



HAL
open science

**Méthodologies de synthèse diastéréosélectives
d'ortho-1,2-diaminoalkylphénols, vers la synthèse totale
des bioxalomycines - réaction tandem de N-arylation /
Heck compétitive.**

Christophe Rondot

► **To cite this version:**

Christophe Rondot. Méthodologies de synthèse diastéréosélectives d'ortho-1,2-diaminoalkylphénols, vers la synthèse totale des bioxalomycines - réaction tandem de N-arylation / Heck compétitive.. Génie chimique. Ecole Polytechnique X, 2005. Français. NNT : . pastel-00001537

HAL Id: pastel-00001537

<https://pastel.hal.science/pastel-00001537>

Submitted on 27 Jul 2010

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

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

THÈSE

présentée pour obtenir le grade de

DOCTEUR EN SCIENCES DE L'ÉCOLE POLYTECHNIQUE

SPÉCIALITÉ : CHIMIE ORGANIQUE

par

Christophe RONDOT

**MÉTHODOLOGIES DE SYNTHÈSE DIASTÉRÉOSÉLECTIVES
D'ORTHO-1,2-DIAMINOALKYLPHÉNOLS,
VERS LA SYNTHÈSE TOTALE DES BIOXALOMYCINES**

-

RÉACTION TANDEM DE *N*-ARYLATION / HECK COMPÉTITIVE

Soutenu le 28 novembre 2005 devant la commission d'examen :

Mme le Professeur	SAVIGNAC M.	Présidente
M. le Docteur	ROYER J.	Rapporteur
M. le Docteur	FLORENT J.-C.	Rapporteur
M. le Professeur	LALLEMAND J.-Y.	Examineur
M. le Docteur	ZHU J.	Examineur

« Si l'on vous donne du papier réglé, écrivez de l'autre côté. »
Juan Ramon Jimenez

*« S'il n'y avait pas la science, malheureux cloportes suintants d'ingratitude aveugle
et d'ignorance crasse, s'il n'y avait pas la science, combien d'entre nous
pourraient profiter de leur cancer pendant plus de cinq ans ? »*
Pierre Desproges

REMERCIEMENTS

Cette thèse, c'est le long travail d'une personne pendant trois ans, mais un travail auquel ont contribué beaucoup de gens qui m'ont accompagnés, et que je souhaite ici remercier.

À commencer par Monsieur le professeur Jean-Yves Lallemand, directeur du prestigieux Institut de Chimie des Substances Naturelles, et directeur de thèse administratif à l'école Polytechnique, qui m'a fait confiance en acceptant ma candidature au sein de l'ICSN, et en me plaçant dans un laboratoire de premier choix, celui de Jieping Zhu.

Jieping, tu m'as accueilli généreusement dans ton équipe, avec toute ma motivation et mes rêves d'un jeune thésard, et tu m'as appris énormément durant ces trois années. Malgré nos quelques différents, nos doutes, tu as toujours souhaité de me soutenir, me montrer la voie que tu croyais juste, me transmettre ton expérience, par des chemins que je n'attendais pas forