C pendant 10 minutes. Des paillettes blanches ont été observées dans le coude **2** et quelques gouttes d'un composé ont été récupérées dans le ballon **3** ; la majorité de la masse étant toujours présente dans le ballon **1**. Le contenu du ballon **1** a été analysé par RMN ¹H dans le chloroforme deutéré (CDCl₃). La présence d'un nouveau produit et une conversion de 70% des alcools secondaires **331a,b** ont été observées. Après chromatographie sur gel de silice, le nouveau produit a été isolé sous la forme d'un seul diastéréoisomère avec un rendement de 36% (en considérant avoir obtenu l'oxétane désiré). Ce dernier était très peu soluble dans le CDCl₃ mais très soluble dans le méthanol-*d*₄ (CD₃OD). L'analyse RMN ¹H de ce produit purifié dans le CD₃OD a mis en évidence l'absence de l'ester méthylique et d'un groupement MsOCH₂-. Les analyses par RMN ¹H et ¹³C du ballon **3** ont montré la présence de deux signaux de méthyles correspondant au mésylate de méthyle (MsOMe). Quant aux paillettes blanches isolées dans le coude **2**, elles représentaient une masse très négligeable. Des analyses supplémentaires du produit chromatographié (IR et spectrométrie de masse), l'obtention du MsOMe et la faible solubilité de ce

composé dans le CDCl_3 nous ont amené à penser que le produit formé était l'oxétine **333a** sous forme acide (Schéma 103). Différents essais réalisés avec le même montage à des températures comprises entre $160\text{ }^\circ\text{C}$ à $250\text{ }^\circ\text{C}$ ont permis de reproduire cette réaction, toutefois avec de moins bons rendements compris entre 20% et 30%.

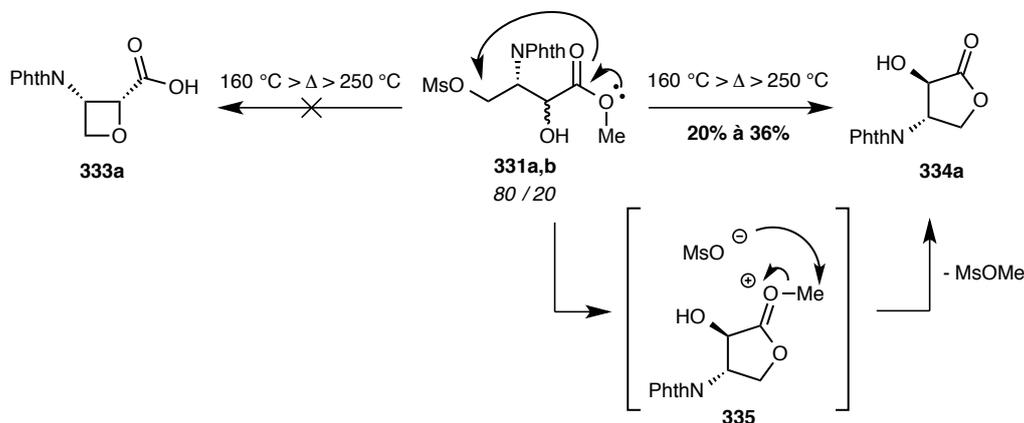


Schéma 103 : Mécanisme proposé pour formation de la γ -lactone **334a** à haute température

Afin d'attribuer tous les signaux caractéristiques de l'oxétine **333a**, notamment le OH de la fonction acide carboxylique, des analyses RMN ^1H et ^{13}C (1D et 2D) de ce composé ont été réalisées dans le $\text{DMSO-}d_6$. Hélas, la présence d'un doublet à 6,39 ppm dans le spectre RMN ^1H a remis en question la structure attribuée à ce nouveau produit. C'est ainsi qu'il a été déterminé que les alcools secondaires **331a,b** avaient conduit thermiquement à la γ -lactone **334a**, et non pas à l'oxétine **333a** de même masse molaire. Plus tard, sa structure et sa stéréochimie ont été confirmées par analyse par diffraction des rayons X (Figure 18).

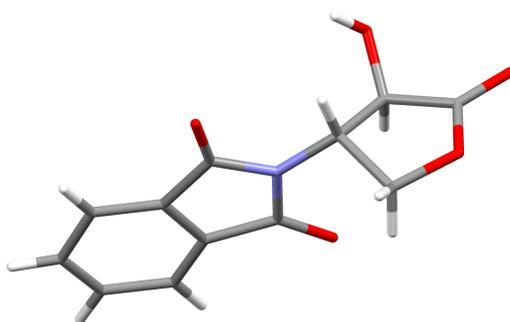


Figure 14 : Structure par diffraction des rayons X de la lactone **334a**

Dans la littérature, Kim a rapporté une telle réactivité d'un ester méthylique γ -activé.¹⁶⁸ Par analogie, la formation de la γ -lactone **334a** et du mésylate de méthyle pourrait être expliquée par l'attaque nucléophile du carbonyle de l'ester méthylique sur le carbone γ -activé de l'alcool **331a**. L'oxonium **335** serait ensuite déméthylé par l'ion mésylate libéré *in situ* (Schéma 103).

La synthèse de cette γ -lactone a alors été améliorée par chauffage thermique en solution. Ainsi, un échantillon de l'alcool secondaire **331a** diastéréosiomériquement pur, obtenu à partir de l'alcool primaire **326a**, a été solubilisé dans le xylène (Schéma 104). Après 48 heures à reflux, la γ -lactone **334a** a été isolée avec un rendement de 52% après chromatographie sur gel de silice.

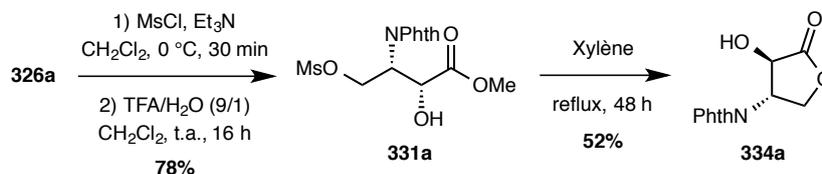


Schéma 104 : Synthèse de la γ -lactone **334a** dans le xylène à reflux

II.2.2.3. Via l' α,γ -dihydroxy- β -phthalimidobutanoate de méthyle γ -bromé

L'alcool primaire en position γ des composés **326a,b** a également été activé sous la forme d'un bromure par traitement des mésylates **330a,b** par du bromure de lithium (LiBr) dans la *N*-méthylpyrrolidinone (NMP). Les dérivés bromés **336a,b** ont été isolés avec un rendement de 60%. Le clivage de l'éther silylé de ces derniers a conduit aux alcools secondaires libres **337a,b** avec un rendement de 69%. Toutefois, en présence de *t*-BuOK ou de NaH, ces alcools secondaires n'ont pas permis d'accéder aux oxétanes **329a,b** (Schéma 105).

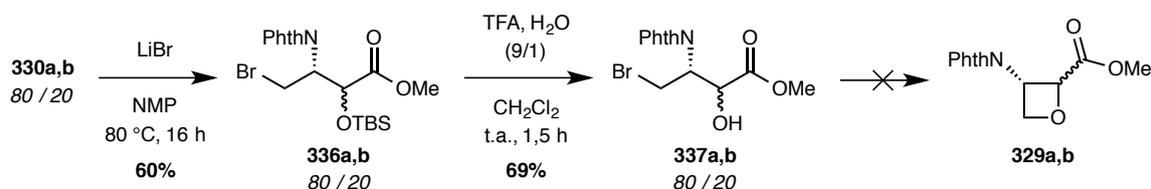


Schéma 105 : Synthèse des α,γ -dihydroxy- β -phthalimidobutanoates de méthyles γ -bromés et tentatives de cyclisation

II.3. Via un azoture

Lors de la synthèse de l'oxétine (+)-**302a** par Ōmura (Cf. Schéma 93),¹⁶⁰ la réaction intramoléculaire de type Williamson a été réalisée sur un 2-azido-1,3-diol mono-tosylé pour laquelle la fonction amine était masquée sous la forme d'un azoture. Ainsi, l'introduction d'un groupement N_3 en position β de nos α,γ -dihydroxy- β -aminobutanoates de méthyles a été entreprise (Schéma 106).

L'éther benzylique du mélange *syn/anti* 80/20 des composés **324a,b** a été quantitativement clivé par hydrogénation catalytique en présence de Pd/C et de quelques gouttes d'acide acétique pour conduire aux aminoalcools **338a,b**. La fonction azoture a ensuite été mise en place par transfert d'un groupement diazo sur la fonction amine des aminoalcools **338a,b** par l'utilisation du chlorhydrate d'azoture de 1-sulfonylimidazole **339**, synthétisé en deux étapes selon les conditions développées par Goddard-Borger.¹⁶⁹ Ainsi, en présence du chlorhydrate **339**, d'une quantité catalytique de sulfate de cuivre pentahydraté ($CuSO_4 \cdot 5H_2O$) et de Et_3N dans le méthanol, les aminoalcools **338a,b** ont

conduit aux azidoalcools intermédiaires qui ont été directement engagés avec du TsCl dans la pyridine pour donner les azotures **340a,b** dans un ratio *syn/anti* inchangé de 80/20 et avec un rendement de 69% sur deux étapes. Enfin, le clivage du groupement TBS par du TBAF a conduit aux 2-azido-1,3-diols mono-tosylés **341a,b** avec un rendement de 69%.

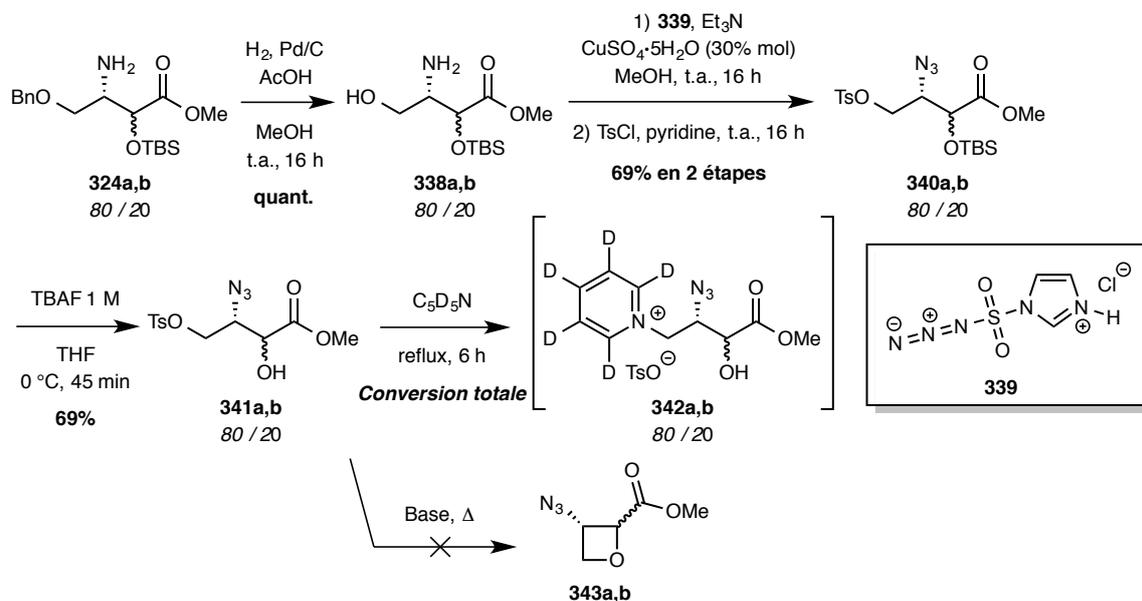


Schéma 106 : Vers la synthèse du motif oxétane via un α,γ-dihydroxy-β-azidobutanoate de méthyle

Les 2-azido-1,3-diols mono-tosylés **341a,b** ont été engagés en présence de *t*-BuOK. Dans le THF à -20 °C ou à température ambiante et en présence de 1,2 équivalent de base, aucune réaction n'a été observée. Dans les mêmes conditions, mais en utilisant du NaH, un mélange inextricable de composés a été observé. Traité par une base plus faible comme la triéthylamine ou le K_2CO_3 , aucune conversion des azidoalcools tosylés **341a,b** engagés n'a été observée après 6 heures dans l'acétonitrile à reflux. Des essais en présence de pyridine dans le toluène à reflux ont permis d'observer la conversion totale de l'azidoalcool de départ et l'obtention d'un nouveau composé par CCM. Cependant, ce dernier n'a pas pu être isolé de son milieu réactionnel pour être caractérisé. Ainsi, la réaction a été réalisée dans un tube RMN dans la pyridine deutérée ($\text{C}_5\text{D}_5\text{N}$). Le suivi par RMN ^1H de la réaction a permis de déterminer que les alcools secondaires **341a,b** étaient entièrement consommés après 6 heures de réaction à reflux. L'analyse complète (RMN, IR et SM) du milieu réactionnel a permis de mettre en évidence la formation du tosylate de pyridinium **342a,b** sous forme d'un mélange de deux diastéréoisomères dans un ratio 80/20. Toutefois, ce sel n'a pas pu être isolé du milieu réactionnel et aucune trace de signaux caractéristiques des oxétanes **343a,b** n'a été observé.

III. Conclusion

Dans ce chapitre, la synthèse de l'oxétine **(+)-302a** *via* une réaction intramoléculaire de type S_N2 entre l'alcool secondaire libre en position α et l'alcool primaire activé en position γ , a été étudiée à partir d' α,γ -dihydroxy- β -aminobutanoates de méthyles γ -activés *N*-diprotégés ou *N*-masqués.

Tout d'abord, l'introduction d'un deuxième groupement Boc de la fonction amine des produits MAC **278a,b**, issus de la réaction MAC entre le *N*-Boc-*O*-Bn-L-sérinal **198**, le H-MAC-TBS **9c** et le méthanol, n'a pas été efficace. En effet, un rendement faible de 24% en amines doublement protégées **320a,b** a été obtenu après optimisation. Des tentatives de double protection ont aussi été réalisées sur les alcools primaires **288a,b** et sur les tosylates **290a,b**, précurseurs des α,γ -dihydroxy- β -(di(*tert*-butyloxycarbonyl)amino)butanoates de méthyles γ -tosylés désirés. A partir des alcools primaires, les produits *N,O*-di-Boc protégés **321a,b** et les γ -lactones *N*-di-Boc protégées **322a,b** ont été isolés. A partir des tosylates, les oxazolidinones *N*-Boc protégées **323a,b** ont été obtenues par cyclisation spontanée des amines désirées doublement Boc-protégées.

Un groupement phthaloyle a ensuite été introduit pour protéger la fonction amine en position β . Après clivage du groupement Boc des produits MAC **278a,b** et par réaction en présence de *N*-(éthylloxycarbonyl)phthalimide, le mélange *syn/anti* 80/20 d' α,γ -dihydroxy- β -phthalimidobutanoates de méthyles **325a,b** a été obtenu avec un rendement de 81%. Après débenzylation, les alcools primaires *syn* **326a** et *anti* **326b** ont été séparés par chromatographie et leurs structures ont été confirmées par diffraction des rayons X. Les tentatives de cyclisation des alcools secondaires γ -tosylés **328a,b** en présence d'une base forte n'ont pas permis d'accéder au motif oxétane. A partir des alcools secondaires γ -mésylés **331a,b**, un mésylate d'iminium **332** a été isolé en présence de *t*-BuOK et l'utilisation de K₂CO₃ a permis d'accéder au mélange d'oxétanes **329a,b** avec un rendement malheureusement très faible de 6% et dans un ratio *cis/trans* de 50/50. La cyclisation thermique des alcools secondaires γ -mésylés **331a,b** a aussi été réalisée. Cependant, par attaque du carbonyle de l'ester méthylique sur le carbone activé en position γ , la γ -lactone **334a** a été isolée diastéréoisomériquement pure avec un rendement optimisé de 52% et sa structure a été confirmée par diffraction des rayons X.

Enfin, à l'instar de la synthèse de l'oxétine **(+)-302a** rapportée par Ōmura,¹⁶⁰ la fonction amine a été masquée sous la forme d'un azoture. Ainsi, en quatre étapes à partir des α -(*tert*-butyldiméthysilyloxy)- β -amino- γ -benzyloxybutanoates de méthyles **324a,b** dont un transfert de groupement diazo, les azidoalcools **341a,b** ont été synthétisés avec un rendement global de 48%. Malheureusement, les tentatives de cyclisation de ces 2-azido-1,3-diols mono-tosylés **341a,b**, n'ont pas conduit à la formation de l'oxétane désiré.

La formation du motif oxétane à partir d' α,γ -dihydroxy- β -aminobutanoates de méthyles *N*-protégés et γ -activés, obtenus *via* la réaction MAC entre le *N*-Boc-*O*-Bn-L-sérinal **198**, le H-MAC-TBS **9c** et le

méthanol, n'a pas été réalisée (Schéma 107). En effet, bien que les oxétines protégées **329a,b** aient été obtenues avec un très faible rendement de 6% et dans un ratio diastéréoisomérique 50/50, l'absence de réactivité de ces alcools secondaires en α d'un ester méthylique est frappante. De plus, malgré la présence de la fonction alcool en position α , la nucléophilie prédominante de la fonction ester (lors de la formation de la γ -lactone **334a**) et de la pyridine deutérée (lors de l'observation du tosylate de pyridinium **342a,b**) est remarquable. Ainsi, ces α,γ -dihydroxy- β -aminobutanoates de méthyle γ -activés où l'alcool secondaire est désactivé par la fonction ester en α ne sont pas des briques moléculaires adaptées à la synthèse totale de l'oxétine **(+)-302a**.

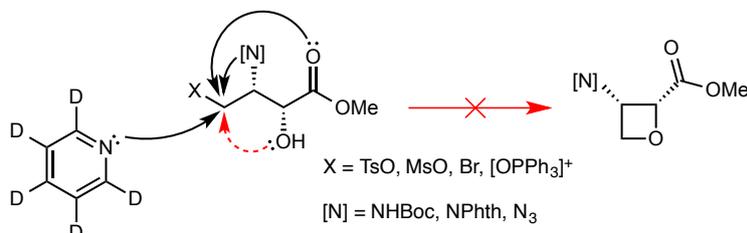


Schéma 107 : Récapitulatif de la réactivité des α,γ -dihydroxy- β -aminobutanoates de méthyles *N*-protégés et γ -activés lors des tentatives de synthèse de l'oxétine **(+)-302a**

IV. Discussion

En fin de nos études de formation du motif oxétane, deux nouvelles synthèses d'oxétines ont été publiées par Aitken¹⁷⁰ et par Vilaivan.¹⁷¹

A la fin de l'année 2016, Aitken a décrit la synthèse des quatre oxétines *via* une réaction de Paternò-Buchi entre le glyoxylate de *n*-butyle **317** et le *N*-formyl-*N*-vinylcarbamate de *tert*-butyle **344** (Schéma 108).¹⁷⁰ Ainsi, les oxétanes **(±)-345a** et **(±)-345b** ont été formés avec un rendement global de 45% et dans un ratio *cis/trans* de 48/52. Après chromatographie sur gel de silice, les oxétanes *cis* **(±)-345a** et *trans* **(±)-345b** ont pu être séparés. Les 4 oxétines ont ensuite été obtenues par résolution chirale à partir du mélange racémique de chacun de ces diastéréoisomères par couplage avec différentes oxazolidinones chirales. Les oxétines **(+)-302a** et **(-)-302a** et les *épi*-oxétines **(-)-302b** et **(+)-302b** ont été isolées avec des rendements compris entre 4,5% et 9,5% sur 5 étapes.

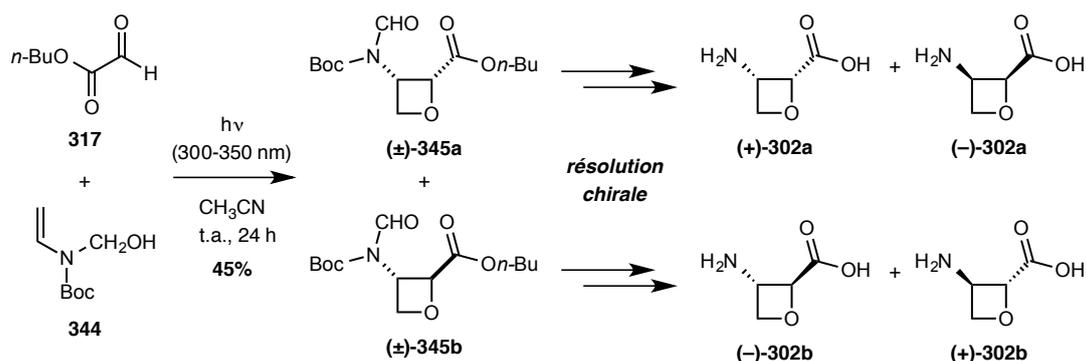


Schéma 108 : Synthèse des 4 stéréoisomères de l'oxétine par réaction de Paternò-Buchi et résolution chirale

Très récemment, en 2017, une synthèse énantiosélective d'un dérivé protégé de la (2*S*,3*S*)-épi-oxétine **(-)-302b** a été mise au point par Vilaivan (Schéma 109).¹⁷¹ A l'instar d'Ōmura, la stratégie de synthèse décrite par Vilaivan repose sur l'ouverture régio- et stéréosélective d'un époxyalcool suivie par la formation du motif oxétane par réaction de type Williamson d'un 2-azido-1,3-diol mono-activé. Par contre, l'époxyalcool a été énantiosélectivement synthétisé.

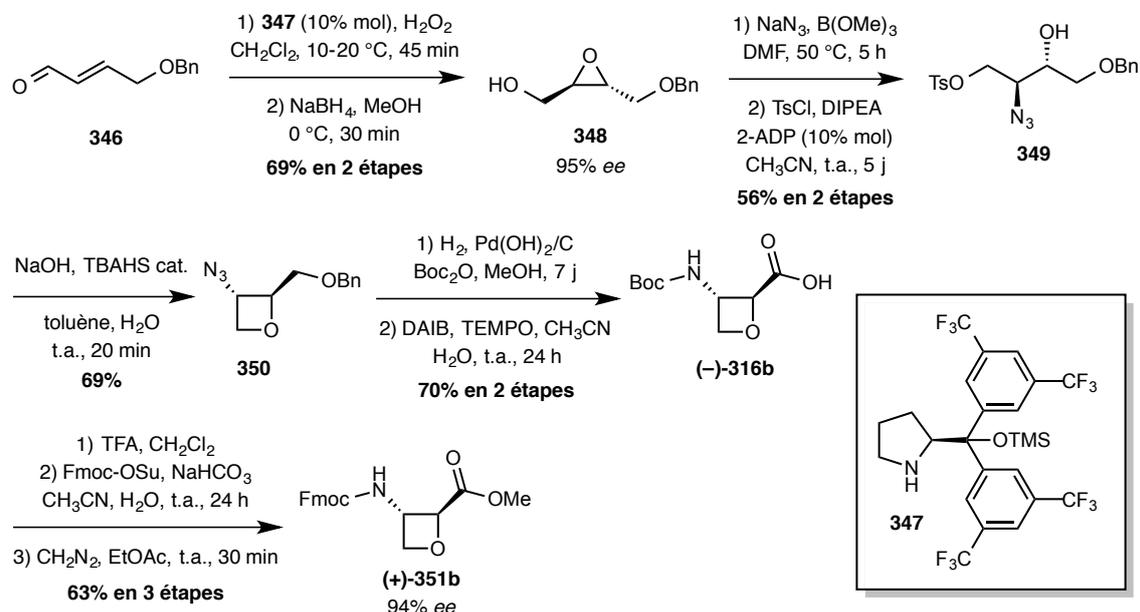


Schéma 109 : Synthèse énantiosélective des (2*S*,3*S*)-épi-oxétines **(-)-326b** et **(+)-351b**

A partir du (*E*)-4-(benzyloxy)but-2-éanal **346**, l'époxydation énantiosélective organocatalysée par le catalyseur de Jørgensen **347** suivie de la réduction de l'époxyaldéhyde intermédiaire a conduit à l'époxyde **348** avec un rendement de 69% sur deux étapes et avec un excès énantiomérique de 95%. Cet époxyalcool a été ensuite régio- et stéréosélectivement ouvert par du NaN₃ afin de conduire à l'azidodiol correspondant qui a été activé en présence de TsCl et d'une quantité catalytique de 2-aminoéthyl-diphénylborinate (2-ADP), pour fournir le tosylate **349** avec un rendement de 56% sur ces deux étapes. La formation du cycle oxétane catalysée par l'hydrogénosulfate de tétrabutylammonium (TBAHS), employé comme agent de transfert de phase, a été réalisée en présence de soude dans le toluène pour conduire à l'azido-oxétane **350** avec un rendement de 69% en 20 minutes. Après hydrogénation catalytique de ce composé en présence de Boc₂O, l'oxydation de l'alcool primaire intermédiaire en acide carboxylique a donné l'épi-oxétine *N*-Boc protégée **(-)-316b** de configuration (2*S*,3*S*). L'introduction d'un groupement Fmoc à la place du groupement Boc a été réalisée par traitement en milieu acide puis par protection de l'amine par du Fmoc-OSu. L'estérification de la fonction acide carboxylique par du diazométhane a ensuite conduit à l'épi-oxétine *N*-Fmoc protégée **(+)-351b** avec un rendement de 63% sur ces 3 dernières étapes. Après 10 étapes, l'épi-oxétine **(+)-351b** a été obtenue avec un rendement global de 12% et avec un excès énantiomérique de 94%.

Il est intéressant de noter que la préparation du (2*S*,3*S*)-3-azido-1-benzyl-4-tosylbutane-1,2,4-triol **349** ainsi que sa fermeture en oxétane **350** en présence de *t*-BuOK dans le THF ont été brevetées par Fukuda en 2014.¹⁷²

Sans considérer leurs configurations, le 3-azido-1-benzyl-4-tosylbutane-1,2,4-triol **349** (synthétisé par Vilaivan) et les α,γ -dihydroxy- β -azidobutanoates de méthyles γ -tosylés **341a,b** (que nous avons obtenus) ne diffèrent que par la fonction portée en position C1 (Figure 15). Pourtant, la réactivité de leur fonction alcool portée en position C2 est radicalement différente. En effet, l'alcool secondaire de l'azidoalcool **349** réalise facilement l'attaque nucléophile sur le tosylate porté en position C4 alors que, lorsque l'alcool secondaire est en α d'un ester méthylique, cette attaque nucléophile intramoléculaire n'a pas été observée.

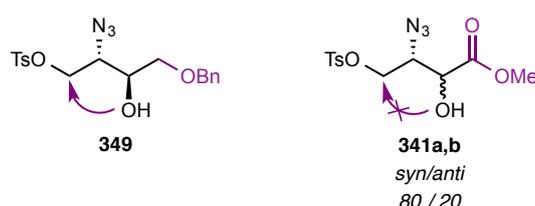


Figure 15 : Comparaison entre les composés **349** et **341a,b**

Les récents travaux de Vilaivan ont conforté nos conclusions en ce qui concerne le manque de réactivité de la fonction alcool en position α de nos différents α,γ -dihydroxy- β -azidobutanoates de méthyles γ -tosylés. Il aurait été possible d'utiliser le composé diastéréoisomériquement pur **297a** (Cf. Schéma 91) issu de la réduction de l'ester des produits MAC **278a,b** afin de synthétiser l'oxétine (+)-**302a**. Pour cela, il aurait fallu protéger l'alcool primaire **297a** de façon orthogonale, d'activer l'alcool en position γ et de cliver l'éther silylé en α afin d'obtenir le motif oxétane. Par contre, il aurait été ensuite nécessaire d'oxyder la fonction alcool en C1 en acide carboxylique. Ce qui aurait rendu caduque l'oxyhomologation de la L-sérine par la réaction multicomposés MAC.

Chapitre 4 :

Réaction MAC avec l'aldéhyde de Garner

Dans le chapitre 2, nous avons montré que la méthodologie MAC *one-pot* appliquée au *N*-Boc-*O*-Bn-L-sérinal conduit majoritairement au dérivé *syn* de l'acide α,γ -dihydroxy- β -aminobutyrique. Un modèle de Cram cyclique ponté entre l'oxygène de la fonction aldéhyde et le NH-Boc porté par le carbone β a été proposé afin de rationaliser cette diastéréosélectivité.

I. Synthèse de dérivés *anti* de l'acide α,γ -dihydroxy- β -aminobutyrique

I.1. Additions nucléophiles sur l'aldéhyde de Garner

L'aldéhyde de Garner **209** de configuration *S* est un dérivé *N*-diprotégé stable du L-sérinal.^{103,173} L'addition d'un nucléophile carboné sur cet aldéhyde permet d'accéder facilement à des structures incorporant le motif 2-amino-1,3-diol avec formation d'un nouveau centre stéréogène. Selon l'approche du nucléophile, par la face *Si* ou *Re* de l'aldéhyde, le produit d'addition sera de configuration relative *syn* ou *anti*.

Lors de l'addition de l'organolithien **352** sur l'aldéhyde **209**, Garner a rapporté en 1988 que les produits d'addition *syn* **353a** et *anti* **353b** ont été obtenus dans un ratio *syn/anti* de 11/89 avec un rendement cumulé de 74%.¹⁷⁴ La même année, Herold a étudié cette réaction en présence de l'hexaméthylphosphoramide (HMPT) ou de bromure de zinc (ZnBr_2). Lorsque le cation lithium est coordonné par le HMPT, cette addition nucléophile a conduit aux produits *syn* **353a** et *anti* **353b** dans un ratio 5/95.¹⁷⁵ Par contre, l'addition de l'organolithien **352** sur l'aldéhyde de Garner **209** en présence de ZnBr_2 , comme agent de chélation, a conduit aux alcools propargyliques *syn* **353a** et *anti* **353b** dans un ratio inversé de 95/5.

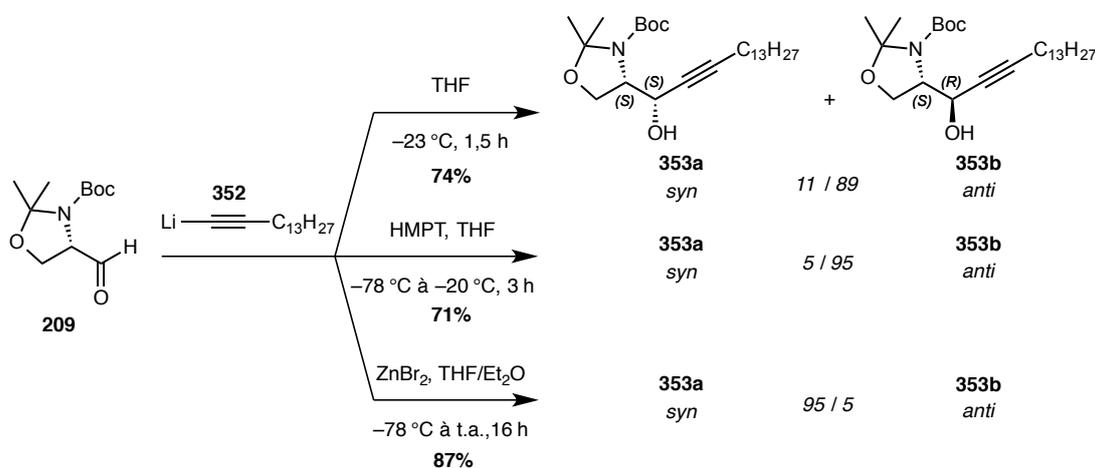


Schéma 110 : Addition nucléophile diastéréosélective d'un organolithien sur l'aldéhyde de Garner

Héroid et Garner ont rationalisé la diastéréosélectivité *anti* par une attaque du nucléophile par la face la moins encombrée de l'aldéhyde de Garner (face *Re*) selon un modèle de Felkin-Anh (Figure 16). La diastéréosélectivité *syn* a été expliquée par un modèle de Cram chélate dans lequel un métal

complexe le carbonyle de l'aldéhyde et celui du carbamate ; l'addition nucléophile se faisant ainsi par la face la moins encombrée (face *Si*).

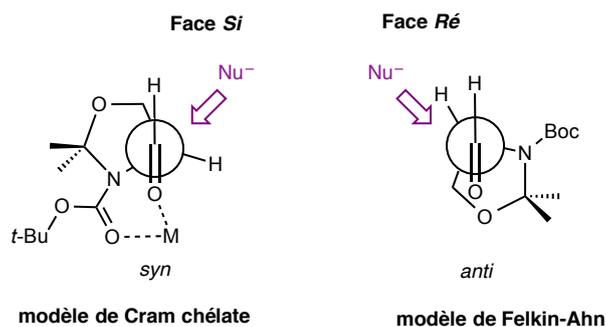


Figure 16 : Modèles rationalisant les diastéréosélectivités *syn* et *anti* lors d'additions nucléophiles sur l'aldéhyde de Garner

En 1990, Dondoni a décrit l'attaque du 2-(triméthylsilyl)thiazole, un équivalent d'anion d'acyle, sur l'aldéhyde de Garner **209** (Schéma 111).¹³⁷ Les produits d'addition *syn* **354a** et *anti* **354b** ont été obtenus avec un rendement cumulé de 85% et dans un ratio 8/92 en faveur du diastéréoisomère *anti*.

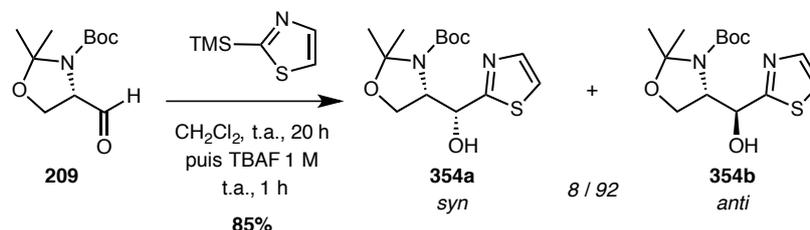


Schéma 111 : Addition *anti* du 2-(triméthylsilyl)thiazole sur l'aldéhyde de Garner

C'est ainsi que nous nous sommes intéressés à l'addition nucléophile d'un réactif MAC sur l'aldéhyde de Garner **209**.

I.2. Synthèse de l'aldéhyde de Garner : le partenaire électrophile

L'aldéhyde de Garner **209** est commercial mais un gramme de ce composé coûte 417,5 € (Sigma-Aldrich). Cet *N,O*-acétonide peut être facilement synthétisé en 4 étapes à partir de la L-sérine.¹⁷⁵⁻¹⁷⁷ Après protection de l'amine de la L-sérine par un groupement Boc puis formation du *N,O*-acétonide, la fonction aldéhyde peut être obtenue selon 3 méthodes. Initialement, la réduction de l'ester méthylique correspondant par du DIBAL-H a permis l'obtention de la fonction aldéhyde.¹⁷⁶ Cet aldéhyde a aussi été formé par réduction de l'amide de Weinreb correspondant en présence de LiAlH_4 .¹⁷⁷ Enfin, la dernière méthode a consisté en la réduction de la fonction acide de la L-sérine *N,O*-protégée en alcool par du LiAlH_4 puis à l'oxydation contrôlée de cet alcool en aldéhyde par une réaction de Swern.¹⁷⁸

Pour notre étude, l'aldéhyde de Garner **209** de configuration *S* a été synthétisé en trois étapes à partir de l'amide de Weinreb commercial **277** dérivé de la *N*-Boc-*O*-Bn-L-sérine (Schéma 112).

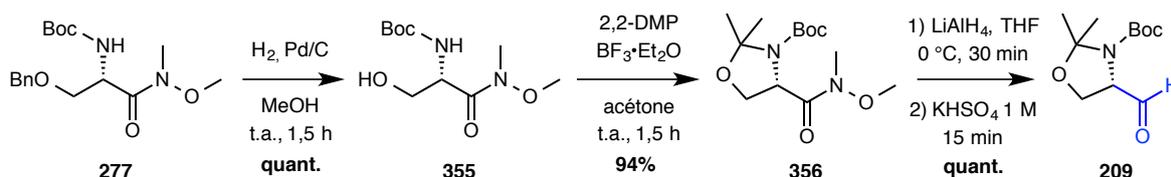


Schéma 112 : Synthèse de l'aldéhyde de Garner

L'amide de Weinreb **277** a été hydrogénolysé dans le méthanol en présence de 15% massique de Pd/C. Dans ces conditions, l'alcool primaire **355** a été obtenu quantitativement en 1,5 heures et de façon reproductible. Le traitement de l'alcool **355** par du 2,2-diméthoxypropane (2,2-DMP) et d'une quantité catalytique de $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$ a fourni la 2,2-diméthylloxazolidine **356** avec un rendement de 94% après chromatographie sur gel de silice. Par analyse RMN ^1H (CDCl_3 , 300 K), ce dernier se présente sous la forme de deux rotamères dans des proportions 50/50. La réduction de l'amide de Weinreb **356** par du LiAlH_4 en 30 minutes à 0 °C a conduit quantitativement à l'aldéhyde de Garner **209**. Tout comme son précurseur **356**, l'aldéhyde **209** se présente sous la forme de deux rotamères 55/45 selon l'analyse par RMN ^1H (CDCl_3 , 300 K). Bien que configurationnellement stable, cet aldéhyde a été fraîchement préparé avant chaque utilisation dans une réaction MAC. Un pouvoir rotatoire satisfaisant de $[\alpha]_D^{24} = -88,6$ (c 1,30 ; CHCl_3) a été mesuré pour l'aldéhyde de Garner **209** (Litt.¹⁷⁹ : $[\alpha]_D^{n.d.} = -91,7$ (c 1,34 ; CHCl_3)).

I.3. La réaction MAC *one-pot* avec l'aldéhyde de Garner

I.3.1. Optimisation de la réaction MAC avec le H-MAC-TBS

1.3.1.1. Optimisation des conditions réactionnelles avec le méthanol

Les conditions réactionnelles de la réaction MAC *one-pot* entre l'aldéhyde de Garner **209**, le H-MAC-TBS **9c** et le méthanol ont été optimisées sur une échelle d'environ 100 milligrammes (Schéma 113 ; Tableau 21).

Tout d'abord, les conditions réactionnelles décrites par Nemoto (Cf. Schéma 33 ; Tableau 8, entrée 6)⁴⁹ ont été évaluées (entrée 1). Avec 2,0 équivalents de réactif MAC **9c**, 1 équivalent de 4-PP et 3 équivalents de méthanol, l'aldéhyde de Garner **209** a conduit aux produits MAC **357a,b** avec un rendement de 79% après 16 heures de réaction à 0 °C dans l'éther diéthylique. Le ratio diastéréoisomérique a été déterminé par RMN ^1H . Cependant, comme c'était déjà le cas pour l'amide de Weinreb **356** et l'aldéhyde de Garner **209**, les analyses RMN ^1H et ^{13}C des produits MAC **357a,b** à 300 K dans le CDCl_3 ou dans le $\text{DMSO}-d_6$ ont montré la présence de deux rotamères pour chacun des deux diastéréoisomères. Ainsi, la détermination du ratio diastéréoisomérique a été réalisée à 350 K dans le $\text{DMSO}-d_6$ afin d'avoir des signaux affinés et donc une mesure des intégrations plus précise. Lors de cette réaction MAC (entrée 1), un ratio de 20/80 a été mesuré. Il est à noter que les diastéréoisomères **357a** et **357b** sont séparables par chromatographie sur gel de silice.

La détermination de la configuration relative du diastéréoisomère majoritaire sera présentée ultérieurement (Cf. Figure 17 et Schéma 117). Pour une meilleure compréhension des résultats obtenus, la configuration *anti* du diastéréoisomère majoritaire **357b** a été attribuée à ce stade.

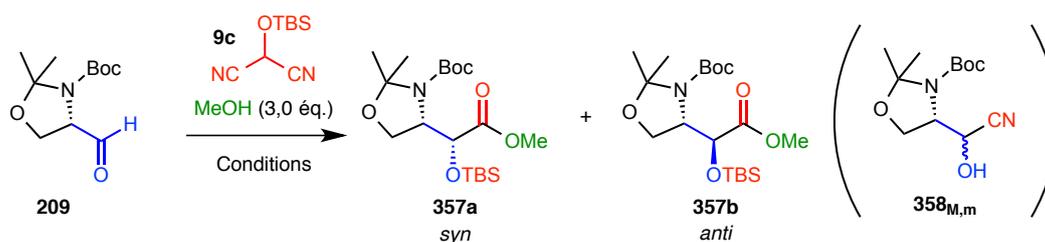


Schéma 113 : Méthodologie MAC avec l'aldéhyde de Garner **209** le H-MAC-TBS **9c** et le méthanol

Entrée	H-MAC-TBS 9c (éq.)	Base (éq.)	Solvant	T (°C)	Durée (h)	Ratio brut <i>syn/anti</i>	Rdt 357a,b (%)	Rdt 358_{M,m} (%)
1	2,0	4-PP (1)	Et ₂ O	0	16	20/80	79	N.O.
2	2,0	DMAP (1)	Et ₂ O	0	16	20/80	80	N.O.
3	2,0	Imidazole (1)	Et ₂ O	0	16	23/77	46	N.O.
4	2,0	Pyridine (1)	Et ₂ O	0	16	0	0	N.O.
5	2,0	DMAP (1)	CH ₃ CN	0	16	12/88	33	N.O.
6	2,0	DMAP (1)	Et ₂ O	t.a.	5	20/80	72	N.O.
7	2,0	DMAP (1)	Et ₂ O	-25	16	20/80	58	N.O.
8	1,2	4-PP (1)	Et ₂ O	0	16	20/80	77	N.O.
9	1,2	DMAP (1)	Et ₂ O	0	16	20/80	91	N.O.
10	1,2	DMAP (2)	Et ₂ O	0	16	20/80	71	N.O.

Tableau 21 : Optimisation des conditions réactionnelles

(N.O. = Non Observé)

L'influence de la base engagée a été étudiée (Tableau 21, entrées 2 à 4). Dans les mêmes conditions que celles décrites dans l'entrée 1, mais avec 1 équivalent de DMAP à la place du 4-PP, les produits MAC **357a,b** ont été obtenus avec un rendement de 80% et avec un ratio diastéréoisomérique de 20/80 (entrée 2). En présence d'imidazole comme base, le rendement en esters méthylique **357a,b** a diminué à 46% et un ratio *syn/anti* de 23/77 a été observé (entrée 3). Alors que lorsque la pyridine a été engagée dans cette réaction MAC, le seul composé identifié dans le spectre RMN ¹H du produit brut a été le réactif MAC **9c** (entrée 4) ; aucune trace de l'aldéhyde de Garner **209** n'a été observée.

La réaction MAC entre l'aldéhyde de Garner **209**, le H-MAC-TBS **9c** et le méthanol a ensuite été réalisée dans l'acétonitrile en présence de 1 équivalent de DMAP (entrée 5). Dans ces conditions, les produits MAC **357a,b** ont été obtenus avec un rendement faible de 33%. Cependant, un ratio diastéréoisomérique *syn/anti* de 12/88 a été mesuré par analyse RMN ¹H.

Par la suite, l'influence de la température a été étudiée (entrées 6 et 7). Dans les mêmes conditions que celles décrites dans l'entrée 2 mais à température ambiante, un rendement de 72% en produits MAC **357a,b** a été obtenu après 5 heures de réaction et un ratio *syn/anti* de 20/80 a été mesuré (entrée 6). Après 16 heures à -25 °C, l'aldéhyde de Garner **209** a été totalement converti. Les

produits MAC **357a,b** ont été obtenus avec un rendement plus faible de 58% et toujours dans un ratio diastéréoisomérique de 20/80 (entrée 7).

La quantité de H-MAC-TBS **9c** engagée lors de la réaction MAC sur l'aldéhyde de Garner **209** a ensuite été diminuée à 1,2 équivalent (entrées 8 à 10). En présence de 1 équivalent de 4-PP, les esters méthyliques **248a,b** ont été isolés avec un rendement de 77% après chromatographie sur gel de silice (entrée 8). Avec 1 équivalent de DMAP à la place de la 4-PP, la réaction MAC a conduit aux produits MAC **357a,b** avec un rendement optimal de 91% et avec un ratio *syn/anti* de 20/80 (entrée 9). Lorsque cette réaction a été menée en présence de deux équivalents de DMAP (conditions optimisées sur le *N*-Boc-*O*-Bn-*L*-sérinal ; Cf. Tableau 15, entrée 7), les produits MAC **357a,b** ont été obtenus avec un rendement plus faible de 71% (entrée 10).

Dans toutes ces expériences, les cyanhydrines **358_{M,m}** issues de l'attaque nucléophile de cyanures sur l'aldéhyde de Garner **209** n'ont pas été observées.

Ainsi, cette étude a permis d'optimiser les conditions réactionnelles de la réaction MAC *one-pot* menée avec l'aldéhyde de Garner **209**, le H-MAC-TBS **9c** et la DMAP dans l'éther diéthylique (entrée 9). La séparation des diastéréoisomères **357a** et **357b** par chromatographie sur gel de silice a été facilitée par l'utilisation de 1,2 équivalent de H-MAC-TBS **9c** car les rapports frontaux du réactif MAC **9c** et des produits MAC sont très proches. Après séparation, les produits MAC *syn* **357a** et *anti* **357b** ainsi qu'une fraction mélange (**357a/357b** = 20/80) ont été isolés avec un rendement respectif de 9%, 51% et 31% (Schéma 114).

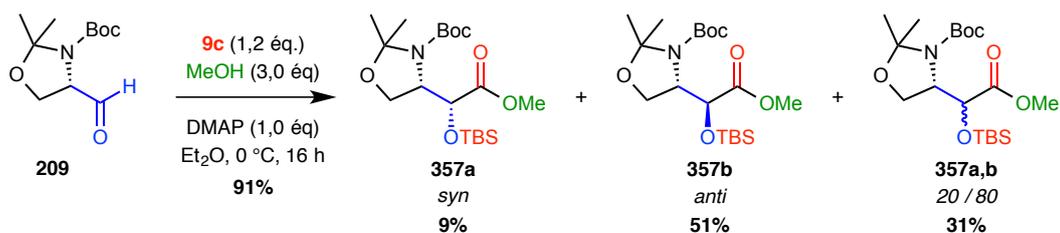


Schéma 114 : Synthèse optimisée et séparation des diastéréoisomères **357a** et **357b**

1.3.1.2. Réaction MAC avec l'alcool benzylique

La réaction MAC sur l'aldéhyde de Garner **209**, avec 1,2 équivalent H-MAC-TBS **9c** et 3 équivalents d'alcool benzylique a été réalisée dans l'éther diéthylique à 0 °C. (Schéma 115). Après 16 heures de réaction, les esters benzyliques **359a,b** ont été obtenus sous la forme d'un mélange avec un rendement de 62% et dans un ratio *syn/anti* de 20/80. Ces deux diastéréoisomères n'étaient pas séparables par chromatographie sur gel de silice.

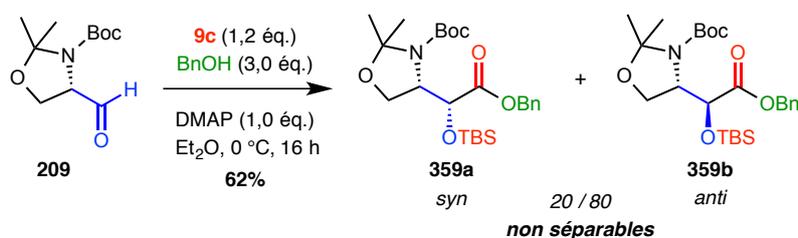
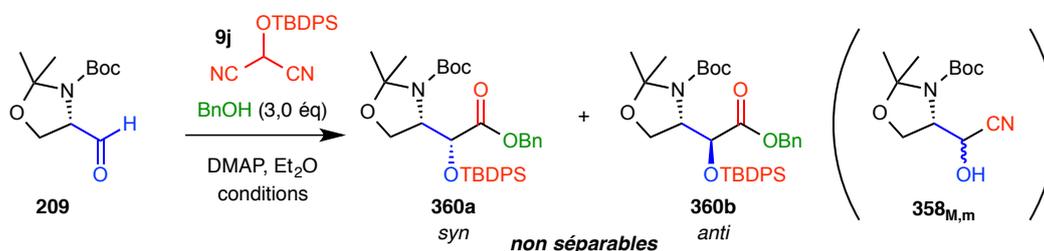


Schéma 115 : Réaction MAC en présence d'alcool benzylique

Ainsi, comme pour le *N*-Boc-*O*-Bn-*L*-sérinal **198** (Cf. Schéma 84), et bien que les conditions réactionnelles n'aient pas été optimisées avec l'alcool benzylique, l'utilisation de ce nucléophile à la place de méthanol semble diminuer perceptiblement le rendement de la réaction MAC mais pas sa diastéréosélectivité.

I.3.2. Réaction MAC avec le H-MAC-TBDPS

La réaction MAC entre l'aldéhyde de Garner **209**, le H-MAC-TBDPS **9j** et l'alcool benzylique a également été réalisée (Schéma 116 ; Tableau 22).

Schéma 116 : Réaction MAC sur l'aldéhyde de Garner **209** en présence de H-MAC-TBDPS **9j** et d'alcool benzylique

Entrée	H-MAC-TBDPS 9j (éq.)	DMAP (éq.)	T (°C)	Durée (h)	Ratio brut <i>syn/anti</i>	Rdt 360a,b (%)	Rdt 358_{M,m} (%) (M/m)
1	1.2	1.0	0	16	10/90	43	N.I.
2	1.2	1.0	t.a.	6	10/90	52	42 (57/43)
3	2.0	2.0	t.a.	16	10/90	81	11 (57/43)

Tableau 22 : Optimisation des conditions réactionnelles (N.I. = Non Isolé)

En présence de 1,2 équivalent de H-MAC-TBDPS **9j** et d'un équivalent de DMAP à 0 °C dans l'Et₂O, les esters benzyliques **360a,b** non séparables par chromatographie sur gel de silice ont été obtenus avec un rendement de 43% et dans un ratio 10/90 en faveur du diastéréoisomère *anti* (entrée 1). Dans ces conditions, les cyanhydrines **358_{M,m}** ont été observées mais non isolées. La réaction MAC a ensuite été réalisée à température ambiante (entrées 2 et 3). Après 6 heures de réaction en présence de 1,2 équivalent de H-MAC-TBDPS **9c**, les composés **360a,b** ont été isolés avec un meilleur rendement de 52% (entrée 2). Cependant, les cyanhydrines **358_{M,m}** ont été isolées avec un rendement de 42% et dans un ratio diastéréoisomérique de 57/43 (configuration relative non déterminée). L'augmentation de la quantité de H-MAC-TBDPS **9j** (2 éq.) et de DMAP (2 éq.) a permis d'obtenir un rendement optimal de 81% en produits MAC **360a,b** dans un ratio *syn/anti* de 10/90 (entrée 3).

Ainsi, cette étude montre que l'encombrement stérique du groupement protecteur du réactif MAC engagé semble avoir une légère influence sur la diastéréosélectivité de la réaction MAC.

I.4. Diastéréosélectivité de la réaction MAC

I.4.1. Détermination de la diastéréosélectivité

La diastéréosélectivité de la réaction MAC sur l'aldéhyde de Garner **209** et, par conséquent, la configuration absolue en position C2 du diastéréoisomère majoritairement obtenu ont été déterminées par analyse des spectres RMN ^1H des esters méthyliques **357a** et **357b**. Par la suite, la diastéréosélectivité a été confirmée par analyses par RMN ^1H et par diffraction des rayons X après clivage du *N,O*-acétonide du produit MAC majoritaire **357b**.

I.4.1.1. Sur le mélange des produits d'oxyhomologation

Comme il a été énoncé précédemment, la proportion des diastéréoisomères **357a** et **357b** a été mesurée par RMN ^1H à 350 K (soit 77 °C) dans le DMSO- d_6 à cause de la visibilité des rotamères à température ambiante (**357a**, 2 rotamères 50/50 ; **357b**, 2 rotamères 70/30). Bien que la température de coalescence des signaux soit proche de 330 K, la mesure du ratio des deux diastéréoisomères sur le mélange des produits MAC **357a,b** a été réalisée à 350 K afin d'avoir une meilleure définition des signaux des méthyles des fonctions esters méthyliques (Figure 17).

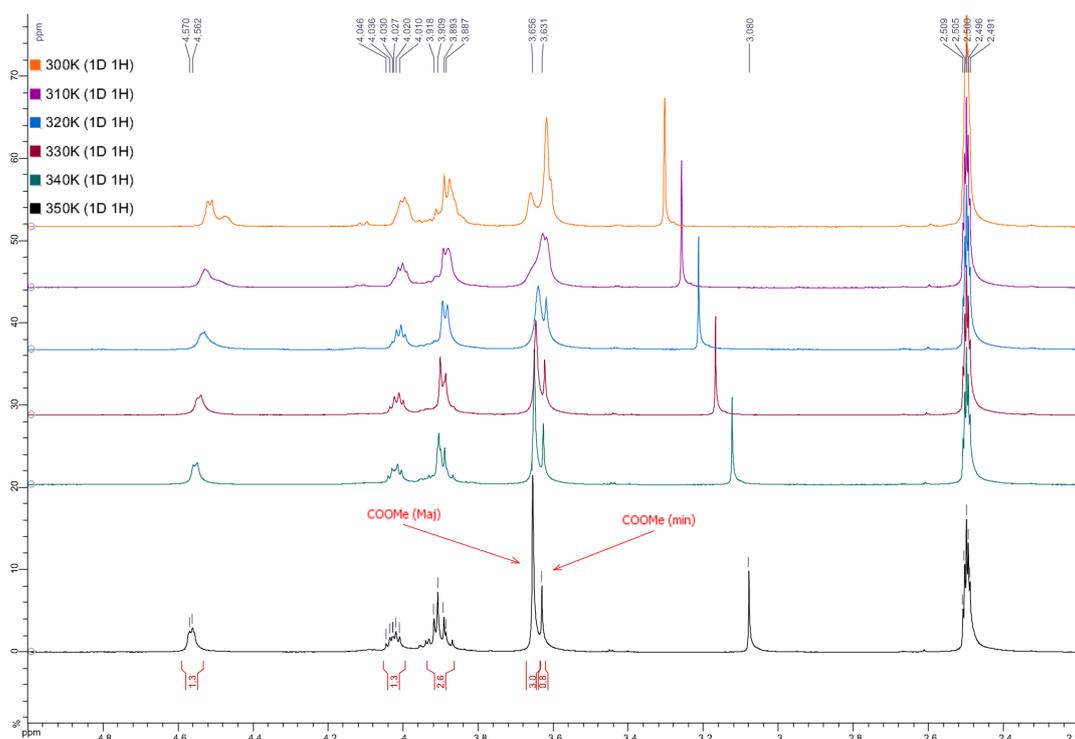


Figure 17 : Spectre RMN ^1H du mélange **357a,b** à différentes températures (DMSO- d_6 , 400 MHz, de 300 K à 350 K ; $\delta = 2,2$ ppm à 5,0 ppm)

Les esters méthyliques **357a** et **357b** sont connus dans la littérature. Ils ont déjà été synthétisés en mélange par Reißig par addition nucléophile du lithien du méthoxyallène sur l'aldéhyde de Garner **209** suivie d'une ozonolyse.¹⁴⁵ Cependant, l'auteur a fourni une description partielle des composés **357a** et **357b**. De plus, ils ont déterminé les configurations absolues des deux centres asymétriques par analogie spectroscopique RMN ¹H après dérivatisation en oxazolidinones d'un produit similaire issu de la même méthodologie. Ainsi, par comparaison des spectres RMN ¹H de nos échantillons **357a** et **357b** à ceux de Reißig, il a été pressenti que le diastéréoisomère *anti* **357b** était le produit majoritaire formé par la réaction MAC. En effet, l'auteur a décrit les spectres RMN ¹H des diastéréoisomères **357a** et **357b** à 333 K (soit 60 °C) dans le DMSO-*d*₆. A cette température, les signaux des esters méthyliques *syn* **357a** et *anti* **357b** ont respectivement un déplacement chimique de $\delta_{syn} = 3,62$ ppm et $\delta_{anti} = 3,64$ ppm. L'analyse RMN ¹H de notre mélange de produits MAC **357a,b** montrant un déplacement chimique $\delta_{min} = 3,63$ ppm et $\delta_{Maj} = 3,66$ ppm pour les signaux des esters méthyliques a permis d'attribuer la diastéréosélectivité de la réaction MAC en faveur du diastéréoisomère *anti* (Figure 11).

L'attribution *syn* et *anti* aux diastéréoisomères **357a** et **357b**, respectivement, repose à ce stade sur les déplacements chimiques des esters méthyliques du spectre RMN ¹H rapportés par Reißig. Afin de confirmer ces attributions, la transformation du diastéréoisomère majoritaire *anti* **357b** en composés précédemment synthétisés à partir du *N*-Boc-*O*-Bn-*L*-sérinal **198** a été envisagée.

1.4.1.2. Sur les produits de clivage du *N,O*-acétonide

Le groupement *N,O*-acétonide du composé majoritaire **357b**, isolé lors de la réaction MAC, a été clivé afin de conduire, d'une part, à un α -(*tert*-butyldiméthylsilyloxy)- β -(*tert*-butyloxycarbonylamino)- γ -hydroxybutanoate de méthyle et, d'autre part, à une γ -lactone (Schéma 117).

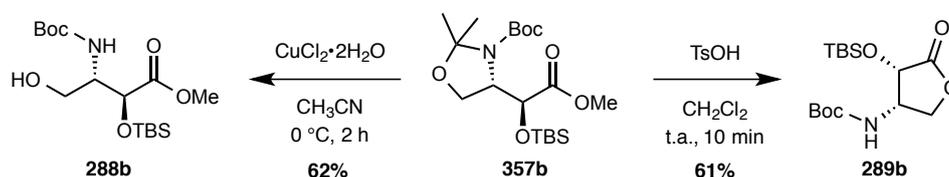


Schéma 117 : Dérivatisation du diastéréoisomère **357b** en produits connus

Un premier essai de déprotection du produit MAC **357b**, en présence d'une quantité catalytique de TsOH réalisé dans le méthanol à température ambiante, a conduit à un mélange complexe dont les produits majoritairement observés en RMN ¹H étaient la γ -lactone **289b** et le *tert*-butyldiméthylsilanol. Afin de conduire au produit cyclisé, ce clivage a été réalisé dans le dichlorométhane. Ainsi, la γ -lactone **289b** a été isolée avec un rendement de 61%. Précédemment (Cf. Schéma 88), nous avons décrit l'obtention d'un échantillon diastéréoisomériquement pur de la lactone *trans* **289a**. La comparaison du spectre RMN ¹H du composé **289b** ici obtenu avec le spectre RMN ¹H de la γ -lactone *trans* **289a** et avec celui du mélange des diastéréoisomères **289a,b** a montré

que la γ -lactone **289b** est identique au produit minoritaire obtenu dans l'étude de la réaction MAC sur le *N*-Boc-*O*-Bn-*L*-serinal **198**. La γ -lactone **289b** est donc de configuration relative *cis*, confirmant ainsi la diastéréosélectivité *anti* de la réaction MAC conduite avec l'aldéhyde de Garner **209**.

Lors de la transformation du composé **357b** en **289b**, une perte de masse en produit brut et la présence non négligeable du *tert*-butyldiméthylsilanol ont été observées, le clivage de l'éther TBS ayant lieu en présence de TsOH. Deux autres essais ont été réalisés en présence d'une quantité catalytique d'acide D-(+)-camphorsulfonique ou de TFA. Dans ces deux conditions, un mélange complexe de produits non identifiés a été observé.

Afin de synthétiser l' α -(*tert*-butyldiméthylsilyloxy)- β -(*tert*-butyloxy-carbonylamino)- γ -hydroxybutanoate de méthyle **288b** et d'éviter la lactonisation spontanée de ce dernier, des conditions plus douces de clivage du *N,O*-acétonide du produit MAC **357b** ont été appliquées.¹⁸⁰⁻¹⁸² En présence de chlorure de cuivre(II) dihydraté (CuCl₂·2H₂O) dans l'acétonitrile à 0 °C, l'alcool primaire *anti* **288b** a été isolé avec un rendement de 62% après 2 heures de réaction. Le spectre RMN ¹H du produit brut a montré l'absence de la γ -lactone **289b** et la présence moindre de *tert*-butyldiméthylsilanol. La comparaison du spectre RMN ¹H du composé **288b** (Schéma 117) avec celui du mélange **288a,b** majoritairement *syn*, obtenu à partir du *N*-Boc-*O*-Bn-*L*-sérinal **198**, a démontré que l'alcool primaire **288b** obtenu est bien de configuration relative *anti*.

Un cristal du composé **288b** a été analysé par diffraction des rayons X (Figure 18). Cette analyse a confirmé la configuration relative *anti* et de ce fait la diastéréosélectivité de la réaction MAC entre l'aldéhyde de Garner **209**, le H-MAC-TBS **9c** et le méthanol. Etant donné que l'aldéhyde de Garner **209** engagé est de configuration absolue *S*, le diastéréoisomère *anti* **288b** est de configuration absolue (*2S,3S*).

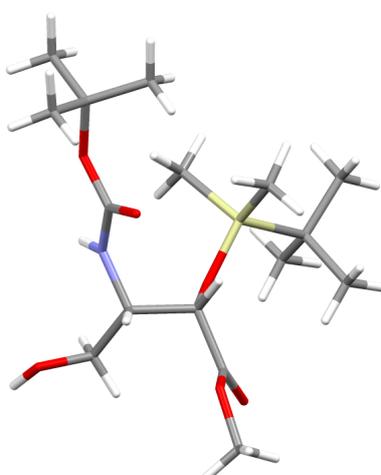


Figure 18 : Structure de l'alcool primaire **288b** par diffraction des rayons X

I.4.2. Proposition d'un état de transition

D'après nos observations dans la section précédente, la réaction MAC entre l'aldéhyde de Garner **209**, un H-MAC-[Si] et un alcool, conduit majoritairement au produit MAC *anti* de configuration absolue (2*S*,3*S*). De plus, l'encombrement stérique du groupement silylé du H-MAC-[Si] accroît la diastéréosélectivité de la réaction (Cf. Schéma 116).

Comme nous l'avons indiqué précédemment lors de l'étude de la diastéréosélectivité sur le *N*-Boc-*O*-Bn-L-sérinal linéaire **198** (Cf. Schéma 87), la configuration absolue du nouveau centre stéréogène formé lors de la réaction MAC sur l'aldéhyde de Garner **209** dépend également de la sélectivité de l'approche de l'anion du réactif MAC par la face *Si* ou *Re* du carbonyle (Schéma 118).

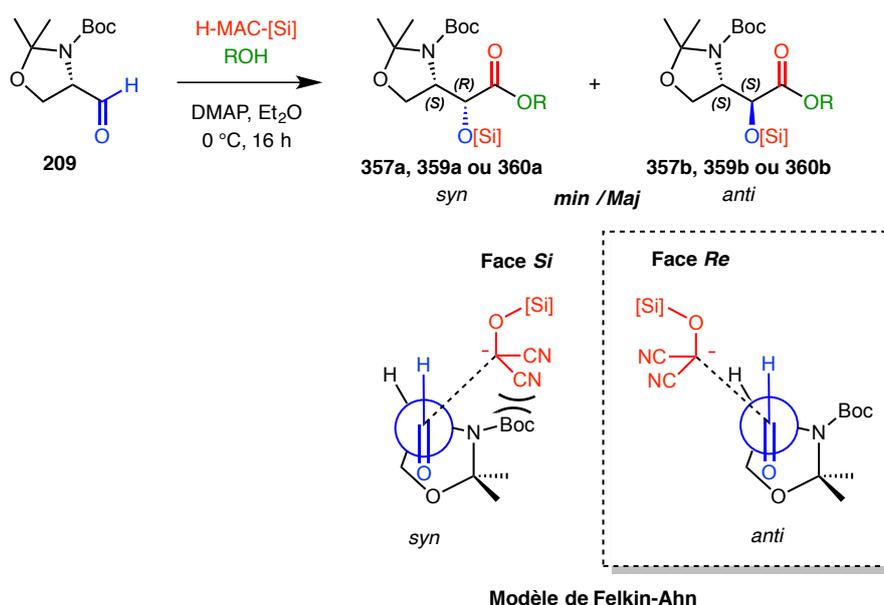
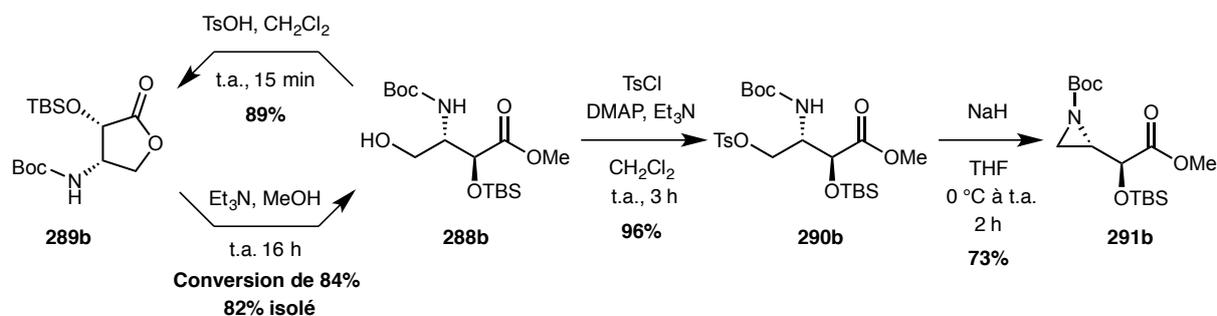


Schéma 118 : Proposition d'un état de transition pour la synthèse des produits MAC à partir de l'aldéhyde de Garner

Ainsi, en l'absence d'une chélation (Cf. Figure 16), le modèle de Felkin-Ahn permet de rationaliser ces résultats. En effet, une approche de l'anion du réactif MAC par la face *Re* la moins encombrée du carbonyle conduit préférentiellement au produit MAC de configuration *anti*.

I.5. Cyclisation d'un α,γ -dihydroxy- β -aminobutanoate de méthyle *anti*

Par analogie avec les réactions de cyclisation réalisées précédemment avec le mélange **288a,b** majoritairement *syn* (Cf. Schéma 92), les synthèses de la γ -lactone **233b** et de l'aziridine **235b** diastéréoisomériquement pures ont été entreprises à partir de l'alcool primaire **288b** de configuration relative *anti* (Schéma 119).

Schéma 119 : Synthèse de la γ -lactone **289b** et de l'aziridine **291b** diastéréoisomériquement pures

Dans un premier temps, le γ -hydroxybutanoate de méthyle **288b** a été lactonisé en milieu acide dans le dichlorométhane pour conduire à la γ -lactone **289b** *cis* avec un rendement de 89%. Il est intéressant de noter que cette γ -lactone a pu être ouverte en présence de Et₃N dans le méthanol pour conduire au γ -hydroxybutanoate de méthyle **288b** avec une conversion de 84% et avec un rendement isolé de 82%.

Dans un second temps, l'activation de l'alcool primaire **288b** en présence de TsCl a mené au tosylate **290b** avec un très bon rendement de 96%. Ce dernier a alors été traité par du NaH dans le THF pour donner l'aziridine **291b** avec un rendement satisfaisant de 73%.

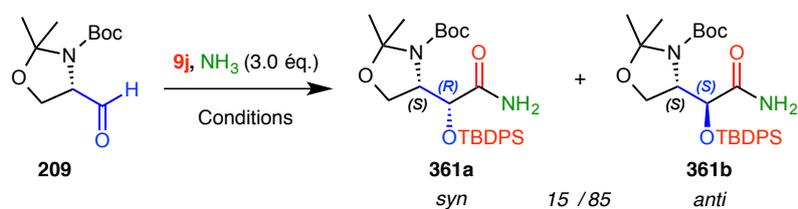
L'obtention ici de la γ -lactone **289b** et de l'aziridine **291b** *via* une réaction MAC avec l'aldéhyde de Garner **209** est parfaitement complémentaire à l'obtention de la lactone **289a** et de l'aziridine **291a** à partir du *N*-Boc-*O*-Bn-L-sérinal **198**.

1.6. Synthèse d' α,γ -dihydroxy- β -aminobutanamides *anti*

Afin de développer la réaction MAC avec l'aldéhyde de Garner **209** pour obtenir des dérivés *anti*, nous avons ciblé la synthèse de butanamides hautement fonctionnalisés. Ainsi, en présence de l'aldéhyde de Garner **209** et d'un H-MAC-[Si], différentes amines ont été engagés comme partenaires nucléophiles.

1.6.1. En présence de l'ammoniac

La synthèse des α,γ -dihydroxy- β -aminobutanamides *N,O*-protégés **361a** et **361b** par la réaction MAC sur l'aldéhyde de Garner **209** a été uniquement étudiée en présence du réactif H-MAC-TBDPS **9j** et de deux sources différentes de NH₃ (Schéma 120 ; Tableau 23).



Entrée	[NH ₃] (Solvant)	H-MAC-TBDPS 9j (éq.)	DMAP (éq.)	Solvant	T (°C)	Durée	Ratio brut <i>syn/anti</i>	Rdt 361a,b (%)
1	15 M (H ₂ O)	1.2	1.0	CH ₃ CN	0	16 h	15/85	35
2	15 M (H ₂ O)	1.2	1.0	Et ₂ O	0	16 h	15/85	49
3	15 M (H ₂ O)	2.0	2.0	Et ₂ O	0	1.5 h	15/85	56
4	0.5 M (THF)	2.0	2.0	Et ₂ O	0	1 h	15/85	67
5	0.5 M (THF)	1.2	2.0	Et ₂ O	0	10 min	15/85	75

Tableau 23 : Optimisation des conditions réactionnelles

Dans un premier temps, la synthèse des amides **361a,b** a été réalisée en utilisant une solution d'ammoniacale à 29% (NH₄OH à 15 M) dans l'acétonitrile à 0 °C (entrée 1) en reprenant les conditions décrites par Nemoto lors de son étude de réactions MAC en présence d'amines (Cf. Schéma 30).⁴⁷ Après 16 heures de réaction, les produits MAC **361a,b** ont été obtenus avec un rendement faible de 35% après chromatographie sur gel de silice. Une proportion de 15/85 des diastéréoisomères *syn* **361a** et *anti* **361b** a été déterminée sur le produit brut en RMN ¹H à 350 K dans le DMSO-*d*₆ par intégration des signaux d'un des deux protons en position C4. Par ailleurs, il faut noter que les diastéréoisomères **361a** et **361b** sont séparables par chromatographie sur gel de silice. Lorsque l'éther diéthylique a été utilisé comme solvant, les amides **361a,b** ont été isolés avec un meilleur rendement de 49% (entrée 2). L'utilisation d'un plus grand excès de réactif MAC **9j** (2,0 éq.) et de DMAP (2,0 éq.) a permis d'atteindre un rendement de 56% en produits MAC **361a,b** tout en conservant une diastéréosélectivité de 15/85 (entrée 3). De plus, le suivi de la réaction par analyse CCM a permis de déterminer que la conversion de l'aldéhyde de Garner **209** en amides **361a,b** était complète en 1,5 heure. Dans ces trois réactions, ni les cyanhydrines **358_{M,m}**, ni les acides carboxyliques issus de l'attaque nucléophile d'une molécule d'eau sur le cyanure d'acyle intermédiaire, n'ont été détectés par RMN ¹H ni par CCM. Toutefois, l'utilisation d'une source anhydre de NH₃ a été envisagée. L'aldéhyde de Garner **209** a été mis en réaction dans l'éther diéthylique avec 2,0 équivalents de H-MAC-TBDPS **9j** et avec une solution commerciale d'ammoniac à 0,5 M dans le THF. Après une heure de réaction à 0 °C, les butanamides **361a,b** ont été isolés par chromatographie sur gel de silice avec un rendement de 67% et l'excès de H-MAC-TBDPS **9j** a été récupéré après chromatographie (entrée 4). En diminuant la quantité de réactif MAC **9j** à 1,2 équivalent, les amides **361a,b** ont été isolés avec un rendement optimal de 75% en seulement 10 minutes de réaction (entrée 5).

Lors de cette étude, les amides **361a,b** ont été obtenus dans un ratio *syn/anti* constant de 15/85. Après séparation des diastéréoisomères du produit MAC brut issu de l'entrée 5 par chromatographie sur gel de silice, le diastéréoisomère majoritaire **361b** a été isolé sous la forme d'un solide blanc avec

un rendement satisfaisant de 54%. Un échantillon du diastéréoisomère minoritaire **361a** a également été obtenu avec un rendement de 8%. Un cristal du diastéréoisomère **361b** a été analysé par diffraction des rayons X et cette étude a confirmé la configuration relative *anti* et la configuration absolue (2*S*,3*S*) de cet échantillon (Figure 19).

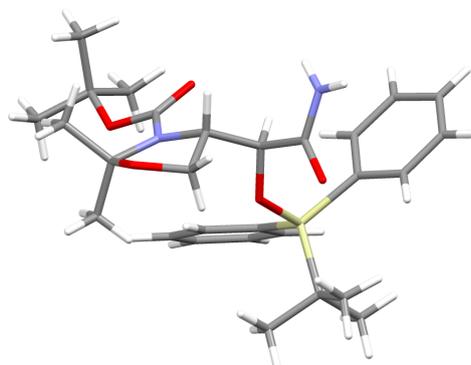


Figure 19 : Analyse du produit MAC **361b** par diffraction des rayons X

Il est intéressant de noter que pour la première fois dans la méthodologie MAC, la structure d'un produit directement issu de cette réaction a pu être déterminée par diffraction des rayons X ; confirmant irréfutablement la diastéréosélectivité de cette réaction MAC.

1.6.2. En présence d'un 6-amino-6-désoxy- α -D-galactopyranose

La synthèse d' α -hydroxycarboxamides par la réaction MAC sur le tolualdéhyde **92a** avec le H-MAC-TBS **9c** et une amine primaire ou secondaire a déjà été rapportée dans la littérature (Cf. Schéma 30).⁴⁷ Pour évaluer l'efficacité de la réaction MAC avec une amine de structure plus complexe, la synthèse d'un α,γ -dihydroxy- β -aminobutanamide hautement fonctionnalisé a été entreprise. Un analogue en série D du composé **188**, issu de la synthèse du mime du tétrasaccharide sialyl Lewis^X (Cf. Schéma 50),⁹² a été ciblé par une réaction MAC sur l'aldéhyde de Garner **209** avec le H-MAC-TBS **9c** et le 6-amino-6-désoxy- α -D-galactopyranose **365** comme amine nucléophile.

1.6.2.1. Synthèse du 6-amino-6-désoxy- α -D-galactopyranose

Le 6-amino-6-désoxy-1,2:3,4-di-*O*-isopropylidène- α -D-galactopyranose **365** a été préparé en quatre étapes à partir du D-galactose suivant des conditions réactionnelles décrites dans la littérature (Schéma 121).¹⁸³⁻¹⁸⁵

La protection sélective des positions 1,2- et 3,4- du D-galactose a été effectuée dans l'acétone en présence d'acide sulfurique selon les conditions rapportées par Kasko¹⁸³ afin de conduire au 1,2:3,4-di-*O*-isopropylidène- α -D-galactopyranose **362**. Cet alcool primaire a ensuite été transformé en tosylate **363** avec un rendement de 82%. Par substitution nucléophile en présence d'azoture de

sodium dans le DMF, l'azoture **364** a été quantitativement obtenu. Enfin, par une réduction de Staudinger, ce dernier a conduit au 6-amino-6-désoxy-1,2:3,4-di-*O*-isopropylidène- α -D-galactopyranose **365** avec un rendement de 87%.

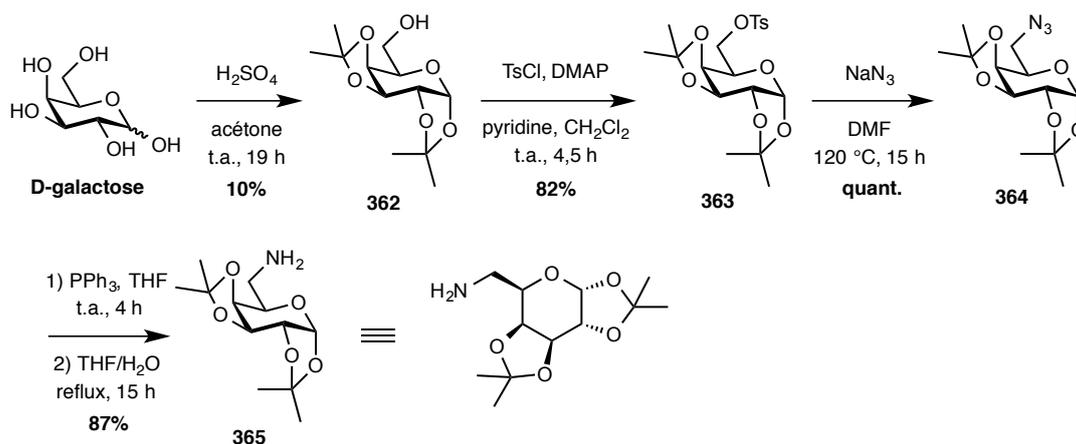


Schéma 121 : Synthèse du 6-amino-6-désoxy-1,2:3,4-di-*O*-isopropylidène- α -D-galactopyranose **365**

1.6.2.1. Réaction MAC avec le 6-amino-6-désoxy-1,2:3,4-di-*O*-isopropylidène- α -D-galactopyranose

La synthèse des N^1 -(1,2:3,4-di-*O*-isopropylidène-6-désoxy- α -D-galactopyranos-6-yl)butanamides **366a,b** a été réalisée en une seule étape par réaction MAC entre l'aldéhyde de Garner **209** et le 6-amino-6-désoxy- α -D-galactopyranose **365** (Schéma 122).

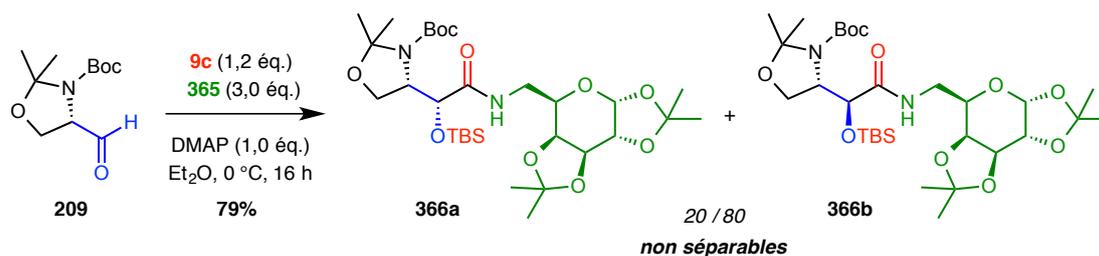


Schéma 122 : Réaction MAC entre l'aldéhyde de Garner et un galactopyranoside

L'aldéhyde de Garner **209** a été engagé en présence de 1,2 équivalent de H-MAC-TBS **9c**, de 3 équivalents d'aminosucrose **365** et de 1 équivalent de DMAP. Après 16 heures de réaction à 0°C, les butanamides **366a,b** ont été isolés avec un bon rendement de 79% après chromatographie sur gel de silice dans un ratio de 20/80 en faveur du diastéréoisomère *anti* **366b**. L'analyse structurale par RMN ^1H de ce mélange est rendue complexe par la présence de rotamères pour chacun des deux diastéréoisomères, pour laquelle une élévation de la température de 300 K à 350 K dans le DMSO- d_6 permet difficilement d'observer la coalescence de tous les signaux d'un même composé.

Il s'agit ici du premier exemple d'une réaction domino multicomposés MAC utilisant un dérivé de sucre comme nucléophile. Par cette réaction, aux conditions douces, l'assemblage de fragments

chiraux hautement fonctionnalisés a donc été efficacement réalisé en une seule étape sans l'utilisation d'un agent de couplage.

I.6.3. En présence de la *N,O*-diméthylhydroxylamine

Les amides de Weinreb sont des intermédiaires dans un grand nombre de synthèses multi-étapes. Ils permettent notamment d'accéder à des cétones ou à des aldéhydes par mono-addition d'un composé organométallique ou d'un hydrure.¹⁸⁶ De plus, aucune synthèse de β -amino- α -hydroxycarboxamide de Weinreb par la réaction MAC n'a été réalisée.

Afin d'évaluer l'efficacité de la réaction MAC, la synthèse des α,γ -dihydroxy- β -aminobutanamides de Weinreb **367a,b** a été étudiée par traitement de l'aldéhyde de Garner **209** avec le H-MAC-TBS **9c** et la *N,O*-diméthylhydroxylamine (Schéma 123 ; Tableau 24).

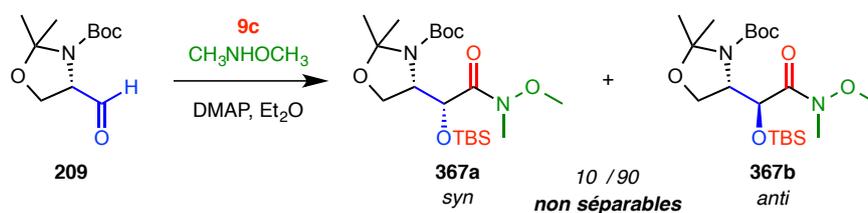


Schéma 123 : Réaction MAC entre l'aldéhyde de Garner **209** et la *N,O*-diméthylhydroxylamine

Entrée	H-MAC-TBS 9c (éq.)	CH ₃ NHOCH ₃ (éq.)	DMAP (éq.)	T (°C)	Durée (h)	Rdt 367a,b (%)	Ratio brut <i>syn/anti</i>
1	1,2	3,0	1,0	t.a.	22	31	10/90
2	2,0	4,0	2,0	0 puis t.a.	22 puis 18	64	10/90
3	1,2	3,0	1,0	0	72	90	10/90

Tableau 24 : Optimisation des conditions réactionnelles

Dans les conditions décrites par Nemoto pour la synthèse d' α -tolyl- α -hydroxycarboxamides de Weinreb **104** (Cf. Schéma 32),⁴⁸ soit en présence de 1,2 équivalent de réactif H-MAC-TBS **9c**, de 3 équivalents de MeONHMe et de 1,0 équivalent de DMAP à température ambiante, les amides de Weinreb **367a,b** ont été obtenus avec un rendement faible de 31% sous la forme d'un mélange non séparable de deux diastéréoisomères dans un ratio *syn/anti* de 10/90 (entrée 1). Par la suite, les conditions réactionnelles décrites par Carter pour la synthèse des amphidinolides C et F (2,0 éq. de H-MAC-TBS, 4 éq. de MeONHMe et 2,8 éq. de DMAP à 0°C)⁵⁸ ont été évaluées (entrée 2). Après 22 heures de réaction à 0 °C, une faible conversion de l'aldéhyde de Garner **209** a été observée. Le milieu réactionnel a donc été réchauffé à température ambiante jusqu'à conversion complète. Ainsi, les amides de Weinreb **367a,b** ont été isolés avec un rendement de 64% et dans un ratio diastéréoisomérique de 10/90 en faveur de l'isomère *anti*. Une dernière expérience menée dans les conditions utilisées dans la réaction MAC avec l'aminosucrose **365** (1,2 éq. de réactif MAC **9c**, 3,0 éq. de **365**, 1 éq. de DMAP dans l'Et₂O) a nécessité 3 jours de réaction à 0 °C afin d'observer la conversion totale de l'aldéhyde **209** (entrée 3). Après chromatographie sur gel de silice, les produits MAC **367a,b**

ont été isolés avec un très bon rendement de 90% et dans un ratio diastéréoisomérique *syn/anti* de 10/90. Il est à noter que les amides **367a** et **367b** ne sont pas séparables par chromatographie sur gel de silice.

1.7. Conclusion

La méthodologie MAC appliquée sur l'aldéhyde de Garner **209** de configuration *S* a conduit efficacement à des dérivés protégés de l'acide α,γ -dihydroxy- β -aminobutyrique avec une diastéréosélectivité en faveur de l'isomère *anti*. En effet, lors de la synthèse des esters méthyliques **357a,b** en présence du H-MAC-TBS **9c**, les produits MAC ont été obtenus avec un rendement de 91% et dans un ratio 20/80. Le diastéréoisomère majoritaire *anti* **357b** a été isolé par chromatographie sur gel de silice avec un rendement de 51%. Comme nous l'avons vu dans le chapitre précédent traitant de la méthodologie MAC avec le *N*-Boc-*O*-Bn-L-sérinal **198**, l'utilisation de l'alcool benzylique comme nucléophile n'a eu d'incidence que sur le rendement de la réaction. En revanche, l'utilisation du H-MAC-TBDPS **9j** a permis une réaction efficace et plus diastéréosélective (ratio *syn/anti* = 10/90). Toutefois, les diastéréoisomères des esters benzyliques **359a,b** et **360a,b** ne sont pas séparables.

La diastéréosélectivité *anti* de la réaction a été démontrée dans un premier temps par comparaison des spectres RMN ¹H à 350 K des produits MAC **357a** et **357b** à ceux rapportés dans la littérature. La diastéréosélectivité a été ensuite confirmée par diffraction des rayons X de l'alcool primaire *anti* **288b**. La diastéréosélectivité a alors pu être rationalisée par le modèle de Felkin-Ahn. Par cyclisation de l' α,γ -dihydroxy- β -aminobutanoate de méthyle *anti* **357b**, la γ -lactone *cis* **289b** et l'aziridine *anti* **291b** ont été obtenues diastéréoisomériquement pures.

L'utilisation d'amines comme partenaires nucléophiles lors de la méthodologie MAC a ensuite conduit efficacement à des α,γ -dihydroxy- β -aminobutanamides protégés. Par l'utilisation d'ammoniac et après optimisation, les amides **361a,b** ont été obtenus avec un bon rendement de 75% dans un ratio 15/85. Le diastéréoisomère majoritaire *anti* **361b** a été isolé avec un rendement de 54% et sa structure a été confirmée par diffraction des rayons X. Il s'agit de la première analyse RX effectuée sur un produit directement issu d'une réaction MAC. Enfin, l'utilisation du 6-amino-6-désoxy- α -D-galactopyranose **365** et de la *N,O*-diméthylhydroxylamine a permis d'accéder à des composés hautement fonctionnalisés de configuration majoritairement *anti* en une seule étape.

II. Synthèse de dérivés de l'acide érythro- β -hydroxyaspartique

Précédemment (Cf. Figure 5), il a été montré que les acides β -hydroxyaspartiques et les β -hydroxyasparagines sont des aminoacides non protéinogéniques, répandus dans de nombreux peptides naturels. Ces dérivés de l'acide β -hydroxyaspartique sont des analogues oxydés en position γ de dérivés de l'acide α,γ -dihydroxy- β -aminobutyrique. A partir de ces derniers de configuration relative *anti*, provenant des réactions MAC avec l'aldéhyde de Garner **209**, un H-MAC-[Si] (**9c** ou **9j**)

et un nucléophile (MeOH, BnOH ou NH₃), l'oxydation de l'alcool de la position γ a été entreprise afin de conduire aux dérivés de l'acide *érythro*- β -hydroxyaspartique.

II.1. Accès aux acides *érythro*- β -hydroxyaspartiques

II.1.1. Synthèse d'un acide *O*⁴-méthyl- β -silyloxyaspartique

La synthèse de l'acide *érythro*-*O*⁴-méthyl- β -silyloxy-D-aspartique **368b** a été réalisée par oxydation directe de l'alcool primaire diastéréopur **288b** (Schéma 124).

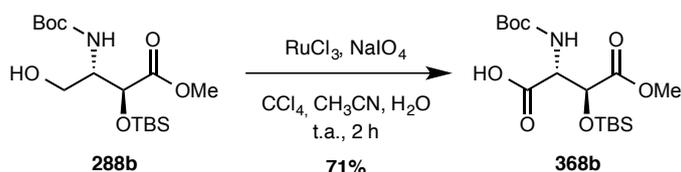


Schéma 124 : Synthèse d'un acide *érythro*-*O*⁴-méthyl- β -silyloxy-D-aspartique par oxydation

En présence de RuCl₃ et de NaIO₄ dans un mélange ternaire de solvants, l'alcool primaire **288b** de configuration *anti* a été oxydé en 2 heures à température ambiante. L'acide *érythro* **368b** a été isolé par chromatographie sur gel de silice en utilisant un système ternaire d'éluants (pentane/AcOEt/AcOH, 70:30:1). Après plusieurs co-évaporations de l'acide acétique résiduel avec du toluène et du chloroforme, l'acide **368b** orthogonalement protégé a été isolé sous la forme d'un solide blanc avec un rendement de 71%. Un cristal de l'acide β -silyloxy-D-aspartique **368b** a été analysé par diffraction des rayons X, ce qui a permis de confirmer sa structure moléculaire (Figure 20).

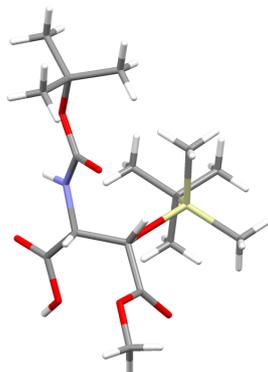


Figure 20 : Structure de l'acide *érythro*-*O*⁴-méthyl- β -silyloxy-D-aspartique **368b** par diffraction des rayons X

II.1.2. Synthèse d'un acide *O*⁴-benzyl- β -hydroxyaspartique

A partir des esters benzyls **359a,b** et **360a,b** issus de la réaction MAC avec l'aldéhyde de Garner **209**, la synthèse d'acides *O*⁴-benzyl- β -hydroxyaspartiques protégés, connus dans la littérature pour être compatibles avec une stratégie SPPS de type Boc, a été envisagée.

II.1.2.1. A partir d'un α -(*tert*-butyldiméthylsilyloxy)butanoate de benzyle

Dans un premier temps, la synthèse de l'acide *érythro*-O⁴-benzyl- β -benzyloxy-D-aspartique **371b**, énantiomère du composé **234** (Cf. Schéma 62),¹¹⁴ a donc été tentée à partir de l' α -(*tert*-butyldiméthylsilyloxy)butanoate de benzyle **359a,b** (Schéma 125).

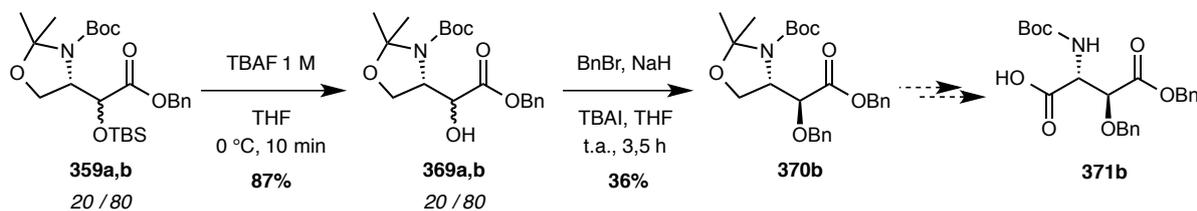


Schéma 125 : Vers la synthèse de l'acide *érythro*-O⁴-benzyl- β -benzyloxy-D-aspartique **371b**

La désilylation du mélange de produits MAC **359a,b** a été réalisée en 10 minutes en présence de TBAF. Les composés **369a,b** ont été obtenus avec un rendement de 87% tout en conservant un ratio *syn/anti* de 20/80. La protection de l'alcool secondaire libre sous forme d'un éther benzylique n'a pas été efficace. En effet, par l'utilisation de NaH et de bromure de benzyle (BnBr) dans le DMF, aucune conversion des alcools **369a,b** en éthers benzyliques **370a,b** n'a été observée. Lorsque du NaH a été utilisé dans le THF en présence d'iodure de *tert*-butylammonium (TBAI), la conversion de l'alcool secondaire **369a,b** a été totale. Après 3,5 heures de réaction, l'éther benzylique **370b** a été isolé diastéréoisomériquement pur avec un rendement de 36%. Cependant, ce faible rendement nous a conduit à abandonner la synthèse du composé **371b**.

Afin d'obtenir un dérivé orthogonalement protégé de l'acide *érythro*- β -hydroxy-D-aspartique, nous avons entrepris la synthèse de l'acide *érythro*- β -silyloxy-D-aspartique **373b** à partir du mélange de produits MAC **359a,b** (Schéma 126).

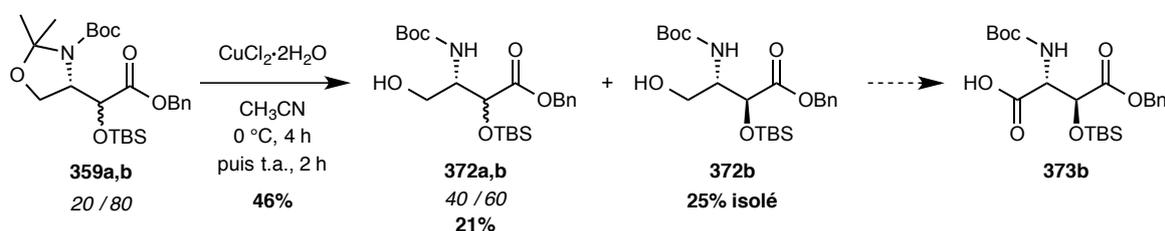


Schéma 126 : Vers la synthèse de l'acide *érythro*- β -silyloxy-D-aspartique **373b**

En présence de chlorure de cuivre(II) dihydraté, les alcools primaires **372a** et **372b** ont été obtenus avec un rendement faible de 46% et le diastéréoisomère majoritaire *anti* **372b** a pu être isolé après chromatographie sur gel de silice avec un rendement de 25%. Malheureusement, l'observation importante de *tert*-butyldiméthylsilanol dans le spectre RMN ¹H du produit brut montre que la protection de l'alcool secondaire par un groupement TBS est sensible au chlorure de cuivre(II). Ainsi, le faible rendement du clivage du *N,O*-acétonide du produit MAC **359a,b** nous a conduit à l'abandon de la synthèse de l'acide *érythro*- β -silyloxy-D-aspartique **373b**.

La synthèse d'acides O^4 -benzyl- β -hydroxyaspartiques à partir du mélange de produits MAC **359a,b** n'a pas abouti. En effet, la protection de l'alcool secondaire **369a,b** par un groupement benzyle et la déprotection des produits MAC **359a,b** par du $\text{CuCl}_2 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ n'ont pas été efficaces. Ainsi, dans le but de synthétiser un acide O^4 -benzyl- β -hydroxyaspartiques, la déprotection du N,O -acétonide des produits MAC **360a,b** protégés par un groupement TBDPS, résistant en milieu acide, puis l'oxydation de l'alcool primaire majoritairement obtenu ont été envisagées.

II.1.2.2. A partir d'un α -(*tert*-butyldiphénylsilyloxy)butanoate de benzyle

La réaction MAC avec l'aldéhyde de Garner **209**, le H-MAC-TBDPS et l'alcool benzylique a conduit aux esters benzyliques **360a,b**. Ces derniers ont été engagés pour la synthèse de l'acide *érythro*- O^4 -benzyl- β -hydroxy-D-aspartique **375b** qui porte un éther TBDPS (Schéma 127). En effet, cet éther étant plus résistant en milieu acide qu'un éther TBS, le clivage du N,O -acétonide du produit MAC **360a,b** par du $\text{CuCl}_2 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ dans l'acétonitrile a conduit aux alcools primaires *syn* **374a** et *anti* **374b** avec un rendement global satisfaisant de 76%. Ces diastéréoisomères ont été isolés par chromatographie sur gel de silice avec un rendement respectif de 7% et 65%. L'alcool primaire *anti* **374b** a ensuite été oxydé, comme précédemment, en présence de RuCl_3 et de NaIO_4 . Après 3 heures à température ambiante, l'acide *érythro*-hydroxy-D-aspartique **375b** a été isolé avec un bon rendement de 76%. L'utilisation du (2,2,6,6-tétraméthylpipéridin-1-yl)oxyde (TEMPO) et de (diacétoxy)iodobenzène comme oxydant a permis d'améliorer l'efficacité de l'oxydation du composé **374b**, l'acide **375b** a été obtenu avec un rendement de 88%.

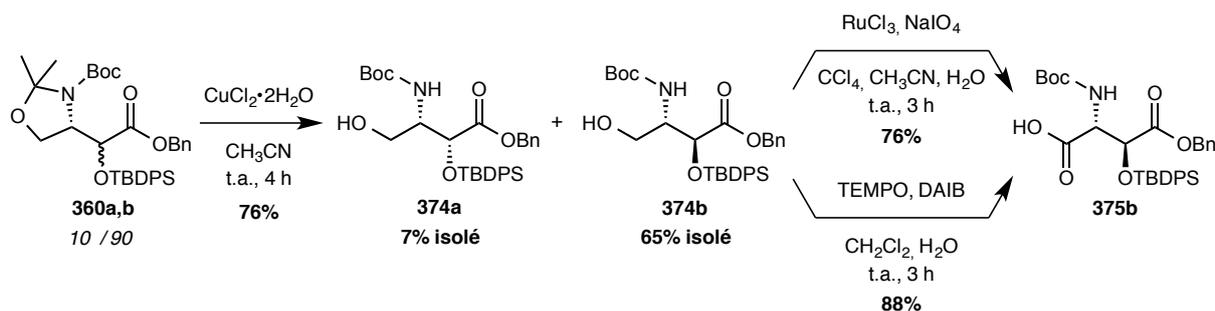


Schéma 127 : Synthèse de l'acide *érythro*- O^4 -benzyl- β -silyloxy-D-aspartique **375b**

Ainsi, à partir de l'ester benzylique **360a,b** issu de la réaction multicomposés entre l'aldéhyde de Garner **209**, l'alcool benzylique et le nouveau réactif H-MAC-TBDPS **9j**, la synthèse de l'acide *érythro*- O^4 -benzyl- β -silyloxy-D-aspartique **375b** diastéréoisomériquement pur, a été réalisée. En effet, contrairement à l'éther TBS, la stabilité de l'éther TBDPS dans des conditions acides a permis d'obtenir efficacement le γ -hydroxybutanoate de benzyle **374b** qui, par la suite, a pu être oxydé.

II.2. Accès à des dérivés *érythro*- β -hydroxyasparagines

Un *N* ^{α} -Fmoc-*érythro*- β -hydroxyasparagine a été utilisé par Tulla-Puche et Cuevas lors de la synthèse de la stellatolide A (Cf. Figure 5).⁷¹ Toutefois, la préparation de cette β -hydroxyasparagine **379b** n'a pas été décrite par ces auteurs. Ainsi, à partir de l'amide **361b** diastéréoisomériquement pur, issu de la réaction MAC entre l'aldéhyde de Garner **209**, l'ammoniac et le H-MAC-TBDPS **9j** (Cf. Schéma 120), la synthèse de l'asparagine β -hydroxylée *N* ^{α} -Fmoc **379b** a été envisagée *via* l'asparagine β -hydroxylée *N* ^{α} -Boc **377b** (Schéma 128).

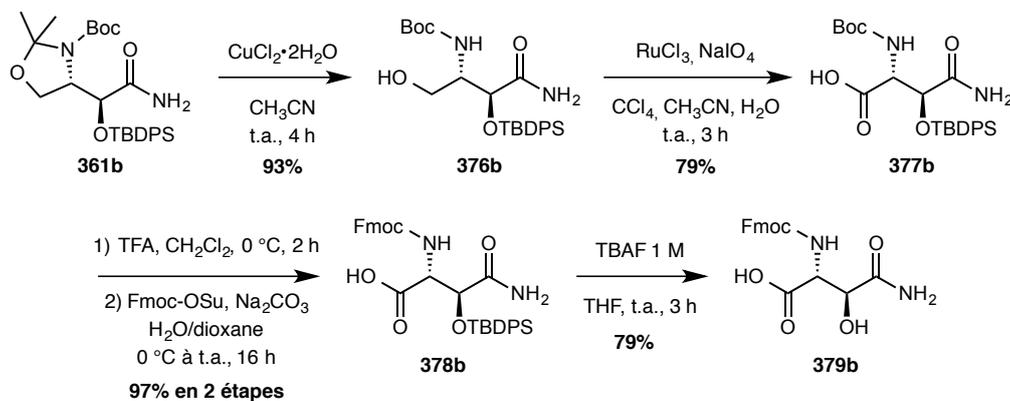


Schéma 128 : Synthèse des β -hydroxyasparagines *N*-Boc **377b** et *N*-Fmoc **379b**

Par le clivage sélectif du *N,O*-acétonide du produit MAC **361b** en présence de CuCl₂·2H₂O, le γ -hydroxybutanamide fonctionnalisé **376b** a été isolé avec un excellent rendement de 93%. L'oxydation de cet alcool primaire a conduit à l'*érythro*-*N* ^{α} -Boc- β -silyloxy-D-asparagine **377b** avec un rendement de 79%. Compatible avec une stratégie SPPS de type Boc,¹⁸⁷ ce dernier a permis l'obtention de l'*érythro*-*N* ^{α} -Fmoc- β -hydroxy-D-asparagine **379b** compatible avec une stratégie de type Fmoc.⁷¹ En présence de TFA à 0 °C, le groupement Boc du composé **377b** a été sélectivement clivé. L'amine libre ainsi formée a été directement protégée par du *N*-(9-fluorénylméthoxycarbonyloxy)succinimide (Fmoc-OSu) en présence de Na₂CO₃ dans un mélange eau/dioxane. Après 16 heures de réaction, la β -silyloxy-D-asparagine orthogonalement protégée **378b** a été isolée avec un excellent rendement de 97% sur deux étapes. La fonction alcool de ce dernier a été sélectivement déprotégée par du TBAF afin de conduire à l'*érythro*-*N* ^{α} -Fmoc- β -hydroxy-D-asparagine **379b** avec un rendement de 79%.

Ainsi, l'asparagine β -hydroxylée *N* ^{α} -Fmoc **379b** a été obtenue diastéréoisomériquement pure avec un rendement global de 30% en 6 étapes à partir de l'aldéhyde de Garner **209**.

II.3. Conclusion

A partir des produits *anti* de la réaction MAC entre l'aldéhyde de Garner **209**, un H-MAC-[Si] (**9c** ou **9j**) et un nucléophile (MeOH, BnOH ou NH₃), quatre dérivés de l'acide *érythro*- β -hydroxy-D-

aspartique orthogonalement protégés ont été synthétisés par oxydation d'un alcool primaire en acide carboxylique.

L'oxydation directe de l' α -(*tert*-butyldiméthylsilyloxy)- β -(*tert*-butyloxycarbonylamino)- γ -hydroxybutanoate de méthyle *anti* **188b** a conduit à l'acide *érythro*- O^4 -méthyl- β -(*tert*-butyldiméthylsilyloxy)-D-aspartique *anti* **368b** avec un rendement de 71% et sa structure a été confirmée par diffraction des rayons X. La synthèse d'un acide *érythro*- β -hydroxy-D-aspartique portant une fonction ester benzylique en position β a été envisagée à partir des produits MAC **359a,b**. Cependant, la faible réactivité de l'alcool secondaire et la sensibilité de l'éther TBS aux conditions acides lors du clivage du *N,O*-acétonide ont conduit à l'abandon des stratégies de synthèses visant, respectivement, l'acide aspartique β -benzyloxy **371b**, compatible avec la SPPS de type Boc, et l'acide aspartique β -silyloxy **373b**. En revanche, le clivage du *N,O*-acétonide des produits MAC **360a,b**, formés par de la réaction MAC entre l'aldéhyde de Garner **209**, le H-MAC-TBDPS **9j** et l'alcool benzylique, a été sélectif. Cela a permis la synthèse de l'acide *érythro*- O^4 -benzyl- β -(*tert*-butyldiphénylesilyloxy)-D-aspartique **375b** par deux méthodes d'oxydation avec des rendements de 76% et 88% à partir de l'alcool primaire *anti* **374b**.

L'amide *anti* **361b**, issu de la réaction MAC entre l'aldéhyde de Garner **209**, le H-MAC-TBDPS **9j** et l'ammoniac, a permis d'obtenir diastéréosélectivement deux β -hydroxyasparagines compatibles avec la synthèse peptidique sur phase solide. La déprotection sélective et l'oxydation de l'alcool primaire ainsi formé a conduit à l'*érythro*- N^α -Boc- β -(*tert*-butyldiphénylesilyloxy)-D-asparagine **377b** avec un rendement de 73% en deux étapes. A partir de cette dernière, l'*érythro*-*N*-Fmoc- β -hydroxy-D-asparagine **379b**, compatible avec une stratégie SPPS de type Fmoc, a été obtenue en trois étapes avec un rendement de 77%.

III. Conclusion

Dans ce chapitre, l'application de la réaction MAC sur l'aldéhyde de Garner **209** de configuration *S*, a été étudiée pour la synthèse diastéréosélective de dérivés d'acides α,γ -dihydroxy- β -aminobutyriques *anti*. A partir de ces derniers, la préparation de dérivés de l'acide *érythro*- β -hydroxy-D-aspartique a ensuite été entreprise (Schéma 129).

Dans un premier temps, la réaction MAC *one-pot* entre l'aldéhyde de Garner **209**, le H-MAC-TBS **9c** et le méthanol a conduit aux α -(*tert*-butyldiméthylsilyloxy)- α -(3-(*tert*-butyloxycarbonyl)-2,2-diméthylloxazolidin-4-yl)acétates de méthyles *syn* **357a** et *anti* **357b**. Après optimisation des conditions réactionnelles, les produits MAC **357a,b** ont été obtenus avec un très bon rendement de 91% et dans un ratio diastéréoisomérique de 20/80. Le diastéréoisomère majoritaire *anti* **357b** a été isolé par chromatographie sur gel de silice avec un rendement de 51%. L'utilisation de l'alcool benzylique et du H-MAC-TBDPS **9j** sur l'aldéhyde de Garner **209** a permis d'obtenir efficacement les esters benzyliques α -OTBDPS **360a,b** avec un bon rendement de 81% et dans un ratio diastéréoisomérique de 10/90. Dans un premier temps, la diastéréosélectivité *anti* a été déterminée par comparaison des spectres RMN ^1H à 350 K du mélange de produits **357a,b** issus de la réaction

MAC aux spectres RMN ¹H de ces composés décrits dans la littérature. Cette diastéréosélectivité a ensuite été confirmée par diffraction des rayons X de l' α -(*tert*-butyldiméthylsilyloxy)- β -(*tert*-butyloxycarbonyl)- γ -hydroxybutanoate de méthyle *anti* **288b**. Le modèle de Felkin-Ahn permet de rationaliser une telle diastéréosélectivité.

A partir l' α,γ -dihydroxy- β -aminobutanoate de méthyle *anti* **357b**, la γ -lactone *cis* **289b** et l'aziridine *anti* **291b** ont été sélectivement préparées diastéréoisomériquement pures.

Dans un second temps, des α,γ -dihydroxy- β -aminobutanamides protégés et hautement fonctionnalisés ont été synthétisés à partir de l'aldéhyde de Garner **209** et d'un H-MAC-[Si] (**9c** ou **9j**). Par l'utilisation d'ammoniac, les α -(*tert*-butyldiméthylsilyloxy)- α -(3-(*tert*-butoxycarbonyl)-2,2-diméthylloxazolidin-4-yl)acétamides *syn* **361a** et *anti* **361b** ont été obtenus avec un bon rendement de 75% et dans un ratio *syn/anti* de 15/85. Le diastéréoisomère majoritaire *anti* **361b** a été isolé par chromatographie sur gel de silice avec un rendement de 54% et un cristal de ce dernier a été obtenu. Pour la première fois, la structure d'un produit directement issu d'une réaction MAC *one-pot* a été confirmée par diffraction des rayons X.

Lorsque le 6-amino-6-désoxy- α -D-galactopyranose **365** ou la *N,O*-diméthylhydroxylamine ont été engagés comme nucléophiles dans une réaction MAC entre l'aldéhyde de Garner **209** et le H-MAC-TBS **9c**, des composés hautement fonctionnalisés, majoritairement de configuration *anti*, ont été synthétisés en une seule étape.

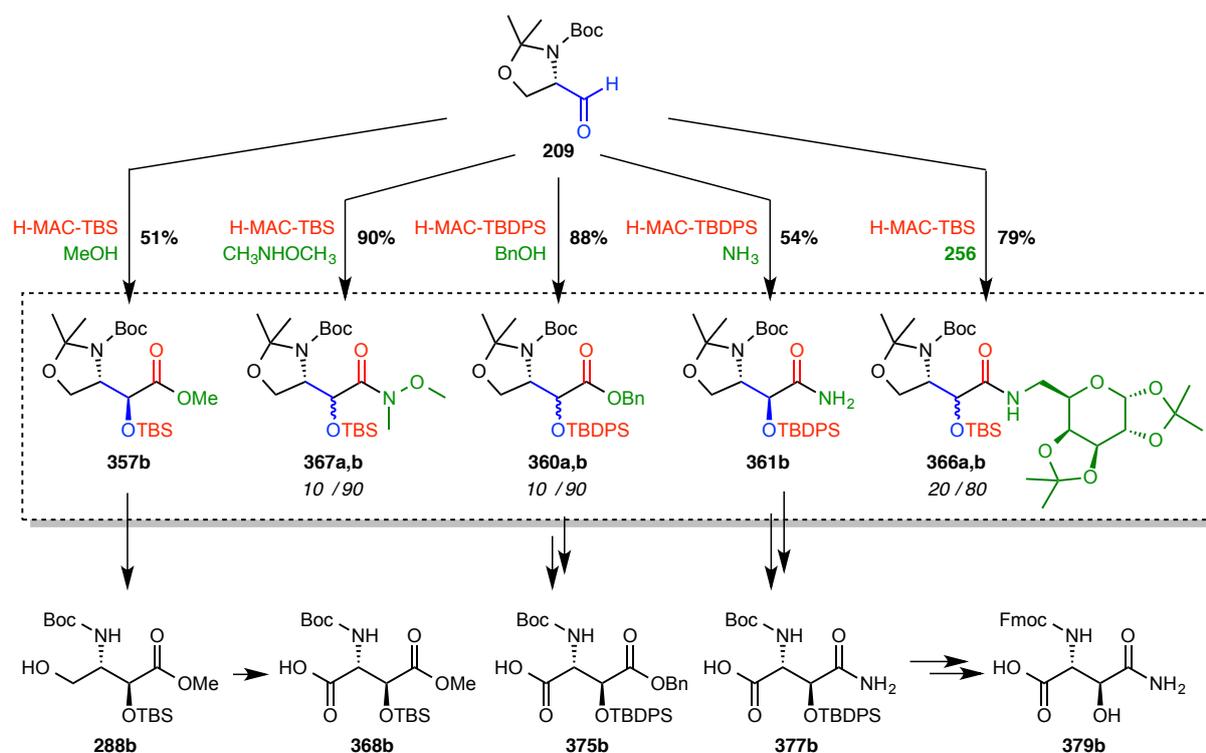


Schéma 129 : Récapitulatif des résultats présentés

Dans un dernier temps, à partir des différents produits MAC synthétisés avec l'aldéhyde de Garner **209**, deux acides *érythro*- β -hydroxy-D-aspartiques et deux *érythro*- β -hydroxy-D-asparagines

orthogonalement protégés ont été diastéréosélectivement synthétisés. Cela a notamment été réalisable grâce à la très bonne stabilité de l'éther TBDPS, issu des réactions MAC avec le H-MAC-TBDPS, lors du clivage en milieu acide du *N,O*-acétonide des produits MAC engagés.

Les dérivés d'acides γ -hydroxybutyriques de configuration *anti* (**288b**, **374b** et **376b**) ont été isolés sous forme diastéréoisomériquement pure. Ainsi, l'oxydation des alcools primaires *anti* **288b** et **374b** a conduit respectivement aux acides *érythro-O*⁴-méthyl- β -silyloxy-D-aspartique **368b** et *érythro-O*⁴-benzyl- β -silyloxy-D-aspartique **375b** avec un rendement global de 44% et de 57% en 2 étapes à partir du produit MAC correspondant. Il est intéressant de noter que le composé **375b** est compatible avec une synthèse peptidique sur phase solide en stratégie Boc.

L'oxydation de l'alcool primaire du γ -hydroxybutanamide *anti* **376b** a permis d'accéder à l'*érythro-N* ^{α} -Boc- β -silyloxy-D-asparagine **377b**, compatible avec une stratégie SPPS de type Boc. Après avoir remplacé le groupement Boc de l'amine en position α par un groupement Fmoc, l'*érythro-N* ^{α} -Fmoc- β -hydroxy-D-asparagine **379b** orthogonalement protégée a été synthétisée. Cette β -hydroxyasparagine compatible avec une stratégie SPPS de type Fmoc a été obtenue en 5 étapes à partir de l'amide *anti* **361b** diastéréoisomériquement pur avec un rendement global de 56%.

Conclusion générale & perspectives

I. Conclusion générale

L'objectif principal des travaux rapportés dans ce manuscrit a été de développer la méthodologie MAC *one-pot* pour l'oxyhomologation diastéréosélective de dérivés de la sérine dans le but d'ouvrir de nouvelles voies de synthèse des dérivés de l'acide α,γ -dihydroxy- β -aminobutyrique orthogonalement protégés. Le succès de cet engagement nous a emmené dans des études de formation d'hétérocycles fonctionnalisés et dans la synthèse de dérivés de l'acide β -hydroxyaspartique.

Dans un premier temps, la synthèse de réactifs H-MAC-[Si] à partir du malononitrile a été optimisée et l'utilisation de chlorosilanes commerciaux a permis la synthèse de deux nouveaux réactifs MAC : le H-MAC-TES et le H-MAC-TBDPS.

Le développement de la réaction MAC multicomposés *one-pot* avec le H-MAC-TBS et le *N*-Boc-*O*-Bn-L-sérinal a conduit à des esters α -(*tert*-butyldiméthylsilyloxy)- β -(*tert*-butyloxycarbonylamino)- γ -benzyloxybutyriques dans un ratio *syn/anti* de 80/20, similaire à ce qui a été rapporté par Nemoto dans une réaction MAC avec un autre α -aminoaldéhyde *NH*-protégé. Une augmentation de la diastéréosélectivité à 90/10 a été obtenue lorsque le H-MAC-TBDPS a été utilisé.

Par la suite, l' α,γ -dihydroxy- β -aminobutanoate de méthyle majoritairement *syn* et orthogonalement protégé ainsi obtenu a été sélectivement cyclisé en différents hétérocycles à 3, 5 et 6 chaînons. De nouvelles oxazolidinones et oxazolines hautement fonctionnalisées ont été préparées de cette façon. En revanche, malgré nos efforts approfondis, une cyclisation pour donner un hétérocycle à 4 chaînons n'a pas été réalisée.

Dans un deuxième temps, la réaction MAC a été examinée en employant un dérivé du L-sérinal *N,O*-protégé à conformation restreinte : l'aldéhyde de Garner. La réaction MAC avec ce dernier en présence de divers nucléophiles a conduit diastéréosélectivement à des dérivés protégés de l'acide α,γ -dihydroxy- β -aminobutyrique tels que des esters et des amides dont un amide de Weinreb. Une diastéréosélectivité *anti* a été observée pour tous ces composés avec un ratio *syn/anti* optimal de 10/90 en utilisant le H-MAC-TBDPS. Il s'agit du premier exemple de diastéréosélectivité *anti* observée pour une réaction MAC.

Par la suite, l'oxydation de l'alcool en position C4 de ces dérivés de l'acide *anti*- α,γ -dihydroxy- β -aminobutyrique a permis d'accéder à deux acides *érythro*- β -hydroxy-D-aspartiques et à deux *érythro*- β -hydroxy-D-asparagines orthogonalement protégés. Cela a notamment été réalisable grâce à la bonne stabilité du groupement TBDPS, issu du nouveau réactif MAC, en milieu acide. Ainsi, des dérivés d'acides β -hydroxyaspartiques compatibles avec la synthèse peptidique sur phase solide en stratégie Boc ou Fmoc ont été obtenus.

II. Perspectives

Jusqu'à présent, peu d'équipes de recherche ont étudié les réactifs MAC et la méthodologie qui en découle. Dans la littérature, le seul exemple d'oxyhomologation d' α -aminoaldéhyde chiral par la méthodologie MAC conduit aux produits de configuration *syn*. Nos découvertes ouvrent le champ à de nombreuses explorations pour l'oxyhomologation *anti* d' α -aminoaldéhydes.

Il serait intéressant d'approfondir l'étude de la diastéréosélectivité de la réaction MAC sur des α -aminoaldéhydes *N*-diprotégés acycliques autres que des dérivés du L-sérinal (Schéma 130). Cela permettrait d'accéder de façon plus générale à des dérivés d' α -hydroxy- β -aminoacides de configuration *anti* en une étape. Cette étude pourrait ensuite être appliquée à la synthèse du tripeptide KNI-272, un puissant inhibiteur de la protéase HIV-1, qui incorpore un acide α -hydroxy- β -amino- γ -phénylbutyrique de configuration *anti*.¹⁸⁸

De plus, l'étude de la méthodologie MAC en présence du H-MAC-TBDPS et d'un acide de Lewis serait un axe de recherche intéressant pour le contrôle de la diastéréosélectivité de l'oxyhomologation *one-pot*.

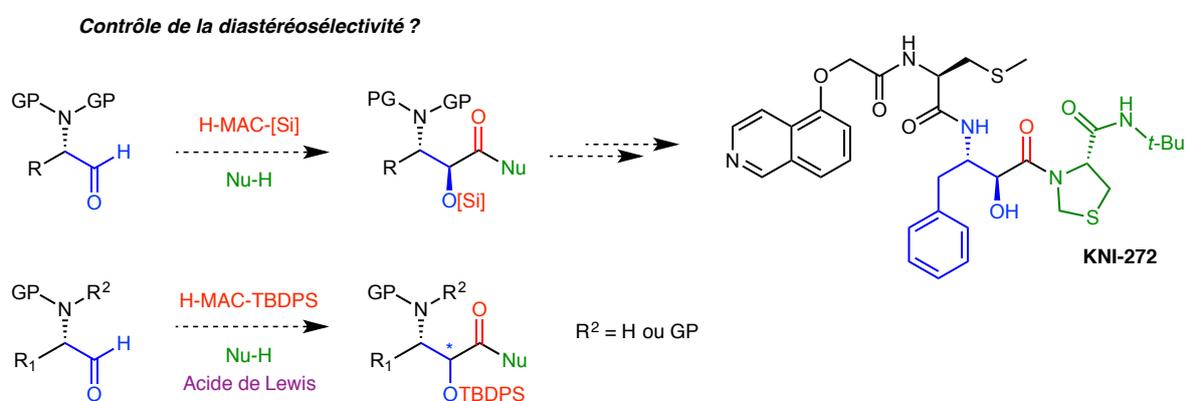


Schéma 130 : Contrôle de la diastéréosélectivité de la méthodologie MAC à partir d' α -aminoaldéhydes

La synthèse de β -aminoacides α -substitués et de γ -aminoacides α,β - ou β,γ -disubstitués fait partie des thématiques de l'équipe du Pr. Aitken. L'étude de l'oxyhomologation de β -aminoaldéhydes par une réaction MAC *one-pot* serait alors intéressante. De plus, cela pourrait nous permettre d'examiner l'influence de la fonction amine en β sur la diastéréosélectivité de cette réaction multicomposés (Schéma 131).

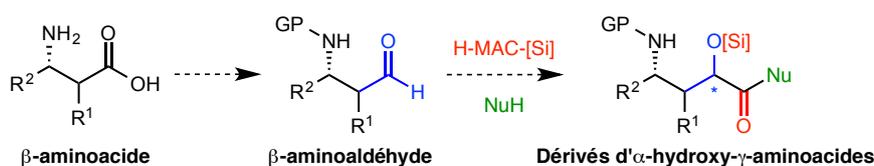


Schéma 131 : Oxyhomologation de β -aminoaldéhydes par la réaction MAC

Enfin, l'étude de l'énantiosélectivité de cette réaction MAC *one-pot* d'oxyhomologation d'aldéhydes pourrait être entreprise par l'utilisation d'un réactif MAC silylé chiral, d'un organocatalyseur non-covalent ou encore d'un acide de Lewis chiral (Schéma 132).



Schéma 132 : Réactions MAC *one-pot* énantiosélectives ?

3^{ème} Partie :

Partie expérimentale

General experimental information

All reagents and solvents were of commercial grade and were used without further purification, with the following exceptions: DMF, Et₃N, DIPEA and pyridine were dried and distilled from CaH₂; potassium carbonate was dried in an oven at 150 °C overnight; THF and Et₂O were distilled from sodium/benzophenone; petroleum ether (PE) and acetonitrile were distilled from P₂O₅; methanol was dried over Mg and I₂ and distilled on MeOMgI; dichloromethane was passed through an activated alumina column before use.

Column chromatography was performed with SDS (35-70 μm) or Macherey–Nagel (40-63 μm) silica gel. Preparative tlc was carried out on commercial 20 cm x 20 cm x 2 mm silica gel plates (Merck 60F-254). Analytical thin-layer chromatography, used to monitor preparative column chromatography and provide characteristic retention factors (*R_f*), was performed on 0.25 mm coated commercial silica gel plates (EMD Silica Gel 60F-254). TLC plates were visualized by UV fluorescence at 254 nm, then revealed by heating after dipping in a phosphomolybdic acid solution (6% in EtOH), a ninhydrin solution (1.5% in *n*-BuOH) or a potassium permanganate solution (7.5% in water).

¹H and ¹³C NMR spectra were recorded on Bruker DPX250 (250 and 62.9 MHz, respectively), Bruker AV300 (300 and 75.5 MHz, respectively), Bruker AV360 (360 and 90.6 MHz, respectively), Bruker AV400 (400 and 100.6 MHz, respectively) or Bruker AVII600 (600 MHz) spectrometers. Chemical shifts (δ) are given in parts per million, using solvent signals as internal standards (chloroform: δ_H = 7.26 ppm, δ_C = 77.0 ppm; DMSO: δ_H = 2.50 ppm, δ_C = 39.5 ppm; methanol: δ_H = 3.31 ppm, δ_C = 49.0 ppm; pyridine: δ_H = 8.74 ppm, δ_C = 149.6 ppm). Assignments were aided by JMOD pulse sequences and 2D experiments (HSQC, HMBC, COSY). Splitting patterns for ¹H NMR signals are designated as: s (singlet), d (doublet), t (triplet), q (quadruplet), m (multiplet) and br (broad). Coupling constants (*J*) are reported in hertz.

Positive chemical ionization (CI/NH₃) and electronic impact (EI) mass spectra (MS) were recorded with a Thermo Scientific DSQ spectrometer. Positive and negative electrospray (ES⁺, ES⁻) mass spectra (MS) and high resolution mass spectra (HRMS) were recorded with a Bruker Daltonics micrOTOF-Q instrument.

Melting points (Mp) were obtained in open capillary tubes using a Büchi B-545 melting point apparatus and are uncorrected.

Infrared spectroscopy (IR) analyses were recorded on FT-IR Perkin-Elmer spectrophotometers (Spectrum One in transmission mode, Spectrum Two in ATR mode). Maximum absorbances (ν) are given for significant bands in cm⁻¹.

Optical rotations (OR) were measured in a 10 cm quartz cell using solutions of concentration (*c*) in units of g per 100 mL; values for [α]_D^T were deduced for the D-line of sodium at the indicated temperature *T*.

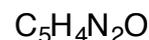
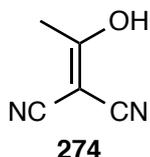
Microwave irradiation experiments were carried out with a monomode CEM-Discover apparatus, operating at a frequency of 2.45 GHz with continuous irradiation power from 0 to 300 W. Experiments were performed in MW process vials (10 mL) with control of the temperature by infrared detection and measure of the pressure.

X-ray diffraction data for compounds **326b**, **334a** and **361b** were collected by using a Kappa X8 APPEX II CCD Bruker diffractometer with graphite-monochromated MoK α radiation. X-ray diffraction data for compounds **296a**, **326a**, **288b** and **369b** were collected by using a VENTURE PHOTON100 CMOS Bruker diffractometer with Micro-focus I μ S source CuK α radiation. Crystals were mounted on a CryoLoop (Hampton Research) with Paratone-N (Hampton Research) as cryoprotectant and then flashfrozen in a nitrogen-gas stream at 100 K. For compounds, the temperature of the crystal was maintained at the selected value (100K) by means of a 700 series Cryostream cooling device to within an accuracy of ± 1 K. The data were corrected for Lorentz polarization, and absorption effects. The structures were solved by direct methods using SHELXS-97^[1] and refined against F^2 by full-matrix least-squares techniques using SHELXL-2016^[2] with anisotropic displacement parameters for all non-hydrogen atoms. Hydrogen atoms were located on a difference Fourier map and introduced into the calculations as a riding model with isotropic thermal parameters. All calculations were performed by using the Crystal Structure crystallographic software package WINGX.^[3]

-
- [1]. Sheldrick, G. M. SHELXS-97, Program for Crystal Structure Solution, University of Göttingen, Göttingen, Germany, **1997**.
[2]. G. M. Sheldrick, Acta Crystallogr., Sect. A: Found. Crystallogr., **2008**, 64, 112-122
[3]. Farrugia, L. J. *J. Appl. Cryst.*, **1999**, 32, 837.

Chapter 1 : Synthesis of MAC Reagents

2-(1-Hydroxyethylidene)malononitrile (**274**)



108 g/mol

Commercially available malononitrile **273** (6.66 g, 100 mmol) was dissolved in dry diethyl ether (25 mL) under argon atmosphere. Potassium carbonate (16.6 g, 120 mmol) was added in one portion and the reaction mixture was stirred vigorously for 1 h at room temperature. After cooling of the reaction mixture at 0 °C, acetic anhydride (15.1 mL, 160 mmol) was added dropwise over 45 min (a strong CO₂ release was observed). After complete addition of Ac₂O, the reaction mixture was stirred for 1 h at room temperature. Water (40 mL) was added dropwise and the mixture was acidified with concentrated HCl (around 15 mL) until pH = 1. The aqueous phase was extracted with Et₂O (3 × 30 mL) and the combined organics layers were washed with brine (5 × 30 mL), dried over Na₂SO₄ and concentrated under reduced pressure to give a yellow solid. Recrystallization with a large amount of toluene (170 mL) furnished 2-(1-hydroxyethylidene)malononitrile **274** (7.22 g, 67 %) as a yellowish solid.

Mp = 140-141 °C (lit.¹²⁴ 140.5 °C)

TLC *R_f* = 0.25 (EtOAc/MeOH, 9:1)

IR (ATR), ν (cm⁻¹): 3045, 2610, 2238, 2225, 1600, 1574, 1507, 1402, 1359, 1227

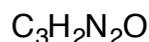
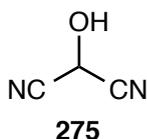
MS (ES⁻): *m/z* (%) = 107 (100) [M-H]⁻, 237 (31), 367 (25)

HRMS (ES⁻): calcd. for C₅H₃N₂O [M-H]⁻ 107.0251 ; found 107.0250

¹H NMR (DMSO-*d*₆, 250 MHz), δ (ppm): 2.22 (s, 3H, =C-CH₃), 14.2 (br s, 1H, =C-OH)

¹³C NMR (DMSO-*d*₆, 62.9 MHz), δ (ppm): 21.2 (=C-CH₃), 59.2 (=C(CN)₂), 113.8 (=C(CN)₂), 115.7 (=C(CN)₂), 189.3 (=C-OH)

2-hydroxymalononitrile (**275**)



82 g/mol

To a solution of 2-(1-hydroxyethylidene)malononitrile **274** (2.00 g, 18.5 mmol) in water (50 mL) was introduced dropwise over 30 min at 0 °C a peracetic acid solution (39 wt.% in acetic acid, 11.0 mL, 65 mmol) diluted with glacial acetic acid (40 mL). After complete addition, the resulting clear solution

was stirred at room temperature for 2 h. The reaction mixture was then gradually concentrated on a rotary evaporator (water bath below 35°C) until 10 mbar. (NOTE: Although we have never observed any complications, a Plexiglas protective shield around the rotary evaporator was used during concentration of peracetic acid.) The residual yellowish clear oil was then dried under high vacuum (10⁻² mbar) for 1 h to furnish the unstable 2-hydroxymalononitrile **275** (1.52 g, 18.5 mmol) as a yellow liquid.

Crude 2-hydroxymalononitrile could be quickly analyzed by NMR:

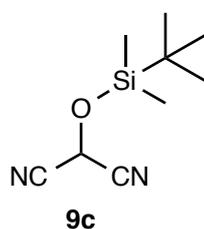
¹H NMR (DMSO-*d*₆, 250 MHz), δ (ppm): 6.02 (s, 1H, CH(CN)₂), 8.17 (br s, 1H, OH)

¹³C NMR (DMSO-*d*₆, 62.9 MHz), δ (ppm): 49.9 (CH(CN)₂), 114.6 (CH(CN)₂)

General procedure for the 2-hydroxymalononitrile's protection step: preparation of H-MAC-[Si]

Crude 2-hydroxymalononitrile **275** was rapidly dissolved in distilled DMF (around 2 mL/mmol) and the solution was cooled at 0 °C. Silyl chloride reagent (1.5 eq.) was then added in one portion under argon atmosphere, followed by imidazole (2.0 eq.) in several portions. The reaction mixture was then stirred for (time) at the indicated temperature. After addition of a saturated aqueous Na₂CO₃ solution, the mixture was extracted 6 times with Et₂O. The combined organic layers were washed with 1 M HCl, brine, dried over Na₂SO₄ and concentrated under reduced pressure on a rotary evaporator (water bath at 40 °C) until 400 mbar. The crude residue was then purified by the appropriate method depending of the nature of the H-MAC-[Si].

2-(*tert*-Butyldimethylsilyloxy)malononitrile: H-MAC-TBS (**9c**)



C₉H₁₆N₂OSi

196 g/mol

According to the general procedure of preparation of H-MAC-[Si], the protection step was performed from crude 2-hydroxymalononitrile **275** (1.52 g, 18.5 mmol), *tert*-butyldimethylsilyl chloride (4.19 g, 27.8 mmol) and imidazole (2.52 g, 37.0 mmol) in distilled DMF (40 mL). The reaction mixture was stirred for 30 min at 0 °C followed by 15 min at room temperature. After work-up, the brown liquid residue was purified by silica gel column chromatography (pentane/Et₂O, 9:1, then concentration of fractions on a rotary evaporator with a water bath at 40 °C until 400 mbar) to give the H-MAC-TBS **9c** (3.37 g, 93% over 2 steps) as a colorless liquid which can be stored under argon atmosphere for several months in the fridge.

TLC R_f = 0.29 (pentane/Et₂O, 9:1)

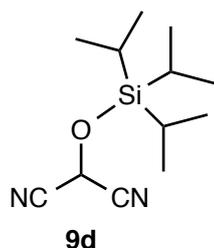
IR (ATR), ν (cm⁻¹): 2956, 2934, 2863, 2251, 1472, 1258, 1117

MS (EI): m/z (%) = 84 (100), 139 (26), 196 (6) [M⁺⁺]

¹H NMR (CDCl₃, 250 MHz), δ (ppm): 0.28 (s, 6H, Si(CH₃)₂), 0.94 (s, 9H, SiC(CH₃)₃), 5.33 (s, 1H, CH(CN)₂)

¹³C NMR (CDCl₃, 62.9 MHz), δ (ppm): -5.4 (Si(CH₃)₂), 17.9 (SiC(CH₃)₃), 25.0 (SiC(CH₃)₃), 50.9 (CH(CN)₂), 112.3 (CH(CN)₂)

2-(Triisopropylsilyloxy)malononitrile: H-MAC-TIPS (9d)



C₁₂H₂₂N₂OSi

238 g/mol

According to the general procedure, the protection reaction was performed with crude 2-hydroxymalononitrile **275** (380 mg, 4.63 mmol), triisopropylsilyl chloride (1.5 mL, 6.94 mmol) and imidazole (630 mg, 9.26 mmol) in dry DMF (10 mL). The reaction mixture was stirred overnight from 0 °C to room temperature. After work-up, the brown liquid residue was purified by silica gel column chromatography (pentane/Et₂O, 19:1 to 9:1) to give the H-MAC-TIPS **9d** (661 mg, 60% over 2 steps) as a colorless viscous liquid which can be stored under argon atmosphere for several months in the fridge.

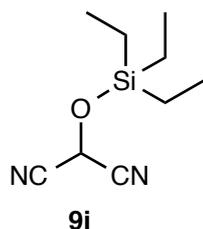
TLC R_f = 0.25 (pentane/Et₂O, 9:1)

IR (ATR), ν (cm⁻¹): 2949, 2868, 2251, 1464 and 1115

MS: Ionization methods by EI, CI, ES⁺ and APCI are not appropriate

¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz), δ (ppm): 1.12 (d, J = 6 Hz, 18H, SiCH(CH₃)₂), 1.17-1.22 (m, 3H, SiCH(CH₃)₂), 5.39 (s, 1H, CH(CN)₂)

¹³C NMR (CDCl₃, 62.9 MHz), δ (ppm): 11.8 (SiCH(CH₃)₂), 17.5 (SiCH(CH₃)₂), 51.4 (CH(CN)₂), 112.4 (CH(CN)₂)

2-(Triethylsilyloxy)malononitrile: H-MAC-TES (9i)C₉H₁₆N₂OSi

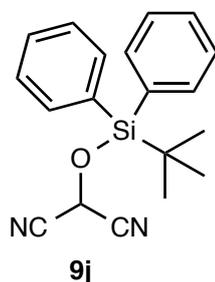
196 g/mol

According to the general procedure, the protection step was performed with crude 2-hydroxymalononitrile **275** (380 mg, 4.63 mmol), triethylsilyl chloride (1.15 mL, 6.94 mmol) and imidazole (630 mg, 9.26 mmol) in dry DMF (10 mL). The reaction mixture was stirred overnight from 0 °C to room temperature. After work-up, the brown liquid residue was distilled (2.10⁻² mbar) to give an 1/1 mixture of H-MAC-TES **9i** and hexaethylidisiloxane (940 mg, calculated yield of 47% over 2 steps) as a colorless liquid, which can be stored under argon atmosphere for few days.

TLC R_f = 0.18 (pentane/Et₂O, 9:1)IR (ATR), ν (cm⁻¹): 2966, 2879, 2255, 1460, 1416, 1244, 1114MS: Ionization methods by EI and ES⁺ are not appropriate

¹H NMR (CDCl₃, 250 MHz), δ (ppm): 0.77 (q, J = 8.0 Hz, 6H, SiCH₂CH₃), 1.02 (d, J = 8.0 Hz, 9H, SiCH₂CH₃), 5.32 (s, 1H, CH(CN)₂)

¹³C NMR (CDCl₃, 62.9 MHz), δ (ppm): 4.2 (SiCH₂CH₃), 6.2 (SiCH₂CH₃), 50.6 (CH(CN)₂), 112.3 (CH(CN)₂)

2-(*tert*-Butyldiphenylsilyloxy)malononitrile: H-MAC-TBDPS (9j)C₁₉H₂₀N₂OSi

320 g/mol

According to the general procedure, the protection step was performed with crude 2-hydroxymalononitrile **275** (380 mg, 4.63 mmol), *tert*-butyldiphenylsilyl chloride (1.8 mL, 6.94 mmol) and imidazole (630 mg, 9.26 mmol) in dry DMF (10 mL). The reaction mixture was stirred overnight from 0 °C to room temperature. After work-up, the brown liquid residue was purified by flash silica gel column chromatography (pentane/Et₂O, 9:1) to give the H-MAC-TBDPS **9j** (844 mg, 57% over 2 steps) as a white solid which can be stored under argon atmosphere for several months in the fridge.

Mp = 48 °C

TLC R_f = 0.20 (pentane/Et₂O, 9:1)

IR (ATR), ν (cm⁻¹): 3074, 2966, 2931, 2858, 2252, 1590, 1471, 1100

MS (ES⁺): m/z (%) = 321 (31) [M+H]⁺, 343 (58) [M+Na]⁺, 375 (35), 413 (23), 457 (14), 550 (100)

HRMS (ES⁺): calcd. for C₁₉H₂₀N₂NaOSi [M+Na]⁺ 343.1237 ; found 343.1228

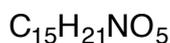
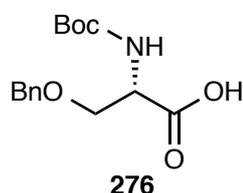
¹H NMR (CDCl₃, 360 MHz), δ (ppm): 1.12 (s, 9H, SiC(CH₃)₃), 5.06 (s, 1H, CH(CN)₂), 7.43-7.55 (m, 6H, SiPh), 7.64-7.70 (m, 4H, SiPh)

¹³C NMR (CDCl₃, 62.9 MHz), δ (ppm): 19.3 (SiC(CH₃)₃), 26.3 (SiC(CH₃)₃), 51.6 (CH(CN)₂), 112.0 (CH(CN)₂), 128.5 (CH_{Ar}), 129.4 (C_{Ar}), 131.2 (CH_{Ar}), 135.6 (CH_{Ar})

Chapter 2 : MAC reactions with the *N*-Boc-*O*-Bn-*L*-serinal

N-Boc-*O*-Bn-*L*-serinal's synthesis

N-*tert*-Butyloxycarbonyl-*O*-benzyl-*L*-serine (**276**)



295 g/mol

Commercially available *O*-benzyl-*L*-serine (2.5 g, 12.8 mmol) was dissolved in water (100 mL) and an aqueous 1 M solution of sodium hydroxide (26 mL, 26.0 mmol, 2.0 eq) was added dropwise at 0 °C. After total addition, a solution of Boc₂O (4.2 g, 19.3 mmol, 1.5 eq) in 1,4-dioxane (36 mL) was added dropwise over 30 min at 0 °C. The reaction mixture was warmed slowly to room temperature and stirred overnight. The 1,4-dioxane was removed under reduced pressure and the resulting mixture was acidified to pH = 1 at 0 °C by slow addition of concentrated HCl. The aqueous phase was extracted with AcOEt (3 x 50 mL). The organic layers were combined, dried over Na₂SO₄, filtered and evaporated under reduced pressure. *N*-*tert*-butyloxycarbonyl-*O*-benzyl-*L*-serine **276** (4.07 g, quant.) was obtained as a very viscous colorless oil and was used without purification.

TLC R_f = 0.25 (PE/EtOAc, 1:4)

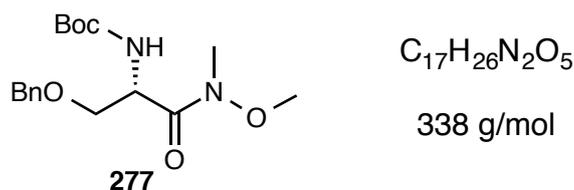
IR (neat), ν (cm⁻¹): 3441, 3333, 2979, 2932, 2873, 1715, 1504, 1164

MS (ES⁺): m/z (%) = 218 (10), 240 (11), 262 (18), 296 (7) [M+H]⁺, 318 (100) [M+Na]⁺

HRMS (ES⁺): calcd. for C₁₅H₂₁NNaO₅ [M+Na]⁺ 318.1312 ; found 318.1319

¹H NMR (CDCl₃, 360 MHz), δ (ppm): 1.45 (s, 9H, C(CH₃)₃), 3.70 (br dd, J = 11.1, 3.8 Hz, 1H) and 3.93 (br dd, J = 11.1, 3.4 Hz, 1H) (AB part of ABX syst., OCH₂CH), 4.46-4.49 (m, 1H, CHNH), 4.54 (s, 2H, OCH₂Ph), 5.41 (br d, J = 8.6 Hz, 1H, NH), 7.27-7.35 (m, 5H, Ph), 10.52 (br s, 1H, CO₂H)

¹³C NMR (CDCl₃, 62.9 MHz), δ (ppm): 28.3 (C(CH₃)₃), 54.0 (CHNH), 69.8 (CH₂OBn), 73.5 (OCH₂Ph), 80.4 (C(CH₃)₃), 127.6 (CH_{Ph}), 127.8 (CH_{Ph}), 128.5 (CH_{Ph}), 137.5 (C_{Ph}), 155.9 (NHCO₂), 175.4 (COOH)

***N*-tert-Butyloxycarbonyl-*O*-benzyl-L-serine Weinreb amide (277)**

HATU (4.29 g, 12.7 mmol) and distilled DIPEA (3.8 mL, 23.1 mmol) were added to a solution of *N*-tert-butyloxycarbonyl-*O*-benzyl-L-serine **276** (3.64 g, 11.5 mmol) in dry DMF (15 mL) under argon atmosphere. After stirring for 15 minutes, *N,O*-dimethylhydroxylamine hydrochloride (1.18 g, 12.1 mmol) was added in one portion and the reaction mixture was stirred overnight at room temperature. After addition of EtOAc (30 mL), 1 M HCl (around 50 mL) was added dropwise until pH = 1. The aqueous phase was extracted with EtOAc (3 x 50 mL) and the combined organic layers were washed with a saturated aqueous NaHCO₃ solution (40 mL), brine (40 mL), dried over Na₂SO₄ and concentrated under reduced pressure. The crude product was purified by silica gel column chromatography (pentane/Et₂O, 5:5 then 3:7) to afford Weinreb amide **277** (3.45 g, 89%) as a white solid.

Mp = 84 °C (lit.¹³⁴ 84 °C)

TLC R_f = 0.20 (pentane/Et₂O, 1:1)

OR $[\alpha]_D^{19}$ +1.1 (c 1.0 in MeOH) [lit.¹³⁴ $[\alpha]_D^{20}$ -10 (c 1.0 in MeOH)]. $[\alpha]_D^{28}$ +1.5 (c 1.0 in CHCl₃). Commercial source : $[\alpha]_D^{22}$ -11.9 (c 0.98 in MeOH)].

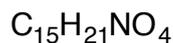
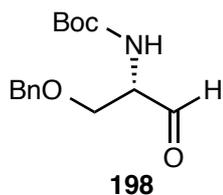
IR (ATR), ν (cm⁻¹): 3317, 2976, 2872, 1696, 1656, 1523, 1361, 1291, 1169

MS (ES⁺): m/z (%) = 239 (48), 283 (39), 339 (68) [M+H]⁺, 361 (100) [M+Na]⁺

HRMS (ES⁺): calcd. for C₁₇H₂₆N₂NaO₅ [M+Na]⁺ 361.1734 ; found 361.1729

¹H NMR (CDCl₃, 360 MHz), δ (ppm): 1.43 (s, 9H, C(CH₃)₃), 3.21 (s, 3H, NCH₃), 3.64-3.69 (m, 2H, OCH₂CH), 3.71 (s, 3H, NOCH₃), 4.49 (d, J = 12.2 Hz, 1H) and 4.57 (d, J = 12.2 Hz, 1H) (AB syst., OCH₂Ph), 4.84-4.91 (m, 1H, CHNH), 5.44 (br d, J = 8.6 Hz, 1H, NHCO₂), 7.27-7.35 (m, 5H, Ph)

¹³C NMR (CDCl₃, 62.9 MHz), δ (ppm): 28.3 (C(CH₃)₃), 32.2 (NCH₃), 50.8 (CHNH), 61.3 (NOCH₃), 69.7 (OCH₂CH), 73.0 (OCH₂Ph), 79.6 (C(CH₃)₃), 127.5 (CH_{Ph}), 128.2 (CH_{Ph}), 137.7 (C_{Ph}), 155.3 (NHCO₂), 170.6 (CON)

***N*-tert-Butyloxycarbonyl-*O*-benzyl-*L*-serinal (**198**)**

279 g/mol

Commercial *N*-tert-butyloxycarbonyl-*O*-benzyl-*L*-serine Weinreb amide **277** (3.00 g, 8.9 mmol) was dissolved in dry THF (80 mL) at 0 °C under argon atmosphere. Lithium aluminium hydride (0.67 g, 17.7 mmol) was then introduced in small portions and the reaction mixture was stirred for 1 h at 0 °C. An excess of aqueous 1 M KHSO₄ (100 mL) was then added dropwise at 0 °C and the reaction mixture was allowed to warm to room temperature. After stirring for 15 minutes the aqueous phase was extracted with EtOAc (3 × 40 mL). The combined organic phases were washed successively with 1 M HCl (2 × 30 mL) and brine (35 mL), dried over Na₂SO₄ and concentrated under reduced pressure. Crude aldehyde **198** (2.47 g, 99 %) was obtained as a colorless oil and was pure enough to be used in the MAC reaction without any purification.

TLC *R_f* = 0.50 (PE/EtOAc, 7:3)

IR (ATR), ν (cm⁻¹): 3434, 3343, 2976, 2863, 1731, 1705, 1493, 1364, 1161

MS (ES⁺): *m/z* (%) = 238 (5), 278 (4), 334 (100) [M+MeOH+Na]⁺, 335 (18)

HRMS (ES⁺): calcd. for C₁₆H₂₅NNaO₅ [M+MeOH+Na]⁺ 334.1625 ; found 334.1614

¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz), δ (ppm): 1.46 (s, 9H, C(CH₃)₃), 3.71 (dd, *J* = 9.6, 3.9 Hz, 1H) and 3.99 (dd, *J* = 9.6, 3.0 Hz, 1H) (AB part of ABX syst., OCH₂CH), 4.29-4.34 (m, 1H, CHNH), 4.48 (d, *J* = 12.0 Hz, 1H) and 4.53 (d, *J* = 12.0 Hz, 1H) (AB syst., OCH₂Ph), 5.42 (br d, *J* = 6.6 Hz, 1H, NHCO₂), 7.28-7.36 (m, 5H, Ph), 9.63 (s, 1H, CHO)

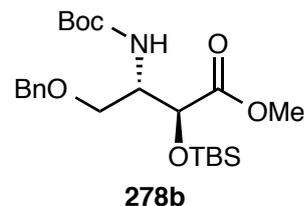
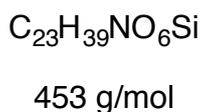
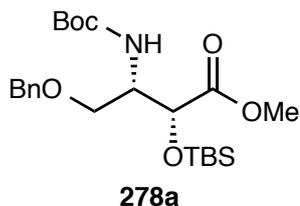
¹³C NMR (CDCl₃, 90.6 MHz), δ (ppm): 28.1 (C(CH₃)₃), 59.9 (CHNH), 67.6 (OCH₂CH), 73.3 (OCH₂Ph), 80.0 (C(CH₃)₃), 127.5 (CH_{Ph}), 127.8 (CH_{Ph}), 128.3 (CH_{Ph}), 137.1 (C_{Ph}), 155.5 (NHCO₂), 199.0 (CHO)

MAC reactions with the *N*-Boc-*O*-Bn-*L*-serinal

General procedure for the MAC reactions

To a freshly prepared *N*-tert-butyloxycarbonyl-*O*-benzyl-*L*-serinal **198** (1 eq.) was added the corresponding H-MAC-[Si] **9** (1.2 eq.). Under argon atmosphere, dry Et₂O (around 12 mL/mmol) was introduced followed by dry alcohol (3.0 eq.). The reaction mixture was cooled at 0 °C and DMAP (2.0 eq.) was added rapidly in one portion. After stirring under argon atmosphere at 0 °C overnight, the reaction mixture was concentrated under reduced pressure and the crude residue was purified by silica gel column chromatography to give the corresponding esters.

Methyl (2*R*,3*S*)- and (2*S*,3*S*)-4-benzyloxy-2-(*tert*-butyldimethylsilyloxy)-3-(*tert*-butyloxycarbonylamino)butanoate (**278a** and **278b**)



According to the general procedure, MAC reaction was performed in two 25 mL round-bottomed flasks containing each one *N*-*tert*-butyloxycarbonyl-*O*-benzyl-L-serinal **198** (193 mg, 0.69 mmol), H-MAC-TBS **9c** (163 mg, 0.83 mmol), dry Et₂O (8 mL), dry MeOH (85 μL, 2.1 mmol) and DMAP (169 mg, 1.38 mmol). The content of both flasks was collected and concentrated under reduced pressure. The crude product was purified by silica gel column chromatography (pentane/Et₂O, 9:1) to give *O*-TBS methyl esters **278a,b** (498 mg, 79%) as a colorless oil. A 80/20 ratio of inseparable *syn/anti* diastereomers **278a/278b** was determined by ¹H NMR (by integration of the ester signals).

TLC *R_f* = 0.15 (pentane/Et₂O, 9:1)

IR (ATR), ν (cm⁻¹): 3448, 2953, 2930, 2858, 1758, 1717, 1494, 1366, 1252, 1163, 1130, 837

MS (ES⁺): *m/z* (%) = 354 (100) [M+H-CO₂-Me₂C=CH₂]⁺, 398 (16), 454 (95) [M+H]⁺, 476 (76) [M+Na]⁺

HRMS (ES⁺): calcd. for C₂₃H₃₉NNaO₆Si [M+Na]⁺ 476.2439 ; found 476.2435

Spectroscopic data for the major syn (2R,3S)-diastereomer (278a):

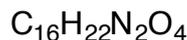
¹H NMR (CDCl₃, 600 MHz), δ (ppm): 0.04 (s, 3H, SiCH₃), 0.10 (s, 3H, SiCH₃), 0.91 (s, 9H, SiC(CH₃)₃), 1.42 (s, 9H, OC(CH₃)₃), 3.45 (t, *J* = 9.0 Hz, 1H) and 3.54 (dd, *J* = 9.0, 4.8 Hz, 1H) (AB part of ABX syst., OCH₂CH), 3.68 (s, 3H, COOCH₃), 4.21-4.26 (m, 1H, CHNH), 4.51 (s, 2H, OCH₂Ph), 4.53 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H, CHOTBS), 4.92 (d, *J* = 9.6 Hz, 1H, NHCO₂), 7.30-7.35 (m, 5H, Ph)

¹³C NMR (CDCl₃, 100.6 MHz): δ (ppm): -5.6 (SiCH₃), -5.0 (SiCH₃), 18.3 (SiC(CH₃)₃), 25.7 (SiC(CH₃)₃), 28.2 (OC(CH₃)₃), 51.9 (COOCH₃), 52.7 (CHNH), 68.1 (OCH₂CH), 70.1 (CHOTBS), 73.0 (OCH₂Ph), 79.5 (OC(CH₃)₃), 127.6 (CH_{Ph}), 127.7 (CH_{Ph}), 128.3 (CH_{Ph}), 137.9 (C_{Ph}), 155.2 (NHCO₂), 172.6 (COOCH₃)

Spectroscopic data for the minor anti (2S,3S)-diastereomer (278b):

¹H NMR (CDCl₃, 600 MHz), δ (ppm): 0.07 (s, 3H, SiCH₃), 0.08 (s, 3H, SiCH₃), 0.90 (s, 9H, SiC(CH₃)₃), 1.43 (s, 9H, OC(CH₃)₃), 3.49 (dd, *J* = 9.6, 6.0 Hz, 1H) and 3.61 (br dd, *J* = 9.6, 5.4 Hz, 1H) (AB part of ABX syst., OCH₂CH), 3.62 (s, 3H, COOCH₃), 4.17-4.20 (m, 1H, CHNH), 4.38 (br d, *J* = 4.8 Hz, 1H, CHOTBS), 4.46 (s, 2H, OCH₂Ph), 4.84 (br d, *J* = 9.0 Hz, 1H, NHCO₂), 7.27-7.30 (m, 5H, Ph)

¹³C NMR (CDCl₃, 100.6 MHz): δ (ppm): -5.6 (SiCH₃), -5.1 (SiCH₃), 18.2 (SiC(CH₃)₃), 25.7 (SiC(CH₃)₃), 28.2 (OC(CH₃)₃), 51.8 (COOCH₃), 52.7 (CHNH), 67.7 (OCH₂CH), 71.7 (CHOTBS), 73.0 (OCH₂Ph), 79.5 (OC(CH₃)₃), 127.6 (CH_{Ph}), 127.7 (CH_{Ph}), 128.3 (CH_{Ph}), 137.9 (C_{Ph}), 155.1 (NHCO₂), 172.0 (COOCH₃)

(2R,3S)- and (2S,3S)-4-benzyloxy-3-(tert-butyloxycarbonylamino)-2-hydroxybutanenitrile (279_{M,m})

306 g/mol

279_{M,m}

Cyanhydrins **279_{M,m}** could be observed in MAC reactions from *N*-Boc-*O*-Bn-*L*-serinal **198** and isolated during the purification of crude MAC products by silica gel column chromatography (pentane/Et₂O, 9:1 to 1:2). Identification of the major (M) and minor (m) diastereomers was not achieved.

TLC *R_f* = 0.28 (pentane/Et₂O, 1:1)

IR (neat), ν (cm⁻¹): 3364, 2978, 2932, 2871, 2241, 1695, 1499, 1455, 1368, 1251, 1163, 739, 699

MS (ES⁺): *m/z* (%) = 273 (27) [M+Na-Me₂C=CH₂]⁺, 329 (100) [M+Na]⁺

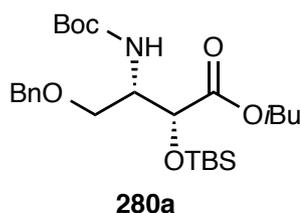
HRMS (ES⁺): calcd. for C₁₆H₂₂N₂NaO₄ [M+Na]⁺ 329.1472 ; found 329.1462

Spectroscopic data for a 60/40 mixture of diastereomers **279_M** and **279_m**:

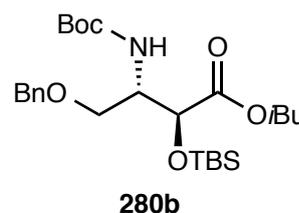
¹H NMR (CDCl₃, 360 MHz), δ (ppm): 1.45 (s, 6H, (OC(CH₃)₃)_m), 1.46 (s, 9H, (OC(CH₃)₃)_M), 3.64 (dd, *J* = 9.7, 4.1 Hz, 0.67H) and 3.89 (dd, *J* = 9.7, 4.1 Hz, 0.67H) (AB part of ABX system, OCH₂CH_m), 3.68-3.72 (m, 1H) and 3.77-3.83 (m, 1H) (AB part of ABX system, OCH₂CH_M), 4.01-4.08 (m, 1.67H, CHNH_{M+m}), 4.36-4.39 (m, 1H, CHOH_M), 4.56 (s, 2H, OCH₂Ph_M), 4.79 (s, 1.34H, OCH₂Ph_m), 4.61 (br dd, *J* = 10.2, 3.7 Hz, 0.67H, CHOH_m), 4.72 (br t, *J* = 6.1 Hz, 1H, CHOH_M), 4.79 (br d, *J* = 9.1 Hz, 0.67H, CHOH_m), 5.14 (br d, *J* = 7.1 Hz, 0.67H, CHNH_m), 5.27 (br d, *J* = 6.5 Hz, 1H, CHNH_M), 7.28-7.36 (m, 8.35H, Ph_{M+m})

¹³C NMR (CDCl₃, 90.6 MHz), δ (ppm): 28.2 ((OC(CH₃)₃)_{M+m}), 52.9 (CHNH_m), 53.3 (CHNH_M), 62.8 (CHOH_m), 63.9 (CHOH_M), 68.0 (OCH₂CH_M), 68.9 (OCH₂CH_m), 73.7 (OCH₂Ph_M), 73.8 (OCH₂Ph_m), 81.0 ((OC(CH₃)₃)_M), 81.2 ((OC(CH₃)₃)_m), 118.2 (CN_m), 118.4 (CN_M), 127.8 and 128.1 and 128.5 ((CH_{Ph})_M), 127.8 and 128.2 and 128.6 ((CH_{Ph})_m), 136.7 (C_{Ph})_m, 137.0 (C_{Ph})_M, 156.0 ((NCO₂)_M), 156.3 ((NCO₂)_m)

Isobutyl (2R,3S)- and (2S,3S)-4-benzyloxy-2-(tert-butyldimethylsilyloxy)-3-(tert-butyloxycarbonylamino)butanoate (280a and 280b)

**280a**

495 g/mol

**280b**

According to the general procedure, MAC reaction was performed with *N*-tert-butyloxycarbonyl-*O*-benzyl-*L*-serinal **198** (110 mg, 0.39 mmol), H-MAC-TBS **9c** (92 mg, 0.47 mmol), dry Et₂O (5 mL), *i*BuOH (109 μ L, 1.18 mmol) and DMAP (96 mg, 0.79 mmol). The crude product was purified by silica gel

column chromatography (pentane/Et₂O, 9:1) to give *O*-TBS isobutyl esters **280a,b** (80 mg, 41%) as a colorless oil. A 80/20 ratio of *syn/anti* diastereomers **280a/280b** was determined by ¹H NMR (by integration of OCH₂Ph signals).

TLC 280a *R_f* = 0.37 and **280b** *R_f* = 0.27 (pentane/Et₂O, 9:1)

IR (ATR), ν (cm⁻¹): 3444, 2960, 2927, 2860, 1754, 1716, 1492, 1369, 1253, 1164, 1127

MS (ES⁺): *m/z* (%) = 396 (13) [M+H-CO₂-Me₂C=CH₂]⁺, 496 (2) [M+H]⁺, 518 (100) [M+Na]⁺

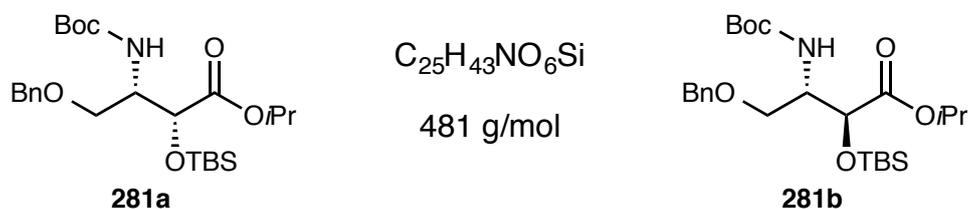
HRMS (ES⁺): calcd. for C₂₆H₄₅NNaO₆Si [M+Na]⁺ 518.2908 ; found 518.2925

Spectroscopic data for the major syn (2R,3S)-diastereomer (280a):

¹H NMR (CDCl₃, 250 MHz), δ (ppm): 0.05 (s, 3H, SiCH₃), 0.11 (s, 3H, SiCH₃), 0.91 and 0.92 (2s, 15H, SiC(CH₃)₃ and CH(CH₃)₂), 1.41 (s, 9H, OC(CH₃)₃), 1.82-1.97 (m, 1H, OCH₂CH(CH₃)₂), 3.46 (t, *J* = 9.0 Hz, 1H) and 3.56 (dd, *J* = 9.0, 4.8 Hz, 1H) (AB part of ABX syst., BnOCH₂CH), 3.82 (dd, *J* = 10.8, 6.8 Hz, 1H) and 3.90 (dd, *J* = 10.5, 6.8 Hz, 1H) (AB part of ABX syst., OCH₂CH(CH₃)₂), 4.16-4.30 (m, 1H, CHNH), 4.51 (s, 2H, OCH₂Ph), 4.53 (d, *J* = 2.3 Hz, 1H, CHOTBS), 4.95 (d, *J* = 9.3 Hz, 1H, NHCO₂), 7.28-7.35 (m, 5H, Ph)

¹³C NMR (CDCl₃, 62.9 MHz): δ (ppm): -5.6 (SiCH₃), -4.9 (SiCH₃), 18.3 (SiC(CH₃)₃), 19.0 ((CH₃)₂), 25.7 (SiC(CH₃)₃), 27.7 (CH(CH₃)₂), 28.2 (OC(CH₃)₃), 52.8 (CHNH), 68.2 (OCH₂CH), 70.2 (CHOTBS), 71.8 (OCH₂CH(CH₃)₂), 73.1 (OCH₂Ph), 79.4 (OC(CH₃)₃), 127.6 (CH_{Ph}), 127.7 (CH_{Ph}), 128.3 (CH_{Ph}), 137.9 (C_{Ph}), 155.1 (NHCO₂), 172.2 (COO*i*Bu)

Isopropyl (2R,3S)- and (2S,3S)-4-benzyloxy-2-(tert-butyldimethylsilyloxy)-3-(tert-butyloxycarbonylamino)butanoate (281a and 281b)



According to the general procedure, MAC reaction was performed with *N*-tert-butyloxycarbonyl-*O*-benzyl-L-serinal **198** (148 mg, 0.53 mmol), H-MAC-TBS **9c** (125 mg, 0.64 mmol), dry Et₂O (6 mL), *i*PrOH (122 μ L, 1.60 mmol) and DMAP (130 mg, 1.06 mmol). The crude product was purified by silica gel column chromatography (pentane/Et₂O, 9:1) to give *O*-TBS isopropyl esters **281a,b** (43 mg, 17%) as a colorless oil. A 80/20 ratio of *syn/anti* diastereomers **281a/281b** was determined by ¹H NMR (by integration of Si(CH₃)₂ signals).

TLC 281a *R_f* = 0.25 and **281b** *R_f* = 0.21 (pentane/Et₂O, 9:1)

IR (ATR), ν (cm⁻¹): 3449, 2955, 2931, 2860, 1749, 1720, 1492, 1364, 1250, 1160, 1127, 1108, 1041

MS (ES⁺): m/z (%) = 382 (12) [M+H-CO₂-Me₂C=CH₂]⁺, 482 (4) [M+H]⁺, 504 (100) [M+Na]⁺, 552 (24), 613 (13)

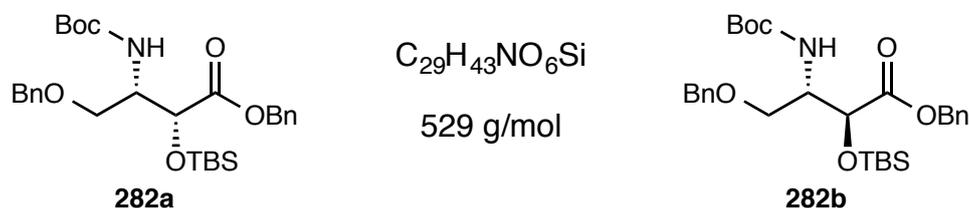
HRMS (ES⁺): calcd. for C₂₅H₄₃NNaO₆Si [M+Na]⁺ 504.2752 ; found 504.2765

Spectroscopic data for the major syn (2R,3S)-diastereomer (281a):

¹H NMR (CDCl₃, 250 MHz), δ (ppm): 0.04 (s, 3H, SiCH₃), 0.11 (s, 3H, SiCH₃), 0.92 (s, 9H, SiC(CH₃)₃), 1.22 (br t, 6H, CH(CH₃)₂), 1.41 (s, 9H, OC(CH₃)₃), 3.40-3.55 (m, 2H, BnOCH₂CH), 4.16-4.30 (m, 1H, CHNH), 4.40-4.55 (m, 3H, OCH₂Ph and CHOTBS), 4.90 (d, J = 9.3 Hz, 1H, NHCO₂), 4.92-5.09 (m, 1H, OCH(CH₃)₂), 7.27-7.34 (m, 5H, Ph)

¹³C NMR (CDCl₃, 62.9 MHz): δ (ppm): -5.6 (SiCH₃), -4.8 (SiCH₃), 18.3 (SiC(CH₃)₃), 21.7 ((CH₃)₂), 25.7 (SiC(CH₃)₃), 28.2 (OC(CH₃)₃), 52.7 (CHNH), 68.2 (BnOCH₂CH), 68.5 (CH(CH₃)₂), 70.4 (CHOTBS), 73.1 (OCH₂Ph), 79.4 (OC(CH₃)₃), 127.6 (CH_{Ph}), 127.7 (CH_{Ph}), 128.3 (CH_{Ph}), 138.0 (C_{Ph}), 155.1 (NHCO₂), 171.6 (COO*i*Pr)

Benzyl (2R,3S)- and (2S,3S)-4-benzyloxy-2-(tert-butyldimethylsilyloxy)-3-(tert-butyloxycarbonylamino)butanoate (282a and 282b)



According to the general procedure, MAC reaction was performed with *N*-tert-butyloxycarbonyl-*O*-benzyl-L-serinal **198** (74 mg, 0.27 mmol), H-MAC-TBS **9c** (62 mg, 0.32 mmol), dry Et₂O (4 mL), BnOH (82 μL, 0.80 mmol) and DMAP (65 mg, 0.53 mmol). The crude product was purified by silica gel column chromatography (pentane/Et₂O, 9:1) to give *O*-TBS benzyl esters **282a,b** (90 mg, 64%) as a colorless oil. A 80/20 ratio of *syn/anti* diastereomers **282a/282b** was determined by ¹H NMR (by integration of CH₂COCH₂Ph signals).

TLC 282a R_f = 0.29 and **282b** R_f = 0.21 (pentane/Et₂O, 9:1)

IR (ATR), ν (cm⁻¹): 3449, 2950, 2931, 2855, 1753, 1717, 1495, 1366, 1254, 1161, 1128

MS (ES⁺): m/z (%) = 430 (14) [M+H-CO₂-Me₂C=CH₂]⁺, 530 (5) [M+H]⁺, 552 (100) [M+Na]⁺, 1081 (19) [2M+Na]⁺

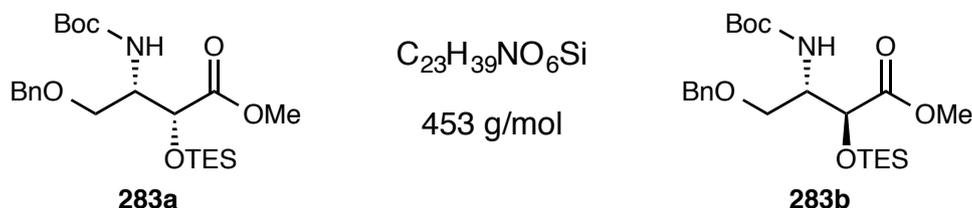
HRMS (ES⁺): calcd. for C₂₉H₄₃NNaO₆Si [M+Na]⁺ 552.2752 ; found 552.2789

Spectroscopic data for the major syn (2R,3S)-diastereomer (282a):

¹H NMR (CDCl₃, 250 MHz), δ (ppm): 0.04 (s, 3H, SiCH₃), 0.09 (s, 3H, SiCH₃), 0.91 (s, 15H, SiC(CH₃)₃), 1.42 (s, 9H, OC(CH₃)₃), 3.47 (t, J = 9.0 Hz, 1H) and 3.57 (dd, J = 9.0, 4.8 Hz, 1H) (AB part of ABX syst., BnOCH₂CH), 4.20-4.34 (m, 1H, CHNH), 4.49 (s, 2H, CH₂OCH₂Ph), 4.56 (d, J = 2.3 Hz, 1H, CHOTBS), 4.98 (d, J = 9.5 Hz, 1H, NHCO₂), 5.10 (s, 2H, CO₂CH₂Ph), 7.26-7.40 (m, 10H, Ph)

¹³C NMR (CDCl₃, 62.9 MHz): δ (ppm): -5.9 (SiCH₃), -4.9 (SiCH₃), 18.2 (SiC(CH₃)₃), 25.7 (SiC(CH₃)₃), 28.3 (OC(CH₃)₃), 52.9 (CHNH), 66.8 (CO₂CH₂Ph), 68.2 (BnOCH₂CH), 70.3 (CHOTBS), 73.1 (CH₂OCH₂Ph), 79.5 (OC(CH₃)₃), 127.6 (CH_{Ph}), 127.7 (CH_{Ph}), 128.2 (CH_{Ph}), 128.3 (CH_{Ph}), 128.5 (CH_{Ph}), 135.5 (C_{Ph}), 137.9 (C_{Ph}), 155.2 (NHCO₂), 172.0 (COOBn)

Methyl (2*R*,3*S*)- and (2*S*,3*S*)-4-benzyloxy-3-(*tert*-butyloxycarbonylamino)-2-(triethylsilyloxy)butanoate (**283a** and **283b**)



According to the general procedure, MAC reaction was performed with *N*-*tert*-butyloxycarbonyl-*O*-benzyl-L-serinal **198** (112 mg, 0.40 mmol), H-MAC-*TES* **9i** (50%, 212 mg, 0.48 mmol), dry Et₂O (4 mL), dry MeOH (50 μL, 1.20 mmol) and DMAP (98 mg, 0.80 mmol) overnight at 0 °C. The crude product was purified by silica gel column chromatography (pentane/Et₂O, 4:1) to give *O*-*TES* methyl esters **283a,b** (76 mg, 41%) as a colorless oil. A 80/20 ratio of inseparable *syn/anti* diastereomers **283a/283b** was determined by ¹H NMR (by integration of the methyl ester signals).

TLC *R*_f = 0.30 (pentane/Et₂O, 4:1)

IR (ATR), ν (cm⁻¹): 3446, 2956, 2908, 2878, 1756, 1713, 1496, 1457, 1366, 1163, 1132, 1107

MS (ES⁺): *m/z* (%) = 354 (100) [M+H-CO₂-Me₂C=CH₂]⁺, 454 (37) [M+H]⁺, 476 (64) [M+Na]⁺

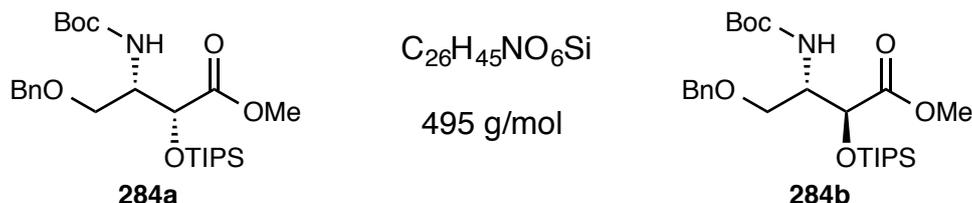
HRMS (ES⁺): calcd. for C₂₃H₃₉NNaO₆Si [M+Na]⁺ 476.2439 ; found 476.2434

Spectroscopic data for the major *syn* (2*R*,3*S*)-diastereomer (**283a**):

¹H NMR (CDCl₃, 360 MHz), δ (ppm): 0.57-0.66 (m, 6H, SiCH₂CH₃), 0.94 (t, *J* = 8.3 Hz, 9H, SiCH₂CH₃), 1.42 (s, 9H, OC(CH₃)₃), 3.45 (t, *J* = 9.0 Hz, 1H) and 3.54 (dd, *J* = 9.0, 5.0 Hz, 1H) (AB part of ABX syst., OCH₂CH), 3.68 (s, 3H, COOCH₃), 4.17-4.26 (m, 1H, CHNH), 4.51 (s, 2H, OCH₂Ph), 4.53 (d, *J* = 1.8 Hz, 1H, CHOTES), 4.96 (d, *J* = 9.7 Hz, 1H, NHCO₂), 7.27-7.37 (m, 5H, Ph)

¹³C NMR (CDCl₃, 90.6 MHz), δ (ppm): 4.5 (SiCH₂CH₃), 6.6 (SiCH₂CH₃), 28.2 (OC(CH₃)₃), 51.8 (COOCH₃), 52.7 (CHNH), 68.1 (OCH₂CH), 71.6 (CHOTES), 73.0 (OCH₂Ph), 79.5 (OC(CH₃)₃), 127.6 (CH_{Ph}), 127.7 (CH_{Ph}), 128.3 (CH_{Ph}), 137.9 (C_{Ph}), 155.2 (NHCO₂), 172.6 (COOCH₃)

Methyl (2*R*,3*S*)- and (2*S*,3*S*)-4-benzyloxy-3-(*tert*-butyloxycarbonylamino)-2-(triisopropylsilyloxy)butanoate (284a and 284b)



According to the general procedure, MAC reaction was performed with *N*-*tert*-butyloxycarbonyl-*O*-benzyl-L-serinal **198** (118 mg, 0.42 mmol), H-MAC-TIPS **9d** (121 mg, 0.51 mmol), dry Et₂O (5 mL), dry MeOH (52 μL, 1.27 mmol) and DMAP (103 mg, 0.84 mmol) overnight at 0 °C. The crude product was purified by silica gel column chromatography (pentane/Et₂O, 9:1) to give *O*-TIPS methyl esters **284a,b** (132 mg, 66%) as a colorless oil. An 85/15 ratio of the inseparable (2*R*,3*S*)-**284a** and (2*S*,3*S*)-**284b** diastereomers was determined by ¹H NMR (by integration of the OCH₂Ph signals).

TLC *R_f* = 0.37 (pentane/Et₂O, 4:1)

IR (ATR), ν (cm⁻¹): 3451, 2949, 2871, 1759, 1720, 1495, 1460, 1365, 1166, 1140

MS (ES⁺): *m/z* (%) = 396 (67) [M+H-CO₂-Me₂C=CH₂]⁺, 496 (16) [M+H]⁺, 518 (100) [M+Na]⁺

HRMS (ES⁺): calcd. for C₂₆H₄₅NNaO₆Si [M+Na]⁺ 518.2908 ; found 518.2896

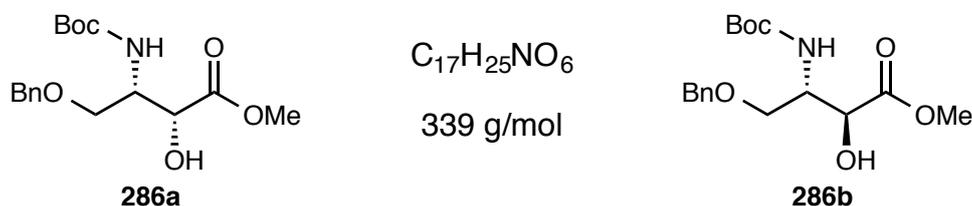
*Spectroscopic data for the major syn (2*R*,3*S*)-diastereomer (284a):*

¹H NMR (CDCl₃, 360 MHz), δ (ppm): 1.00-1.10 (m, 21H, SiCH(CH₃)₂), 1.43 (s, 9H, OC(CH₃)₃), 3.53 (dd, *J* = 9.6, 7.6 Hz, 1H) and 3.60 (dd, *J* = 9.6, 4.7 Hz, 1H) (AB part of ABX syst., OCH₂CH), 3.64 (s, 3H, COOCH₃), 4.10-4.20 (m, 1H, CHNH), 4.50 (s, 2H, OCH₂Ph), 4.62 (d, *J* = 2.5 Hz, 1H, CHOTIPS), 5.04 (d, *J* = 9.7 Hz, 1H, NHCO₂), 7.26-7.36 (m, 5H, Ph)

¹³C NMR (CDCl₃, 90.6 MHz), δ (ppm): 12.4 (SiCH(CH₃)₂), 17.9 (SiCH(CH₃)₂), 28.2 (OC(CH₃)₃), 51.8 (COOCH₃), 53.3 (CHNH), 68.0 (OCH₂CH), 70.6 (CHOTIPS), 73.1 (OCH₂Ph), 79.5 (OC(CH₃)₃), 127.6 (CH_{Ph}), 127.8 (CH_{Ph}), 128.3 (CH_{Ph}), 137.9 (C_{Ph}), 155.3 (NHCO₂), 172.8 (COOCH₃)

Determination of the diastereoselectivity of the MAC reaction with the *N*-Boc-*O*-Bn-*L*-serinal

Methyl (2*R*,3*S*)- and (2*S*,3*S*)-4-benzyloxy-3-(*tert*-butyloxycarbonylamino)-2-hydroxybutanoate (286a and 286b)



To a stirred solution of **278a,b** (80/20, 172 mg, 0.38 mmol) in dry THF (3 mL) at 0 °C under argon was added dropwise a 1 M solution of tetrabutylammonium fluoride in THF (460 μ L, 0.46 mmol). After 30 min at 0 °C, the reaction mixture was quenched by addition of a saturated aqueous NH_4Cl solution (5 mL) and extracted with EtOAc (3 \times 10 mL). The combined organic phases were dried over Na_2SO_4 and concentrated under reduced pressure. The crude product was purified by column chromatography (PE/AcOEt, 7:3) to give the secondary alcohols **286a,b** (126 mg, 98%) as a colorless oil. A 80/20 ratio of inseparable *syn/anti* diastereomers **286a/286b** was determined by 1H NMR (by integration of methyl ester signals).

TLC R_f = 0.20 (PE/EtOAc, 4:1)

IR (neat), ν (cm^{-1}): 3394, 2978, 2865, 1735, 1710, 1499, 1366, 1247, 1160, 1124

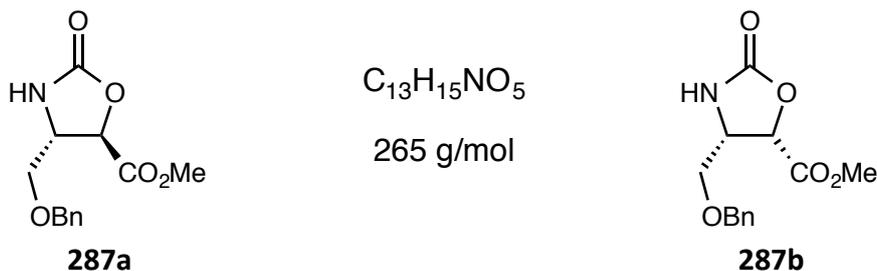
MS (ES^+): m/z (%) = 240 (17), 306 (24), 340 (5) [$M+H$] $^+$, 362 (100) [$M+Na$] $^+$, 363 (21)

HRMS (ES^+): calcd. for $C_{17}H_{25}NNaO_6$ [$M+Na$] $^+$ 362.1574 ; found 362.1572

*Spectroscopic data for the major syn (2*R*,3*S*)-diastereomer (286a):*

1H NMR ($CDCl_3$, 250 MHz), δ (ppm): 1.40 (s, 9H, $OC(CH_3)_3$), 3.48-3.63 (m, 3H, OCH_2CH and OH), 3.71 (s, 3H, $COOCH_3$), 4.18-4.32 (m, 1H, $CHNH$), 4.43 (br t, 1H, $CHOH$), 4.51 (s, 2H, OCH_2Ph), 5.07 (d, J = 9.8 Hz, 1H, $NHCO_2$), 7.27-7.33 (m, 5H, Ph).

^{13}C NMR ($CDCl_3$, 62.9 MHz), δ (ppm): 28.1 ($OC(CH_3)_3$), 51.9 ($CHNH$), 52.6 ($COOCH_3$), 68.7 (OCH_2CH), 69.6 ($CHOH$), 73.1 (OCH_2Ph), 79.6 ($OC(CH_3)_3$), 127.6 (CH_{Ph}), 128.3 (CH_{Ph}), 137.7 (C_{Ph}), 155.2 ($NHCO_2$), 173.9 ($COOCH_3$)

(4*S*,5*R*)-4-(Benzyloxymethyl)-5-(methyloxycarbonyl)-1,3-oxazolidin-2-one (287a) and (4*S*,5*S*)-4-(benzyloxymethyl)-5-(methyloxycarbonyl)-1,3-oxazolidin-2-one (287b)

To a stirred solution of **286a,b** (80/20, 118 mg, 0.35 mmol) in CH_2Cl_2 (3 mL) at room temperature was added trifluoroacetic acid (530 μ L, 7.0 mmol). After 1 h, the reaction mixture was concentrated under reduced pressure. Residual TFA was removed by co-evaporation with CH_2Cl_2 (5 \times 3 mL). The remaining colorless oil (152 mg) was dissolved in dry CH_2Cl_2 (6 mL) and cooled at 0 $^{\circ}C$ under argon. DIPEA (200 μ L, 1.4 mmol) was added, the reaction mixture was stirred for 15 min at 0 $^{\circ}C$, and then a solution of triphosgene (124 mg, 0.42 mmol) in CH_2Cl_2 (2 mL) was added dropwise. The mixture was stirred for a further 10 min at 0 $^{\circ}C$, then for 2 h at room temperature, and then quenched by addition of 1 M HCl (5 mL) and extracted with CH_2Cl_2 (3 \times 10 mL). The combined organic phases were washed with saturated aqueous Na_2CO_3 solution (2 \times 10 mL), dried over Na_2SO_4 and concentrated under reduced pressure. The crude product was purified by column chromatography (pentane/EtOAc, 3:7) to give oxazolidinones **287a,b** (83 mg, 90 % for 2 steps) as a pale yellow oil. Repeated column chromatography (pentane/EtOAc, 2:3) furnished pure (4*S*,5*R*)-oxazolidinone **287a** (47 mg) and a 60/40 mixture of (4*S*,5*R*)-**287a** and (4*S*,5*S*)-**287b** (32 mg). Pure (4*S*,5*S*)-oxazolidinone **287b** (13 mg) was isolated after preparative tlc of the latter sample (pentane/Et₂O, 1:4; two elutions).

*Data for the major (4*S*,5*R*)-diastereomer (287a), a colorless oil:*

TLC R_f = 0.45 (PE/EtOAc, 3:7)

OR $[\alpha]_D^{27} = -40.0$ (c 1.0, $CHCl_3$)

IR (ATR), ν (cm^{-1}): 3293, 2955, 2863, 1758, 1742, 1210, 1089

MS (Cl/NH₃): m/z (%) = 266 (10) $[M+H]^+$, 282 (14), 283 (100) $[M+NH_4]^+$, 284 (16)

HRMS (ES⁺): calcd. for $C_{13}H_{16}NO_5$ $[M+H]^+$ 266.1023 ; found 266.1033

¹H NMR ($CDCl_3$, 360 MHz), δ (ppm): 3.48-3.60 (m, 2H, OCH_2CH), 3.80 (s, 3H, $COOCH_3$), 4.04 (br ddd, J = 4.7, 4.7, 4.3 Hz, 1H, OCH_2CH), 4.55 (s, 2H, OCH_2Ph), 4.77 (d, J = 4.3 Hz, 1H, $CHCOOCH_3$), 6.57 (br s, 1H, $NHCO_2$), 7.27-7.37 (m, 5H, Ph)

¹³C NMR ($CDCl_3$, 90.6 MHz), δ (ppm): 52.9 ($COOCH_3$), 55.4 (OCH_2CH), 70.6 (OCH_2CH), 73.4 (OCH_2Ph), 74.7 ($CHCOOCH_3$), 127.6 (CH_{Ph}), 127.9 (CH_{Ph}), 128.4 (CH_{Ph}), 137.2 (C_{Ph}), 158.1 ($NHCO_2$), 169.1 ($COOCH_3$)

Data for the minor *anti* (4*S*,5*S*)-diastereomer (**287b**), a white solid:

Mp = 96-99 °C

TLC R_f = 0.33 (PE/EtOAc, 3:7)

OR $[\alpha]_D^{20} = -9.6$ (c 0.5, CHCl₃)

IR (ATR): ν (cm⁻¹): 3269, 3156, 2953, 2923, 2845, 1743, 1725, 1218, 1060

MS (ES⁺): m/z (%) = 266 (4) [M+H]⁺, 288 (100) [M+Na]⁺

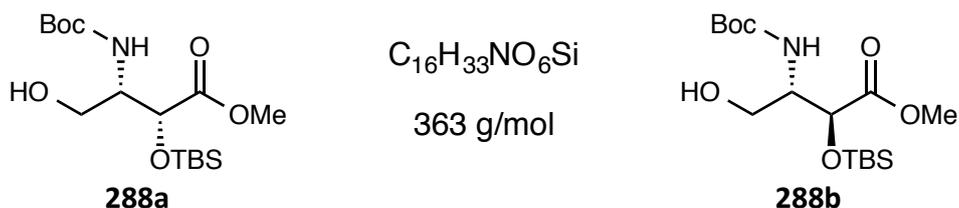
HRMS (ES⁺): calcd. for C₁₃H₁₅NNaO₅ [M+Na]⁺ 288.0842; found 288.0846

¹H NMR (CDCl₃, 250 MHz), δ (ppm): 3.46 (dd, J = 9.4, 6.3 Hz, 1H) and 3.55 (dd, J = 9.4, 4.5 Hz, 1H) (AB part of ABX syst., OCH₂CH), 3.70 (s, 3H, COOCH₃), 4.20-4.30 (m, 1H, OCH₂CH), 4.47 (s, 2H, OCH₂Ph), 5.07 (d, J = 9.2 Hz, 1H, CHCOOCH₃), 5.97 (br s, 1H, NHCO₂), 7.27-7.39 (m, 5H, Ph)

¹³C NMR (CDCl₃, 62.9 MHz), δ (ppm): 52.5 (COOCH₃), 53.9 (OCH₂CH), 68.5 (OCH₂CH), 73.6 (OCH₂Ph), 74.1 (CHCOOCH₃), 127.6 (CH_{Ph}), 128.0 (CH_{Ph}), 128.5 (CH_{Ph}), 137.0 (C_{Ph}), 157.6 (NHCO₂), 167.3 (COOCH₃)

Synthesis of heterocycles from methyl *N*-Boc- α,γ -dihydroxy- β -aminobutanoates

Methyl (2*R*,3*S*)- and (2*S*,3*S*)-2-(*tert*-butyldimethylsilyloxy)-3-(*tert*-butyloxycarbonylamino)-4-hydroxybutanoate (**288a** and **288b**)



Palladium (10 wt.%) on activated carbon (100 mg) was added to a solution of MAC products **278a,b** (80/20, 328 mg, 0.72 mmol) in methanol (10 mL). The resulting mixture was stirred under H₂ (1 atm pressure) for 16 h at room temperature and was filtered through a short plug of Dicalite eluting with EtOAc. (NOTE: on some occasions it was helpful to add a few drops of glacial acetic acid to the reaction mixture to lead the reaction to completion.) The filtrate was concentrated under reduced pressure to give alcohols **288a,b** (270 mg, quant.) as a colorless oil suitable for use without purification. An 80/20 ratio of inseparable *syn/anti* diastereomers **288a/288b** was determined by ¹H NMR (by integration of the NH signals).

TLC R_f = 0.60 (PE/ EtOAc, 3:2)

IR (ATR), ν (cm⁻¹): 3442, 3383, 2954, 2932, 2859, 1754, 1718, 1698, 1505, 1368, 1253, 1163, 1127

MS (Cl/NH₃): *m/z* (%) = 325 (35), 349 (48) [M+NH₄-MeOH]⁺, 364 (100) [M+H]⁺, 365 (23), 381 (22) [M+NH₄]⁺

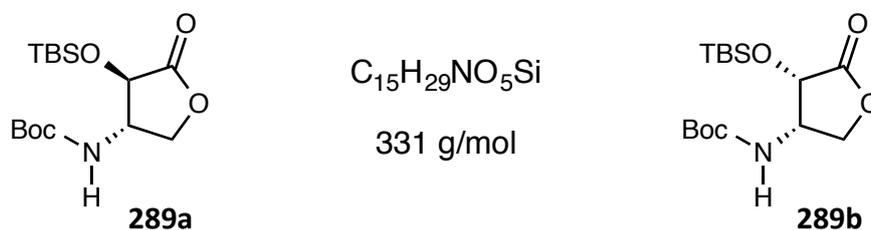
HRMS (ES⁺): calcd. for C₁₆H₃₃NNaO₆Si [M+Na]⁺ 386.1969 ; found 386.1972

Spectroscopic data for the major syn (2R,3S)-diastereomer (288a):

¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz), δ (ppm): 0.07 (s, 3H, SiCH₃), 0.11 (s, 3H, SiCH₃), 0.92 (s, 9H, SiC(CH₃)₃), 1.42 (s, 9H, OC(CH₃)₃), 2.10 (br s, 1H, OH), 3.59 (dd, *J* = 10.5, 6.9 Hz, 1H) and 3.77 (dd, *J* = 10.5, 4.8 Hz, 1H) (AB part of ABX syst., OCH₂CH), 3.72 (s, 3H, COOCH₃), 4.00-4.09 (m, 1H, CHNH), 4.50 (d, *J* = 2.4 Hz, 1H, CHOTBS), 5.02 (d, *J* = 8.7 Hz, 1H, NHCO₂)

¹³C NMR (CDCl₃, 62.9 MHz), δ (ppm): -5.6 (SiCH₃), -5.0 (SiCH₃), 18.2 (SiC(CH₃)₃), 25.6 (SiC(CH₃)₃), 28.2 (OC(CH₃)₃), 52.0 (COOCH₃), 54.9 (CHNH), 61.7 (OCH₂CH), 70.6 (CHOTBS), 79.7 (OC(CH₃)₃), 155.8 (NHCO₂), 172.6 (COOCH₃)

(3R,4S)- and (3S,4S)-3-(tert-butyldimethylsilyloxy)-4-(tert-butyloxycarbonylamino)dihydrofuran-2(3H)-one (289a and 289b)



To a stirred solution of primary alcohols **288a,b** (80/20, 140 mg, 0.39 mmol) in CH₂Cl₂ (3 mL) was added *p*-toluenesulfonic acid (15 mg, 0.08 mmol). After stirring for 24 h at room temperature, the reaction mixture was diluted with CH₂Cl₂ (3 mL) and then quenched by addition of saturated aqueous Na₂CO₃ solution (5 mL). The organic phase was retained and the aqueous phase was extracted with CH₂Cl₂ (2 × 5 mL). The combined organic phases were washed with brine (10 mL), dried over Na₂SO₄ and concentrated under reduced pressure, to give mixture of lactones **288a,b** (111 mg, 87%) as a white solid. Column chromatography (CH₂Cl₂/EtOAc, 49:1) furnished pure (3R,4S)-**288a** (27 mg) as a colorless oil.

TLC *R_f* = 0.31 (CH₂Cl₂/EtOAc, 49:1)

OR [α]_D¹⁹ = +402 (c 1.0 in CHCl₃)

IR (ATR), ν (cm⁻¹): 3351, 2953, 2931, 2858, 1798, 1780, 1721, 1694, 1521, 1366, 1252, 1149

MS (ES⁺): *m/z* (%) = 298 (15), 354 (100) [M+Na]⁺

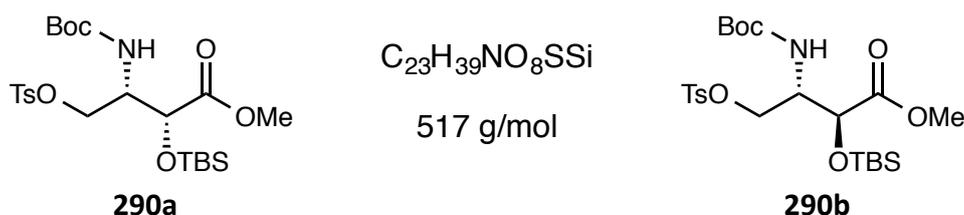
HRMS (ES⁺): calcd for C₁₅H₂₉NNaO₅Si [M+Na]⁺ 354.1707 ; found 354.1699

Spectroscopic data for the major trans (3R,4S)-diastereomer (288a):

¹H NMR (CDCl₃, 360 MHz), δ (ppm): 0.14 (s, 3H, SiCH₃), 0.18 (s, 3H, SiCH₃), 0.91 (s, 9H, SiC(CH₃)₃), 1.44 (s, 9H, OC(CH₃)₃), 4.06–4.19 (m, 2H, CHNH and OCHHCH), 4.42–4.54 (m, 2H, CHOTBS and OCHHCH), 4.86 (br s, 1H, NHCO₂)

¹³C NMR (CDCl₃, 90.6 MHz), δ (ppm): -5.2 (SiCH₃), -4.6 (SiCH₃), 18.1 (SiC(CH₃)₃), 25.5 (SiC(CH₃)₃), 28.2 (OC(CH₃)₃), 55.6 (CHNH), 67.5 (OCH₂CH), 71.6 (CHOTBS), 80.6 (OC(CH₃)₃), 154.9 (NHCO₂), 173.7 (COOCH₃)

Methyl (2R,3S)- and (2S,3S)-2-(tert-butyldimethylsilyloxy)-3-(tert-butyloxycarbonylamino)-4-((4-methylphenyl)sulfonyloxy)butanoate (290a and 290b)



The primary alcohols **288a,b** (80/20, 146 mg, 0.40 mmol) were dissolved in dry CH₂Cl₂ (5 mL) under argon atmosphere. Tosyl chloride (115 mg, 0.60 mmol) was added at room temperature, followed by DMAP (10 mg, 0.08 mmol) and distilled triethylamine (170 μL, 1.21 mmol). The reaction mixture was stirred for 3 h at room temperature. After dilution in CH₂Cl₂ (10 mL), the organic phase was washed with 1 M HCl (15 mL) and brine (15 mL), dried over Na₂SO₄ and concentrated under reduced pressure. The crude product was purified by silica gel column chromatography (PE/EtOAc, 4:1) to give the tosylated compounds **289a,b** (174 mg, 84%) as a colorless oil. A 80/20 proportion of the inseparable (2R,3S)-**289a** and (2S,3S)-**289b** was determined by ¹H NMR (by integration of the NH signals).

TLC R_f = 0.37 (PE/EtOAc, 4:1)

IR (ATR), ν (cm⁻¹): 3440, 3397, 2953, 2931, 2862, 1759, 1718, 1598, 1497, 1368, 1256, 1190, 1177

MS (ES⁺): m/z (%) = 418 (100) [M+H-CO₂-Me₂C=CH₂]⁺, 518 (9) [M+H]⁺, 540 (63) [M+Na]⁺

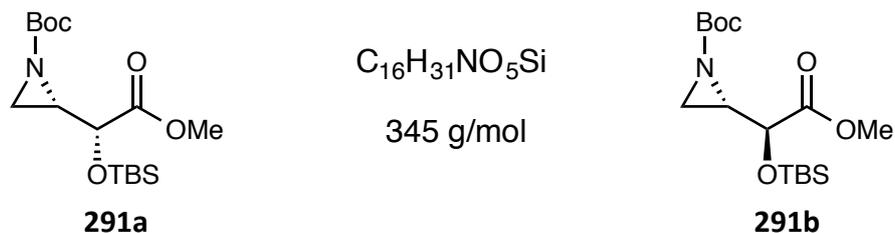
HRMS (ES⁺): calcd. for C₂₃H₃₉NNaO₈SSi [M+Na]⁺ 540.2058 ; found 540.2063

Spectroscopic data for the major syn (2R,3S)-diastereomer (289a):

¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz), δ (ppm): 0.03 (s, 3H, SiCH₃), 0.08 (s, 3H, SiCH₃), 0.87 (s, 9H, SiC(CH₃)₃), 1.39 (s, 9H, OC(CH₃)₃), 2.44 (s, 3H, CH₃C_{Ar}), 3.70 (s, 3H, COOCH₃), 3.92-4.06 (m, 2H, OCH₂CH), 4.13-4.25 (m, 1H, CHNH), 4.40 (br d, J = 1.8 Hz, 1H, CHOTBS), 4.89 (d, J = 9.0 Hz, 1H, NHCO₂), 7.34 (d, J = 8.1 Hz, 2H, CH_{Ar}), 7.78 (d, J = 8.1 Hz, 2H, CH_{Ar})

¹³C NMR (CDCl₃, 90.6 MHz), δ (ppm): -5.6 (SiCH₃), -5.0 (SiCH₃), 18.1 (SiC(CH₃)₃), 21.6 (CH₃C_{Ar}), 25.6 (SiC(CH₃)₃), 28.1 (OC(CH₃)₃), 52.1 (CHNH), 52.1 (COOCH₃), 66.7 (OCH₂CH), 69.8 (CHOTBS), 80.0 (OC(CH₃)₃), 128.0 (CH_{Ar}), 129.9 (CH_{Ar}), 132.5 (C_{Ar}SO₂), 145.0 (CH₃C_{Ar}), 154.8 (NHCO₂), 171.6 (COOCH₃)

Methyl (2R,2S')- and (2S,2S')-2-(tert-butyldimethylsilyloxy)-2-(1-tert-butyloxycarbonylaziridin-2-yl)acetate (291a and 291b)



To a stirred suspension of sodium hydride (75 mg, 0.19 mmol) in dry THF (2 mL) at 0 °C under argon atmosphere was transferred with a cannula a solution of **290a,b** (80/20, 80 mg, 0.15 mmol) in dry THF (2 mL). After stirring for 1 h at 0 °C followed by 1 h at room temperature, the reaction mixture was poured into a saturated aqueous NH_4Cl solution (5 mL) and extracted with Et_2O (3 x 10 mL). The combined organic layers were washed with a saturated aqueous NaCl solution (10 mL), dried over Na_2SO_4 and concentrated in vacuo. The remaining residue was purified by silica gel column chromatography (pentane/ Et_2O , 4:1) to afford the *N*-Boc-*O*-TBS aziridines **291a,b** (40 mg, 75%) as a colorless oil. A 80/20 ratio of the inseparable (2*R*,2*S'*)- and (2*S*,2*S'*)-aziridines **291a** and **291b** was determined by 1H NMR (by integration of the *CHOTBS* signals).

TLC R_f = 0.25 (pentane/ Et_2O , 4:1)

IR (ATR), ν (cm^{-1}): 2953, 2931, 2858, 1763, 1720, 1365, 1252, 1153

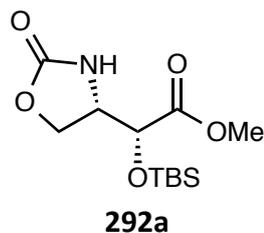
MS (ES^+): m/z (%) = 290 (17), 346 (20) [$M+H$] $^+$, 368 (100) [$M+Na$] $^+$

HRMS (ES^+): calcd. for $C_{16}H_{31}NNaO_5Si$ [$M+Na$] $^+$ 368.1864 ; found 368.1875

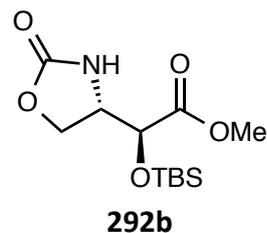
*Spectroscopic data for the major (2*R*,2*S'*)-diastereomer (291a):*

1H NMR ($CDCl_3$, 360 MHz), δ (ppm): 0.08 (s, 3H, $SiCH_3$), 0.11 (s, 3H, $SiCH_3$), 0.90 (s, 9H, $SiC(CH_3)_3$), 1.42 (s, 9H, $OC(CH_3)_3$), 2.21 (d, J = 3.6 Hz, 1H) and 2.29 (d, J = 6.1 Hz, 1H) (AX parts of ABX syst., NCH_2CH), 2.76 (ddd, J = 6.1, 5.8, 3.6 Hz, 1H, NCH_2CH), 3.76 (s, 3H, $COOCH_3$), 4.02 (d, J = 5.8 Hz, 1H, *CHOTBS*)

^{13}C NMR ($CDCl_3$, 90.6 MHz), δ (ppm): -5.3 ($SiCH_3$), -5.1 ($SiCH_3$), 18.4 ($SiC(CH_3)_3$), 25.6 ($SiC(CH_3)_3$), 27.8 ($OC(CH_3)_3$), 28.3 (NCH_2CH), 39.8 (NCH_2CH), 52.1 ($COOCH_3$), 72.5 (*CHOTBS*), 81.3 ($OC(CH_3)_3$), 161.7 (NCO_2), 171.4 ($COOCH_3$)

Methyl (2*R*,2*S'*)- and (2*S*,2*S'*)-2-(*tert*-butyldimethylsilyloxy)-2-(2-oxo-oxazolidin-4-yl)acetate (292a and 292b)

289 g/mol



To a solution of **290a,b** (80/20, 97 mg, 0.19 mmol) in THF (5 mL) under argon was added triethylamine (130 μL , 0.94 mmol). The mixture was refluxed for 24 h then cooled, and a saturated aqueous NH_4Cl solution (5 mL) was added. The mixture was extracted with EtOAc (3 \times 10 mL). The combined organic phases were washed with 1 M HCl (10 mL), dried over Na_2SO_4 and concentrated under reduced pressure. The crude product was purified by column chromatography (Et_2O) to give oxazolidinones **292a,b** (47 mg, 87%) as a white solid. A 80/20 ratio of (2*R*,2*S'*)- and (2*S*,2*S'*)-oxazolidinones **292a** and **292b** was determined by ^1H NMR (by integration of methyl ester signals).

TLC R_f = 0.25 (Et_2O)

IR (ATR), ν (cm^{-1}): 3264, 2953, 2931, 2858, 1744, 1730, 1216, 1058

MS (ES^+): m/z (%) = 290 (20) $[\text{M}+\text{H}]^+$, 312 (100) $[\text{M}+\text{Na}]^+$

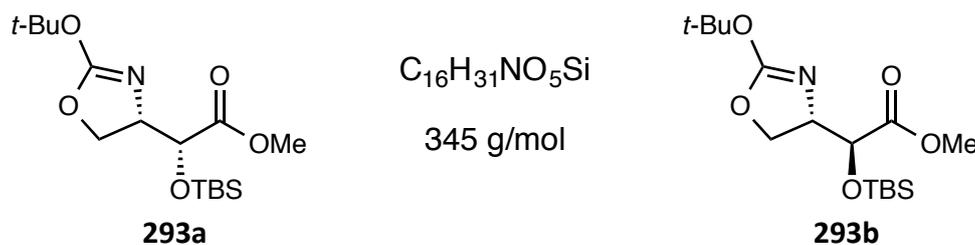
HRMS (ES^+): calcd. for $\text{C}_{12}\text{H}_{23}\text{NNaO}_5\text{Si}$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$ 312.1238 ; found 312.1246

*Spectroscopic data for the major (2*R*,2*S'*)-diastereomer (292a):*

^1H NMR (CDCl_3 , 250 MHz), δ (ppm): 0.08 (s, 6H, $\text{Si}(\text{CH}_3)_2$), 0.88 (s, 9H, $\text{SiC}(\text{CH}_3)_3$), 3.75 (s, 3H, COOCH_3), 4.02-4.11 (m, 1H, CHNH), 4.13 (d, J = 5.0 Hz, 1H, CHOTBS), 4.29 (dd, J = 8.8, 4.5 Hz, 1H) and 4.45 (dd, J = 8.8, 8.8 Hz, 1H) (AB part of ABX syst., OCH_2CH), 5.86 (br s, 1H, CHNH)

^{13}C NMR (CDCl_3 , 62.9 MHz), δ (ppm): -5.4 (SiCH_3), -5.0 (SiCH_3), 18.1 ($\text{SiC}(\text{CH}_3)_3$), 25.5 ($\text{SiC}(\text{CH}_3)_3$), 52.3 (COOCH_3), 55.1 (CHNH), 65.5 (OCH_2CH), 73.4 (CHOTBS), 159.3 (NCO_2), 170.9 (COOCH_3)

Methyl (2*R*,2*S'*)- and (2*S*,2*S'*)-2-(*tert*-butyldimethylsilyloxy)-2-[2-(*tert*-butyloxy)-oxazolin-4-yl]acetate (**293a** and **293b**)



To a solution of **290a,b** (80/20, 65 mg, 0.13 mmol) in acetone (5 mL) under argon was added potassium carbonate (52 mg, 0.38 mmol). The mixture was refluxed for 16 h then cooled to room temperature and filtered through a cotton plug and the filtrate was concentrated under reduced pressure. Water (10 mL) was added and the mixture was extracted with EtOAc (3 × 10 mL). The combined organic phases were dried over Na₂SO₄ and concentrated under reduced pressure to give oxazolines **293a,b** (41 mg, 95%) as a colorless oil. An 80/20 ratio of inseparable (2*R*,4*S'*)- and (2*S*,2*S'*)-oxazolines **293a** and **293b** was determined by ¹H NMR (by integration of methyl ester signals).

TLC R_f = 0.12 (pentane/Et₂O, 1:1)

IR (ATR), ν (cm⁻¹): 2954, 2928, 2855, 1761, 1658, 1375, 1368, 1252, 1155

MS (ES⁺): m/z (%) = 290 (96) [M+H–Me₂C=CH₂]⁺, 312 (100) [M+Na–Me₂C=CH₂]⁺, 368 (9) [M+Na]⁺

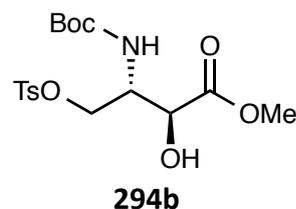
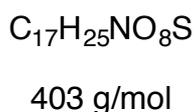
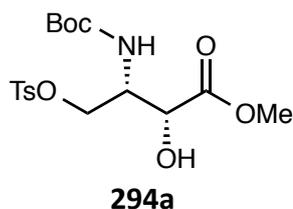
HRMS (ES⁺): calcd. for C₁₆H₃₁NNaO₅Si [M+Na]⁺ 368.1864 ; found 368.1858

*Spectroscopic data for the major (2*R*,2*S'*)-diastereomer (**293a**):*

¹H NMR (CDCl₃, 360 MHz), δ (ppm): 0.05 (s, 3H, SiCH₃), 0.08 (s, 3H, SiCH₃), 0.91 (s, 9H, SiC(CH₃)₃), 1.50 (s, 9H, OC(CH₃)₃), 3.73 (s, 3H, COOCH₃), 4.19 (dd, J = 8.8, 8.3 Hz, 1H) and 4.32 (dd, J = 8.3, 5.2 Hz, 1H) (AB part of ABX syst., OCH₂CH), 4.26 (d, J = 4.0 Hz, 1H, CHOTBS), 4.42 (ddd, J = 8.8, 5.2, 4.0 Hz, CHN)

¹³C NMR (CDCl₃, 62.9 MHz), δ (ppm): –5.5 (SiCH₃), –4.9 (SiCH₃), 18.1 (SiC(CH₃)₃), 25.6 (SiC(CH₃)₃), 27.5 (OC(CH₃)₃), 51.7 (COOCH₃), 67.2 (OCH₂CH), 67.5 (CHN), 73.6 (CHOTBS), 83.1 (OC(CH₃)₃), 161.4 (O–C(O)=N), 171.9 (COOCH₃)

Methyl (2*R*,3*S*)- and (2*S*,3*S*)-3-(*tert*-butyloxycarbonylamino)-2-hydroxy-4-((4-methylphenyl)sulfonyl-oxy)butanoate (294a and 294b)



To a stirred solution of **290a,b** (80/20, 167 mg, 0.32 mmol) in THF (5 mL) under argon at 0 °C was added dropwise a 1 M solution of tetrabutylammonium fluoride in THF (360 μ L, 0.36 mmol). After 45 min at 0 °C, the reaction mixture was quenched by addition of a saturated aqueous NaHCO₃ solution (15 mL) and EtOAc (10 mL). The mixture was extracted with EtOAc (3 \times 10 mL). The combined organic phases were washed with a saturated aqueous NaHCO₃ solution (15 mL), dried over Na₂SO₄ and concentrated under reduced pressure. The crude product was purified by column chromatography (PE/EtOAc, 7:3) to give the secondary alcohols **294a,b** (110 mg, 86%) as a colorless oil. A 80/20 ratio of inseparable *syn/anti* diastereomers **294a/294b** was determined by ¹H NMR (by integration of NH signals).

TLC R_f = 0.20 (PE/EtOAc, 7:3)

IR (neat), ν (cm⁻¹): 3380, 2975, 1743, 1715, 1597, 1517, 1367, 1249, 1192, 1175

MS (ES⁺): m/z (%) = 304 (47) [M+H-CO₂-Me₂C=CH₂]⁺, 348 (11), 404 (2) [M+H]⁺, 426 (100) [M+Na]⁺, 482 (12)

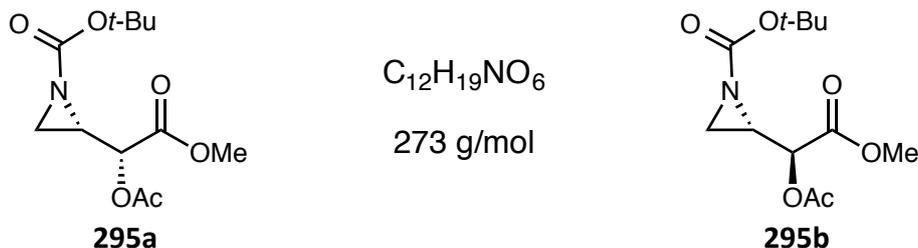
HRMS (ES⁺): calcd. for C₁₇H₂₅NNaO₈S [M+Na]⁺ 426.1193 ; found 426.1188

*Spectroscopic data for the major syn (2*R*,3*S*)-diastereomer (294a):*

¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz), δ (ppm): 1.40 (s, 9H, OC(CH₃)₃), 2.45 (s, 3H, CH₃C_{Ar}), 3.13 (br s, 1H, OH), 3.80 (s, 3H, COOCH₃), 4.03-4.10 (m, 2H, OCH₂CH), 4.22-4.30 (m, 1H, CHNH), 4.31 (br d, J = 1.5 Hz, 1H, CHOH), 4.86 (d, J = 9.0 Hz, 1H, NHCO₂), 7.35 (d, J = 8.4 Hz, 2H, CH_{Ar}), 7.79 (d, J = 8.4 Hz, 2H, CH_{Ar})

¹³C NMR (CDCl₃, 90.6 MHz), δ (ppm): 21.6 (CH₃C_{Ar}), 28.1 (OC(CH₃)₃), 51.2 (CHNH), 53.1 (COOCH₃), 67.2 (OCH₂CH), 68.7 (CHOH), 80.3 (OC(CH₃)₃), 128.0 (CH_{Ar}), 129.9 (CH_{Ar}), 132.4 (C_{Ar}SO₂), 145.1 (CH₃C_{Ar}), 154.8 (NHCO₂), 173.1 (COOCH₃)

Methyl (2*S*,2*S'*)- and (2*S*,2*S'*)-2-acetyloxy-2-[(1-*tert*-butyloxycarbonyl)aziridin-2-yl]acetate (295a and 295b)



To a stirred solution of activated alcohols **294a,b** (80/20, 84 mg, 0.21 mmol) in THF (2 mL) at $-10\text{ }^{\circ}\text{C}$ under argon was added potassium *tert*-butoxide (37 mg, 0.33 mmol) in one portion. After 20 min at $-10\text{ }^{\circ}\text{C}$, the reaction mixture was quenched by addition of a saturated aqueous NH_4Cl solution (5 mL) and extracted with EtOAc (3 x 10 mL). The combined organic layers were dried over Na_2SO_4 and evaporated under reduced pressure to give a mixture of the starting material/aziridine (30 mg) in a 1:4 ratio. To a solution of this mixture in CH_2Cl_2 (4 mL) under argon was added acetic anhydride (24 μL , 0.26 mmol) followed by DMAP (17 mg, 0.14 mmol). The reaction mixture was stirred at room temperature for 3 h and then quenched by addition of 1 M HCl (5 mL). The mixture was extracted with CH_2Cl_2 (3 x 10 mL). The combined organic phases were dried over Na_2SO_4 and concentrated under reduced pressure. The residue was purified by column chromatography (PE/EtOAc, 7:3) to afford aziridines **295a,b** (12 mg, 21%) as a colorless oil. An 80/20 ratio of inseparable (2*R*,2*S'*)- and (2*S*,2*S'*)-aziridines **295a** and **295b** was determined by ^1H NMR (by integration of methyl ester signals).

TLC $R_f = 0.29$ (PE/EtOAc, 7:3)

IR (ATR), ν (cm^{-1}): 2957, 2925, 1750, 1720, 1368, 1222, 1157

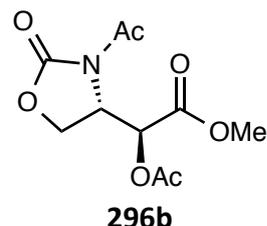
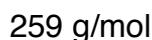
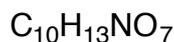
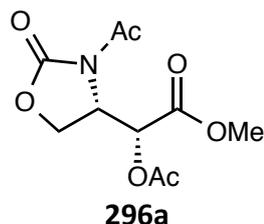
MS (ES^+): m/z (%) = 240 (24), 296 (100) [$\text{M}+\text{Na}$] $^+$

HRMS (ES^+): calcd for $\text{C}_{12}\text{H}_{19}\text{NNaO}_6$ [$\text{M}+\text{Na}$] $^+$ 296.1105 ; found 296.1104

*Spectroscopic data for the major (2*R*,2*S'*)-diastereomer (295a):*

^1H NMR (CDCl_3 , 360 MHz), δ (ppm): 1.44 (s, 9H, $\text{OC}(\text{CH}_3)_3$), 2.17 (s, 3H, OCOCH_3), 2.27 (d, $J = 3.6$ Hz, 1H) and 2.39 (d, $J = 6.5$ Hz, 1H) (AX parts of ABX syst., NCH_2CH), 2.88 (ddd, $J = 5.8, 5.8, 3.6$ Hz, 1H, NCH_2CH), 3.80 (s, 3H, COOCH_3), 4.90 (d, $J = 6.1$ Hz, 1H, CHOAc)

^{13}C NMR (CDCl_3 , 90.6 MHz), δ (ppm): 20.5 (OCOCH_3), 27.8 ($\text{OC}(\text{CH}_3)_3$), 28.6 (NCH_2CH), 36.4 (NCH_2CH), 52.7 (COOCH_3), 71.6 (CHOAc), 81.8 ($\text{OC}(\text{CH}_3)_3$), 161.2 (NCO_2), 168.0 (OCOCH_3), 169.9 (COOCH_3)

Methyl (2R,2S')-2-acetyloxy-2-(3-acetyl-2-oxo-oxazolidin-4-yl)acetate (296a) and (2S,2S')-2-acetyloxy-2-[3-acetyl-2-oxo-4-(oxazolidinyl)]acetate (296b)

A solution of **294a,b** (80/20, 51 mg, 0.13 mmol) and triethylamine (90 μ L, 6 mmol) in THF (2 mL) was refluxed overnight under argon, and then concentrated under reduced pressure. The residue was dissolved in CH₂Cl₂ (5 mL) under argon and to this solution was added dropwise acetic anhydride (24 μ L, 0.25 mmol) followed by DMAP (17 mg, 0.14 mmol). After stirring at room temperature for 3 h, the reaction mixture was concentrated under reduced pressure. The crude product was purified by column chromatography (PE/EtOAc, 7:3 then 1:1) to afford (2R,2S')-**296a** (11 mg, 30%), (2S,2S')-**296b** (6 mg, 18%) and a mixture of **296a/296b** in a 60/40 ratio (5 mg, 15 %).

Data for the major (2R,2S')-diastereomer (296a), white solid:

Mp = 105-107 °C (recryst. pentane/Et₂O)

TLC *R_f* = 0.10 (PE/EtOAc, 7:3)

OR [α]_D²² = -29.9 (*c* 1.0, CHCl₃)

IR (ATR), ν (cm⁻¹): 2961, 1780, 1757, 1743, 1699, 1377, 1284, 1206, 1107, 1048

MS (ES⁺): *m/z* (%) = 176 (57), 218 (46), 282 (100) [M+Na]⁺, 314 (44) [M+Na+MeOH]⁺

HRMS (ES⁺): calcd. for C₁₀H₁₃NNaO₇ [M+Na]⁺ 282.0584 ; found 282.0577

¹H NMR (CDCl₃, 360 MHz), δ (ppm): 2.17 (s, 3H, OCOCH₃), 2.53 (s, 3H, NCOCH₃), 3.78 (s, 3H, COOCH₃), 4.36 (dd, *J* = 9.4, 2.7 Hz, 1H) and 4.43 (dd, *J* = 9.4, 8.1 Hz, 1H) (AB part of ABX syst., OCH₂CH), 4.91 (ddd, *J* = 8.1, 2.9, 2.7 Hz, 1H, CHNAC), 5.26 (d, *J* = 2.9 Hz, 1H, CHOAc)

¹³C NMR (CDCl₃, 90.6 MHz), δ (ppm): 20.4 (OCOCH₃), 23.4 (NCOCH₃), 53.1 (COOCH₃), 53.9 (CHNAC), 64.5 (OCH₂CH), 69.8 (CHOAc), 153.0 (NCO₂), 167.1 (NCOCH₃), 169.5 (OCOCH₃), 170.2 (COOCH₃)

Data for the minor (2S,2S')-diastereomer (296b), viscous colorless oil:

TLC *R_f* = 0.16 (PE/EtOAc, 7:3)

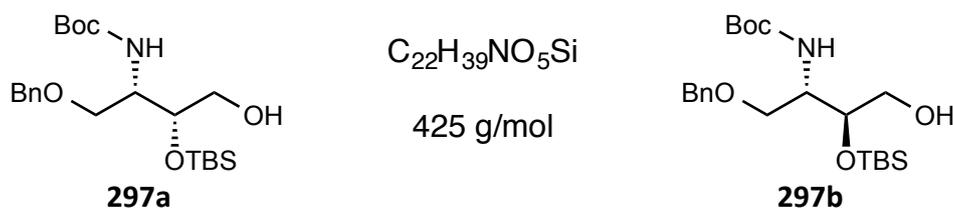
IR (ATR): ν (cm⁻¹): 2961, 1794, 1747, 1714, 1372, 1287, 1211, 1064

MS (ES⁺): *m/z* (%) = 176 (8), 218 (7), 240 (7), 282 (100) [M+Na]⁺

HRMS (ES⁺): calcd. for C₁₀H₁₃NNaO₇ [M+Na]⁺ 282.0584 ; found 282.0584

¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz), δ (ppm): 2.10 (s, 3H, OCOCH₃), 2.53 (s, 3H, NCOCH₃), 3.85 (s, 3H, COOCH₃), 4.32 (dd, *J* = 12.0, 2.7 Hz, 1H) and 4.53 (dd, *J* = 12.0, 4.2 Hz, 1H) (AB part of ABX syst., OCH₂CH), 4.72 (br ddd, *J* = 3.3, 3.0, 3.0 Hz, 1H, CHNAC), 4.83 (d, *J* = 2.7 Hz, 1H, CHOAc)

(2R,3S)-4-Benzyl-3-(tert-butyloxycarbonylamino)-2-(tert-butyldimethylsilyl)butan-1,2,4-triol (297a)
 and **(2S,3S)-4-Benzyl-3-(tert-butyloxycarbonylamino)-2-(tert-butyldimethylsilyl)butan-1,2,4-triol (297b)**



To a stirred solution of MAC products **278a,b** (80/20, 305 mg, 0.67 mmol) in wet THF (10 mL) was added $NaBH_4$ (76 mg, 2.02 mmol). After stirring under reflux for 16 h, the reaction mixture was quenched by addition of a saturated aqueous NH_4Cl solution (10 mL) at 0 °C. The aqueous phase was extracted with Et_2O (3 x 10 mL) and the combined organic phases were washed with brine (10 mL), dried over Na_2SO_4 , and concentrated under reduced pressure. The crude product was purified by silica gel column chromatography (pentane/ Et_2O , 7:3 to 3:2) to give pure alcohol **297a** (100 mg, 35%) as a colorless oil, and a 70/30 mixture of **297a/287b** (162 mg, 57%).

Data for the major (2R,3S)-diastereomer (297a):

TLC R_f = 0.40 (PE/ Et_2O , 3:2)

OR $[\alpha]_D^{24} = +8.7$ (c 1.0 in $CHCl_3$)

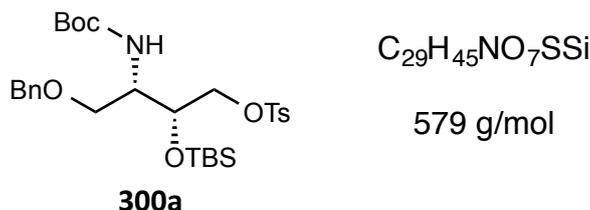
IR (ATR), ν (cm^{-1}): 3437, 2930, 2853, 1711, 1691, 1496, 1388, 1168, 1102

MS (ES^+): m/z (%) = 326 (19) $[M+H-CO_2-Me_2C=CH_2]^+$, 426 (3) $[M+H]^+$, 448 (100) $[M+Na]^+$

HRMS (ES^+): calcd. for $C_{22}H_{39}NNaO_5Si$ $[M+Na]^+$ 448.2490; found 448.2484

1H NMR ($CDCl_3$, 250 MHz), δ (ppm): 0.05 (s, 6H, $Si(CH_3)_2$), 0.88 (s, 9H, $SiC(CH_3)_3$), 1.43 (s, 9H, $OC(CH_3)_3$), 2.92 (br s, 1H, CH_2OH), 3.50-3.60 (m, 2H, CH_2OH), 3.61-3.71 (m, 2H, CH_2OBn), 3.78-3.90 (m, 1H, $CHNH$), 3.94 (dt, $J = 6.3, 1.8$ Hz, 1H, $CHOTBS$), 4.51 (d, $J = 12.0$ Hz, 1H, $PhCHHO$), 4.56 (d, $J = 12.0$ Hz, 1H, $PhCHHO$), 5.12 (br d, $J = 9.0$ Hz, $CHNH$), 7.28-7.40 (m, 5H, Ph)

^{13}C NMR ($CDCl_3$, 75.5 MHz), δ (ppm): -5.3 ($Si(CH_3)_2$), 18.4 ($SiC(CH_3)_3$), 26.0 ($SiC(CH_3)_3$), 28.5 ($OC(CH_3)_3$), 50.5 (CHN), 64.3 (CH_2OH), 71.3 (CH_2OBn), 71.8 ($CHOTBS$), 73.5 (OCH_2Ph), 79.4 ($OC(CH_3)_3$), 127.8 (CH_{Ph}), 127.9 (CH_{Ph}), 128.6 (CH_{Ph}), 138.0 (C_{Ph}), 156.3 ($NHCO_2$)

(2*R*,3*S*)-4-Benzyl-3-(*tert*-butyloxycarbonylamino)-2-(*tert*-butyldimethylsilyl)-1-[(4-methylphenyl)-sulfonyl]butan-1,2,4-triol (300a)

Alcohol **297a** (88 mg, 0.21 mmol) was dissolved in dry CH₂Cl₂ (5 mL) under argon atmosphere. Tosyl chloride (101 mg, 0.52 mmol) was added at room temperature, followed by DMAP (13 mg, 0.10 mmol) and distilled triethylamine (145 μL, 1.04 mmol). The reaction mixture was stirred under reflux for 48 h. After dilution in CH₂Cl₂ (10 mL), the organic phase was washed with 1 M HCl (15 mL) and brine (15 mL), dried over Na₂SO₄ and concentrated under reduced pressure. The crude product was purified by silica gel column chromatography (pentane/Et₂O, 4:1) to give the tosylated compound **300a** (93 mg, 78%) as a colorless oil.

TLC R_f = 0.22 (pentane/Et₂O, 4:1)

OR $[\alpha]_D^{24} = +2.1$ (c 1.0 in CHCl₃)

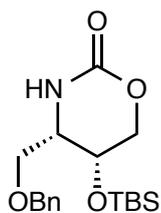
IR (ATR), ν (cm⁻¹): 3450, 2955, 2929, 2860, 1720, 1497, 1368, 1256, 1190, 1174

MS (ES⁺): m/z (%) = 480 (38) [M+H-CO₂-Me₂C=CH₂]⁺, 580 (53) [M+H]⁺, 602 (100) [M+Na]⁺

HRMS (ES⁺): calcd. for C₂₉H₄₆NO₇SSi [M+H]⁺ 580.2759 ; found 580.2756

¹H NMR (CDCl₃, 250 MHz), δ (ppm): -0.02 (s, 3H, SiCH₃), -0.02 (s, 3H, SiCH₃), 0.84 (s, 9H, SiC(CH₃)₃), 1.42 (s, 9H, OC(CH₃)₃), 2.41 (s, 3H, CH₃C_{Ar}), 3.27 (dd, $J = 9.4, 7.3$ Hz, 1H) and 3.48 (dd, $J = 9.4, 5.0$ Hz, 1H) (AB part of ABX syst., CHCH₂OBn), 3.67 (dd, $J = 10.8, 5.0$ Hz, 1H) and 3.76 (dd, $J = 10.8, 6.3$ Hz, 1H) (AB part of ABX syst., CHCH₂OTs), 4.13-4.26 (m, 1H, CHNH), 4.47 (s, 2H, OCH₂Ph), 4.68-4.84 (m, 2H, CHOTBS and CHNH), 7.26-7.38 (m, 7H, CH_{Ph} and CH_{Ar}), 7.79 (d, $J = 8.0$ Hz, 2H, CH_{Ar})

¹³C NMR (CDCl₃, 62.9 MHz), δ (ppm): -5.7 (SiCH₃), -5.6 (SiCH₃), 18.2 (SiC(CH₃)₃), 21.5 (CH₃C_{Ar}), 25.8 (SiC(CH₃)₃), 28.2 (OC(CH₃)₃), 49.5 (CHNH), 61.6 (CH₂OTs), 68.7 (CH₂OBn), 72.8 (OCH₂Ph), 79.5 (OC(CH₃)₃), 80.4 (CHOTBS), 127.4 (CH_{Ph}), 127.5 (CH_{Ph}), 127.8 (CH_{Ar}), 128.3 (CH_{Ph}), 129.7 (CH_{Ar}), 133.7 (C_{Ar}SO₂), 137.9 (C_{Ph}), 144.7 (CH₃C_{Ar}), 155.1 (NHCO₂)

(4*S*,5*R*)-4-Benzoyloxymethyl-5-(*tert*-butyldimethylsilyloxy)-1,3-oxazinan-2-one (301a)**301a**

351 g/mol

Tosylated compound **300a** (90 mg, 0.16 mmol) was dissolved in dry pyridine (2 mL). The reaction mixture was stirred for 20 h at reflux under argon atmosphere. After dilution in EtOAc (10 mL), the organic phase was washed with 1 M HCl (2 X 20 mL) until pH = 1 and brine (15 mL), dried over Na₂SO₄ and concentrated under reduced pressure. The crude product was purified by silica gel column chromatography (pentane/EtOAc, 7:3 to 1:1) to give the oxazinanone **301a** (16 mg, 30%) as a colorless oil.

TLC R_f = 0.13 (pentane/EtOAc, 7:3)

OR $[\alpha]_D^{24} = -3.3$ (c 1.0 in CHCl₃)

IR (ATR), ν (cm⁻¹): 3285, 2954, 2932, 2859, 1757, 1468, 1390, 1257, 1093

MS (ES⁺): m/z (%) = 352 (39) [M+H]⁺, 374 (100) [M+Na]⁺, 725 (74) [2M+Na]⁺

HRMS (ES⁺): calcd. for C₁₈H₃₀NO₄Si [M+H]⁺ 352.1939 ; found 352.1932

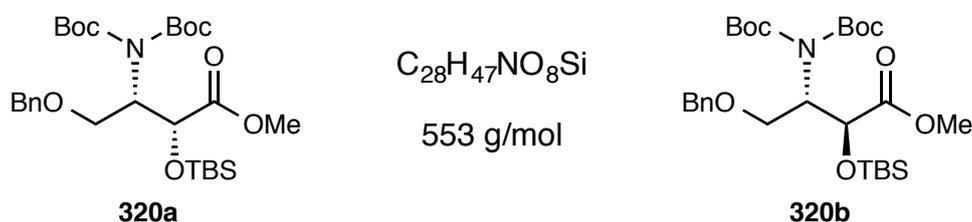
¹H NMR (CDCl₃, 360 MHz), δ (ppm): 0.04 (s, 6H, (Si(CH₃)₂)), 0.85 (s, 9H, SiC(CH₃)₃), 3.60 (dd, $J = 9.2, 8.6$ Hz, 1H) and 3.68 (dd, $J = 9.2, 4.0$ Hz, 1H) (AB part of ABX syst., CHCH₂OBn), 3.78-3.85 (m, 2H, CH₂OCO), 4.08 (td, $J = 8.6, 4.0$ Hz, 1H, CHNH), 4.50 (d, $J = 11.9$ Hz, 1H) and 4.55 (d, $J = 11.9$ Hz, 1H) (AB syst., OCH₂Ph), 4.68-4.84 (dt, $J = 8.3, 5.4$ Hz, 1H, CHOTBS), 5.60 (br s, 1H, CHNH), 7.28-7.40 (m, 5H, Ph)

¹³C NMR (CDCl₃, 90.6 MHz), δ (ppm): -5.6 (Si(CH₃)₂), 18.0 (SiC(CH₃)₃), 25.7 (SiC(CH₃)₃), 54.3 (CHNH), 60.6 (CH₂OCO), 68.9 (CH₂OBn), 73.6 (OCH₂Ph), 77.3 (CHOTBS), 127.8 (CH_{Ph}), 128.0 (CH_{Ph}), 128.5 (CH_{Ph}), 137.4 (C_{Ph}), 158.7 (NHCO₂)

Chapter 3 : Toward the oxetin's synthesis

By a double Boc protection

Methyl (2*R*,3*S*)- and (2*S*,3*S*)-4-benzyloxy-2-(*tert*-butyldimethylsilyloxy)-3-(di(*tert*-butyloxycarbonyl)amino)butanoate (**320a** and **320b**)



To a solution of MAC product **278a,b** (80/20, 51 mg, 0.23 mmol) in dry THF (5 mL) were added Boc_2O (546 mg, 1.13 mmol), DMAP (4 mg, 0.03 mmol) and Et_3N (17 μ L, 0.125 mmol). The reaction mixture was stirred for 24 h at room temperature under argon atmosphere, and then evaporated under reduced pressure. The crude product was purified by normal silica gel column chromatography (pentane/ Et_2O , 4:1) to afford the *N*- Boc_2 protected product **320a,b** (15 mg, 24 %). A 80/20 proportion of the inseparable diastereomers (2*R*,3*S*)-**320a** and (2*S*,3*S*)-**320b** was determined by 1H NMR (by integration of the methyl ester signals).

TLC R_f = 0.37 (pentane/ Et_2O , 4:1)

MS (ES^+): m/z (%) = 354 (32) $[M+H-(CO_2-Me_2C=CH_2)_2]^+$, 476 (23) $[M+Na-CO_2-Me_2C=CH_2]^+$, 498 (26) $[M+H-Me_2C=CH_2]^+$, 554 (20) $[M+H]^+$, 476 (100) $[M+Na]^+$, 1129 (61) $[2M+Na]^+$

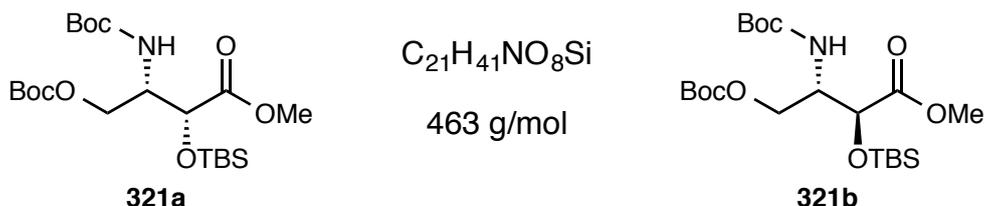
HRMS (ES^+): calcd. for $C_{28}H_{47}NNaO_8Si$ $[M+Na]^+$ 576.2963 ; found 576.2965

Spectroscopic data for the major syn (2*R*,3*S*)-diastereomer (**320a**):

1H NMR ($CDCl_3$, 250 MHz), δ (ppm): 0.03 (s, 3H, $SiCH_3$), 0.04 (s, 3H, $SiCH_3$), 0.86 (s, 9H, $SiC(CH_3)_3$), 1.49 (s, 18H, $OC(CH_3)_3$), 3.60 (s, 3H, CO_2CH_3), 3.70-3.76 (m, 2H, OCH_2CH), 4.43 (d, J = 11.6 Hz, 1H) and 4.49 (d, J = 11.6, 1H) (AB syst., OCH_2Ph), 4.67-4.73 (m, 2H, CHN and $CHOTBS$), 7.27-7.31 (m, 5H, Ph)

^{13}C NMR ($CDCl_3$, 90.6 MHz), δ (ppm): -5.3 ($SiCH_3$), 18.1 ($SiC(CH_3)_3$), 25.6 ($SiC(CH_3)_3$), 27.9 ($OC(CH_3)_3$), 51.8 (CO_2CH_3), 59.1 (CHN), 67.9 (OCH_2CH), 72.3 and 72.4 ($CHOTBS$ and OCH_2Ph), 82.3 ($OC(CH_3)_3$), 127.4 (CH_{Ph}), 127.6 (CH_{Ph}), 128.2 (CH_{Ph}), 138.1 (C_{Ph}), 153.1 (NCO_2), 172.3 ($COOCH_3$)

Methyl (2*R*,3*S*)- and (2*S*,3*S*)-2-(*tert*-butyldimethylsilyloxy)-3-(*tert*-butyloxycarbonylamino)-4-(*tert*-butyloxycarbonyloxy)butanoate (321a and 321b)



To a solution of alcohols **288a,b** (80/20, 85 mg, 0.23 mmol) in dry acetonitrile (5 mL) were added Boc_2O (56 mg, 0.26 mmol) and DMAP (6 mg, 0.05 mmol). The reaction mixture was stirred for 4 h at room temperature under argon atmosphere, and then evaporated under reduced pressure. The crude product was purified by normal silica gel column chromatography (cyclohexane/ Et_2O , 17:3) to afford the *O*-Boc protected product **321a,b** (23 mg, 21 %), γ -lactone **322a,b** (5 mg, 5 %) and a mixture of **321a,b/322a,b** (33 mg) in a 55:45 ratio. A 80/20 proportion of the inseparable diastereomers (2*R*,3*S*)-**321a** and (2*S*,3*S*)-**321b** was determined by 1H NMR (by integration of the methyl ester signals).

TLC R_f = 0.20 (cyclohexane/ Et_2O , 17:3)

MS (ES^+): m/z (%) = 386 (25), 430 (24), 464 (16) $[M+H]^+$, 486 (100) $[M+Na]^+$

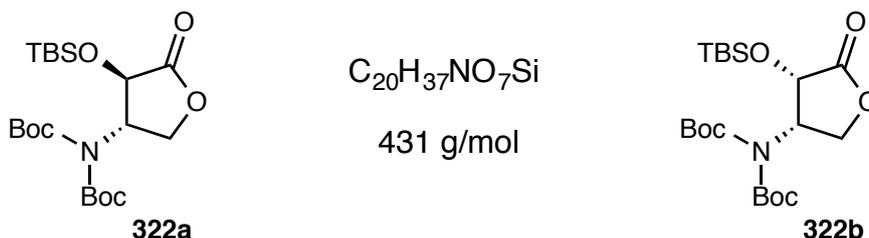
HRMS (ES^+): calcd. for $C_{21}H_{41}NNaO_8Si$ $[M+Na]^+$ 486.2494 ; found 486.2499

*Spectroscopic data for the major syn (2*R*,3*S*)-diastereomer (321a):*

1H NMR ($CDCl_3$, 300 MHz), δ (ppm): 0.04 (s, 3H, $SiCH_3$), 0.10 (s, 3H, $SiCH_3$), 0.91 (s, 9H, $SiC(CH_3)_3$), 1.41 (s, 9H, $NCOOC(CH_3)_3$), 1.47 (s, 9H, $OCOOC(CH_3)_3$), 3.71 (s, 3H, CO_2CH_3), 3.97 (dd, J = 10.3, 9.3 Hz, 1H) and 3.09 (dd, J = 10.3, 5.3 Hz, 1H) (AB part of ABX syst., OCH_2CH), 4.26-4.36 (m, 1H, $CHNH$), 4.45 (d, J = 2.0 Hz, 1H, $CHOTBS$), 4.89 (d, J = 9.5 Hz, 1H, $NHCO_2$)

^{13}C NMR ($CDCl_3$, 62.9 MHz), δ (ppm): -5.5 ($SiCH_3$), -4.7 ($SiCH_3$), 18.4 ($SiC(CH_3)_3$), 25.9 ($SiC(CH_3)_3$), 27.9 ($NCOOC(CH_3)_3$), 28.5 ($OCOOC(CH_3)_3$), 52.1 (CO_2CH_3), 52.3 ($CHNH$), 64.5 (OCH_2CH), 70.5 ($CHOTBS$), 80.0 ($NCOOC(CH_3)_3$), 82.5 ($OCOOC(CH_3)_3$), 153.1 (OCO_2), 155.2 ($NHCO_2$) ; 172.2 ($COOCH_3$)

(3*R*,4*S*)- and (3*S*,4*S*)-3-(*tert*-butyldimethylsilyloxy)-4-(di(*tert*-butyloxycarbonyl)amino)dihydrofuran-2(3*H*)-one (322a and 322b)



From the reaction described above, a 80/20 proportion of the inseparable diastereomers (3*R*,4*S*)-**322a** and (3*S*,4*S*)-**322b** was determined by ¹H NMR (by integration of the SiMe₂ signals).

TLC *R_f* = 0.27 (cyclohexane/Et₂O, 17:3)

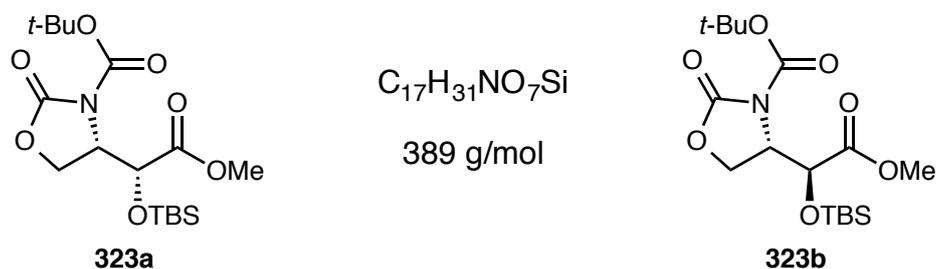
MS (ES⁺): *m/z* (%) = 454 (75) [M+Na]⁺, 486 (100) [M+MeOH+Na]⁺

HRMS (ES⁺): calcd. for C₂₀H₃₇NNaO₇Si [M+Na]⁺ 454.2232 ; found 454.2218

Spectroscopic data for the major (3*R*,4*S*)-diastereomer (**322a**):

¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz), δ (ppm): 0.12 (s, 3H, SiCH₃), 0.16 (s, 3H, SiCH₃), 0.90 (s, 9H, SiC(CH₃)₃), 1.51 (s, 18H, NCOOC(CH₃)₃), 4.28-4.45 (m, 2H, CHN and CHHO), 4.89 (m, 2H, CHOTBS and CHHO)

Methyl (2*R*,2*S'*)- and (2*S*,2*S'*)-2-(*tert*-butyldimethylsilyloxy)-[3-(*tert*-butyloxycarbonyl)-2-oxo-oxazolidin-4-yl]acetate (**323a** and **323b**)



Tosylate **290a,b** (80/20, 105 mg, 0.20 mmol) was dissolved in dry acetonitrile (5 mL) under argon atmosphere. Boc₂O (50 mg, 0.23 mmol) and DMAP (5 mg, 0.04 mmol) were added and the reaction mixture was stirred for 24 h at room temperature. After concentration of the reaction mixture under reduced pressure, the crude product was purified by normal silica gel column chromatography (PE/EtOAc, 4:1) to give oxazolidinones **323a,b** (25 mg, 32 %) as a colorless oil. A 80/20 proportion of the inseparable diastereomers (2*R*,2*S'*)-**323a** and (2*S*,2*S'*)-**323b** was determined by ¹H NMR (by integration of the methyl ester signals).

TLC *R_f* = 0.20 (PE/EtOAc, 4:1)

IR (neat), ν (cm⁻¹): 2955, 2932, 2859, 1824, 1758, 1726, 1474, 1369, 1256, 1158

MS (ES⁺): *m/z* (%) = 412 (96) [M+Na]⁺, 801 (100) [2M+Na]⁺

HRMS (ES⁺): calcd. for C₁₇H₃₁NNaO₇Si [M+Na]⁺ 412.1762 ; found 412.1761

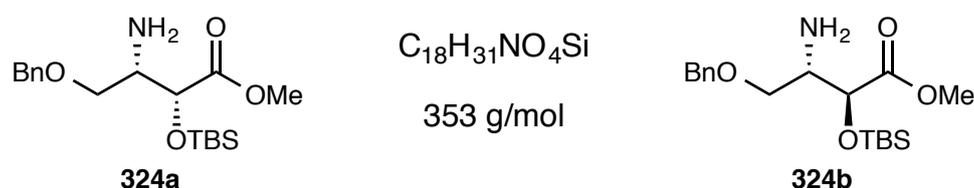
Spectroscopic data for the major (2*R*,2*S'*)-diastereomer (**323a**):

¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz), δ (ppm): 0.03 (s, 3H, SiCH₃), 0.10 (s, 3H, SiCH₃), 0.89 (s, 9H, SiC(CH₃)₃), 1.54 (s, 9H, OC(CH₃)₃), 3.72 (s, 3H, CO₂CH₃), 3.24 (dd, *J* = 12.0, 9.0 Hz, 1H, CHHO), 4.35-4.48 (m, 2H, CHN and CHHO), 4.60 (br d, *J* = 4.5 Hz, 1H, CHOTBS)

¹³C NMR (CDCl₃, 62.9 MHz), δ (ppm): -5.5 (SiCH₃), -5.0 (SiCH₃), 18.1 (SiC(CH₃)₃), 25.5 (SiC(CH₃)₃), 28.0 (OC(CH₃)₃), 52.5 (CO₂CH₃), 57.1 (CHN), 63.3 (CH₂O), 70.0 (CHOTBS), 84.1 (OC(CH₃)₃), 149.3 (NCO₂), 151.6 (NCO₂*t*-Bu), 170.6 (CO₂CH₃)

By a phthaloyl protection

Methyl (2*R*,3*S*)- and (2*S*,3*S*)-3-amino-4-benzyloxy-2-(*tert*-butyldimethylsilyloxy)butanoate (**324a** and **324b**)



Trifluoroacetic acid (4.7 mL, 61.4 mmol) was added to a solution of **278a,b** (80/20, 1.39 g, 3.1 mmol) in CH₂Cl₂ (50 mL) under argon atmosphere. The reaction mixture was stirred for 1.5 h and then water (30 mL) was added followed by powdered potassium carbonate until pH = 12 was attained. The mixture was extracted with CH₂Cl₂ (3 × 50 mL). The combined organic phases were dried over Na₂SO₄ and concentrated under reduced pressure. Crude amines **324a,b** (1.05 g, 97 %) was obtained as a colorless oil and was pure enough to be used in the next step without any purification. An 80/20 ratio of inseparable *syn/anti* diastereomers **324a/324b** was determined by ¹H NMR (by integration of methyl ester signals).

TLC R_f = 0.19 (PE/EtOAc, 2:3)

IR (ATR), ν (cm⁻¹): 3385, 2955, 2929, 2856, 1754, 1253, 1142, 1093

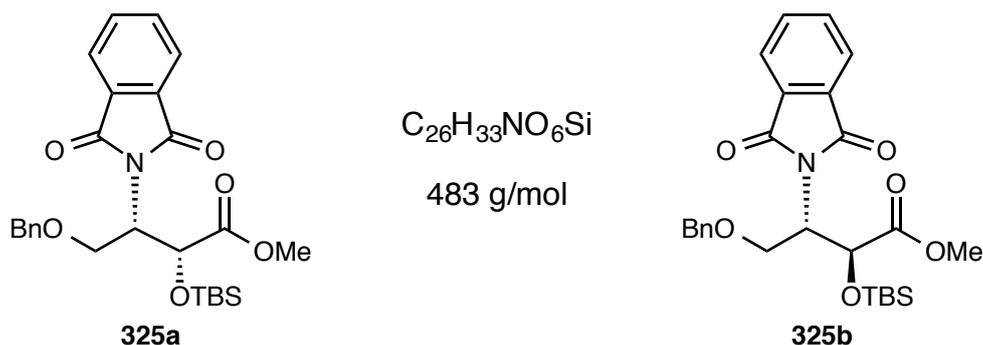
MS (ES⁺): m/z (%) = 354 (100) [M+H]⁺, 376 (4) [M+Na]⁺

HRMS (ES⁺): calcd. for C₁₈H₃₂NO₄Si [M+H]⁺ 354.2095 ; found 354.2093

*Spectroscopic data for the major syn (2*R*,3*S*)-diastereomer (324a):*

¹H NMR (CDCl₃, 250 MHz), δ (ppm): 0.04 (s, 3H, SiCH₃), 0.09 (s, 3H, SiCH₃), 0.91 (s, 9H, SiC(CH₃)₃), 1.44 (br s, 2H, NH₂), 3.25-3.33 (m, 1H, CHNH₂), 3.38-3.45 (m, 2H, OCH₂CH), 3.72 (s, 3H, COOCH₃), 4.40 (d, J = 2.5 Hz, 1H, CHOTBS), 4.47 (d, J = 11.9 Hz, 1H) and 4.55 (d, J = 11.9 Hz, 1H) (AB syst., OCH₂Ph), 7.29-7.35 (m, 5H, Ph)

¹³C NMR (CDCl₃, 90.6 MHz), δ (ppm): -5.6 (SiCH₃), -5.0 (SiCH₃), 18.2 (SiC(CH₃)₃), 25.6 (SiC(CH₃)₃), 51.6 (COOCH₃), 53.9 (CHNH₂), 71.6 (OCH₂CH), 72.3 (CHOTBS), 73.0 (OCH₂Ph), 127.5 (CH_{Ph}), 128.2 (CH_{Ph}), 137.9 (C_{Ph}), 173.1 (COOCH₃)

Methyl (2*R*,3*S*)- and (2*S*,3*S*)-4-benzyloxy-2-(*tert*-butyldimethylsilyloxy)-3-phthalimidobutanoate (325a and 325b)


To stirred solution of **324a,b** (80/20, 262 mg, 0.74 mmol) in THF (4 mL) under argon at room temperature were added in one portion *N*-(ethoxycarbonyl)phthalimide (242 mg, 1.1 mmol) followed by triethylamine (511 μ L, 3.7 mmol). The reaction mixture was refluxed under argon for 16 h then cooled to room temperature and quenched by addition of 1 M HCl (10 mL). The mixture was extracted with Et₂O (3 \times 10 mL). The combined organic phases were washed with brine (10 mL), dried over Na₂SO₄ and evaporated under reduced pressure. The crude product was purified by silica gel column chromatography (pentane/Et₂O, 8:2 then 7:3) to give phthaloyl derivatives **325a,b** (300 mg, 84%) as a colorless oil. An 80/20 ratio of inseparable *syn/anti* diastereomers **325a/325b** was determined by ¹H NMR (by integration of methyl ester signals).

TLC R_f = 0.22 (pentane/Et₂O, 4:1)

IR (ATR), ν (cm⁻¹): 2955, 2929, 2856, 1755, 1716, 1389, 1256

MS (ES⁺): m/z (%) = 448 (68), 484 (25) [M+H]⁺, 501 (34), 506 (100) [M+Na]⁺

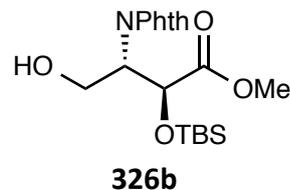
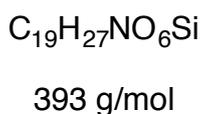
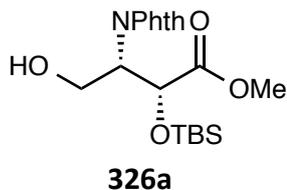
HRMS (ES⁺): calcd. for C₂₆H₃₄NO₆Si [M+H]⁺ 484.2150 ; found 484.2141

*Spectroscopic data for the major syn (2*R*,3*S*)-diastereomer (325a):*

¹H NMR (CDCl₃, 250 MHz), δ (ppm): -0.14 (s, 3H, SiCH₃), -0.04 (s, 3H, SiCH₃), 0.72 (s, 9H, SiC(CH₃)₃), 3.67 (s, 3H, COOCH₃), 3.90-4.06 (m, 2H, OCH₂CH), 4.45 (d, J = 11.8 Hz, 1H) and 4.53 (d, J = 11.8 Hz, 1H) (AB syst., OCH₂Ph), 4.71 (d, J = 8.0 Hz, 1H, CHOTBS), 4.74-4.85 (m, 1H, CHNPhth), 7.22-7.29 (m, 5H, Ph), 7.68-7.73 (m, 2H, Phth), 7.81-7.85 (m, 2H, Phth)

¹³C NMR (CDCl₃, 75.5 MHz), δ (ppm): -5.7 (SiCH₃), -5.4 (SiCH₃), 17.6 (SiC(CH₃)₃), 25.2 (SiC(CH₃)₃), 52.0 (COOCH₃), 53.8 (CHNPhth), 66.2 (OCH₂CH), 70.5 (CHOTBS), 72.7 (OCH₂Ph), 123.0 (CH_{Phth}), 127.5 (CH_{Ph}), 127.6 (CH_{Ph}), 128.2 (CH_{Ph}), 131.8 (C_{Phth}), 133.9 (CH_{Phth}), 137.5 (C_{Ph}), 168.0 (NCO_{Phth}), 171.6 (COOCH₃)

Methyl (2*R*,3*S*)-2-(*tert*-butyldimethylsilyloxy)-4-hydroxy-3-phthalimidobutanoate (326a) and (2*S*,3*S*)-2-(*tert*-butyldimethylsilyloxy)-4-hydroxy-3-phthalimidobutanoate (326b)



Palladium (10 wt.%) on activated carbon (90 mg) was added to a solution of **325a,b** (80/20, 300 mg, 0.62 mmol) in MeOH (6 mL). The resulting mixture was stirred under H₂ (1 atm pressure) for 1.5 h at room temperature and then filtered through a short plug of Dicalite eluting with Et₂O. The filtrate was concentrated under reduced pressure. The crude residue was purified by silica gel column chromatography (CH₂Cl₂/Et₂O, 9:1) to afford (2*R*,3*S*)-**325a** (161 mg, 66%), (2*S*,3*S*)-**325b** (16 mg, 7%) and a mixture of **325a/325b** in a 45:55 ratio (53 mg, 22 %).

*Data for the syn (2*R*,3*S*)-diastereomer (325a), white solid:*

Mp = 92-94 °C (recryst. CHCl₃)

TLC *R_f* = 0.33 (CH₂Cl₂/EtOAc, 9:1)

OR [α]_D²⁵ = +324 (*c* 1.08 in CHCl₃)

IR (ATR), ν (cm⁻¹): 3525, 2946, 2927, 2857, 1761, 1699, 1393, 1359, 1215, 1133

MS (ES⁺): *m/z* (%) = 362 (23) [M+H]⁺, 394 (19) [M+H+MeOH]⁺, 416 (100) [M+Na]⁺, 448 (37) [M+Na+MeOH]⁺

HRMS (ES⁺): calcd. for C₁₉H₂₈NO₆Si [M+H]⁺ 394.1680 ; found 394.1674

¹H NMR (CDCl₃, 360 MHz), δ (ppm): -0.13 (s, 3H, SiCH₃), -0.01 (s, 3H, SiCH₃), 0.71 (s, 9H, SiC(CH₃)₃), 2.93 (dd, *J* = 9.2, 4.0 Hz, 1H, OH), 3.77 (s, 3H, COOCH₃), 4.05 (ddd, *J* = 12.2, 4.0, 4.0 Hz, 1H) and 4.10-4.20 (m, 1H) (AB part of ABMX syst., OCH₂CH), 4.63 (ddd, *J* = 10.0, 7.6, 4.0 Hz, 1H, CHNPhth), 4.74 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H, CHOTBS), 7.72-7.77 (m, 2H, Phth), 7.81-7.87 (m, 2H, Phth)

¹³C NMR (CDCl₃, 90.6 MHz), δ (ppm): -5.4 (SiCH₃), -5.2 (SiCH₃), 17.9 (SiC(CH₃)₃), 25.4 (SiC(CH₃)₃), 52.4 (COOCH₃), 56.6 (CHNPhth), 60.6 (OCH₂CH), 70.0 (CHOTBS), 123.5 (CH_{Phth}), 131.8 (C_{Phth}), 134.4 (CH_{Phth}), 169.0 (NCO_{Phth}), 172.1 (COOCH₃)

*Data for the anti (2*S*,3*S*)-diastereomer (325b), white solid:*

Mp = 112-115 °C (recryst. pentane/Et₂O)

TLC *R_f* = 0.43 (CH₂Cl₂/EtOAc, 9:1)

OR [α]_D²⁰ = -2.1 (*c* 0.85 in CHCl₃)

IR (ATR), ν (cm⁻¹): 3542, 2954, 2933, 2859, 1774, 1701, 1390, 1286, 1113

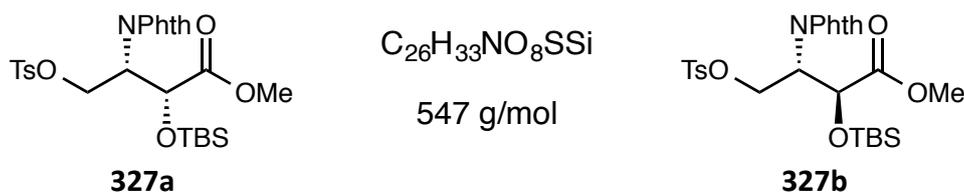
MS (ES⁺): *m/z* (%) = 416 (100) [M+Na]⁺, 448 (61) [M+Na+MeOH]⁺

HRMS (ES⁺): calcd. for C₁₉H₂₇NNaO₆Si [M+Na]⁺ 416.1499 ; found 416.1522

¹H NMR (CDCl₃, 360 MHz), δ (ppm): 0.09 (s, 3H, SiCH₃), 0.10 (s, 3H, SiCH₃), 0.92 (s, 9H, SiC(CH₃)₃), 2.98 (dd, *J* = 9.9, 3.4 Hz, 1H, OH), 3.58 (s, 3H, COOCH₃), 4.09 (ddd, *J* = 11.9, 4.0, 4.0 Hz, 1H) and 4.21 (ddd, *J* = 11.9, 9.4, 6.5 Hz, 1H) (AB part of ABMX syst., OCH₂CH), 4.58 (ddd, *J* = 9.0, 6.5, 3.6 Hz, 1H, CHNPhth), 4.81 (d, *J* = 9.0 Hz, 1H, CHOTBS), 7.72-7.77 (m, 2H, Phth), 7.82-7.87 (m, 2H, Phth)

¹³C NMR (CDCl₃, 90.6 MHz), δ (ppm): -5.5 (SiCH₃), -5.3 (SiCH₃), 18.1 (SiC(CH₃)₃), 25.5 (SiC(CH₃)₃), 52.2 (COOCH₃), 55.5 (CHNPhth), 60.7 (OCH₂CH), 69.4 (CHOTBS), 123.5 (CH_{Phth}), 131.6 (C_{Phth}), 134.3 (CH_{Phth}), 168.6 (NCO_{Phth}), 172.0 (COOCH₃)

Methyl (2*R*,3*S*)- and (2*S*,3*S*)-2-(*tert*-butyldimethylsilyloxy)-4-((4-methylphenyl)sulfonyloxy)-3-phthalimidobutanoate (327a** and **327b**)**



To a solution of alcohols **326a,b** (80/20, 250 mg, 0.64 mmol) in dry CH₂Cl₂ (15 mL) were added tosyl chloride (182 mg, 0.95 mmol), followed by DMAP (16 mg, 0.13 mmol) and distilled triethylamine (265 μL, 1.91 mmol). The reaction mixture was stirred under argon atmosphere for 1 h at room temperature. After dilution in CH₂Cl₂ (10 mL), the organic phase was washed with 1 M HCl (15 mL) and brine (15 mL), dried over Na₂SO₄ and concentrated under reduced pressure. The crude product was purified by silica gel column chromatography (pentane/EtOAc, 7:3) to give the tosylated compounds **327a,b** (288 mg, 83 %) as a colorless oil. An 80/20 ratio of inseparable *syn/anti* diastereomers **327a/327b** was determined by ¹H NMR (by integration of SiC(CH₃)₃ signals).

TLC *R_f* = 0.39 (PE/EtOAc, 7:3)

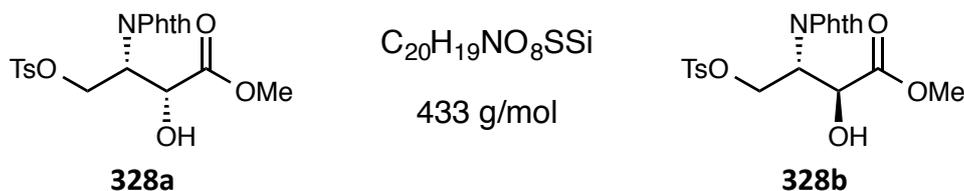
IR (ATR), ν (cm⁻¹): 2953, 2931, 2859, 1757, 1718, 1387, 1363, 1177

*Spectroscopic data for the syn (2*R*,3*S*)-diastereomer (**327b**):*

¹H NMR (CDCl₃, 360 MHz), δ (ppm): -0.17 (s, 3H, SiCH₃), -0.07 (s, 3H, SiCH₃), 0.67 (s, 9H, SiC(CH₃)₃), 2.34 (s, 3H, CH₃C_{Ar}), 3.70 (s, 3H, COOCH₃), 4.48 (dd, *J* = 9.3, 3.6 Hz, 1H) and 4.73 (dd, *J* = 9.3, 7.7 Hz, 1H) (AB part of ABX syst., OCH₂CH), 4.54 (d, *J* = 7.3 Hz, 1H, CHOTBS), 4.65-4.70 (m, 1H, CHNPhth), 7.19 (d, *J* = 8.3 Hz, 2H, CH_{Ar}), 7.66 (d, *J* = 8.3 Hz, 2H, CH_{Ar}), 7.68-7.72 (m, 2H, Phth), 7.73-7.78 (m, 2H, Phth)

¹³C NMR (CDCl₃, 62.9 MHz), δ (ppm): -5.5 (SiCH₃), -5.2 (SiCH₃), 17.9 (SiC(CH₃)₃), 21.8 (CH₃C_{Ar}), 25.4 (SiC(CH₃)₃), 52.6 (COOCH₃), 53.5 (CHNPhth), 65.7 (OCH₂CH), 70.0 (CHOTBS), 123.5 (CH_{Phth}), 128.0 (CH_{Ar}), 130.0 (CH_{Ar}), 131.7 (C_{Phth}), 132.6 (C_{Ar}SO₂), 134.4 (CH_{Phth}), 145.1 (CH₃C_{Ar}), 167.7 (NCO_{Phth}), 171.1 (COOCH₃)

Methyl (2*R*,3*S*)- and (2*S*,3*S*)-2-hydroxy-4-((4-methylphenyl)sulfonyloxy)-3-phthalimidobutanoate (328a and 328b)



To a solution of **327a,b** (80/20, 50 mg, 0.09 mmol) in CH_2Cl_2 (500 μ L) were added trifluoroacetic acid (350 μ L, 4.57 mmol) and then water (30 μ L). The reaction mixture was stirred for 16 h at room temperature and then saturated potassium bicarbonate solution was added until pH = 12 was attained. The mixture was extracted with EtOAc (3 \times 10 mL). The combined organic phases were dried over Na_2SO_4 and concentrated under reduced pressure. The crude product was purified by flash silica gel column chromatography (PE/EtOAc, 3:2) to afford alcohols **328a,b** (35 mg, 88 %) as a colorless syrup. An 80/20 ratio of inseparable *syn/anti* diastereomers **328a/328b** was determined by 1H NMR (by integration of methyl ester signals).

TLC R_f = 0.22 (pentane/EtOAc, 1:1)

IR (ATR), ν (cm^{-1}): 3474, 3028, 2953, 1778, 1748, 1713, 1387, 1362, 1178

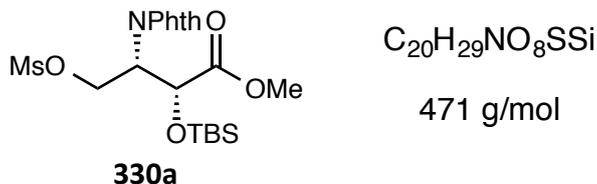
MS (ES^+): m/z (%) = 262 (20), 316 (100), 456 (59) [$M+Na$] $^+$

HRMS (ES^+): calcd. for $C_{20}H_{19}NNaO_8S$ [$M+Na$] $^+$ 456.0754 ; found 456.0725

*Spectroscopic data for the syn (2*R*,3*S*)-diastereomer (328a):*

1H NMR ($CDCl_3$, 360 MHz), δ (ppm): 2.36 (s, 3H, CH_3C_{Ar}), 3.65 (s, 3H, $COOCH_3$), 4.13 (d, J = 10.8 Hz, 1H, $CHOH$), 4.47 (dd, J = 10.8, 5.0 Hz, 1H) and 4.64 (dd, J = 10.8, 8.9 Hz, 1H) (AB part of ABX syst., OCH_2CH), 4.58 (dd, J = 10.8, 4.7 Hz, 1H, $CHOH$), 4.91 (ddd, J = 8.9, 5.0, 4.7 Hz, 1H, $CHNPhth$), 7.20 (d, J = 8.3 Hz, 2H, CH_{Ar}), 7.67 (d, J = 8.3 Hz, 2H, CH_{Ar}), 7.73-7.82 (m, 4H, Phth)

^{13}C NMR ($CDCl_3$, 90.6 MHz), δ (ppm): 21.6 (CH_3C_{Ar}), 52.7 ($COOCH_3$ and $CHNPhth$), 66.2 (OCH_2CH), 70.2 ($CHOTBS$), 123.5 (CH_{Phth}), 127.8 (CH_{Ar}), 129.8 (CH_{Ar}), 131.1 (C_{Phth}), 132.3 ($C_{Ar}SO_2$), 134.4 (CH_{Phth}), 145.0 (CH_3C_{Ar}), 169.1 (NCO_{Phth}), 171.4 ($COOCH_3$)

Methyl (2R,3S)-2-(tert-butyldimethylsilyloxy)-4-(methanesulfonyloxy)-3-phthalimidobutanoate (330a)

To a solution of **326a** (160 mg, 0.41 mmol) in CH_2Cl_2 (10 mL) at 0 °C under argon was added mesyl chloride (63 μ L, 0.81 mmol) followed by triethylamine (280 μ L, 2.04 mmol). The reaction mixture was stirred at 0 °C for 30 min. After addition of 1 M HCl (10 mL), the mixture was extracted with CH_2Cl_2 (3 \times 10 mL). The combined organic phases were washed with brine (10 mL), dried over Na_2SO_4 and concentrated under reduced pressure. The crude product was purified by silica gel column chromatography (pentane/ Et_2O , 1:1) to give mesylate **330a** (194 mg, quant.) as a white solid.

Mp = 119-121 °C (recryst. pentane/ Et_2O)

TLC R_f = 0.31 (pentane/ Et_2O , 1:1)

OR $[\alpha]_D^{24} = +7.7$ (c 1.1 in $CHCl_3$)

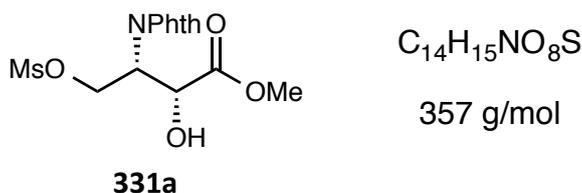
IR (ATR), ν (cm^{-1}): 2951, 2929, 2860, 1751, 1718, 1389, 1363, 1179

MS (ES^+): m/z (%) = 324 (33), 376 (51), 472 (19) $[M+H]^+$, 489 (24), 494 (100) $[M+Na]^+$

HRMS (ES^+): calcd. for $C_{20}H_{29}NNaO_8SSi$ $[M+Na]^+$ 494.1275 ; found 494.1299

1H NMR ($CDCl_3$, 360 MHz), δ (ppm): -0.08 (s, 3H, $SiCH_3$), 0.00 (s, 3H, $SiCH_3$), 0.74 (s, 9H, $SiC(CH_3)_3$), 3.00 (s, 3H, OSO_2CH_3), 3.77 (s, 3H, $COOCH_3$), 4.65 (d, J = 6.8 Hz, 1H, $CHOTBS$), 4.68 (dd, J = 10.4, 5.0 Hz, 1H) and 4.96 (dd, J = 10.4, 9.0 Hz, 1H) (AB part of ABX syst., OCH_2CH), 4.77-4.85 (m, 1H, $CHNPhth$), 7.72-7.76 (m, 2H, Phth), 7.84-7.87 (m, 2H, Phth)

^{13}C NMR ($CDCl_3$, 62.9 MHz), δ (ppm): -5.6 ($SiCH_3$), -5.3 ($SiCH_3$), 17.8 ($SiC(CH_3)_3$), 25.3 ($SiC(CH_3)_3$), 37.5 (OSO_2CH_3), 52.5 ($COOCH_3$), 53.6 ($CHNPhth$), 65.1 (OCH_2CH), 70.0 ($CHOTBS$), 123.4 (CH_{Phth}), 131.5 (C_{Phth}), 134.3 (CH_{Phth}), 167.8 (NCO_{Phth}), 171.0 ($COOCH_3$)

Methyl (2R,3S)-2-hydroxy-4-(methanesulfonyloxy)-3-phthalimidobutanoate (331a)

To a solution of **330a** (170 mg, 0.36 mmol) in CH_2Cl_2 (3 mL) were added trifluoroacetic acid (1.4 mL, 18 mmol) and then water (140 μ L). The reaction mixture was stirred for 16 h at room temperature

then water (2 mL) was added followed by powdered potassium carbonate until pH = 12 was attained. The mixture was extracted with CH₂Cl₂ (3 × 10 mL). The combined organic phases were dried over Na₂SO₄ and concentrated under reduced pressure. The crude product was purified by silica gel column chromatography (Et₂O) to afford alcohol **331a** (100 mg, 78 %) as a colorless syrup.

TLC R_f = 0.20 (pentane/EtOAc, 1:1)

OR $[\alpha]_D^{22} = -7.0$ (c 1.0 in CHCl₃)

IR (ATR), ν (cm⁻¹): 3481, 3028, 2950, 1776, 1744, 1710, 1386, 1357, 1176

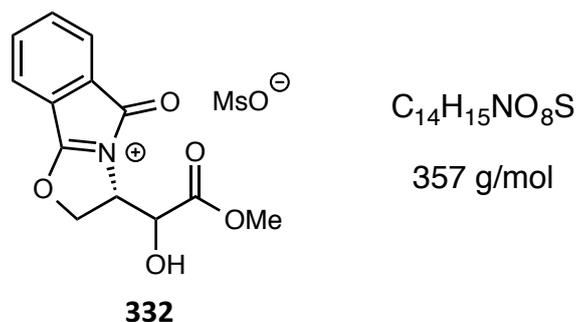
MS (ES⁺): m/z (%) = 316 (53), 380 (38) [M+Na]⁺, 412 (100) [M+Na+MeOH]⁺

HRMS (ES⁺): calcd. for C₁₄H₁₅NNaO₈S [M+Na]⁺ 380.0411 ; found 380.0392

¹H NMR (CDCl₃, 360 MHz), δ (ppm): 3.01 (s, 3H, OSO₂CH₃), 3.70 (s, 3H, COOCH₃), 4.26 (br d, J = 11.2 Hz, 1H, OH), 4.68 (br dd, J = 9.0, 4.3 Hz, 1H, CHOH), 4.71 (dd, J = 10.8, 5.4 Hz, 1H) and 4.80 (dd, J = 10.8, 8.6 Hz, 1H) (AB part of ABX syst., OCH₂CH), 4.94-5.02 (m, 1H, CHNPhth), 7.74-7.79 (m, 2H, Phth), 7.84-7.88 (m, 2H, Phth)

¹³C NMR (CDCl₃, 90.6 MHz), δ (ppm): 37.5 (OSO₂CH₃), 52.7 (CHNPhth), 52.9 (COOCH₃), 65.4 (OCH₂CH), 70.0 (CHOH), 123.8 (CH_{Phth}), 131.1 (C_{Phth}), 134.6 (CH_{Phth}), 168.3 (NCO_{Phth}), 171.4 (COOCH₃)

Iminium mesylate salt (**332**)



To a stirred solution of activated alcohols **331a,b** (80/20, 17 mg, 0.048 mmol) in THF/benzene (85/15, 2 mL) at -78 °C under argon was added a 1 M potassium *tert*-butoxide solution in THF (52 mL, 0.052 mmol) in one portion. After 3 h at -78 °C, the reaction mixture was quenched by addition of water (5 mL) and extracted with EtOAc (3 x 10 mL). The aqueous phase was evaporated under reduced pressure to give the proposed structure for the iminium mesylate salt **332** (10 mg).

IR (ATR), ν (cm⁻¹): 3384, 3235, 2963, 1740, 1653, 1586, 1561, 1371, 1196, 1052

MS (ES⁻): m/z (%) = 95 [MsO]⁻, 96, 174, 278, 358, 412

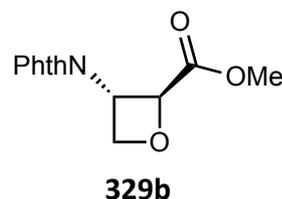
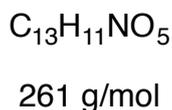
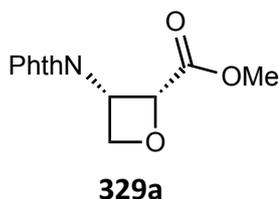
HRMS (ES⁻): calcd. for CH₃O₃S [M]⁻ 94.9808 ; found 94.9803

¹H NMR (DMSO-*d*₆, 250 MHz), δ (ppm): 2.34 (s, 3H, ⁻OSO₂CH₃), 3.66 (s, 3H, COOCH₃), 4.17 (br s, 1H, CHOH), 4.34 (d, J = 2.5 Hz, 1H) and 4.38 (s, 1H) (AB part of ABX syst., OCH₂CH), 4.55-4.64 (m, 1H,

CHNPhth), 6.12 (br s, 1H, CHO_H), 7.27-7.31 (m, 2H, Phth), 7.31-7.40 (m, 1H, Phth), 7.59 (d, *J* = 7,5 Hz, 1H, Phth)

¹³C NMR (DMSO-*d*₆, 62.3 MHz), δ (ppm): 39.7 (OSO₂CH₃), 51.6 (COOCH₃), 68.9 (OCH₂CH), 69.4 (CHNPhth), 52.9 (COOCH₃), 72.9 (CHO_H), 127.0 (CH_OPhth), 127.4 (C_{Phth}), 127.6 (CH_OPhth), 128.5 (CH_pPhth), 129.3 (CH_pPhth), 143.1 (C_{Phth}), 166.8 (N=CO_{Phth}), 170.4 (NCO_{Phth}), 173.5 (COOCH₃)

Methyl *cis*- and *trans*-3-(phthalimide)oxetane-2-carboxylate (**329a** and **329b**)



To a stirred solution of activated alcohols **331a,b** (80/20, 110 mg, 0.31 mmol) in dry acetonitrile (10 mL) was added a K₂CO₃ (64 mg, 0.46 mmol) in one portion. After 24 h at reflux, the reaction mixture was concentrated under reduced pressure. The residue was dissolved in Et₂O, filtered on Celite and the filtrate was concentrated under reduced pressure. The crude product was purified by silica gel column chromatography (pentane/Et₂O, 4:1) to afford oxetane **329a,b** (5 mg, 6 %) as a colorless oil. An 50/50 ratio of *cis/trans* diastereomers **329a/329b** was determined by ¹H NMR (by integration of methyl ester signals).

TLC *R_f* = 0.13 (pentane/EtOAc, 4:1)

MS (ES⁺): *m/z* (%) = 262 (2) [M+H]⁺, 284 (25) [M+Na]⁺, 326 (100) [M+Na+MeOH]⁺

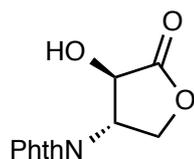
HRMS (ES⁺): calcd. for C₁₃H₁₁NNaO₅ [M+Na]⁺ 284.0529 ; found 284.0525

Spectroscopic data for the cis-diastereomer (329a):

¹H NMR (CDCl₃, 250 MHz), δ (ppm): 3.72 (s, 3H, COOCH₃), 4.93 (dd, *J* = 8.5, 6.0 Hz, 1H) and 5.60 (dd, *J* = 7.5, 6.0 Hz, 1H) (AB part of ABX syst., OCH₂CH), 5.35 (d, *J* = 9.1 Hz, 1H, CHO), 5.75 (ddd, *J* = 9.1, 8.5, 7.5 Hz, 1H, CHNPhth), 7.73-7.80 (m, 4H, Phth)

Spectroscopic data for the trans-diastereomer (329b):

¹H NMR (CDCl₃, 250 MHz), δ (ppm): 3.82 (s, 3H, COOCH₃), 4.85 (dd, *J* = 8.5, 6.0 Hz, 1H) and 5.27 (dd, *J* = 7.5, 6.0 Hz, 1H) (AB part of ABX syst., OCH₂CH), 5.44 (ddd, *J* = 8.5, 7.5, 7.3 Hz, 1H, CHNPhth), 5.86 (d, *J* = 9.1 Hz, 1H, CHO), 7.84-7.92 (m, 4H, Phth)

2-((3*S*,4*R*)-Tetrahydro-4-hydroxy-5-oxofuran-3-yl)isoindoline-1,3-dione (**334a**)**334a**

247 g/mol

A solution of **331a** (75 mg, 0.21 mmol) in xylene (2 mL) was refluxed for 48 h under argon. The reaction mixture was concentrated under reduced pressure and the residual product was purified by silica gel column chromatography (pentane/EtOAc, 7:3 then EtOAc) to give γ -lactone **334a** (27 mg, 52 %) as a white solid.

Mp >150 °C (subl.) (pentane/EtOAc)

TLC *R_f* = 0.30 (pentane/EtOAc, 1:1)

OR [α]_D²³ = +16.9 (c 1.0 in acetone)

IR (ATR), ν (cm⁻¹): 3374, 2923, 1769, 1700, 1384, 1115, 1019

MS (ES⁺): *m/z* (%) = 270 (5) [M+Na]⁺, 302 (57) [M+Na+MeOH]⁺, 334 (100) [M+Na+2MeOH]⁺

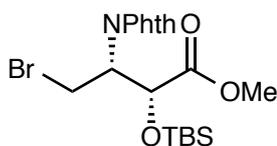
HRMS (ES⁺): calcd. for C₁₂H₉NNaO₅ [M+Na]⁺ 270.0373 ; found 270.0370

¹H NMR (CD₃OD, 360 MHz), δ (ppm): 4.48 (dd, *J* = 9.0, 9.0 Hz, 1H) and 4.58 (dd, *J* = 9.0, 9.0 Hz, 1H) (AB part of ABX syst., OCH₂CH), 4.97 (ddd, *J* = 9.1, 9.0, 9.0 Hz, 1H, CHNPhth), 5.21 (d, *J* = 9.1 Hz, 1H, CHOD), 7.82-7.87 (m, 2H, Phth), 7.88-7.93 (m, 2H, Phth)

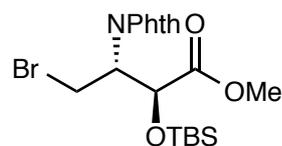
¹H NMR (DMSO-*d*₆, 360 MHz), δ (ppm): 4.47 (dd, *J* = 9.4, 7.9 Hz, 1H) and 4.49 (dd, *J* = 9.4, 7.9 Hz, 1H) (AB part of ABX syst., OCH₂CH), 4.82 (ddd, *J* = 7.9, 7.9, 7.9 Hz, 1H, CHNPhth), 4.94 (dd, *J* = 7.9, 6.5 Hz, 1H, CHOH), 6.39 (d, *J* = 6.5 Hz, 1H, CHOH), 7.82-7.93 (m, 4H, Phth)

¹³C NMR (DMSO-*d*₆, 90.6 MHz), δ (ppm): 52.9 (CHNPhth), 65.0 (OCH₂CH), 67.5 (CHOH), 123.2 (CH_{Phth}), 131.4 (C_{Phth}), 134.7 (CH_{Phth}), 167.5 (NCO_{Phth}), 174.2 (COO)

Methyl (2*R*,3*S*)- and (2*S*,3*S*)-2-(*tert*-butyldimethylsilyloxy)-4-bromo-3-phthalimidobutanoate (336a** and **336b**)**

**336a**

455 g/mol

**336b**

To a stirred solution of mesylated products **330a,b** (80/20, 150 mg, 0.32 mmol) in *N*-methylpyrrolidone (3 mL) was added a LiBr (138 mg, 1.59 mmol). The reaction mixture was stirred 16

h at 80 °C then quenched with water (2 mL). The mixture was extracted with Et₂O (3 × 10 mL) and the combined organic phases were washed with water (10 mL), dried over Na₂SO₄ and concentrated under reduced pressure. Crude product **336a,b** (87 mg, 60 %) was obtained as a colorless oil and was pure enough to be engaged in the next step. An 80/20 ratio of *syn/anti* diastereomers **336a/336b** was determined by ¹H NMR (by integration of Si(CH₃)₂ signals).

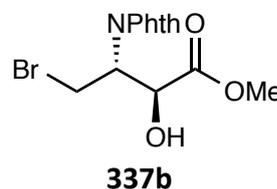
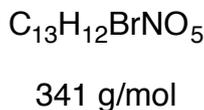
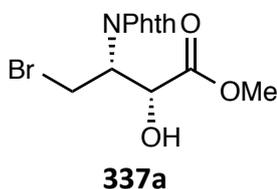
MS (ES⁺): *m/z* (%) = 316 (51), 456 (96) [M+H]⁺, 458 (100), 478 (33) [M+Na]⁺, 480 (35)

HRMS (ES⁺): calcd. for C₁₉H₂₇BrNO₅Si [M+H]⁺ 456.0836 ; found 456.0813

Spectroscopic data for the syn (2R,3S)-diastereomer (336a):

¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz), δ (ppm): -0.09 (s, 3H, SiCH₃), 0.00 (s, 3H, SiCH₃), 0.75 (s, 9H, SiC(CH₃)₃), 3.77 (s, 3H, CO₂CH₃), 3.78 (dd, *J* = 11.1, 4.5 Hz, 1H) and 4.20 (dd, *J* = 10.5, 10.5 Hz, 1H) (AB part of ABX syst., BrCH₂CH), 4.66 (d, *J* = 7.2 Hz, 1H, CHOTBS), 4.71-4.80 (m, 1H, CHNPhth), 7.72-7.76 (m, 2H, CH_{Phth}), 7.85-7.88 (m, 2H, CH_{Phth})

Methyl (2R,3S)- and (2S,3S)-4-bromo-2-hydroxy-3-phthalimidobutanoate (**337a** and **337b**)



To a solution of **336a,b** (80/20, 43 mg, 0.09 mmol) in CH₂Cl₂ (2 mL) were added trifluoroacetic acid (360 μL, 4.5 mmol) and then water (36 μL). The reaction mixture was stirred for 1.5 h at room temperature then water (5 mL) was added followed by powdered potassium carbonate until pH = 12 was attained. The mixture was extracted with EtOAc (3 × 10 mL). The combined organic phases were dried over Na₂SO₄ and concentrated under reduced pressure. The crude product was purified by silica gel column chromatography (PE/EtOAc, 3:2) to afford alcohols **337a,b** (22 mg, 69 %) as a colorless syrup. An 80/20 ratio of inseparable *syn/anti* diastereomers **337a/337b** was determined by ¹H NMR (by integration of methyl ester signals).

TLC *R_f* = 0.24 (PE/EtOAc, 3:2)

IR (ATR), ν (cm⁻¹): 3467, 2956, 2855, 1774, 1744, 1706, 1608, 1384, 1369, 719

MS (ES⁺): *m/z* (%) = 281 (41), 316 (41), 342 (28) [M+H]⁺, 343 (28), 364 (9) [M+Na]⁺, 376 (68), 396 (99), 398 (100)

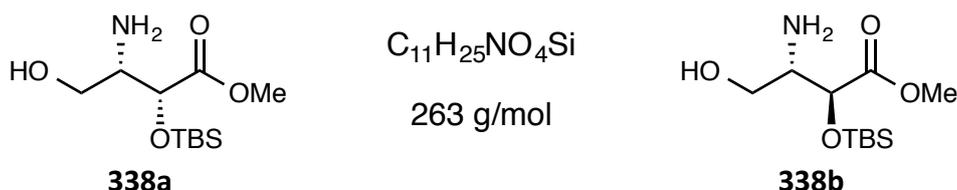
HRMS (ES⁺): calcd. for C₁₃H₁₂BrNO₅ [M+H]⁺ 341.9972 ; found 341.9966

Spectroscopic data for the syn (2R,3S)-diastereomer (337a):

¹H NMR (CDCl₃, 250 MHz), δ (ppm): 3.69 (s, 3H, CO₂CH₃), 3.86 (dd, *J* = 10.8, 6.0 Hz, 1H) and 4.03 (dd, *J* = 10.8, 9.8 Hz, 1H) (AB part of ABX syst., BrCH₂CH), 4.66 (d, *J* = 9.3 Hz, 1H, CHOH), 4.71 (dd, *J* = 9.3, 4.5 Hz, 1H, CHOH), 4.88-4.97 (m, 1H, CHNPhth), 7.73-7.78 (m, 2H, CH_{Phth}), 7.84-7.89 (m, 2H, CH_{Phth})
¹³C NMR (CDCl₃, 90.6 MHz), δ (ppm): 28.7 (CH₂Br), 52.9 (COOCH₃), 55.7 (CHNPhth), 71.5 (CHOH), 124.1 (CH_{Phth}), 131.4 (C_{Phth}), 134.8 (CH_{Phth}), 168.5 (NCO_{Phth}), 172.1 (COOCH₃)

By an azide

Methyl (2*R*,3*S*)- and (2*S*,3*S*)-3-amino-2-(*tert*-butyldimethylsilyloxy)-4-hydroxybutanoate (338a and 338b)



Palladium (10 wt.%) on activated carbon (500 mg) and 3 drops of AcOH were added to a solution of amines **324a,b** (80/20, 512 mg, 1.45 mmol) in methanol (15 mL). The mixture was stirred for 16 h under H₂ (1 atm pressure) at room temperature and was then filtered through a short plug of Dicalite eluting with EtOAc. The filtrate was concentrated in vacuo to produce alcohols **338a,b** (382 mg, quant.) as a colorless oil, suitable for use without purification. An 80/20 ratio of the inseparable *syn/anti* diastereomers **338a/338b** was determined by ¹H NMR (by integration of the methyl ester signals).

TLC *R_f* = 0.24 (EtOAc)

IR (neat), ν (cm⁻¹): 3417, 3361, 2954, 2931, 2859, 1755, 1668, 1472, 1256, 1163, 1147

MS (ES⁺): *m/z* (%) = 132 (31), 264 (100) [M+H]⁺

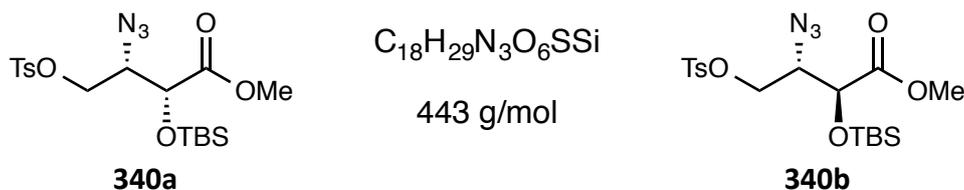
HRMS (ES⁺): calcd. for C₁₁H₂₆NO₄Si [M+H]⁺ 264.1626 ; found 264.1620

*Spectroscopic data for the major syn (2*R*,3*S*)-diastereomer (338a) :*

¹H NMR (CDCl₃, 360 MHz), δ (ppm): 0.05 (s, 3H, SiCH₃), 0.9 (s, 3H, SiCH₃), 0.91 (s, 9H, SiC(CH₃)₃), 2.16 (br s, 3H, OH and NH₂), 3.14 (ddd, *J* = 7.6, 5.8, 2.9 Hz, 1H, CHNH₂), 3.50 (dd, *J* = 10.4, 7.6 Hz, 1H) and 3.56 (dd, *J* = 10.4, 5.8 Hz, 1H) (AB part of ABX syst., OCH₂CH), 3.75 (s, 3H, COOCH₃), 4.26 (d, *J* = 2.9 Hz, 1H, CHOTBS)

¹³C NMR (CDCl₃, 62.9 MHz), δ (ppm): -5.5 (SiCH₃), -5.0 (SiCH₃), 18.2 (SiC(CH₃)₃), 25.6 (SiC(CH₃)₃), 51.9 (COOCH₃), 55.8 (CHNH₂), 63.6 (OCH₂CH), 72.8 (CHOTBS), 172.9 (COOCH₃)

Methyl (2R,3S)- and (2S,3S)-3-azido-2-(tert-butyltrimethylsilyloxy)-4-((4-methylphenyl)sulfonyloxy)butanoate (340a and 340b)



To a solution of crude amino-alcohols **338a,b** (80/20, 500 mg, 1.9 mmol) in MeOH (25 mL) were successively added distilled triethylamine (2.4 mL, 17.3 mmol) and imidazole-1-sulfonyl azide hydrochloride **339** (774 mg, 3.7 mmol) followed by $CuSO_4 \cdot 5H_2O$ (142 mg, 0.6 mmol). The reaction mixture was stirred overnight at room temperature under argon atmosphere (it turned from blue to green-grey) and then concentrated under reduced pressure. After addition of EtOAc (20 mL) and a saturated aqueous $NaHCO_3$ solution (20 mL), the blue aqueous layer was extracted with EtOAc (3 x 20 mL) and the combined organic layers were washed with 1 M HCl (20 mL), brine (20 mL), dried over Na_2SO_4 and concentrated under reduced pressure to furnish crude azides (80/20, 583 mg). This crude material was dissolved in pyridine (5 mL) and tosyl chloride (905 mg, 4.8 mmol) was added. The reaction mixture was stirred for 16 h at room temperature under argon atmosphere. The mixture was then diluted with EtOAc (15 mL) and washed with 1 M HCl (3 x 20 mL) until pH = 1 was attained. The aqueous phase was extracted with EtOAc (3 x 20 mL). The combined organic layers were washed successively with 1 M HCl (20 mL), a saturated aqueous $NaHCO_3$ solution (20 mL), brine (20 mL), dried over Na_2SO_4 and evaporated under reduced pressure. Tosylated azides **340a,b** (594 mg, 69% over 2 steps) was isolated after silica gel column chromatography (pentane/ Et_2O 4:1) as a colorless oil. An 80/20 proportion of the inseparable *syn/anti* diastereomers **340a/340b** was determined by 1H NMR (by integration of the ester signals).

TLC R_f = 0.26 (pentane/ Et_2O 4:1)

IR (ATR), ν (cm^{-1}): 2953, 2857, 2115, 1761, 1364, 1254, 1177

MS (ES^+): m/z (%) = 466 (100) $[M+Na]^+$

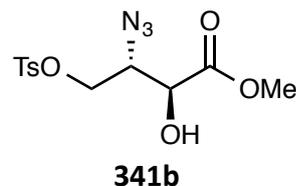
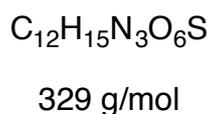
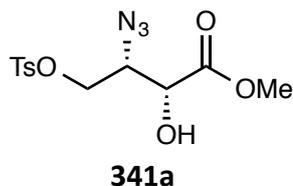
HRMS (ES^+): calcd. for $C_{18}H_{29}N_3NaO_6SSi$ $[M+Na]^+$ 466.1439 ; found 466.1436

Spectroscopic data for the major (2R,3S)-diastereomer (340a):

1H NMR ($CDCl_3$, 360 MHz), δ (ppm): 0.04 (s, 3H, $SiCH_3$), 0.10 (s, 3H, $SiCH_3$), 0.87 (s, 9H, $SiC(CH_3)_3$), 2.46 (s, 3H, CH_3C_{Ar}), 3.68-3.77 (m, 4H, CHN_3 and $COOCH_3$), 4.13 (dd, J = 10.2, 6.8 Hz, 1H) and 4.21 (dd, J = 10.2, 6.5 Hz, 1H) (AB part of ABX syst., OCH_2CH), 4.39 (d, J = 3.2 Hz, 1H, $CHOTBS$), 7.37 (d, J = 8.2 Hz, 2H, CH_{Ar}), 7.80 (d, J = 8.2 Hz, 2H, CH_{Ar})

^{13}C NMR ($CDCl_3$, 90.6 MHz), δ (ppm): -5.7 ($SiCH_3$), -5.0 ($SiCH_3$), 18.2 ($SiC(CH_3)_3$), 21.7 (CH_3C_{Ar}), 25.5 ($SiC(CH_3)_3$), 52.4 ($COOCH_3$), 61.2 (CHN_3), 67.0 (OCH_2CH), 72.0 ($CHOTBS$), 128.0 (CH_{Ar}), 130.0 (CH_{Ar}), 132.2 ($C_{Ar}SO_2$), 145.4 (CH_3C_{Ar}), 170.7 ($COOCH_3$)

Methyl (2*R*,3*S*)- and (2*S*,3*S*)-3-azido-2-hydroxy-4-((4-methylphenyl)sulfonyloxy)butanoate (341a and 341b)



To a stirred solution of alcohols **340a,b** (80/20, 336 mg, 0.76 mmol) in dry THF (12 mL) at 0 °C under argon atmosphere was added dropwise tetrabutylammonium fluoride (1 M in THF, 1.1 mL, 1.1 mmol). After 45 min at 0 °C, the reaction mixture was quenched with a saturated aqueous NaHCO₃ solution (15 mL) and EtOAc (10 mL). The aqueous phase was extracted with EtOAc (3 x 10 mL). The combined organic phases were washed successively with 1 M HCl (20 mL) and brine (20 mL), dried over Na₂SO₄ and concentrated in vacuo. Upon purification by silica gel column chromatography (CH₂Cl₂ then CH₂Cl₂/EtOAc 9.5:0.5) of the crude residue, secondary alcohols **341a,b** (173 mg, 69%) was isolated as a colorless oil. An 80/20 proportion of the inseparable *syn/anti* diastereomers **341a/341b** was determined by ¹H NMR (by integration of the methyl ester signals).

TLC R_f = 0.25 (CH₂Cl₂/EtOAc, 19:1)

IR (ATR), ν (cm⁻¹): 3494, 2957, 2118, 1741, 1361, 1261, 1175

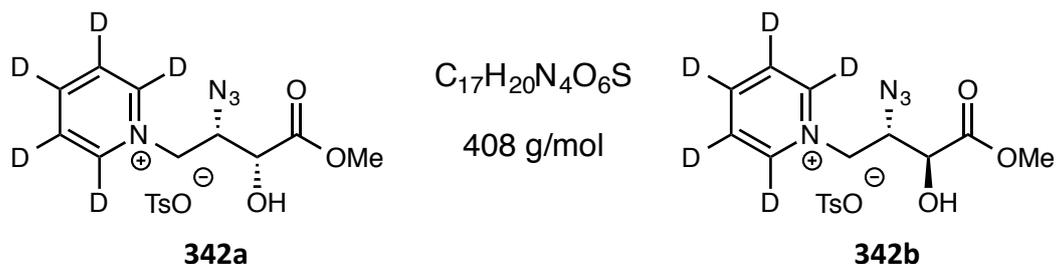
MS (ES⁺): m/z (%) = 352 (100) [M+Na]⁺, 441 (15)

HRMS (ES⁺): calcd. for C₁₂H₁₅N₃NaO₆S [M+Na]⁺ 352.0574 ; found 352.0569

*Spectroscopic data for the major (2*R*,3*S*)-diastereomer (341a):*

¹H NMR (CDCl₃, 250 MHz), δ (ppm): 2.45 (s, 3H, CH₃C_{Ar}), 3.05 (d, J = 6.0 Hz, 1H, OH), 3.85 (s, 3H, COOCH₃), 3.94-4.02 (m, 1H, CHN₃), 4.20 (dd, J = 10.4, 7.5 Hz, 1H) and 4.29 (dd, J = 10.4, 4.3 Hz, 1H) (AB part of ABX syst., OCH₂CH), 4.29 (dd, J = 9.8, 6.0 Hz, 1H, CHOH), 7.37 (d, J = 8.1 Hz, 2H, CH_{Ar}), 7.80 (d, J = 8.1 Hz, 2H, CH_{Ar})

¹³C NMR (CDCl₃, 62.9 MHz), δ (ppm): 21.9 (CH₃C_{Ar}), 53.5 (COOCH₃), 61.5 (CHN₃), 67.9 (OCH₂CH), 70.1 (CHOH), 128.2 (CH_{Ar}), 130.2 (CH_{Ar}), 132.5 (C_{Ar}SO₂), 145.6 (CH₃C_{Ar}), 172.0 (COOCH₃)

(2*R*,3*S*)- and (2*S*,3*S*)-deuterated pyridinium salts (342a and 342b)

In a NMR tube, secondary alcohols **341a,b** (80/20, 13 mg) was dissolved in deuterated pyridine (C_5D_5N). The solution was stirred under reflux and the reaction was monitored by 1H NMR. After complete conversion (6 h at reflux), the crude reaction mixture was analyzed by IR and NMR. An 80/20 proportion of the inseparable *syn/anti* diastereomers **342a/342b** was determined by 1H NMR (by integration of the methyl ester signals).

IR (ATR), ν (cm^{-1}): 3445, 3269, 2956, 2923, 2849, 2122, 1744, 1588, 1210, 1177, 1119, 1029, 1008

*Spectroscopic data for the major (2*R*,3*S*)-diastereomer (342a):*

1H NMR (C_5D_5N , 250 MHz), δ (ppm): 3.70 (s, 3H, $COOCH_3$), 5.22 (ddd, $J = 9.3, 3.6, 2.9$ Hz, 1H, CHN_3), 5.49 (dd, $J = 13.3, 9.3$ Hz, 1H) and 6.03 (dd, $J = 13.3, 3.6$ Hz, 1H) (AB part of ABX syst., OCH_2CH), 5.52 (d, $J = 2.9$ Hz, 1H, $CHOH$)

^{13}C NMR (C_5D_5N , 62.9 MHz), δ (ppm): 51.9 ($COOCH_3$), 61.8 (OCH_2CH), 64.2 (CHN_3), 71.4 ($CHOH$), 172.1 ($COOCH_3$)

Analyses by mass spectrometry were realized on a sample prepared in C_5H_5N :

MS (ES^+): m/z (%) = 80 (20) [$Py+H$] $^+$, 94 (42), 237 (100) [M] $^+$

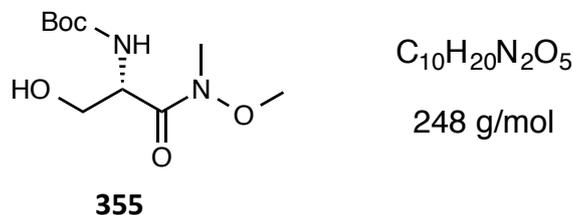
HRMS (ES^+): calcd. for $C_{10}H_{13}N_4O_3$ [M] $^+$ 237.0982 ; found 237.0972

(ES^-): calcd. for $C_7H_7O_3S$ [TsO] $^-$ 171.0121 ; found 171.0113

Chapter 4 : MAC reactions with the Garner's aldehyde

Synthesis of the Garner's aldehyde

N-tert-butyloxycarbonyl-L-serine Weinreb amide (**355**)



Palladium (10 wt.%) on activated carbon (700 mg) was added to a solution of commercial *N*-tert-butyloxycarbonyl-*O*-benzyl-L-serine Weinreb amide **277** (4.9 g, 14.5 mmol) in MeOH (50 mL). The resulting mixture was stirred for 1.5 h under H₂ (1 atm pressure) at room temperature and then filtered through a short plug of Dicalite eluting with EtOAc. The filtrate was concentrated under reduced pressure to give alcohol **355** (3.6 g, quant.) as a white solid.

Mp = 114-115 °C (lit.¹⁸⁹ mp = 117 °C)

TLC R_f = 0.15 (pentane/EtOAc, 3:2)

OR $[\alpha]_D^{24} = -5.5$ (c 1.38 in MeOH) [lit.¹⁸⁹ $[\alpha]_D^{26} = -8.9$ (c 1.011 in MeOH)]

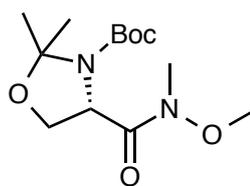
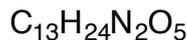
IR (ATR), ν (cm⁻¹): 3467, 3415, 3355, 3259, 2978, 2934, 1695, 1643, 1535, 1366, 1288, 1162

MS (ES⁺): m/z (%) = 171 (79) [M+Na-CO₂-Me₂C=CH₂]⁺, 271 (100) [M+Na]⁺

HRMS (ES⁺): calcd. for C₁₀H₂₀N₂NaO₅ [M+Na]⁺ 271.1264 ; found 271.1266

¹H NMR (CDCl₃, 250 MHz), δ (ppm): 1.38 (s, 9H, C(CH₃)₃), 3.17 (s, 3H, NCH₃), 3.48 (br s, 1H, OH), 3.73 (s, 3H, NOCH₃), 3.76 (d, J = 4.5 Hz, 2H, OCH₂CH), 4.73 (br s, 1H, CHNH), 5.74 (br d, J = 8.5 Hz, 1H, NHCO₂)

¹³C NMR (CDCl₃, 62.9 MHz), δ (ppm): 28.2 (C(CH₃)₃), 32.0 (NCH₃), 52.4 (CHNH), 61.4 (NOCH₃), 63.1 (OCH₂CH), 79.8 (C(CH₃)₃), 155.7 (NHCO₂), 170.9 (CON)

(S)-3-(tert-butyloxycarbonyl)-4-(methoxy(methyl)carbamoyl)-2,2-dimethyloxazolidine (356)**356**

288 g/mol

To a stirred solution of alcohol **355** (351 mg, 1.41 mmol) in acetone (5 mL) under argon was added 2,2-dimethoxypropane (1.05 mL, 8.48 mmol) followed by boron trifluoride diethyl etherate (21 μ L, 0.14 mmol). After 1.5 h at room temperature, triethylamine (40 μ L, 0.28 mmol) was added and the colorless solution was concentrated under reduced pressure. After addition of water (5 mL), the mixture was extracted with Et₂O (3 x 10 mL). The combined organic phases were successively washed with 1 M HCl (10 mL), saturated aqueous NaHCO₃ solution (10 mL), brine (10 mL), dried over Na₂SO₄ and concentrated under reduced pressure. Crude oxazolidine **356** (382 mg, 94%) was isolated as a white solid, suitable for use without purification.

Mp = 65-66 °C (lit.^{177,189} mp 66-67 °C)

TLC *R_f* = 0.15 (pentane/Et₂O, 1:1)

OR [α]_D²⁰ = -40.9 (c 0.5 in CHCl₃) [lit.¹⁸⁹ [α]_D²⁶ = -41.3 (c 0.5 in MeOH)]

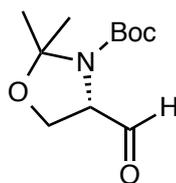
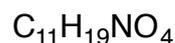
IR (ATR), ν (cm⁻¹): 2978, 2934, 2874, 1697, 1670, 1384, 1375, 1252, 1165, 1086

MS (ES⁺): *m/z* (%) = 151 (14), 211 (50) [M+Na-CO₂-Me₂C=CH₂]⁺, 311 (100) [M+Na]⁺

HRMS (ES⁺): calcd. for C₁₃H₂₄N₂NaO₅ [M+Na]⁺ 311.1577 ; found 311.1582

¹H NMR (CDCl₃, 360 MHz), mixture of 2 rotamers (A:B = 50:50), δ (ppm): 1.40 and 1.49 (2s, 9H, C(CH₃)₃, rot A + B), 1.51 and 1.56 (2s, 3H, CCH₃, rot A + B), 1.67 and 1.70 (2s, 3H, CCH₃, rot A+B), 3.20 (s, 3H, NCH₃, rot A + B), 3.69 and 3.74 (2s, 3H, NOCH₃, rot A + B), 3.90-4.00 (m, 1H) and 4.12-4.22 (m, 1H) (AB part of ABX syst., OCH₂CH, rot A + B), 4.71 (dd, *J* = 7.2, 3.6 Hz, 0.5H, CHN, rot A), 4.79 (dd, *J* = 7.2, 2.3 Hz, 0.5H, CHN, rot B)

¹³C NMR (CDCl₃, 62.9 MHz), mixture of 2 rotamers (A:B = 50:50), δ (ppm): 24.5 and 24.7 (CCH₃, rot A + B), 25.4 and 25.6 (CCH₃, rot A + B), 28.3 (C(CH₃)₃, rot A + B), 32.4 and 32.5 (NCH₃, rot A + B), 57.7 and 57.8 (CHN, rot A + B), 61.1 (NOCH₃, rot A + B), 65.8 and 66.1 (OCH₂CH, rot A + B), 79.9 and 80.5 (C(CH₃)₃, rot A + B), 94.4 and 95.0 (CCH₃, rot A + B), 151.2 and 152.1 (NCO₂, rot A + B), 170.6 and 171.3 (CON, rot A + B)

(S)-3-(tert-butyloxycarbonyl)-4-formyl-2,2-diméthylloxazolidine : Garner's aldehyde (209)**209**

229 g/mol

To a solution of Weinreb amide **356** (507 mg, 1.76 mmol) in dry THF (10 mL) at 0 °C was added lithium aluminium hydride (134 mg, 3.52 mmol) in one portion and the reaction mixture was stirred for 30 min at this temperature. An excess of aqueous 1 M KHSO₄ (15 mL) was then added dropwise at 0 °C. The reaction mixture was stirred for 15 min at room temperature and the aqueous phase was extracted with Et₂O (3 × 10 mL). The combined organic phases were washed successively with 1 M HCl (10 mL) and brine (10 mL), dried over Na₂SO₄ and concentrated under reduced pressure. Crude aldehyde **209** (404 mg, quant.) was obtained as a colorless oil which was pure enough to be used in a MAC reaction without any purification.

TLC *R_f* = 0.32 (pentane/Et₂O, 3:2)

OR [α]_D²⁴ -88.6 (c 1.30 in CHCl₃) [lit.¹⁷⁹ [α]_D^{rt} -91.7 (c 1.34 in CHCl₃)]

IR (ATR), ν (cm⁻¹): 2978, 2939, 2887, 2813, 1739, 1691, 1375, 1365, 1262, 1249, 1163, 1093, 1060

MS (ES⁺): *m/z* (%) = 252 (12) [M+Na]⁺, 284 (100) [M+MeOH+Na]⁺

HRMS (ES⁺): calcd. for C₁₁H₁₉NNaO₄ [M+Na]⁺ 252.1206 ; found 252.1219

¹H NMR (CDCl₃, 250 MHz), mixture of 2 rotamers (A:B = 55:45), δ (ppm): 1.43 and 1.51 (2s, 9H, C(CH₃)₃, rot A + B), 1.51 and 1.56 (2s, 3H, CCH₃, rot A + B), 1.60 and 1.65 (2s, 3H, CCH₃, rot A + B), 4.00-4.15 (m, 2H, OCH₂CH, rot A + B), 4.15-4.23 (m, 0.55H, CHN, rot A), 4.30-4.40 (m, 0.45H, CHN, rot B), 9.55 (s, 0.55H, CHO, rot A), 9.61 (s, 0.45H, CHO, rot B)

¹³C NMR (CDCl₃, 90.6 MHz), mixture of 2 rotamers (A:B = 55:45), δ (ppm): 23.7 and 24.6 (CCH₃, rot A + B), 25.7 and 26.6 (CCH₃, rot A + B), 28.2 (C(CH₃)₃, rot A + B), 58.9 and 60.1 (CHN, rot A + B), 63.4 and 63.8 (OCH₂CH, rot A + B), 81.0 and 81.4 (C(CH₃)₃, rot A + B), 94.0 and 95.0 (CCH₃, rot A + B), 151.1 and 152.6 (NCO₂, rot A + B), 199.7 (CHO, rot A + B)

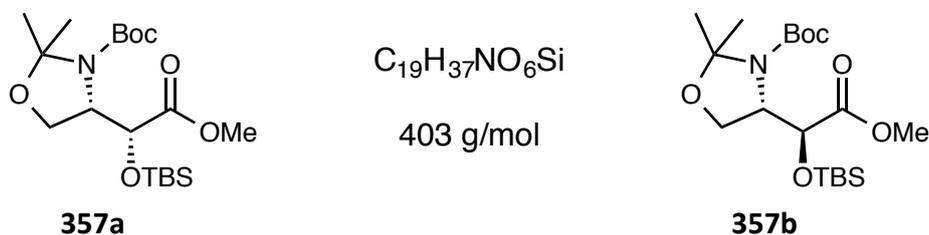
MAC reactions with the Garner's aldehyde and alcohols

General procedure for the MAC reactions

To a freshly prepared Garner's aldehyde **209** (1 eq.) was added the corresponding H-MAC-[Si] **9** (1.2 eq.). Under argon atmosphere, dry Et₂O (around 12 mL/mmol) was introduced followed by dry alcohol (3.0 eq.). The reaction mixture was cooled at 0 °C and DMAP (1 eq.) was added rapidly in one portion. After stirring under argon atmosphere at 0 °C overnight, saturated aqueous Na₂CO₃ solution was added and the aqueous phase was extracted with Et₂O. The combined organic phases were

washed with 1 M HCl, brine, dried over Na₂SO₄ and concentrated under reduced pressure. The crude residue was purified by silica gel column chromatography to give the corresponding esters.

Methyl (2*R*,2*S'*)-2-(*tert*-butyldimethylsilyloxy)-2-[3-(*tert*-butyloxycarbonyl)-2,2-dimethyloxazolidin-4-yl]acetate (357a) and Methyl (2*S*,2*S'*)-2-(*tert*-butyldimethylsilyloxy)-2-[3-(*tert*-butyloxycarbonyl)-2,2-dimethyloxazolidin-4-yl]acetate (357b)



According to the general procedure, MAC reaction was performed with Garner's aldehyde **209** (165 mg, 0.72 mmol), H-MAC-TBS **9c** (169 mg, 0.86 mmol), dry Et₂O (9 mL), MeOH (89 μL, 2.16 mmol) and DMAP (88 mg, 0.72 mmol). The crude product was purified by silica gel column chromatography (pentane/Et₂O, 9:1) to give the *anti* MAC product **357b** (148 mg, 51%), the *syn* MAC product **357a** (26 mg, 9%) and a mixture of **357a/357b** in a 20/80 ratio (91 mg, 31 %).

*Data for the major anti (2*S*,2*S'*)-diastereomer (357b), colorless oil:*

TLC *R_f* = 0.28 (pentane/Et₂O, 4:1)

OR [α]_D²⁴ = -451 (*c* 1.0, CHCl₃)

IR (ATR), ν (cm⁻¹): 2953, 2936, 2897, 2858, 1758, 1740, 1695, 1390, 1367, 1255, 1144

MS (ES⁺): *m/z* (%) = 290 (40), 304 (85) [M+H-CO₂-Me₂C=CH₂]⁺, 404 (75) [M+H]⁺, 426 (100) [M+Na]⁺

HRMS (ES⁺): calcd. for C₁₉H₃₇NNaO₆Si [M+Na]⁺ 426.2282 ; found 426.2276

¹H NMR (CDCl₃, 360 MHz), mixture of 2 rotamers (A:B = 70:30), δ (ppm): 0.03 and 0.04 (2s, 6H, Si(CH₃)₂, rot A + B), 0.90 (s, 9H, SiC(CH₃)₃, rot A + B), 1.47 (s, 9H, OC(CH₃)₃, rot A + B), 1.47 and 1.50 (2s, 3H, CCH₃, rot A + B), 1.55 and 1.60 (2s, 3H, CCH₃, rot A + B), 3.69 and 3.72 (2s, 3H, COOCH₃, rot A + B), 3.87 (dd, *J* = 9.0, 6.5 Hz, 1H) and 4.05 (br dd, *J* = 9.0, 3.2 Hz, 1H) (AB part of ABX syst., OCH₂CH, rot A + B), 4.11-4.07 and 4.12-4.17 (2m, 1H, CHN, rot A + B), 4.48 (br d, *J* = 3.6 Hz, 0.3H, CHOTBS, rot B), 4.64 (d, *J* = 4.7 Hz, 0.7H, CHOTBS, rot A)

¹³C NMR (CDCl₃, 62.9 MHz), mixture of 2 rotamers (A:B = 70:30), δ (ppm): -5.3 (SiCH₃, rot A + B), -5.1 (SiCH₃, rot A + B), 18.2 (SiC(CH₃)₃, rot A + B), 23.4 and 25.1 (CCH₃, rot A + B), 25.7 (SiC(CH₃)₃, rot A + B), 26.0 and 26.6 (CCH₃, rot A + B), 28.4 (OC(CH₃)₃, rot A + B), 52.0 (COOCH₃, rot A + B), 59.9 and 60.1 (CHN, rot A + B), 63.4 and 63.8 (OCH₂CH, rot A + B), 70.2 and 71.4 (CHOTBS, rot A + B), 80.3 and 80.4 (OC(CH₃)₃, rot A + B), 94.1 (CCH₃, rot A + B), 152.4 (NCO₂, rot A + B), 172.6 (COOCH₃, rot A + B)

¹H NMR (DMSO-*d*₆, 400 MHz, 350 K), δ (ppm): 0.03 (s, 3H, SiCH₃), 0.04 (s, 3H, SiCH₃), 0.90 (s, 9H, SiC(CH₃)₃), 1.44 (s, 12H, CCH₃ and OC(CH₃)₃), 1.50 (s, 3H, CCH₃), 3.66 (s, 3H, COOCH₃), 3.89 (dd, *J* = 8.8,

6.4 Hz, 1H) and 3.93 (dd, $J = 8.8, 3.2$ Hz, 1H) (AB part of ABX syst., OCH_2CH), 4.03 (ddd, $J = 6.4, 4.0, 3.2$ Hz, 1H, CHN), 4.57 (br d, $J = 4.0$ Hz, 1H, CHOTBS)

¹³C NMR (DMSO- d_6 , 100.6 MHz, 350 K), δ (ppm): -5.7 (Si(CH₃)₂), 17.5 (SiC(CH₃)₃), 25.2 (SiC(CH₃)₃), 25.9 (C(CH₃)₂), 27.6 (OC(CH₃)₃), 51.3 (COOCH₃), 59.1 (CHN), 62.5 (OCH₂CH), 70.1 (CHOTBS), 79.3 (OC(CH₃)₃), 93.2 (CCH₃), 151.2 (NCO₂), 171.3 (COOCH₃)

Data for the minor syn (2*R*,2*S'*)-diastereomer (**357a**), colorless oil:

TLC $R_f = 0.34$ (pentane/Et₂O, 4:1)

OR $[\alpha]_D^{23} = -40.7$ (c 1.0, CHCl₃)

IR (ATR), ν (cm⁻¹): 2956, 2934, 2861, 1755, 1740, 1705, 1695, 1386, 1379, 1364, 1255, 1120

MS (ES⁺): m/z (%) = 370 (27) [M+Na-Me₂C=CH₂]⁺, 426 (100) [M+Na]⁺

HRMS (ES⁺): calcd. for C₁₉H₃₇NNaO₆Si [M+Na]⁺ 426.2282 ; found 426.2296

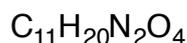
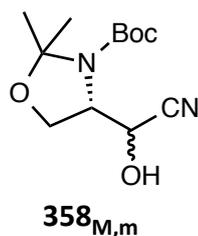
¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz), mixture of 2 rotamers (A:B = 50:50), δ (ppm): 0.05 and 0.06 (2s, 6H, Si(CH₃)₂, rot A + B), 0.89 (s, 9H, SiC(CH₃)₃, rot A + B), 1.42 and 1.44 (2s, 3H, CCH₃, rot A + B), 1.47 and 1.56 (2s, 3H, CCH₃, rot A + B), 1.49 and 1.50 (2s, 9H, OC(CH₃)₃, rot A + B), 3.70 (s, 3H, COOCH₃, rot A + B), 3.86-3.96 (m, 1.5H) and 4.25 (dd, $J = 9.6, 1.5$ Hz, 0.5H) (AB part of ABX syst., OCH_2CH , rot A + B), 4.07-4.12 and 4.30-4.38 (2m, 1H, CHN, rot A + B), 4.61 (br d, $J = 5.4$ Hz, 0.5H, CHOTBS, rot B), 4.66 (d, $J = 4.5$ Hz, 0.5H, CHOTBS, rot A)

¹³C NMR (CDCl₃, 75.5 MHz), mixture of 2 rotamers (A:B = 50:50), δ (ppm): δ -5.3 and -5.1 (Si(CH₃)₂, rot A + B), 18.00 and 18.05 (SiC(CH₃)₃, rot A + B), 22.7 and 24.1 and 26.3 (C(CH₃)₂, rot A + B), 25.5 and 25.6 (SiC(CH₃)₃, rot A + B), 28.3 and 28.5 (OC(CH₃)₃, rot A + B), 51.6 (COOCH₃, rot A + B), 60.4 and 60.8 (CHN, rot A + B), 63.1 and 63.2 (OCH₂CH, rot A + B), 70.3 and 70.4 (CHOTBS, rot A + B), 80.1 and 80.2 (OC(CH₃)₃, rot A + B), 94.1 and 94.7 (C(CH₃)₂, rot A + B), 151.8 and 152.5 (NCO₂, rot A + B), 171.6 and 171.9 (COOCH₃, rot A + B)

¹H NMR (DMSO- d_6 , 400 MHz, 350 K), δ (ppm): 0.05 (s, 6H, Si(CH₃)₂), 0.89 (s, 9H, SiC(CH₃)₃), 1.39 (s, 3H, CCH₃), 1.41 (s, 3H, CCH₃), 1.45 (s, 9H, OC(CH₃)₃), 3.63 (s, 3H, COOCH₃), 3.94 (dd, $J = 9.6, 6.4$ Hz, 1H) and 4.04-4.14 (m, 1H) (AB part of ABX syst., OCH_2CH), 3.92-4.04 (m, 1H, CHN), 4.57 (d, $J = 4.8$ Hz, 1H, CHOTBS)

¹³C NMR (DMSO- d_6 , 100.6 MHz, 350 K), δ (ppm): -5.7 (SiCH₃), -5.6 (SiCH₃), 17.4 (SiC(CH₃)₃), 22.6 (CCH₃), 23.6 (CCH₃), 25.1 (SiC(CH₃)₃), 27.7 (OC(CH₃)₃), 51.0 (COOCH₃), 59.6 (CHN), 62.4 (OCH₂CH), 70.1 (CHOTBS), 79.2 (OC(CH₃)₃), 93.5 (CCH₃), 151.2 (NCO₂), 170.7 (COOCH₃)

(2*R*,2*S'*)- and (2*S*,2*S'*)-2-[3-(*tert*-Butyloxycarbonyl)-2,2-dimethyloxazolidin-4-yl]-2-hydroxyacetonitrile (**358**_{M,m})



256 g/mol

Cyanhydrins **358**_{M,m} could be observed in MAC reactions from Garner's aldehyde **209** and isolated during the purification of crude MAC products by silica gel column chromatography (pentane/Et₂O, 9:1 to 1:2). Identification of the major (M) and minor (m) diastereomers was not achieved.

TLC R_f = 0.31 (pentane/Et₂O, 1:1)

IR (ATR), ν (cm⁻¹): 3342, 2973, 2939, 2887, 1661, 1396, 1261, 1157, 1111 and 1071

MS (ES⁺): m/z (%) = 223 (24), 252 (32) [M+Na-HCN]⁺, 279 (100) [M+Na]⁺, 284 (22)

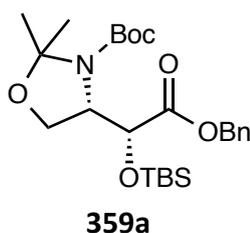
HRMS (ES⁺): calcd. for C₁₁H₂₀N₂NaO₄ [M+Na]⁺ 279.1315 ; found 279.1297

Spectroscopic data for a 60/40 mixture of diastereomers **358**_M and **358**_m:

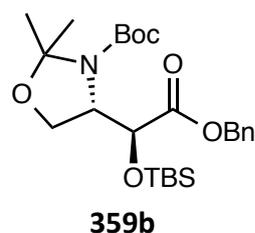
¹H NMR (DMSO-*d*₆, 400 MHz, 350 K), δ (ppm): 1.43 (s, 4H, (CCH₃)_M), 1.46 and 1.46 (2s, 23.4H, (OC(CH₃)₃)_{M+m} and (CCH₃)_m), 1.51 (s, 4H, (CCH₃)_M), 1.58 (s, 3H, (CCH₃)_m), 3.90-4.02 (m, 3.9H, CHN_m and OCH₂CH_M), 4.02-4.13 (m, 3.6H, CHN_M and OCH₂CH_m), 4.42-4.56 (m, 1.3H, CHOH_m), 4.76-4.84 (m, 1H, CHOH_M), 6.62 (br s, 2.3H, CHOH_{M+m})

¹³C NMR (DMSO-*d*₆, 100.6 MHz, 350 K): δ (ppm): 23.1 ((C(CH₃)₂)_m), 25.8 and 26.4 ((C(CH₃)₂)_M), 27.5 and 27.6 ((OC(CH₃)₃)_{M+m}), 58.8 and 58.9 (CHN_{M+m}), 60.4 and 60.7 (CHOH_{M+m}), 63.0 and 63.7 (OCH₂CH_{M+m}), 79.8 and 79.8 ((OC(CH₃)₃)_{M+m}), 93.6 and 93.8 ((C(CH₃)₂)_{M+m}), 118.9 and 119.3 (CN_{M+m}), 151.2 ((NCO₂)_{M+m})

Benzyl (2*R*,2*S'*)- and (2*S*,2*S'*)-2-(*tert*-butyldimethylsilyloxy)-2-[3-(*tert*-butyloxycarbonyl)-2,2-dimethyloxazolidin-4-yl]acetate (**359a** and **359b**)



479 g/mol



According to the general procedure, MAC reaction was performed with Garner's aldehyde **209** (240 mg, 1.05 mmol), H-MAC-TBS **9c** (247 mg, 1.26 mmol), dry Et₂O (12 mL), BnOH (326 μ L, 3.15 mmol)

and DMAP (128 mg, 1.05 mmol). The crude product was purified by silica gel column chromatography (pentane/Et₂O/CH₂Cl₂, 10:1:1) to give benzyl esters **359a/359b** (314 mg, 62%) as a colorless oil. An 20/80 ratio of the inseparable (2*R*,2*S'*)- and (2*S*,2*S'*)-diastereomers **359a** and **359b**, respectively, was determined by ¹H NMR (by integrations of PhCHHO signals).

TLC *R_f* = 0.20 (PE/Et₂O/CH₂Cl₂, 10:1:1)

IR (ATR), ν (cm⁻¹): 2978, 2960, 2930, 2861, 1751, 1734, 1692, 1390, 1376, 1365, 1252, 1138

MS (ES⁺): *m/z* (%) = 380 (5) [M+H-CO₂-Me₂C=CH₂]⁺, 446 (6) [M+Na-Me₂C=CH₂]⁺, 502 (100) [M+Na]⁺

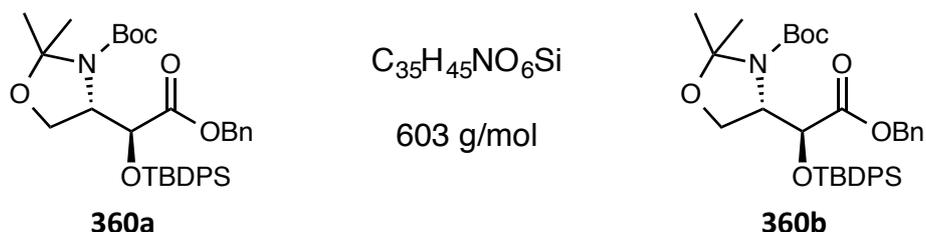
HRMS (ES⁺): calcd. for C₂₅H₄₁NNaO₆Si [M+Na]⁺ 502.2595 ; found 502.2604

Spectroscopic data for the major anti (2*S*,2*S'*)-diastereomer (**359b**):

¹H NMR (DMSO-*d*₆, 400 MHz, 350 K), δ (ppm): -0.01 (s, 3H, SiCH₃), 0.00 (s, 3H, SiCH₃), 0.87 (s, 9H, SiC(CH₃)₃), 1.43 (s, 12H, CCH₃ + OC(CH₃)₃), 1.50 (s, 3H, CCH₃), 3.85 (dd, *J* = 9.0, 6.8 Hz, 1H) and 3.92 (dd, *J* = 9.0, 4.0 Hz, 1H) (AB part of ABX syst., OCH₂CH), 4.04-4.10 (m, 1H, CHN), 4.67 (br s, 1H, CHOTBS), 5.10 (d, *J* = 12.2 Hz, 1H, PhCHHO), 5.17 (d, *J* = 12.2 Hz, 1H, PhCHHO), 7.30-7.40 (m, 5H, Ph)

¹³C NMR (DMSO-*d*₆, 100.6 MHz, 350 K), δ (ppm): -5.7 (SiCH₃), -5.6 (SiCH₃), 17.4 (SiC(CH₃)₃), 25.2 (SiC(CH₃)₃), 25.8 (C(CH₃)₂), 27.7 (OC(CH₃)₃), 59.1 (CHN), 62.3 (OCH₂CH), 65.9 (OCH₂Ph), 70.2 (CHOTBS), 79.3 (OC(CH₃)₃), 93.3 (C(CH₃)₂), 127.8 (CH_{Ph}), 128.0 (CH_{Ph}), 135.2 (C_{Ph}) 151.2 (NCO₂), 170.6 (COOBn)

Benzyl (2*R*,2*S'*)- and (2*S*,2*S'*)-2-(*tert*-butyldiphenylsilyloxy)-2-[3-(*tert*-butyloxycarbonyl)-2,2-dimethyloxazolidin-4-yl]acetate (**360a** and **360b**)



According to the general procedure, MAC reaction was performed with Garner's aldehyde **209** (98 mg, 0.43 mmol), H-MAC-TBDPS **9j** (274 mg, 0.86 mmol), dry Et₂O (5 mL), BnOH (133 μ L, 1.28 mmol) and DMAP (105 mg, 0.86 mmol). The crude product was purified by silica gel column chromatography (pentane/Et₂O/CH₂Cl₂, 16:4:1) to give benzyl esters **360a/360b** (209 mg, 81%) as a colorless oil. An 10/90 ratio of the inseparable (2*R*,2*S'*)- and (2*S*,2*S'*)-diastereomers **360a** and **360b**, respectively, was determined by ¹H NMR (by integrations of CO₂CH₂Ph signals).

TLC *R_f* = 0.26 (pentane/Et₂O/CH₂Cl₂, 16:4:1)

IR (ATR), ν (cm⁻¹): 3073, 2978, 2930, 2895, 2861, 1752, 1704, 1390, 1376, 1366, 1259, 1134, 1112

MS (ES⁺): *m/z* (%) = 204 (2), 626 (100) [M+Na]⁺

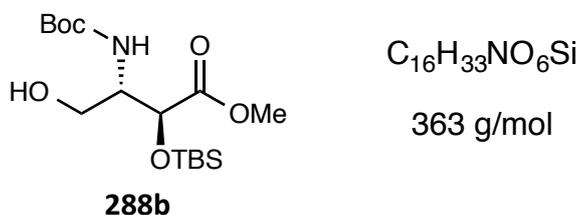
HRMS (ES⁺): calcd. for C₃₅H₄₅NNaO₆Si [M+Na]⁺ 626.2908 ; found 626.2873

Spectroscopic data for the major anti (2S,2S')-diastereomer (360b):

¹H NMR (DMSO-*d*₆, 400 MHz, 350 K), δ (ppm): 1.05 (s, 9H, SiC(CH₃)₃), 1.35 (s, 9H, OC(CH₃)₃), 1.43 (s, 3H, CCH₃), 1.50 (s, 3H, CCH₃), 3.89 (dd, *J* = 8.6, 6.8 Hz, 1H) and 4.14 (br d, *J* = 8.6 Hz, 1H) (AB part of ABX syst., OCH₂CH), 4.04-4.10 (m, 1H, CHN), 4.64-4.72 (m, 2H, PhCH₂O), 4.73 (d, *J* = 3.6 Hz, 1H, CHOTBDPS), 7.08-7.14 (m, 2H, Ph), 7.26-7.33 (m, 3H, Ph), 7.33-7.40 (m, 4H, Ph), 7.40-7.47 (m, 2H, Ph), 7.52-7.61 (m, 4H, Ph)

¹³C NMR (DMSO-*d*₆, 100.6 MHz, 350 K), δ (ppm): 18.7 (SiC(CH₃)₃), 25.9 (C(CH₃)₂), 26.5 (SiC(CH₃)₃), 27.6 (OC(CH₃)₃), 59.4 (CHN), 62.2 (OCH₂CH), 65.7 (OCH₂Ph), 71.6 (CHOTBDPS), 79.4 (OC(CH₃)₃), 93.5 (C(CH₃)₂), 127.1 (CH_{Ph}), 127.2 (CH_{Ph}), 127.5 (CH_{Ph}), 127.6 (CH_{Ph}), 127.7 (CH_{Ph}), 127.9 (CH_{Ph}), 129.4 (CH_{Ph}), 132.3 (C_{Ph}), 132.3 (C_{Ph}), 134.1 (C_{Ph}), 134.9 (CH_{Ph}), 135.1 (CH_{Ph}), 151.4 (NCO₂), 170.1 (COOBn)

Methyl (2S,3S)-2-(tert-butyldimethylsilyloxy)-3-(tert-butyloxycarbonylamino)-4-hydroxybutanoate (288b)



From the MAC product **357b**: To a stirred solution of *anti* MAC product **357b** (59 mg, 0.15 mmol) in CH₃CN (5 mL) at 0 °C was added CuCl₂·2H₂O (33 mg, 0.19 mmol). After stirring for 2 h at 0 °C, the reaction mixture was diluted with Et₂O (5 mL) and then quenched by addition of 1 M HCl solution (10 mL). The organic phase was retained and the aqueous phase was extracted with Et₂O (2 × 10 mL). The combined organic phases were washed with brine (10 mL), dried over Na₂SO₄ and concentrated under reduced pressure. The crude product was purified by silica gel column chromatography (pentane/Et₂O, 1:1) to give primary alcohol **288b** (33 mg, 62%) as a white solid.

From the γ -lactone **289b**: Triethylamine (300 μ L, 2.15 mmol) was added to a stirred solution of γ -lactone **289b** (70 mg, 0.21 mmol) in MeOH (3 mL) under argon atmosphere. After 24 h at room temperature, 1 M HCl (10 mL) was introduced and the reaction mixture was extracted with CH₂Cl₂ (3 × 15 mL). The combined organic layers were dried over Na₂SO₄ and concentrated under reduced pressure. After purification by flash column chromatography (pentane/Et₂O, 3:2), lactone **Xb** (11 mg, 16%) was recovered and alcohol **Xb** (63 mg, 82%) as a white solid.

Mp = 107-109 °C (recryst. pentane/Et₂O)

TLC *R_f* = 0.19 (pentane/Et₂O, 3:2)

OR [α]_D²⁴ = -27.0 (c 1.0 in CHCl₃)

IR (ATR), ν (cm⁻¹): 3372, 3242, 2965, 2930, 2856, 1752, 1674, 1544, 1362, 1292, 1249, 1158, 1145

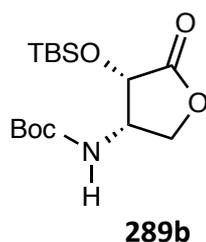
MS (ES⁺): *m/z* (%) = 330 (47) [M+Na-Me₂C=CH₂]⁺, 386 (100) [M+Na]⁺

HRMS (ES⁺): calcd. for C₁₆H₃₃NNaO₆Si [M+Na]⁺ 386.1969 ; found 386.1995

¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz), δ (ppm): 0.07 (s, 3H, SiCH₃), 0.10 (s, 3H, SiCH₃), 0.92 (s, 9H, SiC(CH₃)₃), 1.45 (s, 9H, OC(CH₃)₃), 2.48 (br d, *J* = 7.8 Hz, 1H, OH), 3.58-3.70 (m, 1H) and 3.80-3.88 (m, 1H) (AB part of ABX syst., OCH₂CH), 3.75 (s, 3H, COOCH₃), 3.92-4.00 (m, 1H, CHNH), 4.59 (d, *J* = 2.1 Hz, 1H, CHOTBS), 5.28 (d, *J* = 7.2 Hz, 1H, NHCO₂)

¹³C NMR (CDCl₃, 75.5 MHz), δ (ppm): -5.7 (SiCH₃), -5.3 (SiCH₃), 18.1 (SiC(CH₃)₃), 25.6 (SiC(CH₃)₃), 28.3 (OC(CH₃)₃), 52.1 (COOCH₃), 53.3 (CHNH), 62.2 (OCH₂CH), 73.9 (CHOTBS), 79.7 (OC(CH₃)₃), 155.3 (NHCO₂), 171.9 (COOCH₃)

(3*S*,4*S*)-3-(*tert*-Butyldimethylsilyloxy)-4-(*tert*-butyloxycarbonylamino)dihydrofuran-2(3*H*)-one (289b)



C₁₅H₂₉NO₅Si

331 g/mol

From the MAC product 357b: To a stirred solution of MAC product **357b** (170 mg, 0.42 mmol) in CH₂Cl₂ (5 mL) was added *p*-toluenesulfonic acid (80 mg, 0.42 mmol). After stirring for 10 min at room temperature, the reaction mixture was diluted with CH₂Cl₂ (3 mL) and then quenched by addition of saturated aqueous Na₂CO₃ solution (5 mL). The organic phase was retained and the aqueous phase was extracted with CH₂Cl₂ (2 × 10 mL). The combined organic phases were washed with brine (10 mL), dried over Na₂SO₄ and concentrated under reduced pressure. The crude product was purified by silica gel column chromatography (pentane/Et₂O, 3:2) to give γ -lactone **289b** (85 mg, 61%) as colorless paste.

From the primary alcohol 288b: To a stirred solution of alcohol **288b** (140 mg, 0.39 mmol) in CH₂Cl₂ (3 mL) was added *p*-toluenesulfonic acid (15 mg, 0.08 mmol). After stirring for 15 min at room temperature, the reaction mixture was diluted with CH₂Cl₂ (3 mL) and then quenched by addition of saturated aqueous Na₂CO₃ solution (5 mL). The organic phase was retained and the aqueous phase was extracted with CH₂Cl₂ (2 × 10 mL). The combined organic phases were washed with brine (10 mL), dried over Na₂SO₄ and concentrated under reduced pressure. The crude product was purified by silica gel column chromatography (pentane/Et₂O, 1:1) to give lactone **289b** (114 mg, 89%) as colorless paste.

TLC *R*_f = 0.27 (pentane/Et₂O, 1:1)

OR [α]_D²⁵ = +37.5 (c 1.0 in CHCl₃)

IR (ATR), ν (cm⁻¹): 3432, 3359, 2956, 2930, 2861, 1795, 1713, 1483, 1470, 1366, 1253, 1171

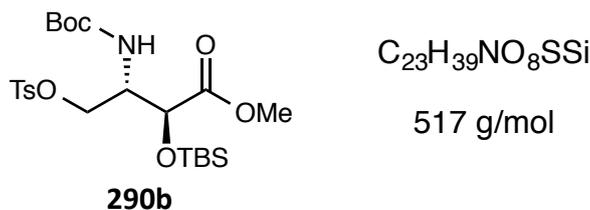
MS (ES⁺): m/z (%) = 298 (28) [M+Na–Me₂C=CH₂]⁺, 354 (100) [M+Na]⁺, 386 (48) [M+Na+MeOH]⁺

HRMS (ES⁺): calcd for C₁₅H₂₉NNaO₅Si [M + Na]⁺ 354.1707 ; found 354.1726.

¹H NMR (CDCl₃, 360 MHz), δ (ppm): 0.15 (s, 3H, SiCH₃), 0.19 (s, 3H, SiCH₃), 0.90 (s, 9H, SiC(CH₃)₃), 1.42 (s, 9H, OC(CH₃)₃), 4.20–4.37 (m, 3H, CHNH and OCH₂CH), 4.40 (d, J = 5.8 Hz, 1H, CHOTBS), 5.11 (br s, 1H, NHCO₂)

¹³C NMR (CDCl₃, 90.6 MHz), δ (ppm): -5.4 (SiCH₃), -4.8 (SiCH₃), 18.2 (SiC(CH₃)₃), 25.5 (SiC(CH₃)₃), 28.2 (OC(CH₃)₃), 50.8 (CHNH), 68.0 (CHOTBS), 69.9 (OCH₂CH), 80.3 (OC(CH₃)₃), 155.4 (NHCO₂), 173.9 (COOCH₂)

Methyl (2S,3S)-2-(tert-butyldimethylsilyloxy)-3-(tert-butyloxycarbonylamino)-4-((4-methylphenyl)sulfonyloxy)butanoate (290b)



The primary alcohol **288b** (60 mg, 0.17 mmol) was dissolved in dry CH₂Cl₂ (3 mL) under argon atmosphere. Tosyl chloride (47 mg, 0.25 mmol) was added at room temperature, followed by DMAP (10 mg, 0.08 mmol) and distilled triethylamine (115 μ L, 0.83 mmol). The reaction mixture was stirred for 3 h at room temperature. After dilution in CH₂Cl₂ (10 mL), the organic phase was washed with 1 M HCl (15 mL) and brine (15 mL), dried over Na₂SO₄ and concentrated under reduced pressure. The crude product was purified by silica gel flash column chromatography (pentane/Et₂O, 4:1) to give the tosylated compound **290b** (82 mg, 96 %) as a colorless oil.

TLC R_f = 0.12 (pentane/Et₂O, 4:1)

OR $[\alpha]_D^{26}$ = -2.9 (c 1.0 in CHCl₃)

IR (ATR), ν (cm⁻¹): 3450, 3389, 2952, 2930, 2861, 1760, 1717, 1500, 1366, 1249, 1188, 1176

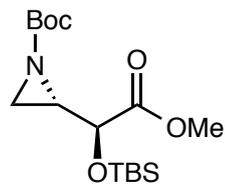
MS (ES⁺): m/z (%) = 312 (100) [M+Na–TsOH–Me₂C=CH₂]⁺, 540 (73) [M+Na]⁺, 1057 (18) [2M+Na]⁺

HRMS (ES⁺): calcd. for C₂₃H₃₉NNaO₈SSi [M+Na]⁺ 540.2058 ; found 540.2071

¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz), δ (ppm): -0.01 (s, 3H, SiCH₃), 0.02 (s, 3H, SiCH₃), 0.82 (s, 9H, SiC(CH₃)₃), 1.39 (s, 9H, OC(CH₃)₃), 2.42 (s, 3H, CH₃C_{Ar}), 3.67 (s, 3H, COOCH₃), 3.98 (d, J = 9.6, 4.5 Hz, 1H) and 4.04–4.14 (m, 1H) (AB part of ABX syst., OCH₂CH), 4.12–4.22 (m, 1H, CHNH), 4.27 (br d, J = 5.1 Hz, 1H, CHOTBS), 4.73 (d, J = 7.8 Hz, 1H, NHCO₂), 7.32 (d, J = 8.4 Hz, 2H, CH_{Ar}), 7.75 (d, J = 8.4 Hz, 2H, CH_{Ar})

¹³C NMR (CDCl₃, 75.5 MHz), δ (ppm): -5.7 (SiCH₃), -5.2 (SiCH₃), 18.0 (SiC(CH₃)₃), 21.5 (CH₃C_{Ar}), 25.5 (SiC(CH₃)₃), 28.2 (OC(CH₃)₃), 52.0 (COOCH₃), 52.3 (CHNH), 67.2 (OCH₂CH), 71.4 (CHOTBS), 80.0 (OC(CH₃)₃), 128.0 (CH_{Ar}), 129.8 (CH_{Ar}), 132.3 (C_{Ar}SO₂), 145.0 (CH₃C_{Ar}), 154.7 (NHCO₂), 171.2 (COOCH₃)

Methyl (2*S*,2'*S*)-2-(*tert*-butyldimethylsilyloxy)-2-(1-*tert*-butyloxycarbonylaziridin-2yl)-acetate (291b)



$C_{16}H_{31}NO_5Si$

345 g/mol

291b

To a solution of tosylated compound **290b** (66 mg, 0.13 mmol) in dry THF (2 mL) was added sodium hydride (6 mg, 0.15 mmol) at 0 °C under argon atmosphere. After stirring for 30 min at 0 °C followed by 5 h at room temperature, the reaction mixture was poured into a saturated aqueous NH_4Cl solution (5 mL) and extracted with Et_2O (3x10 mL). The combined organic layers were washed with a saturated aqueous NaCl solution (10 mL), dried over Na_2SO_4 and concentrated in vacuo. The remaining residue was purified by silica gel column chromatography (pentane/ Et_2O , 17:3) to afford the *N*-Boc-*O*-TBS aziridine **291b** (32 mg, 73%) as a colorless oil.

TLC R_f = 0.17 (Pentane/ Et_2O , 17:3)

OR $[\alpha]_D^{24} = -50.9$ (c 1.0 in $CHCl_3$)

IR (ATR), ν (cm^{-1}): 2956, 2930, 2861, 1756, 1724, 1368, 1305, 1253, 1152

MS (ES^+): m/z (%) = 268 (37) $[M+Na-CO_2-Me_2C=CH_2]^+$, 312 (100) $[M+Na-Me_2C=CH_2]^+$, 368 (71) $[M+Na]^+$

HRMS (ES^+): calcd. for $C_{16}H_{31}NNaO_5Si$ $[M+Na]^+$ 368.1864 ; found 368.1858

1H NMR ($CDCl_3$, 250 MHz), δ (ppm): 0.08 (s, 3H, $SiCH_3$), 0.11 (s, 3H, $SiCH_3$), 0.91 (s, 9H, $SiC(CH_3)_3$), 1.46 (s, 9H, $OC(CH_3)_3$), 2.20 (d, $J = 3.7$ Hz, 1H) and 2.27 (d, $J = 6.3$ Hz, 1H) (AX parts of ABX syst., NCH_2CH), 2.77 (ddd, $J = 6.3, 4.2, 3.7$ Hz, 1H, NCH_2CH), 3.80 (s, 3H, $COOCH_3$), 4.22 (d, $J = 4.2$ Hz, 1H, $CHOTBS$)

^{13}C NMR ($CDCl_3$, 90.6 MHz), δ (ppm): -5.3 ($SiCH_3$), -5.2 ($SiCH_3$), 18.4 ($SiC(CH_3)_3$), 25.6 ($SiC(CH_3)_3$), 27.9 ($OC(CH_3)_3$), 28.0 (NCH_2CH), 38.8 (NCH_2CH), 52.1 ($COOCH_3$), 71.4 ($CHOTBS$), 81.2 ($OC(CH_3)_3$), 161.9 (NCO_2), 171.7 ($COOCH_3$)

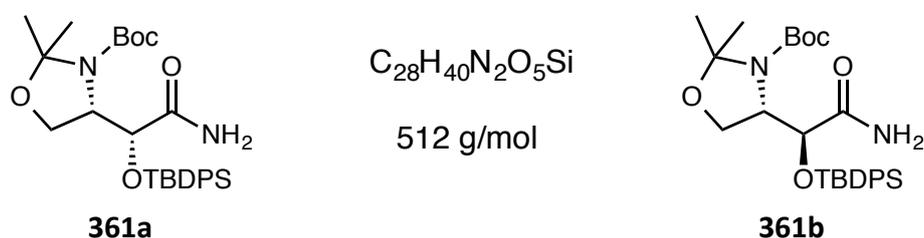
MAC reactions with the Garner's aldehyde and amines

General procedure for the MAC reactions

To a freshly prepared Garner's aldehyde **209** (1 eq.) was added the corresponding H-MAC-[Si] **9** (1.2 eq.). Under argon atmosphere, dry Et_2O (around 12 mL/mmol) was introduced followed by corresponding amine (3.0 eq.). The reaction mixture was cooled at 0 °C and DMAP was added rapidly in one portion. After stirring under argon atmosphere at 0 °C, saturated aqueous Na_2CO_3 solution was added and the aqueous phase was extracted with Et_2O . The combined organic phases were

washed with 1 M HCl, brine, dried over Na₂SO₄ and concentrated under reduced pressure. The crude residue was purified by silica gel column chromatography to give the corresponding amide.

(2*R*,2*S'*)-2-(*tert*-Butyldiphenylsilyloxy)-2-[3-(*tert*-butyloxycarbonyl)-2,2-dimethyloxazolidin-4-yl]acetamide (361a) and **(2*S*,2*S'*)-2-(*tert*-butyldiphenylsilyloxy)-2-[3-(*tert*-butyloxycarbonyl)-2,2-dimethyloxazolidin-4-yl]acetamide (361b)**



According to the general procedure, MAC reaction was performed with Garner's Aldehyde **209** (117 mg, 0.51 mmol), H-MAC-TBDPS **9j** (196 mg, 0.61 mmol), dry Et₂O (8 mL), 0.5 M ammonia solution in THF (3.0 mL, 1.53 mmol) and DMAP (125 mg, 1.02 mmol) at 0 °C for 10 minutes. The crude residue was purified by flash silica gel column chromatography (pentane/Et₂O, 2:1 to 1:2) to give the (2*S*,2*S'*)-amide **361b** (141 mg, 54%), (2*R*,2*S'*)-amide **361a** (21 mg, 8%), and a mixture of **361a/361b** (20/80, 33 mg, 13%).

*Data for the major anti (2*S*,2*S'*)-diastereomer (361b), white solid :*

Mp = 140 °C (recryst. pentane/Et₂O).

TLC *R_f* = 0.21 (pentane/Et₂O, 3:7)

OR [α]_D²⁶ = -31.8 (c 1.0 in CHCl₃)

IR (ATR), ν (cm⁻¹): 3385, 3320, 3272, 3199, 2978, 2930, 2856, 1704, 1679, 1395, 1369, 1339, 1160, 1133, 1109

MS (ES⁺): *m/z* (%) = 535 (100) [M+Na]⁺, 1048 (9) [2M+Na]⁺

HRMS (ES⁺): calcd. for C₂₈H₄₀N₂NaO₅Si [M+Na]⁺ 535.2599 ; found 535.2588.

¹H NMR (DMSO-*d*₆, 400 MHz, 350 K), δ (ppm): 1.07 (s, 9H, SiC(CH₃)₃), 1.39 (s, 12H, OC(CH₃)₃ + CCH₃), 1.44 (s, 3H, CCH₃), 3.84 (dd, *J* = 8.8, 7.2 Hz, 1H) and 4.19 (dd, *J* = 8.8, 2.8 Hz, 1H) (AB part of ABX syst., OCH₂CH), 3.98-4.06 (m, 1H, CHN), 4.62 (br s, 1H, CHOTBDPS), 6.68 (br s, 2H, CONH₂), 7.34-7.49 (m, 6H, Ph), 7.60-7.70 (m, 4H, Ph)

¹³C NMR (DMSO-*d*₆, 100 MHz, 350 K), δ (ppm): 18.8 (SiC(CH₃)₃), 23.5 (CCH₃), 25.9 (CCH₃), 26.6 (SiC(CH₃)₃), 27.7 (OC(CH₃)₃), 60.0 (CHN), 62.2 (OCH₂CH), 72.8 (CHOTBDPS), 79.0 (OC(CH₃)₃), 93.4 (C(CH₃)₂), 127.1 (CH_{Ph}), 129.2 (CH_{Ph}), 129.3 (CH_{Ph}), 132.8 (C_{Ph}), 135.0 (CH_{Ph}), 135.1 (CH_{Ph}), 151.7 (NCO₂), 171.8 (CONH₂)

Data for the minor *syn* (2*R*,2*S'*)-diastereomer (**361a**), colorless oil:

TLC R_f = 0.26 (pentane/Et₂O, 3:7)

OR $[\alpha]_D^{24} = -8.5$ (c 1.0 in CHCl₃)

IR (ATR): ν (cm⁻¹): 3485, 3333, 2960, 2934, 2861, 1695, 1388, 1364, 1170, 1102, 1085

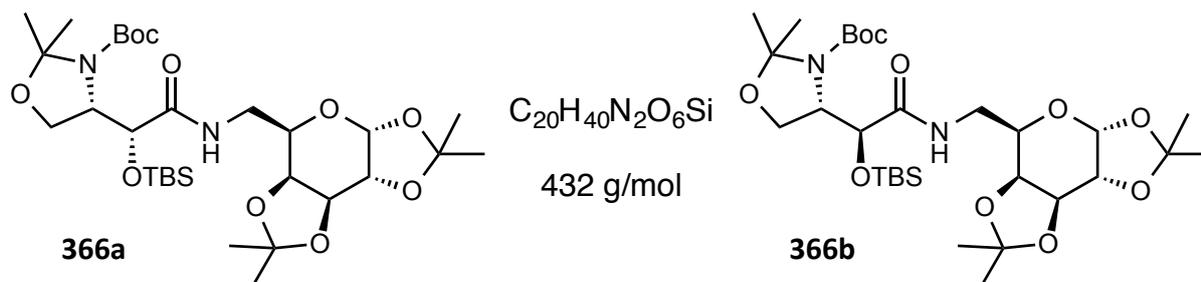
MS (ES⁺): m/z (%) = 535 (100) [M+Na]⁺, 1048 (10) [2M+Na]⁺

HRMS (ES⁺): calcd. for C₂₈H₄₀N₂NaO₅Si [M+Na]⁺ 535.2599 ; found 535.2579

¹H NMR (DMSO-*d*₆, 400 MHz, 350 K), δ (ppm): 1.07 (s, 9H, SiC(CH₃)₃), 1.22 (br s, 9H, OC(CH₃)₃), 1.36 (s, 3H, CCH₃), 1.42 (s, 3H, CCH₃), 3.89-4.00 (m, 2H, CHN + OCHHCH), 4.41 (br d, $J = 8.8$, 1H, OCHHCH), 4.50 (br d, $J = 4.8$, 1H, CHOTBDPS), 6.68 (b s, 1H, CONHH), 7.00 (br s, 1H, CONHH), 7.36-7.51 (m, 6H, Ph), 7.58-7.70 (m, 4H, Ph)

¹³C NMR (DMSO-*d*₆, 100 MHz, 350 K), δ (ppm): 18.5 (SiC(CH₃)₃), 23.3 (CCH₃), 25.3 (CCH₃), 26.4 (SiC(CH₃)₃), 27.6 (OC(CH₃)₃), 59.4 (CHN), 62.2 (OCH₂CH), 71.8 (CHOTBDPS), 78.7 (OC(CH₃)₃), 93.6 (C(CH₃)₂), 127.3 (CH_{Ph}), 129.5 (CH_{Ph}), 132.3 (C_{Ph}), 132.6 (C_{Ph}), 134.9 (CH_{Ph}), 151.0 (NCO₂), 171.0 (CONH₂)

N-(6-Deoxy-1,2:3,4-di-*O*-isopropylidene- α -D-galactopyranos-6-yl) (2*R*,2*S'*)- and (2*S*,2*S'*)-2-(*tert*-butyldimethylsilyloxy)-2-[3-(*tert*-butyloxycarbonyl)-2,2-dimethyloxazolidin-4-yl]acetamide (**366a** and **366b**)



According to the general procedure, MAC reaction was performed with Garner's Aldehyde **209** (90 mg, 0.39 mmol), H-MAC-TBS **9c** (92 mg, 0.47 mmol), dry Et₂O (5 mL), 6-amino-6-deoxy-1,2:3,4-di-*O*-isopropylidene- α -D-galactopyranose **365** (305 mg, 1.18 mmol in 1.5 mL of Et₂O) and DMAP (48 mg, 0.39 mmol). The crude residue was purified by Flash silica gel column chromatography (pentane/Et₂O, 3:7) to gives amides **366a,b** (190 mg, 79%) as a colorless oil. A 20/80 ratio of inseparable *syn/anti* diastereomers **366a/366b** was determined by ¹H NMR (by integration of the Si(CH₃)₂ signals).

TLC R_f = 0.15 (pentane/Et₂O, 3:2)

IR (ATR), ν (cm⁻¹): 3431, 2980, 2935, 2898, 2861, 1690, 1522, 1383, 1367, 1252, 1211, 1166, 1068

MS (ES⁺): m/z (%) = 498 (34), 520 (42), 573 (11) [M+H-Me₂C=CH₂]⁺, 631 (40) [M+H]⁺, 653 (100) [M+Na]⁺, 669 (7) [M+K]⁺

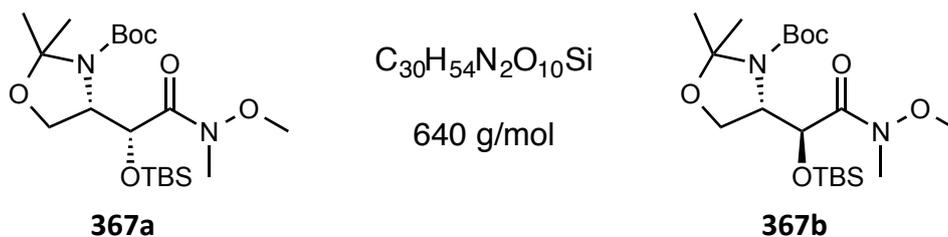
HRMS (ES⁺): calcd. for C₃₀H₅₄N₂NaO₁₀Si [M+Na]⁺ 653.3440 ; found 653.3466.

Spectroscopic data for the major anti (2S,2S')-diastereomer (366a):

¹H NMR (DMSO-*d*₆, 400 MHz, 350 K), δ (ppm): 0.06 (s, 3H, SiCH₃), 0.07 (s, 3H, SiCH₃), 0.93 (s, 9H, SiC(CH₃)₃), 1.29 (s, 3H, CCH₃), 1.31 (s, 3H, CCH₃), 1.39 (s, 3H, CCH₃), 1.42 (s, 6H, C(CH₃)₂), 1.46 (s, 9H, OC(CH₃)₃), 1.51 (3s, 9H, CCH₃), 3.17 (ddd, $J = 13.4, 8.4, 4.8$ Hz, 1H) and 3.46 (ddd, $J = 13.4, 6.8, 4.4$ Hz, 1H) (AB part of ABMX syst., CH₂-6'), 3.85 (dd, $J = 8.7, 7.4$ Hz, 1H) and 3.99 (dd, $J = 8.7, 4.4$ Hz, 1H) (AB part of ABX syst., OCH₂CH), 3.86-3.92 (m, 1H, H-5'), 4.02-4.06 (m, 1H, CHN), 4.22 (dd, $J = 7.9, 1.6$ Hz, 1H, H-4'), 4.31 (dd, $J = 5.0, 2.4$ Hz, 1H, H-2'), 4.58 (dd, $J = 7.9, 2.4$ Hz, 1H, H-3'), 4.61 (br s, 1H, CHOTBS), 5.45 (d, $J = 5.0$ Hz, 1H, H-1'), 7.16 (m, 1H, CONH).

¹³C NMR (DMSO-*d*₆, 100.6 MHz, 350 K), δ (ppm): -5.8 (SiCH₃), -5.4 (SiCH₃), 17.3 (SiC(CH₃)₃), 23.9 (3CCH₃), 24.4 (CCH₃), 25.3 (SiC(CH₃)₃), 25.5 (CCH₃), 25.6 (CCH₃), 27.7 (OC(CH₃)₃), 38.8 (C-6'), 59.5 (CHN), 61.7 (OCH₂CH), 65.0 (C-5'), 69.8 (C-2'), 70.1 (C-3'), 70.8 (C-4'), 71.4 (CHOTBS), 79.1 (OC(CH₃)₃), 93.2 (NCCH₃), 95.4 (C-1'), 107.4 (OCCH₃), 108.1 (OCCH₃), 151.4 (NCO₂), 170.3 (CONH).

***N*-Methoxy-*N*-methyl (2*R*,2*S'*)- and (2*S*,2*S'*)-2-(*tert*-butyldimethylsilyloxy)-2-[3-(*tert*-butyloxycarbonyl)-2,2-dimethylloxazolidin-4-yl]acetamide (367a and 367b)**



According to the general procedure, MAC reaction was performed with Garner's Aldehyde **209** (91 mg, 0.40 mmol), H-MAC-TBS **9c** (94 mg, 0.48 mmol), dry Et₂O (6 mL), 2 M *N,O*-dimethylhydroxylamine solution in Et₂O (600 μ L, 1.2 mmol) and DMAP (49 mg, 0.40 mmol). The crude residue was purified by Flash silica gel column chromatography (pentane/Et₂O, 1:&) to gives Weinreb amides **367a,b** (155 mg, 90%) as a colorless oil. A 10/90 ratio of inseparable *syn/anti* diastereomers **367a/367b** was determined by ¹H NMR (by integration of the Si(CH₃)₂ signals).

TLC $R_f = 0.38$ (pentane/Et₂O, 3:2)

IR (ATR), ν (cm⁻¹): 2965, 2934, 2861, 1687, 1461, 1388, 1362, 1253, 1167, 1067, 994, 833

MS (ES⁺): m/z (%) = 355 (6) [M+Na-Me₂C=CH₂-CO₂]⁺, 399 (7) [M+Na-Me₂C=CH₂]⁺, 455 (100) [M+Na]⁺

HRMS (ES⁺): calcd. for C₂₀H₄₀N₂NaO₆Si [M+Na]⁺ 455.2548; found 455.2555

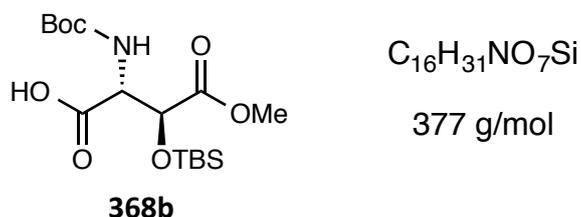
Spectroscopic data for the major anti (2*R*,2*S'*)-diastereomer (**367b**):

¹H NMR (DMSO-*d*₆, 400 MHz, 350K), δ (ppm): 0.02 (s, 6H, Si(CH₃)₂), 0.89 (s, 9H, SiC(CH₃)₃), 1.45 (s, 9H, OC(CH₃)₃), 1.46 (s, 3H, CCH₃), 1.49 (s, 3H, CCH₃), 3.12 (s, 3H, NCH₃), 3.77 (s, 3H, OCH₃), 3.79 (dd, *J* = 8.8, 7.4 Hz, 1H) and 4.12 (dd, *J* = 8.8, 4.0 Hz, 1H) (AB part of ABX syst., OCH₂CH), 3.95-4.01 (m, 1H, CHN), 5.11 (br s, 1H, CHOTBS)

¹³C NMR (DMSO-*d*₆, 100 MHz, 350K), δ (ppm): -5.4 (Si(CH₃)₂), 17.6 (SiC(CH₃)₃), 24.5 (CCH₃), 25.2 (CCH₃), 25.4 (SiC(CH₃)₃), 27.8 (OC(CH₃)₃), 32.4 (NCH₃), 58.2 (CHN), 60.9 (OCH₃), 61.9 (OCH₂CH), 66.8 (CHOTBS), 79.1 (OC(CH₃)₃), 93.2 (C(CH₃)₂), 151.3 (NCO₂), 171.0 (CON)

Synthesis of érythro-β-hydroxyaspartic acid derivatives

N-(*tert*-Butyloxycarbonyl) (2*R*,3*S*)-3-(*tert*-butyldimethylsilyloxy)aspartic acid β-methyl ester (**368b**)



To a solution of alcohol **288b** (80 mg, 0.22 mmol) in CCl₄ (1.5 mL), CH₃CN (1.5 mL) and water (2 mL), was added sodium periodate (283 mg, 1.32 mmol) at room temperature. After 5 min of stirring, RuCl₃·*x*H₂O (7 mg, 0.03 mmol) was added and the stirring was continued vigorously for 2 h. The mixture was filtered over Dicalite and the residue was washed with EtOAc (2 x 10 mL). The biphasic filtrate was extracted with EtOAc (2 x 10 mL) and the combined organic layers were washed with brine (2 x 10 mL), dried over Na₂SO₄ and concentrated in vacuo. The remaining residue was purified by silica gel column chromatography (pentane/EtOAc/AcOH, 70:30:1) to afford the *N*-Boc-*O*-TBS acid **368b** (59 mg, 71%) as a white solid.

Mp = 107 °C (recryst. pentane/Et₂O)

TLC *R*_f = 0.45 (pentane/EtOAc/AcOH, 70:30:1)

OR [α]_D²⁵ = -60.4 (c 1.0 in CHCl₃)

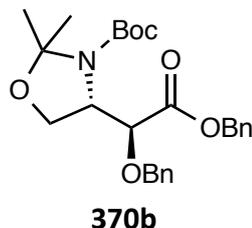
IR (ATR), ν (cm⁻¹): 3446, br 3115, 2956, 2934, 2856, 1760, 1734, 1721, 1500, 1370, 1253, 1154

MS (ES⁺): *m/z* (%) = 300 (34) [M+Na-CO₂-Me₂C=CH₂]⁺, 344 (72) [M+Na-Me₂C=CH₂]⁺, 400 (100) [M+Na]⁺, 422 (39); **MS** (ES⁻): *m/z* (%) = 302 (63), 376 (100) [M-H]⁻, 775 (41)

HRMS (ES⁺): calcd. for C₁₆H₃₁NNaO₇Si [M+Na]⁺ 400.1762; found 400.1753

¹H NMR (CDCl₃, 360 MHz), δ (ppm): 0.03 (s, 3H, SiCH₃), 0.08 (s, 3H, SiCH₃), 0.87 (s, 9H, SiC(CH₃)₃), 1.43 (s, 9H, OC(CH₃)₃), 3.74 (s, 3H, COOCH₃), 4.61 (d, *J* = 2.2 Hz, 1H, CHOTBS), 4.85 (dd, *J* = 7.6, 2.2 Hz, 1H, CHNH), 5.40 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H, NHCO₂), 9.49 (br s, 1H, COOH)

Benzyl (2*S*,2*S'*)-2-[3-(*tert*-butyloxycarbonyl)-2,2-dimethyloxazolidin-4-yl]-2-benzyloxyacetate (370b)



$C_{26}H_{33}NO_6$

455 g/mol

To a solution of secondary alcohols **369a,b** (20/80, 66 mg, 0.18 mmol), in dry THF (2 mL) was added tetrabutylammonium iodide (7 mg, 0.02 mmol) followed by dry Benzylbromide (32 μ L, 0.27 mmol) under argon atmosphere. The reaction mixture was cooled at 0 °C and sodium hydride (9 mg, 0.22 mmol) was added rapidly in one portion. The reaction mixture was stirred under argon atmosphere at 0 °C for 3.5 h. 1 M HCl (10 mL) was added and the aqueous phase was extracted with Et₂O (3 \times 10 mL). The combined organic phases were washed with brine (10 mL), dried over Na₂SO₄ and concentrated under reduced. The crude residue was purified by silica gel column chromatography (pentane/Et₂O, 4:1) to give benzyl ether **370b** (30mg, 36%) as a colorless oil.

TLC R_f = 0.20 (pentane/Et₂O, 4:1)

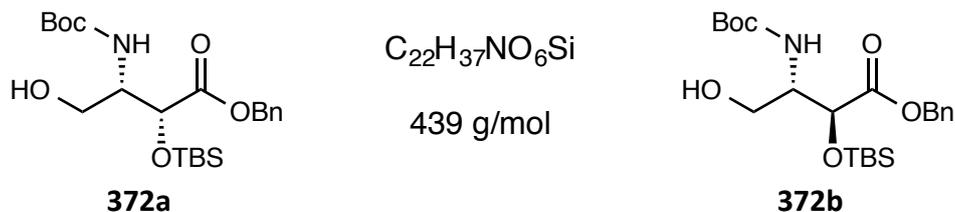
IR (ATR), ν (cm⁻¹): 3030, 2978, 2934, 2874, 1747, 1691, 1455, 1388, 1375, 1365, 1259, 1173, 1098

MS (ES⁺): m/z (%) = 378 (2) [M+Na-CO₂-Me₂C=CH₂]⁺, 413 (19), 422 (20) [M+Na-Me₂C=CH₂]⁺, 478 (100) [M+Na]⁺

HRMS (ES⁺): calcd. for C₂₆H₃₃NNaO₆ [M+Na]⁺ 478.2200 ; found 478.2200

¹H NMR (DMSO-*d*₆, 400 MHz, 350K), δ (ppm): 1.39 (s, 9H, OC(CH₃)₃), 1.44 (s, 3H, CCH₃), 1.47 (s, 3H, CCH₃), 3.88 (dd, J = 8.8, 6.4 Hz, 1H) and 3.93 (dd, J = 8.8, 2.8 Hz, 1H) (AB part of ABX syst., OCH₂CH), 4.10-4.16 (m, 1H, CHN), 4.34 (d, J = 5.6 Hz, 1H, CHOBn), 4.44 (d, J = 11.6 Hz, 1H) and 4.63 (d, J = 12.4 Hz, 1H) (AB syst., CHOCH₂Ph), 5.13 (d, J = 12.2 Hz, 1H) and 5.21 (d, J = 12.2 Hz, 1H) (AB syst., CO₂CH₂Ph), 7.27-7.40 (m, 10H, Ph)

¹³C NMR (DMSO-*d*₆, 100 MHz, 350K), δ (ppm): 24.0 (CCH₃), 25.7 (CCH₃), 27.6 (OC(CH₃)₃), 58.0 (CHN), 63.2 (OCH₂CH), 65.9 (OCH₂Ph), 71.8 (CHOCH₂Ph), 76.6 (CHOBn), 79.3 (OC(CH₃)₃), 93.3 (C(CH₃)₂), 127.3 (CH_{Ph}), 127.4 (CH_{Ph}), 127.5 (CH_{Ph}), 127.è (CH_{Ph}), 127.8 (CH_{Ph}), 128.0 (CH_{Ph}), 135.4 (C_{Ph}), 137.0 (C_{Ph}), 151.0 (NCO₂), 169.7 (COOBn)

Benzyl (2R,3S)- and (2S,3S)-2-(tert-butyldimethylsilyloxy)-3-(tert-butyloxycarbonylamino)-4-hydroxybutanoate (372a and 372b)

To a stirred solution of **359a,b** (20/80, 120 mg, 0.25 mmol) in CH_3CN (5 mL) was added $CuCl_2 \cdot 2H_2O$ (64 mg, 0.38 mmol) at $0^\circ C$. After stirring for 4 h at $0^\circ C$ and 2 h at room temperature the reaction mixture was diluted with Et_2O (5 mL) and then quenched by addition of 1 M HCl solution (10 mL). The organic phase was retained and the aqueous phase was extracted with Et_2O (3×10 mL). The combined organic phases were washed with brine (10 mL), dried over Na_2SO_4 and concentrated under reduced pressure. The crude product was purified by column chromatography (Pentane/THF, 4:1) to give pure primary alcohol **372b** (27 mg, 25%) as a colorless oil and a 2:3 mixture of primary alcohol **372a/372b** (23mg, 21%) as a colorless oil.

Data for the major anti (2S,3S)-diastereomer (372b):

TLC R_f = 0.19 (Pentane/THF, 4:1)

OR $[\alpha]_D^{25} = -22.3$ (c 1.0 in $CHCl_3$)

IR (ATR), ν (cm^{-1}): 3450, 3411, 2956, 2934, 2895, 2861, 1752, br 1717, 1500, 1366, 1253, 1167

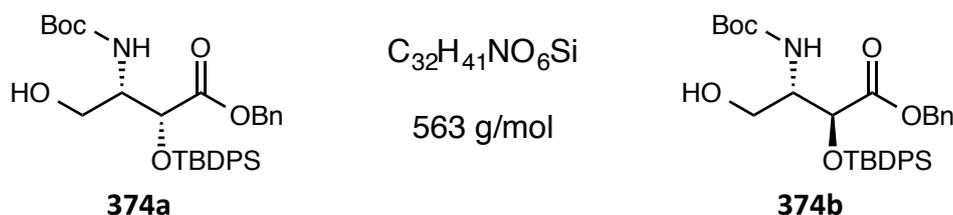
MS (ES^+): m/z (%) = 406 (18) $[M - Me_2C=CH_2 + Na]^+$, 462 (100) $[M + Na]^+$

HRMS (ES^+): calcd. for $C_{22}H_{37}NNaO_6Si$ $[M + Na]^+$ 462.2282 ; found 462.2261

1H NMR ($CDCl_3$, 360 MHz), δ (ppm): 0.04 (s, 3H, $SiCH_3$), 0.05 (s, 3H, $SiCH_3$), 0.89 (s, 9H, $SiC(CH_3)_3$), 1.44 (s, 9H, $OC(CH_3)_3$), 2.51 (br d, $J = 8.6$ Hz, 1H, OH), 3.50-3.60 (m, 1H) and 3.71-3.79 (m, 1H) (AB part of ABX syst., OCH_2CH), 3.92-4.00 (m, 1H, $CHNH$), 4.61 (d, $J = 2.5$ Hz, 1H, $CHOTBS$), 5.13 (d, $J = 12.1$ Hz, 1H) and 5.22 (d, $J = 12.1$ Hz, 1H) (AB syst., CO_2CH_2Ph), 5.29 (d, $J = 7.9$ Hz, 1H, $NHCO_2$), 7.30-7.40 (m, 5H, Ph)

^{13}C NMR ($CDCl_3$, 90.6 MHz), δ (ppm): -5.7 ($SiCH_3$), -5.2 ($SiCH_3$), 18.1 ($SiC(CH_3)_3$), 25.6 ($SiC(CH_3)_3$), 28.3 ($OC(CH_3)_3$), 53.1 (CHN), 62.5 (OCH_2CH), 67.0 (OCH_2Ph), 74.1 ($CHOTBS$), 79.8 ($OC(CH_3)_3$), 128.50 and 128.56 and 128.60 (CH_{Ph}), 135.2 (C_{Ph}), 155.3 (NCO_2), 171.2 ($COOBn$)

Benzyl (2*R*,3*S*)-2-(*tert*-butyldiphenylsilyloxy)-3-(*tert*-butyloxycarbonylamino)-4-hydroxybutanoate (374a) and benzyl (2*S*,3*S*)-2-(*tert*-butyldiphenylsilyloxy)-3-(*tert*-butyloxycarbonylamino)-4-hydroxybutanoate (374b)



To a stirred solution of **360a,b** (10/90, 102 mg, 0.17 mmol) in CH_3CN (5 mL) was added $CuCl_2 \cdot 2H_2O$ (43 mg, 0.25 mmol) at $0^\circ C$. After stirring for 3 h at room temperature the reaction mixture was diluted with Et_2O (5 mL) and then quenched by addition of 1 M HCl solution (10 mL). The organic phase was retained and the aqueous phase was extracted with Et_2O (2×10 mL). The combined organic phases were washed with brine (10 mL), dried over Na_2SO_4 and concentrated under reduced pressure. The crude product was purified by column chromatography (pentane/ Et_2O , 3:2) to afford (2*R*,3*S*)-**374a** (7 mg, 7%), (2*S*,3*S*)-**374b** (62 mg, 65%) and a 10/90 mixture of **374a/374b** (4 mg, 4%).

*Data for the major anti (2*S*,3*S*)-diastereomer (374b), colorless oil:*

TLC R_f = 0.16 (pentane/ Et_2O , 3:2)

OR $[\alpha]_D^{25} = -29.2$ (c 1.0 in $CHCl_3$)

IR (ATR), ν (cm^{-1}): 3476, 3441, 3073, 2965, 2930, 2861, 1747, 1712, 1500, 1366, 1249, 1163, 1111

MS (ES^+): m/z (%) = 586 (100) $[M+Na]^+$

HRMS (ES^+): calcd. for $C_{32}H_{41}NNaO_6Si$ $[M+Na]^+$ 586.2595 ; found 586.2591

1H NMR ($CDCl_3$, 360 MHz), δ (ppm): 1.11 (s, 9H, $SiC(CH_3)_3$), 1.41 (s, 9H, $OC(CH_3)_3$), 2.43 (br s, 1H, OH), 3.58-3.68 (m, 1H) and 3.75-4.85 (m, 1H) (AB part of ABX syst., OCH_2CH), 3.95-4.04 (m, 1H, CHNH), 4.54 (d, J = 4.0 Hz, 1H, CHOTBDPS), 4.84 (d, J = 12.4 Hz, 1H) and 4.98 (d, J = 12.4 Hz, 1H) (AB syst., OCH_2Ph), 5.24 (d, J = 8.3 Hz, 1H, CHNH), 7.12-7.22 (m, 2H, Ph), 7.27-7.31 (m, 3H, Ph), 7.31-7.39 (m, 4H, Ph), 7.39-7.48 (m, 2H, Ph), 7.58-7.68 (m, 4H, Ph)

^{13}C NMR ($CDCl_3$, 90.6 MHz), δ (ppm): 19.3 ($SiC(CH_3)_3$), 26.9 ($SiC(CH_3)_3$), 28.2 ($OC(CH_3)_3$), 54.2 (CHNH), 62.3 (OCH_2CH), 66.7 (OCH_2Ph), 74.1 (CHOTBDPS), 79.6 ($OC(CH_3)_3$), 127.6 (CH_{Ph}), 127.8 (CH_{Ph}), 128.3 (CH_{Ph}), 128.4 (CH_{Ph}), 128.4 (CH_{Ph}), 130.0 (CH_{Ph}), 130.0 (CH_{Ph}), 132.1 (C_{Ph}), 132.3 (C_{Ph}), 135.0 (C_{Ph}), 135.8 (CH_{Ph}), 136.0 (CH_{Ph}), 155.4 (NCO_2), 170.8 ($COOBn$)

*Data for the minor syn (2*R*,3*S*)-diastereomer (374a) colorless oil:*

TLC R_f = 0.19 (pentane/ Et_2O , 3:2)

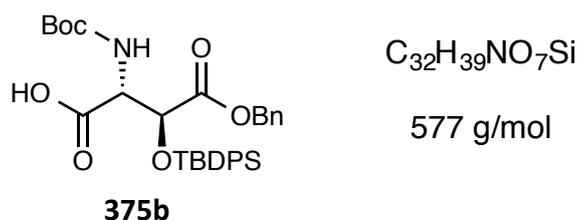
OR $[\alpha]_D^{23} = +12.2$ (c 1.0 in $CHCl_3$).

IR (ATR): ν (cm^{-1}): 3480, 3446, 3073, 2960, 2934, 2861, 1752, 1717, 1700, 1496, 1366, 1163, 1111

¹H NMR (CDCl₃, 250 MHz), δ (ppm): 1.10 (s, 9H, SiC(CH₃)₃), 1.41 (s, 9H, OC(CH₃)₃), 1.92 (br s, 1H, OH), 3.45-3.62 (m, 1H) and 3.72-3.84 (m, 1H) (AB part of ABX syst., OCH₂CH), 3.95-4.10 (m, 1H, CHNH), 4.51 (d, *J* = 3.0 Hz, 1H, CHOTBDPS), 4.85 (s, 2H, OCH₂Ph), 5.12 (d, *J* = 9.0 Hz, CHNH), 7.11-7.23 (m, 2H, Ph), 7.28-7.50 (m, 9H, Ph), 7.57-7.70 (m, 4H, Ph)

¹³C NMR (CDCl₃, 62.9 MHz), δ (ppm): 19.5 (SiC(CH₃)₃), 26.9 (SiC(CH₃)₃), 28.3 (OC(CH₃)₃), 55.1 (CHNH), 62.2 (OCH₂CH), 66.9 (OCH₂Ph), 71.7 (CHOTBDPS), 79.8 (OC(CH₃)₃), 127.6 (CH_{Ph}), 127.8 (CH_{Ph}), 128.3 (CH_{Ph}), 128.4 (CH_{Ph}), 128.4 (CH_{Ph}), 130.0 (CH_{Ph}), 130.1 (CH_{Ph}), 132.5 (C_{Ph}), 132.5 (C_{Ph}), 135.1 (C_{Ph}), 135.8 (CH_{Ph}), 136.0 (CH_{Ph}), 155.7 (NCO₂), 171.5 (COOBn)

***N*-(*tert*-Butyloxycarbonyl) (2*R*,3*S*)-3-(*tert*-butyldiphenylsilyloxy)aspartic acid β-benzyl ester (375b)**



To a solution of alcohol **374b** (60 mg, 0.11 mmol) in CCl₄ (1.5 mL), CH₃CN (1.5 mL) and water (2 mL), was added sodium periodate (137 mg, 0.64 mmol) at room temperature. After 5 min of stirring, RuCl₃·xH₂O (2 mg, 0.01 mmol) was added and the stirring was continued vigorously for 3 h. The mixture was filtered on Dicalite and the residue was washed with EtOAc (2 x 10 mL). The biphasic filtrate was extracted with EtOAc (2 x 10 mL) and the combined organic layers were washed with brine (2 x 10 mL), dried over Na₂SO₄ and concentrated in vacuo. The remaining residue was purified by silica gel column chromatography (pentane/EtOAc/AcOH, 70:30:1) to afford the *N*-Boc-*O*-TB DPS acid **374b** (47 mg, 76%) as a colorless paste.

TLC *R_f* = 0.32 (pentane/EtOAc/AcOH, 70:30:1)

OR [α]_D²² = -52.9 (c 0.5 in CHCl₃)

IR (ATR), ν (cm⁻¹): 3446, 3073, 2965, 2930, 2895, 2856, 1756, 1717, 1669, 1500, 1427, 1392, 1370, 1156, 1137, 1112.

MS (ES⁺): *m/z* (%) = 600 (100) [M+Na]⁺, 622 (14)

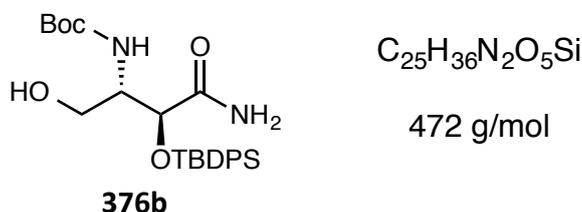
HRMS (ES⁺): calcd. for C₃₂H₃₉NNaO₇Si [M+Na]⁺ 600.2388 ; found 600.2398

¹H NMR (CDCl₃, 250 MHz), δ (ppm): 1.06 (s, 9H, SiC(CH₃)₃), 1.39 (s, 9H, OC(CH₃)₃), 4.63 (d, *J* = 2.6 Hz, 1H, CHOTBDPS), 4.79 (dd, *J* = 8.1, 2.6 Hz, 1H, CHNH), 4.93 (d, *J* = 12.0 Hz, 1H) and 5.00 (d, *J* = 12.0 Hz, 1H) (AB syst., OCH₂Ph), 5.32 (d, *J* = 8.1 Hz, 1H, CHNH), 7.09-7.16 (m, 2H, Ph), 7.27-7.45 (m, 9H, Ph), 7.56-7.64 (m, 4H, Ph)

¹³C NMR (CDCl₃, 62.9 MHz), δ (ppm): 19.4 (SiC(CH₃)₃), 26.8 (SiC(CH₃)₃), 28.2 (OC(CH₃)₃), 57.3 (CHNH), 67.1 (OCH₂Ph), 73.6 (CHOTBDPS), 80.1 (OC(CH₃)₃), 127.5 (CH_{Ph}), 127.8 (CH_{Ph}), 128.2 (CH_{Ph}), 128.4

(CH_{Ph}), 128.5 (CH_{Ph}), 129.8 (CH_{Ph}), 130.0 (CH_{Ph}), 132.4 (C_{Ph}), 135.0 (C_{Ph}), 135.9 (CH_{Ph}), 136.0 (CH_{Ph}), 155.0 (NCO₂), 169.8 (COOBn), 173.5 (COOH)

(2S,3S)-2-(tert-Butyldiphenylsilyloxy)-3-(tert-butyloxycarbonylamino)-4-hydroxybutanamide (376b)



To a stirred solution of **361b** (130 mg, 0.25 mmol) in CH₃CN (5 mL) was added CuCl₂·2H₂O (87 mg, 0.51 mmol) at 0°C. After stirring for 10 min at 0°C the reaction mixture was diluted with Et₂O (5 mL) and then quenched by addition of 1 M HCl solution (10 mL). The organic phase was retained and the aqueous phase was extracted with Et₂O (2×10 mL). The combined organic phases were washed with brine (10 mL), dried over Na₂SO₄ and concentrated under reduced pressure. The crude product was purified by column chromatography (pentane/EtOAc, 3:7) to afford the primary alcohol **376b** (112 mg, 93%) as a white solid.

Mp = 67 °C

TLC *R_f* = 0.14 (pentane/EtOAc, 3:7)

OR [α]_D¹⁸ = -10.0 (c 1.0 in CHCl₃)

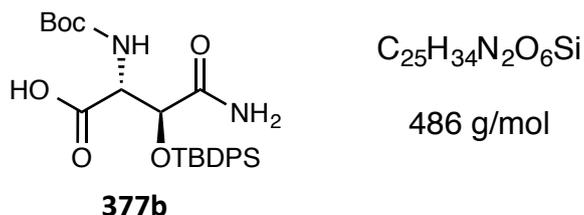
IR (ATR), ν (cm⁻¹): 3472, 3320, 2965, 2930, 2861, 1687, 1505, 1427, 1366, 1167, 1111

MS (ES⁺): *m/z* (%) = 495 (100) [M+Na]⁺, 967 (10) [2M+Na]⁺

HRMS (ES⁺): calcd. for C₂₅H₃₆N₂NaO₅Si [M+Na]⁺ 495.2286 ; found 495.2209

¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz), δ (ppm): 1.14 (s, 9H, SiC(CH₃)₃), 1.43 (s, 12H, OC(CH₃)₃), 3.06 (br s, 1H, OH), 3.46 (ddd, *J* = 11.9, 8.4, 5.1 Hz, 1H) and 3.58 (dt, *J* = 11.9, 3.3 Hz, 1H) (AB part of ABX syst., OCH₂CH), 3.86-4.00 (m, 1H, CHNH), 4.37 (d, *J* = 3.3 Hz, 1H, CHOTBDPS), 4.86 (br d, *J* = 9.3 Hz, 1H, CHNH), 5.60 (br, s, 1H, COONHH), 6.70 (br, s, 1H, COONHH), 7.34-7.50 (m, 6H, Ph), 7.59-7.72 (m, 4H, Ph)

¹³C NMR (CDCl₃, 90.6 MHz), δ (ppm): 19.2 (SiC(CH₃)₃), 26.9 (SiC(CH₃)₃), 28.3 (OC(CH₃)₃), 55.1 (CHN), 62.4 (OCH₂CH), 75.5 (CHOTBDPS), 79.3 (OC(CH₃)₃), 128.0 (CH_{Ph}), 130.3 (CH_{Ph}), 130.4 (CH_{Ph}), 131.9 (C_{Ph}), 132.1 (C_{Ph}), 135.5 (CH_{Ph}), 135.9 (CH_{Ph}), 155.5 (NCO₂), 175.1 (CONH₂)

***N*-(*tert*-Butyloxycarbonyl) (2*R*,3*S*)-3-(*tert*-butyldiphenylsilyloxy)asparagine (377b)**

To a solution of alcohol **377b** (110 mg, 0.23 mmol) in CCl₄ (1.5 mL), CH₃CN (1.5 mL) and water (2 mL), was added sodium periodate (299 mg, 1.40 mmol) at room temperature. After 5 min of stirring, RuCl₃·xH₂O (7 mg, 0.03 mmol) was added and the stirring was continued vigorously for 1 h. The mixture was filtered over Dicalite and the residue was washed with EtOAc (2 x 10 mL). The biphasic filtrate was extracted with EtOAc (2 x 10 mL) and the combined organic layers were washed with brine (2 x 10 mL), dried over Na₂SO₄ and concentrated in vacuo. The remaining residue was purified by Flash silica gel column chromatography (CH₂Cl₂/MeOH/AcOH, 95:5:1) to afford the acide **377b** (89 mg, 79%) as a white solid.

Mp = 182 °C

TLC *R_f* = 0.18 (CH₂Cl₂/MeOH/AcOH, 95:5:1)

OR [α]_D²² = -24.3 (c 0.5 in MeOH)

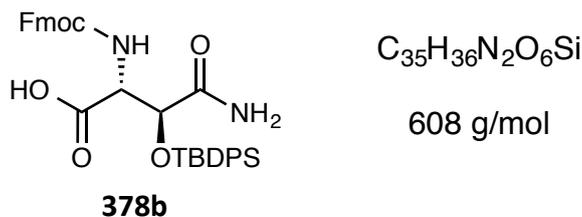
IR (ATR), ν (cm⁻¹): 3463, 3350, 3259, 2960, 2930, 2856, 2540, 2445, 1721, 1695, 1669, 1405, 1396, 1370, 1158, 1111

MS (ES⁺): *m/z* (%) = 353 (37), 487 [M+H]⁺ (19), 509 (100) [M+Na]⁺, 995 (68) [2M+Na]⁺, 996 (69)

HRMS (ES⁺): calcd. for C₂₅H₃₄N₂NaO₆Si [M+Na]⁺ 509.2078 ; found 509.2078

¹H NMR (DMSO-*d*₆, 250 MHz), δ (ppm): 1.02 (s, 9H, SiC(CH₃)₃), 1.36 (s, 9H, OC(CH₃)₃), 3.35 (br s, 1H, CONHH), 4.19 (dd, *J* = 8.3, 4.5 Hz, 1H, CHNH), 4.40 (d, *J* = 4.5 Hz, 1H, CHOTBDPS), 6.02 (d, *J* = 8.3 Hz, 1H, CHNH), 7.06 (br, s, 1H, COONHH), 7.35-7.52 (m, 6H, Ph), 7.55-7.67 (m, 4H, Ph)

¹³C NMR (DMSO-*d*₆, 62.9 MHz), δ (ppm): 19.5 (SiC(CH₃)₃), 26.7 (SiC(CH₃)₃), 28.0 (OC(CH₃)₃), 57.3 (CHNH), 73.1 (CHOTBDPS), 78.5 (OC(CH₃)₃), 127.8 (CH_{Ph}), 130.0 (CH_{Ph}), 130.1 (CH_{Ph}), 132.2 (C_{Ph}), 132.3 (C_{Ph}), 135.3 (CH_{Ph}), 135.4 (CH_{Ph}), 154.9 (NCO₂), 170.2 (COOH), 171.1 (CONH₂)

***N*-(9-Fluorenylmethyl) (2*R*,3*S*)-3-(*tert*-butyldiphenylsilyloxy)asparagine (378b)**

608 g/mol

Trifluoroacetic acid (300 μ L, 4.32 mmol) was added to a solution of **377b** (42 mg, 0.09 mmol) in CH₂Cl₂ (1 mL) under argon. The reaction mixture was stirred for 2 h and the excess of TFA was removed by coevaporation under reduced pressure with CHCl₃.

The crude ammonium salt was solubilized with Na₂CO₃ saturated solution (1 mL) and a solution of *N*-(9-Fluorenylmethoxycarbonyloxy)succinimide (35 mg, 0.10 mmol) in 1,4-dioxane (2 mL) was added at 0°C. After 16 h at room temperature, the 1,4-dioxane was removed by evaporation. The residue was acidify with 1 M HCl solution until pH = 1 and the aqueous phase was extracted with EtOAc (3 \times 10 mL). The combined organic phases were washed with brine (10 mL), dried over Na₂SO₄ and concentrated under reduced pressure. The crude product was purified by column chromatography (CH₂Cl₂/MeOH/AcOH, 95:5:1) to afford *N*-Fmoc protected compound **378b** (51 mg, 97%) as a white solid.

Mp = 128-130 °C (recryst. CHCl₃)

TLC *R_f* = 0.20 (CH₂Cl₂/MeOH/AcOH, 95:5:1)

OR [α]_D¹⁷ = -24.5 (c 0.5 in CHCl₃)

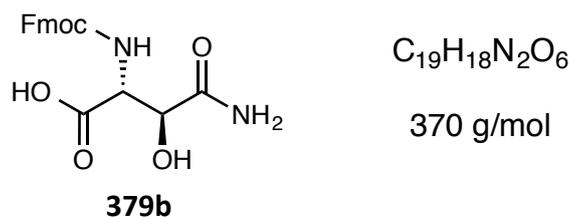
IR (ATR), ν (cm⁻¹): 3480, 3311, 3069, 2956, 2934, 2856, (br) 1713, (br) 1669, 1509, 1427, 1231, 1214, 1111, 1054

MS (ES⁺): *m/z* (%) = 334 (11), 631 (100) [M+Na]⁺, 653 (17)

HRMS (ES⁺): calcd. for C₃₅H₃₆N₂NaO₆Si [M+Na]⁺ 631.2235 ; found 631.2218

¹H NMR (CDCl₃, 250 MHz), δ (ppm): 1.09 (s, 9H, SiC(CH₃)₃), 4.11-4.32 (m, 3H, CHCH₂O), 4.65 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H, CHNH), 4.70 (s, 1H, CHOTBDPS), 5.56 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H, CHNH), 6.63 (br, s, 1H, COONHH), 6.76 (br, s, 1H, COONHH), 7.26-7.48 (m, 10H, Ph), 7.48-7.81 (m, 8H, Ph)

¹³C NMR (CDCl₃, 90.6 MHz), δ (ppm): 19.3 (SiC(CH₃)₃), 26.9 (SiC(CH₃)₃), 46.9 (CHCH₂O) 57.7 (CHNH), 67.3 (CHCH₂O), 74.8 (CHOTBDPS), 119.9 (CH_{Fmoc}), 125.1 (CH_{Fmoc}), 125.2 (CH_{Fmoc}), 127.0 (CH_{Fmoc}), 127.7 (CH_{Fmoc}), 128.0 (CH_{Ph}), 128.1 (CH_{Ph}), 130.4 (CH_{Ph}), 130.5 (CH_{Ph}), 131.5 (C_{Ph}), 131.6 (C_{Ph}), 135.6 (CH_{Ph}), 135.9 (CH_{Ph}), 141.2 (C_{Fmoc}), 143.7 (C_{Fmoc}), 143.9 (C_{Fmoc}), 155.9 (NCO₂), 171.2 (CONH₂), 175.2 (COOH)

N-(9-fluorenylmethyl) (2R,3S)-3-hydroxyasparagine (379b)

370 g/mol

To a stirred solution of **378b** (120 mg, 0.20 mmol) in THF (5 mL) at 0 °C under argon, was added dropwise a 1 M solution of tetrabutylammonium fluoride in THF (240 μL, 0.24 mmol). After 3 h at room temperature, the reaction mixture was quenched by addition of a saturated aqueous Na₂CO₃ solution (15 mL) until pH = 12 was attained and EtOAc (10 mL). The aqueous phase was washed with EtOAc (3 x 10 mL) and was acidified with concentrated HCl (around 10 mL) until pH = 1. The mixture was extracted with EtOAc (3 x 15 mL) and the combined organic phases were dried over Na₂SO₄ and concentrated under reduced pressure. The crude product was purified by Flash column chromatography (CH₂Cl₂/MeOH/AcOH, 80:20:1) to give the secondary alcohol **379b** (58 mg, 79%) as a white solid.

Mp > 200 °C degradation**TLC** *R_f* = 0.16 (CH₂Cl₂/MeOH/AcOH, 80:20:1)**OR** [α]_D²³ = -9.0 (c 0.5 in DMSO)**IR** (ATR), ν (cm⁻¹): 3297, 3059, 2956, 2923, 2849, br 1674, br 1612, 1514, 1448, 1407, 1251 and 1053**MS** (ES⁻): *m/z* (%) = 129 (42), 369 (100) [M+H]⁻, 427 (28), 761 (34)**HRMS** (ES⁻): calcd. for C₁₉H₁₇N₂O₆ [M+H]⁻ 369.1092 ; found 369.1080

¹H NMR (DMSO-*d*₆, 300 MHz), δ (ppm): 4.05 (d, *J* = 3.6 Hz, 1H, CHOH), 4.15-4.34 (m, 4H, CHCH₂O + CHNH), 6.84 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H, CHNH), 7.15 and 7.21 (br, 2s, 2H, COONH₂), 7.33 (dd, *J* = 7.2 and 7.5 Hz, 2H, Ph), 7.41 (dd, *J* = 7.2 and 7.5 Hz, 2H, Ph), 7.72 (d, *J* = 7.2 Hz, 2H, Ph), 7.88 (d, *J* = 7.5 Hz, 2H, Ph)

¹³C NMR (DMSO-*d*₆, 90.6 MHz), δ (ppm): 46.7 (CHCH₂O) 57.9 (CHNH), 65.7 (CHCH₂O), 72.9 (CHOH), 120.1 (CH_{Fmoc}), 125.3 (CH_{Fmoc}), 125.3 (CH_{Fmoc}), 127.2 (CH_{Fmoc}), 127.6 (CH_{Fmoc}), 140.7 (C_{Fmoc}), 143.9 (C_{Fmoc}), 155.7 (NCO₂), 172.2 (CONH₂), 174.1 (COOH)

Références bibliographiques

- (1) Nemoto, H. Protected Dicyanomethanol (H-MAC-R), *e-EROS*; John Wiley & Sons, Ltd: Chichester, **2007**
[Online] : <http://doi.wiley.com/10.1002/047084289X.rn00761>
- (2) Corey, E. J.; Seebach, D. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1965**, *4* (12), 1075–1077.
- (3) Corey, E. J.; Seebach, D. *Angew. Chem. Int. Ed.* **1965**, *4* (12), 1077–1078.
- (4) Seebach, D. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1979**, *18* (4), 239–258.
- (5) Manas, A.-R. B.; Smith, R. A. *J. C.S. Chem. Comm* **1975**, 216–217.
- (6) Dondoni, A.; Fantin, G.; Fogagnolo, M.; Medici, A. *Tetrahedron* **1987**, *43* (15), 3533–3539.
- (7) Gröger, H. *Chem. Rev.* **2003**, *103* (8), 2795–2828.
- (8) Stork, G.; Maldonado, L. *J. Am. Chem. Soc.* **1971**, *93* (20), 5286–5287.
- (9) Takahashi, T.; Nagashima, T.; Tsuji, J. *Tetrahedron Lett.* **1981**, *22* (14), 1359–1362.
- (10) Nicolaou, K. C.; Seitz, S. P.; Pavia, M. R.; Petasis, N. A. *J. Org. Chem.* **1979**, *44* (22), 4011–4013.
- (11) Nokami, J.; Kusumoto, Y.; Jinnai, K.; Kawada, M. *Chem. Lett.* **1977**, *6* (6), 715–716.
- (12) Tsuji, J.; Yamada, T.; Shimizu, I. *J. Org. Chem.* **1980**, *45* (25), 5209–5211.
- (13) Takahashi, T.; Nemoto, H.; Tsuji, J. *Tetrahedron Lett.* **1983**, *24* (19), 2005–2008.
- (14) Takahashi, T.; Nemoto, H.; Tsuji, J.; Miura, I. *Tetrahedron Lett.* **1983**, *24* (33), 3485–3488.
- (15) Takahashi, T.; Kitamura, K.; Nemoto, H.; Tsuji, J.; Miura, I. *Tetrahedron Lett.* **1983**, *24* (33), 3489–3492.
- (16) Nemoto, H.; Kubota, Y.; Yamamoto, Y. *J. Org. Chem.* **1990**, *55* (15), 4515–4516.
- (17) Nemoto, H. *J. Synth. Org. Chem. Jpn.* **2004**, *62* (4), 347–354.
- (18) Kubota, Y.; Nemoto, H.; Yamamoto, Y. *J. Org. Chem.* **1991**, *56* (26), 7195–7196.
- (19) Nemoto, H.; Kubota, Y.; Sasaki, N.; Yamamoto, Y. *Synlett* **1993**, *1993* (7), 465–466.
- (20) Nemoto, H.; Ma, R.; Kawamura, T.; Kamiya, M.; Shibuya, M. *J. Org. Chem.* **2006**, *71* (16), 6038–6043.
- (21) Nemoto, H.; Kubota, Y.; Yamamoto, Y. *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1994**, (14), 1665–1666.
- (22) Kagawa, N.; Nibbs, A. E.; Rawal, V. H. *Org. Lett.* **2016**, *18* (10), 2363–2366.
- (23) Nemoto, H.; Moriguchi, H.; Ma, R.; Kawamura, T.; Kamiya, M.; Shibuya, M. *Tetrahedron Asymmetry* **2007**, *18* (3), 383–389.
- (24) Nemoto, H.; Ma, R.; Ibaragi, T.; Suzuki, I.; Shibuya, M. *Tetrahedron* **2000**, *56*, 1463–1468.
- (25) Yang, K. S.; Nibbs, A. E.; Türkmen, Y. E.; Rawal, V. H. *J. Am. Chem. Soc.* **2013**, *135* (43), 16050–16053.
- (26) Gröbel, B.-T.; Seebach, D. *Synthesis* **1977**, *1977* (6), 357–402.
- (27) Förster, S.; Tverskoy, O.; Helmchen, G. *Synlett* **2008**, *2008* (18), 2803–2806.
- (28) Breitler, S.; Carreira, E. M. *J. Am. Chem. Soc.* **2015**, *137* (16), 5296–5299.
- (29) Hethcox, J. C.; Shockley, S. E.; Stoltz, B. M. *Org. Lett.* **2017**, *19* (7), 1527–1529.
- (30) Nemoto, H.; Ibaragi, T.; Bando, M.; Kido, M.; Shibuya, M. *Tetrahedron Lett.* **1999**, *40* (7), 1319–1322.
- (31) Nemoto, H.; Ma, R.; Moriguchi, H.; Suzuki, I.; Shibuya, M. *J. Organomet. Chem.* **2000**, *611* (1–2), 445–448.
- (32) Abiko, A.; David, W. M.; Masamune, S. *Tetrahedron Asymmetry* **1995**, *6* (16), 1295–1300.
- (33) Abiko, A.; Moriya, O.; Filla, S. A.; Masamune, S. *Angew. Chemie - Int. Ed.* **1995**, *34* (7), 793–795.
- (34) Yang, K. S.; Rawal, V. H. *J. Am. Chem. Soc.* **2014**, *136* (46), 16148–16151.
- (35) Niu, X. M.; Li, S. H.; Sun, H. D.; Che, C. T. *J. Nat. Prod.* **2006**, *69* (9), 1364–1365.
- (36) Nemoto, H.; Li, X.; Ma, R.; Suzuki, I.; Shibuya, M. *Tetrahedron Lett.* **2003**, *44* (1), 73–75.
- (37) Yamatsugu, K.; Yin, L.; Kamijo, S.; Kimura, Y.; Kanai, M.; Shibasaki, M. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2009**, *48* (6), 1070–1076.
- (38) Yamatsugu, K.; Kanai, M.; Shibasaki, M. *Tetrahedron* **2009**, *65* (31), 6017–6024.
- (39) Federspiel, M.; Fischer, R.; Hennig, M.; Mair, H.-J.; Oberhauser, T.; Rimmler, G.; Albiez, T.; Bruhin, J.; Estermann, H.; Gandert, C.; Göckel, V.; Götzö, S.; Hoffmann, U.; Huber, G.; Janatsch, G.; Lauper, S.; Röckel-Stäbler, O.; Trussardi, R.; Zwahlen, A. *Org. Process Res. Dev.* **1999**, *3* (4), 266–274.

- (40) Rohloff, J. C.; Kent, K. M.; Postich, M. J.; Becker, M. W.; Chapman, H. H.; Kelly, D. E.; Lew, W.; Louie, M. S.; McGee, L. R.; Prisbe, E. J.; Schultze, L. M.; Yu, R. H.; Zhang, L. J. *Org. Chem.* **1998**, *63* (13), 4545–4550.
- (41) Nemoto, H.; Kawamura, T.; Kitasaki, K.; Yatsuzuka, K.; Kamiya, M.; Yoshioka, Y. *Synthesis* **2009**, *2009* (10), 1694–1702.
- (42) Tietze, L. F. *Chem. Rev.* **1996**, *96* (1), 115–136.
- (43) Denmark, S. E.; Thorarensen, A. *Chem. Rev.* **1996**, *96* (1), 137–166.
- (44) Coquerel, Y.; Boddaert, T.; Presset, M.; Mailhol, D.; Rodriguez, J. In *Ideas in Chemistry and Molecular Sciences*; Wiley-VCH Verlag GmbH & Co. KGaA: Weinheim, Germany, **2010**, 187–202.
- (45) Nemoto, H.; Kawamura, T.; Miyoshi, N. *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127* (42), 14546–14547.
- (46) Nemoto, H.; Ma, R.; Kawamura, T.; Yatsuzuka, K.; Kamiya, M.; Shibuya, M. *Synthesis* **2008**, *2008* (23), 3819–3827.
- (47) Nemoto, H.; Ma, R.; Suzuki, I.; Shibuya, M. *Org. Lett.* **2000**, *2* (26), 4245–4247.
- (48) Nemoto, H.; Ma, R.; Moriguchi, H.; Kawamura, T.; Kamiya, M.; Shibuya, M. *J. Org. Chem.* **2007**, *72* (25), 9850–9853.
- (49) Nemoto, H.; Ma, R.; Li, X.; Suzuki, I.; Shibuya, M. *Tetrahedron Lett.* **2001**, *42* (11), 2145–2147.
- (50) Umezawa, H.; Aoyagi, T.; Suda, H.; Hamada, M.; Takeuchi, T. *J. Antibiot. (Tokyo)*. **1976**, *29* (1), 97–99.
- (51) Nishizawa, R.; Saino, T.; Takita, T.; Suda, H.; Aoyagi, T.; Umezawa, H. *J. Med. Chem.* **1977**, *20* (4), 510–515.
- (52) Kher, S. S.; Penzo, M.; Fulle, S.; Finn, P. W.; Blackman, M. J.; Jirgensons, A. *Bioorganic Med. Chem. Lett.* **2014**, *24* (18), 4486–4489.
- (53) Hagihara, M.; Schreiber, S. L. *J. Am. Chem. Soc.* **1992**, *114* (16), 6570–6571.
- (54) Wipf, P.; Kim, H.-Y. *Tetrahedron Lett.* **1992**, *33* (30), 4275–4278.
- (55) Wipf, P.; Kim, H. *J. Org. Chem.* **1993**, *58* (21), 5592–5594.
- (56) Wasserman, H. H.; Zhang, R. *Tetrahedron Lett.* **2002**, *43*, 3743–3746.
- (57) Roche, S. P.; Faure, S.; Aitken, D. J. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2008**, *47* (36), 6840–6842.
- (58) Mahapatra, S.; Carter, R. G. *J. Am. Chem. Soc.* **2013**, *135* (29), 10792–10803.
- (59) Banfi, L.; Riva, R. *Org. React.* **2005**, *65*, 1–140.
- (60) Bull, R. A. *US Patent* 4,743,381, **1988**.
- (61) Abraham, E.; Davies, S. G.; Millican, N. L.; Nicholson, R. L.; Roberts, P. M.; Smith, A. D. *Org. Biomol. Chem.* **2008**, *6* (9), 1655.
- (62) Liao, J.; Tao, J.; Lin, G.; Liu, D. *Tetrahedron* **2005**, *61* (20), 4715–4733.
- (63) Monasson, O.; Ginisty, M.; Mravljak, J.; Bertho, G.; Gravier-Pelletier, C.; Le Merrer, Y. *Tetrahedron Asymmetry* **2009**, *20* (20), 2320–2330.
- (64) van Heijenoort, J. *Nat. Prod. Rep.* **2001**, *18* (5), 503–519.
- (65) Davies, S. G.; Figuccia, A. L. A.; Fletcher, A. M.; Roberts, P. M.; Thomson, J. E. *Org. Lett.* **2013**, *15* (8), 2042–2045.
- (66) Shoji, J.; Hiroshi, N.; Teruaki, K.; Koichi, M.; Tatsuo, T.; Teruo, H.; Isao, H.; Hideaki, M.; Kiyoshi, M.; Tadashi, Y. *J. Antibiot.* **1992**, *45* (6), 817–823.
- (67) Shoji, J.; Hino, H.; Katayama, T.; Nakagawa, Y.; Ikenishi, Y.; Iwatani, K.; Yoshida, T. *J. Antibiot.* **1992**, *45* (6), 824–831.
- (68) Wohlrab, A.; Lamer, R.; VanNieuwenhze, M. S. *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, *129* (14), 4175–4177.
- (69) Okonya, J. F.; Kolasa, T.; Miller, M. J. *J. Org. Chem.* **1995**, *60* (7), 1932–1935.
- (70) Tsakos, M.; Jacobsen, K. M.; Yu, W.; Villadsen, N. L.; Poulsen, T. B. *Synlett* **2016**, *27* (13), 1898–1906.
- (71) Martín, M. J.; Rodríguez-Acebes, R.; García-Ramos, Y.; Martínez, V.; Murcia, C.; Digón, I.; Marco, I.; Pelay-Gimeno, M.; Fernández, R.; Reyes, F.; Francesch, A. M.; Munt, S.; Tulla-Puche, J.; Albericio, F.; Cuevas, C. *J. Am. Chem. Soc.* **2014**, *136* (18), 6754–6762.
- (72) Maruoka, K.; Sano, H.; Yamamoto, H. *Chem. Lett.* **1985**, *14* (5), 599–602.
- (73) Sinou, D.; Emziane, M. *Tetrahedron Lett.* **1986**, *27* (37), 4423–4426.

- (74) Blandy, C.; Choukroun, R.; Gervais, D. *Tetrahedron Lett.* **1983**, 24 (39), 4189–4192.
- (75) Saito, S.; Yamashita, S.; Nishikawa, T.; Yokoyama, Y.; Inaba, M.; Moriwake, T. *Tetrahedron Lett.* **1989**, 30 (31), 4153–4156.
- (76) Chong, J. M.; Sharpless, K. B. *J. Org. Chem.* **1985**, 50 (9), 1560–1563.
- (77) Saito, S.; Takahashi, N.; Ishikawa, T.; Moriwake, T. *Tetrahedron Lett.* **1991**, 32 (5), 667–670.
- (78) Azzena, F.; Crotti, P.; Favero, L.; Pineschi, M. *Tetrahedron* **1995**, 51 (48), 13409–13422.
- (79) Li, L.; Thomas, S. A.; Klein, L. L.; Yeung, C. M.; Maring, C. J.; Grampovnik, D. J.; Lartey, P. A.; Plattner, J. J. *J. Med. Chem.* **1994**, 37 (17), 2655–2663.
- (80) Hubschwerlen, C.; Schmid, G. *Helv. Chim. Acta* **1983**, 66 (7), 2206–2209.
- (81) Boros, É.; Bertha, F.; Czira, G.; Feller, A.; Fetter, J.; Kajtár-Peredy, M.; Simig, G. *J. Heterocycl. Chem.* **2006**, 43 (1), 87–94.
- (82) Kwon, S. J.; Ko, S. Y. *J. Org. Chem.* **2001**, 66 (20), 6833–6835.
- (83) Yano, K.; Baba, A.; Matsuda, H. *Chem. Ber.* **1991**, 124 (8), 1881–1884.
- (84) Cho, G. Y.; Ko, S. Y. *J. Org. Chem.* **1999**, 64 (23), 8745–8747.
- (85) Kwon, S. J.; Ko, S. Y. *Bull. Korean Chem. Soc.* **2003**, 24 (8), 1053–1054.
- (86) Tsujimoto, T.; Ito, Y. *Tetrahedron Lett.* **2007**, 48 (31), 5513–5516.
- (87) Luppi, G.; Tomasini, C. *Synlett* **2003**, (6), 797–800.
- (88) Davies, S. G.; Smith, A. D.; Price, P. D. *Tetrahedron Asymmetry* **2005**, 16 (17), 2833–2891.
- (89) Davies, S. G.; Fletcher, A. M.; Roberts, P. M.; Thomson, J. E. *Tetrahedron Asymmetry* **2012**, 23 (15–16), 1111–1153.
- (90) Bunnage, M. E.; Davies, S. G.; Goodwin, C. J. *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1* **1993**, 13, 1375–1376.
- (91) Abraham, E.; Candela-Lena, J. I.; Davies, S. G.; Georgiou, M.; Nicholson, R. L.; Roberts, P. M.; Russell, A. J.; Sánchez-Fernández, E. M.; Smith, A. D.; Thomson, J. E. *Tetrahedron Asymmetry* **2007**, 18 (21), 2510–2513.
- (92) Pedatella, S.; De Nisco, M.; Ernst, B.; Guaragna, A.; Wagner, B.; Woods, R. J.; Palumbo, G. *Carbohydr. Res.* **2008**, 343 (1), 31–38.
- (93) Caputo, R.; Cecere, G.; Guaragna, A.; Palumbo, G.; Pedatella, S. *European J. Org. Chem.* **2002**, (17), 3050–3054.
- (94) Cardillo, G.; Gentilucci, L.; Tolomelli, A.; Tomasini, C. *Synlett* **1999**, 1999 (11), 1727–1730.
- (95) Bodkin, J. A.; McLeod, M. D. *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1* **2002**, (24), 2733–2746.
- (96) Han, H.; Cho, C.-W.; Janda, K. D. *Chem. Eur. J.* **1999**, 5 (5), 1565–1569.
- (97) Shuter, E. C.; Duong, H.; Hutton, C. A.; McLeod, M. D. *Org. Biomol. Chem.* **2007**, 5 (19), 3183.
- (98) Thiede, S.; Wosniok, P. R.; Herkommer, D.; Debnar, T.; Tian, M.; Wang, T.; Schrempp, M.; Menche, D. *Chem. Eur. J.* **2016**, 23 (14), 3300–3320.
- (99) Hyun, S. I.; Kim, Y. G. *Tetrahedron Lett.* **1998**, 39 (24), 4299–4302.
- (100) Seo, Y.; Kim, H.; Chae, D. W.; Kim, Y. G. *Tetrahedron Asymmetry* **2014**, 25 (8), 625–631.
- (101) Ocain, T. D.; Rich, D. H. *J. Med. Chem.* **1992**, 35 (3), 451–456.
- (102) Xu, G. G.; Etzkorn, F. a. *Org. Lett.* **2010**, 12 (4), 696–699.
- (103) Passiniemi, M.; Koskinen, A. M. *Beilstein J. Org. Chem.* **2013**, 9, 2641–2659.
- (104) Coleman, R. S.; Carpenter, A. J. *Tetrahedron Lett.* **1992**, 33 (13), 1697–1700.
- (105) Shimamoto, K.; Shigeri, Y.; Yasuda-Kamatani, Y.; Lebrun, B.; Yumoto, N.; Nakajima, T. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2000**, 10 (21), 2407–2410.
- (106) Banfi, L.; Guanti, G.; Riva, R. *Chem. Commun.* **2000**, No. 11, 985–986.
- (107) Chen, J. C.; Uang, B. J.; Lyu, P. C.; Chang, J. Y.; Liu, K. J.; Kuo, C. C.; Hsieh, H. P.; Wang, H. C.; Cheng, C. S.; Chang, Y. H.; Chang, M. D. T.; Chang, W. S. W.; Lin, C. C. *J. Med. Chem.* **2010**, 53 (11), 4545–4549.
- (108) Radha Krishna, P.; Dayaker, G.; Narasimha Reddy, P. V. *Tetrahedron Lett.* **2006**, 47 (33), 5977–5980.
- (109) Kano, T.; Sakamoto, R.; Maruoka, K. *Org. Lett.* **2014**, 16 (3), 944–947.
- (110) Barbazanges, M.; Meyer, C.; Cossy, J.; Turner, P. *Chem. Eur. J.* **2011**, 17 (16), 4480–4495.
- (111) Mori, K.; Iwasawa, H. *Tetrahedron* **1980**, 36 (1), 87–90.

- (112) Saito, S.; Bunya, N.; Inaba, M.; Moriwake, T.; Torii, S. *Tetrahedron Lett.* **1985**, *26* (43), 5309–5312.
- (113) Charvillon, F. B.; Amouroux, R. *Synth. Commun.* **1997**, *27* (3), 395–403.
- (114) Wagner, R.; Tilley, J. W.; Lovey, K. *Synthesis* **1990**, *1990* (9), 785–786.
- (115) Sendai, M.; Hashiguchi, S.; Tomimoto, M.; Kishimoto, S.; Matsuo, T.; Ochiai, M. *Chem. Pharm. Bull.* **1985**, *33* (9), 3798–3810.
- (116) Hanessian, S.; Vanasse, B. *Can. J. Chem.* **1993**, *71* (9), 1401–1406.
- (117) Khalaf, J. K.; Datta, A. *Amino Acids* **2008**, *35* (2), 507–510.
- (118) Boger, D. L.; Lee, R. J.; Bounaud, P.-Y.; Meier, P. J. *Org. Chem.* **2000**, *65* (20), 6770–6772.
- (119) Wong, D.; Taylor, C. M. *Tetrahedron Lett.* **2009**, *50* (12), 1273–1275.
- (120) de Villiers, J.; de Villiers, M.; Geertsema, E. M.; Raj, H.; Poelarends, G. J. *ChemCatChem* **2015**, *7* (13), 1931–1934.
- (121) Fu, H.; Younes, S. H. H.; Saifuddin, M.; Tepper, P. G.; Zhang, J.; Keller, E.; Heeres, A.; Szymanski, W.; Poelarends, G. J. *Org. Biomol. Chem.* **2017**, *15* (11), 2341–2344.
- (122) Dudding, T.; Hafez, A. M.; Taggi, A. E.; Wagerle, T. R.; Lectka, T. *Org. Lett.* **2002**, *4* (3), 387–390.
- (123) Roche, S. *Etude sur la synthèse totale du cyclothéonamide C*, Université Blaise Pascal, Clermont-Ferrand, **2006**.
- (124) Hori, I.; Midorikawa, H. *Sci. Pap. Inst. Phys. Chem. Res.* **1962**, 216–217.
- (125) Denmark, S. E.; Griedel, B. D.; Coe, D. M.; Schnute, M. E. *J. Am. Chem. Soc.* **1994**, *116* (16), 7026–7043.
- (126) Barbie, P.; Kazmaier, U. *Org. Lett.* **2016**, *18* (2), 204–207.
- (127) Fleming, J. J.; McReynolds, M. D.; Du Bois, J. J. *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, *129* (32), 9964–9975.
- (128) Jung, M. E.; Yi, S. W. *Tetrahedron Lett.* **2012**, *53* (32), 4216–4220.
- (129) Stanfield, C. F.; Parker, J. E.; Kanellis, P. J. *Org. Chem.* **1981**, *46* (23), 4799–4800.
- (130) Robert Leanna, M.; Sowin, T. J.; Morton, H. E. *Tetrahedron Lett.* **1992**, *33* (35), 5029–5032.
- (131) Dragulescu-Andrasi, A.; Rapireddy, S.; Frezza, B. M.; Gayathri, C.; Gil, R. R.; Ly, D. H. *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128* (31), 10258–10267.
- (132) Wang, X. J.; Hart, S. A.; Xu, B.; Mason, M. D.; Goodell, J. R.; Etkorn, F. A. *J. Org. Chem.* **2003**, *68* (6), 2343–2349.
- (133) Celis, S.; Gorrea, E.; Nolis, P.; Illa, O.; Ortuño, R. M. *Org. Biomol. Chem.* **2012**, *10* (4), 861–868.
- (134) Niel, G.; Roux, F.; Maisonnasse, Y.; Maugras, I.; Poncet, J.; Jouin, P. *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1* **1994**, (10), 1275.
- (135) Skwarczynski, M.; Sohma, Y.; Noguchi, M.; Kimura, T.; Hayashi, Y.; Kiso, Y. *J. Org. Chem.* **2006**, *71* (6), 2542–2545.
- (136) Davies, S. G.; Fletcher, A. M.; Frost, A. B.; Lee, J. A.; Roberts, P. M.; Thomson, J. E. *Tetrahedron* **2013**, *69* (42), 8885–8898.
- (137) Dondoni, A.; Fantin, G.; Fogagnolo, M.; Pedrini, P. *J. Org. Chem.* **1990**, *55* (5), 1439–1446.
- (138) Kale, A.; Sakle, P.; Gumaste, V.; Deshmukh, A. *Synthesis* **2007**, *2007* (17), 2631–2636.
- (139) Lee, H. K.; Chun, J. S.; Pak, C. S. *Tetrahedron* **2003**, *59* (34), 6445–6454.
- (140) Nakamura, T.; Shiozaki, M. *Tetrahedron* **2001**, *57* (44), 9087–9092.
- (141) Abraham, E.; Cooke, J. W. B.; Davies, S. G.; Naylor, A.; Nicholson, R. L.; Price, P. D.; Smith, A. D. *Tetrahedron* **2007**, *63* (26), 5855–5872.
- (142) Kawaguchi, K.; Ishihata, A.; Kanai, A.; Inagaki, Y.; Hiramoto, M.; Enjo, K.; Takamatsu, H. *WO Patent*, 2016143200, **2016**.
- (143) Kawaguchi, K.; Ishihata, A.; Kanai, A.; Tsuchiya, K.; Inagaki, Y.; Kazami, J.; Morikawa, H.; Hiramoto, M.; Enjo, K.; Takamatsu, H. *WO Patent*, 2016088864, **2016**.
- (144) Scolastico, C.; Conca, E.; Prati, L.; Guanti, G.; Banfi, L.; Berti, A.; Farina, P.; Valcavi, U. *Synthesis* **1985**, *1985* (9), 850–855.
- (145) Hormuth, S.; Reißig, H.-U.; Dorsch, D. *Liebigs Ann. Chem.* **1994**, 121–127.
- (146) Radha Krishna, P.; Dayaker, G.; Venkata Ramana, D.; Kunde, R. *Helv. Chim. Acta* **2014**, *97* (8), 1076–1087.

- (147) Merino, P.; Franco, S.; Merchan, F. L.; Tejero, T. *Molecules* **1998**, *3* (1), 26–30.
- (148) Curran, T. P.; Pollastri, M. P.; Abelleira, S. M.; Messier, R. J.; McCollum, T. A.; Rowe, C. G. *Tetrahedron Lett.* **1994**, *35* (30), 5409–5412.
- (149) Agami, C.; Couty, F.; Hamon, L.; Venier, O. *Tetrahedron Lett.* **1993**, *34* (28), 4509–4512.
- (150) Madhusudhan, G.; Om Reddy, G.; Ramanatham, J.; Dubey, P. K. *Indian J. Chem.* **2004**, *43B*, 2683–2688.
- (151) Zuo, G.; Zhang, K.; Louie, J. *Tetrahedron Lett.* **2008**, *49* (48), 6797–6799.
- (152) Jones, R. C. F.; Hollis, S. J.; Iley, J. N. *ARKIVOC* **2007**, *5*, 152–166.
- (153) Callebaut, G.; Colpaert, F.; Nonn, M.; Kiss, L.; Sillanpää, R.; Törnroos, K. W.; Fülöp, F.; De Kimpe, N.; Mangelinckx, S. *Org. Biomol. Chem.* **2014**, *12* (21), 3393–3405.
- (154) Agami, C.; Couty, F. *Tetrahedron* **2002**, *58* (14), 2701–2724.
- (155) Sharma, G. V. M.; Rajender, K.; Sridhar, G.; Reddy, P. S.; Kanakaraju, M. *Carbohydr. Res.* **2014**, *388* (1), 8–18.
- (156) Jing, Y.; Tesch, M.; Wang, L.; Daniliuc, C. G.; Studer, A. *Tetrahedron* **2016**, *72* (48), 7665–7671.
- (157) Umezawa, T.; Sato, A.; Ameda, Y.; Casalme, L. O.; Matsuda, F. *Tetrahedron Lett.* **2015**, *56* (1), 168–171.
- (158) Sharma, G. V. M.; Sridhar, T.; Veena, B.; Purushotham Reddy, P.; Reddy, S. V.; Bruneau, C.; Kunwar, A. C. *New J. Chem.* **2015**, *39* (5), 3295–3309.
- (159) Omura, S.; Murata, M.; Imamura, N.; Iwai, Y.; Tanaka, H.; Furusaki, A.; Matsumoto, T. *J. Antibiot. (Tokyo)*. **1984**, *37* (11), 1324–1332.
- (160) Kawahata, Y.; Takatsuto, S.; Ikiekawa, N.; Murata, M.; Omura, S. *Chem. Pharm. Bull. (Tokyo)*. **1986**, *34* (8), 3102–3110.
- (161) Blauvelt, M. L.; Howell, A. R. *J. Org. Chem.* **2008**, *73* (2), 517–521.
- (162) Bach, T.; Schroder, J. *Eur. J. Org. Chem* **1997**, (11), 2265–2267.
- (163) McKiernan, M.; Huck, J.; Fehrentz, J.-A.; Roumestant, M.-L.; Viallefont, P.; Martinez, J. *J. Org. Chem.* **2001**, *66* (20), 6541–6544.
- (164) Davies, S. G.; Haggitt, J. R.; Ichihara, O.; Kelly, R. J.; Leech, M. A.; Price Mortimer, A. J.; Roberts, P. M.; Smith, A. D. *Org. Biomol. Chem.* **2004**, *2* (18), 2630.
- (165) Cox, R. J.; Gibson, J. S.; Mayo Martín, M. B. *ChemBioChem* **2002**, *3* (9), 874–886.
- (166) Nair, S. A.; Lee, B.; Hangauer, D. G. *Synthesis* **1995**, (7), 810–814.
- (167) Grote, C. W.; Kim, D. J.; Rapoport, H. *J. Org. Chem.* **1995**, *60* (21), 6987–6997.
- (168) Park, B. R.; Kim, K. H.; Kim, J. N. *Tetrahedron Lett.* **2010**, *51* (50), 6568–6571.
- (169) Goddard-Borger, E. D.; Stick, R. V. *Org. Lett.* **2007**, *9* (19), 3797–3800.
- (170) Kassir, A. F.; Ragab, S. S.; Nguyen, T. A. M.; Charnay-Pouget, F.; Guillot, R.; Scherrmann, M. C.; Boddaert, T.; Aitken, D. J. *J. Org. Chem.* **2016**, *81* (20), 9983–9991.
- (171) Seankongsuk, P.; Vchirawongkwin, V.; Bates, R. W.; Padungros, P.; Vilaivan, T. *Asian J. Org. Chem.* **2017**, *6* (5), 551–560.
- (172) Fukuda, Y.; Kaelin JR, D. E.; Singh, S. B. *US Patent*, 20140243302, **2014**.
- (173) Liang, X.; Andersch, J.; Bols, M. *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1* **2001**, (18), 2136–2157.
- (174) Garner, P.; Park, J. M.; Malecki, E. *J. Org. Chem.* **1988**, *53* (18), 4395–4398.
- (175) Herold, P. *Helv. Chim. Acta* **1988**, *71* (2), 354–362.
- (176) Garner, P.; Park, J. M. *Org. Synth.* **1992**, *70*, 18–24.
- (177) Campbell, A. D.; Raynham, T. M.; Taylor, R. J. K. *Synthesis* **1998**, 1707–1709.
- (178) Dondoni, A.; Perrone, D. *Synthesis* **1997**, 1997 (5), 527–529.
- (179) Garner, P.; Park, J. M. *J. Org. Chem.* **1987**, *52* (12), 2361–2364.
- (180) Radha Krishna, P.; Dayaker, G. *Tetrahedron Lett.* **2007**, *48* (41), 7279–7282.
- (181) Krishna, P. R.; Alivelu, M. *Tetrahedron Lett.* **2010**, *51* (48), 6265–6267.
- (182) Zhou, B.; Luo, Z.; Lin, S.; Li, Y. *Synlett* **2012**, 23 (6), 913–916.
- (183) Liao, W. T.; Bonduelle, C.; Brochet, M.; Lecommandoux, S.; Kasko, A. M. *Biomacromolecules* **2015**, *16* (1), 284–294.
- (184) Azzolini, M.; Mattarei, A.; La Spina, M.; Marotta, E.; Zoratti, M.; Paradisi, C.; Biasutto, L. *Mol. Pharm.* **2015**, *12* (9), 3441–3454.

- (185) May, J. a; Sartorelli, A. C. *J. Med. Chem.* **1979**, 22 (8), 971–976.
- (186) Nahm, S.; Weinreb, S. M. *Tetrahedron Lett.* **1981**, 22 (39), 3815–3818.
- (187) Tohdo, K.; Hamada, Y.; Shioiri, T. *Synlett* **1994**, 1994 (4), 247–249.
- (188) Hamada, Y.; Ohtake, J.; Sohma, Y.; Kimura, T.; Hayashi, Y.; Kiso, Y. *Bioorg. Med. Chem.* **2002**, 10 (12), 4155–4167.
- (189) Cortes-Clerget, M.; Gager, O.; Monteil, M.; Pirat, J.-L.; Migianu-Griffoni, E.; Deschamp, J.; Lecouvey, M. *Adv. Synth. Catal.* **2016**, 358 (1), 34–40.
- (190) Olympique, D. M. *Droit au but* **1993**, 1, 1-0.

Titre : Oxyhomologation diastéréosélective de la sérine : développement de la méthodologie MAC

Mots clés : réaction multicomposés, *one-pot*, *umpolung*, oxyhomologation, hétérocycle, aminoacide

Résumé : La méthodologie MAC consiste à employer des réactifs *umpolung* pour permettre l'insertion formelle d'une fonction carbonyle entre un électrophile et un nucléophile. Cette thèse est consacrée à l'oxyhomologation diastéréosélective de la L-sérine grâce à un développement significatif de la méthodologie MAC à trois composants en *one-pot*, conduisant à l'obtention de dérivés orthogonalement protégés de l'acide α,γ -dihydroxy- β -aminobutyrique. Ce dernier est une brique moléculaire acyclique à 4 atomes de carbone hautement fonctionnalisée qui est souvent intégrée dans les squelettes de molécules biologiquement actives.

Nous avons tout d'abord étudié la synthèse de réactifs MAC silylés à partir du malononitrile. La synthèse du H-MAC-TBS a été optimisée et deux nouveaux réactifs MAC silylés, le H-MAC-TES et le H-MAC-TBDPS, ont été préparés.

Dans un premier temps, nous avons étudié l'oxyhomologation du *N*-Boc-*O*-Bn-L-sérinal avec le H-MAC-TBS en présence de différents alcools dans des conditions réactionnelles douces. En présence de méthanol, des α,γ -dihydroxy- β -aminobutanoates de méthyle orthogonalement protégés ont été préparés avec des bons rendements et avec un ratio diastéréoisomérique *syn/anti* = 80/20. L'utilisation du H-MAC-TBDPS a permis d'améliorer la diastéréosélectivité de la réaction

MAC (*syn/anti* = 90/10). L'étude des différents modes de cyclisation des α,γ -dihydroxy- β -aminobutanoates de méthyle a été réalisée par la suite. Des hétérocycles fonctionnalisés à 3, 5 et 6 chaînons ont été ainsi sélectivement synthétisés. De nouvelles oxazolidinones et oxazolines hautement fonctionnalisées ont été préparées de cette façon. En revanche, malgré nos efforts approfondis, une cyclisation pour donner un hétérocycle à 4 chaînons n'a pas été réalisée. L'absence de réactivité de la fonction alcool libre en α de ces esters *N*-protégés et γ activés a été inattendue.

Dans un deuxième temps, nous avons étudié l'oxyhomologation de l'aldéhyde de Garner, un dérivé cyclique *N,O*-protégé du L-sérinal, par des réactions MAC. En présence de divers nucléophiles, cette réaction a conduit diastéréosélectivement à des esters et des amides protégés de l'acide α,γ -dihydroxy- β -aminobutyrique avec des bons rendements et avec une diastéréosélectivité *anti*, allant jusqu'à un ratio diastéréoisomérique *syn/anti* = 10/90 en utilisant le H-MAC-TBDPS. Il s'agit des premiers exemples de diastéréosélectivité *anti* observée pour une réaction MAC. Des hétérocycles fonctionnalisés à 3 et 5 chaînons ont été sélectivement synthétisés et, grâce à une oxydation sélective en position γ , des dérivés de l'acide *érythro*- β -hydroxyaspartique et de l'*érythro*- β -hydroxyasparagine orthogonalement protégés ont été préparés.

Title : Diastereoselective oxyhomologation of serine : MAC methodology development

Keywords : multicomponent reaction, one-pot, umpolung, oxyhomologation, heterocycle, aminoacide

Abstract : MAC methodology is a synthetic technique which employs an *umpolung* reagent to formally insert a carbonyl function between an electrophile and a nucleophile. This thesis is devoted to the diastereoselective oxyhomologation of L-serine thanks to a significant development of 3-component one-pot MAC methodology, providing a synthesis of orthogonally-protected derivatives of α,γ -dihydroxy- β -aminobutyric acid. This latter is a highly functionalized, acyclic, 4-carbon molecular building block which is a constituent part of various biologically active molecules.

The synthesis of silylated MAC reagents from malononitrile was first studied. H-MAC-TBS's synthesis was optimized and two new silylated MAC reagents, H-MAC-TES and H-MAC-TBDPS, were prepared.

In a first study, the oxyhomologation of *N*-Boc-*O*-Bn-L-serinal was examined using H-MAC-TBS and a panel of alcohols in mild conditions. Methyl esters of orthogonally-protected α,γ -dihydroxy- β -aminobutanoic acid were prepared in good yields and with a diastereoisomeric ratio *syn/anti* = 80/20. The use of H-MAC-TBDPS improved the diastereoselectivity of the MAC reaction to *syn/anti* = 90/10.

Subsequently, different cyclization modes of methyl α,γ -dihydroxy- β -aminobutanoate were investigated, leading to the selective synthesis of functionalized 3-, 5- and 6-membered ring heterocycles, including new highly-functionalized oxazolidinones et oxazolines. In contrast, despite considerable efforts, we were unable to induce cyclisation to form a 4-membered ring heterocycle, due to the surprising lack of nucleophilicity of the free alcohol function in the acyclic precursors.

In a second study, we examined the oxyhomologation of Garner's aldehyde, a cyclic *N,O*-protected derivative of L-serinal, using a selection of nucleophiles via one-pot MAC methodology. These reactions furnished protected ester and amide derivatives of α,γ -dihydroxy- β -aminobutyric acid in good yields with an *anti* diastereoselectivity with a ratio as high as *syn/anti* = 10/90 when H-MAC-TBDPS was used as the MAC reagent. These are the first known examples of MAC reactions which proceed with *anti* diastereoselectivity. Functionalized 3- and 5-membered ring heterocycles were prepared from these adducts, and via selective oxidation at the γ -position, orthogonally-protected derivatives of *erythro*- β -hydroxyaspartic acid and *erythro*- β -hydroxyasparagine were prepared.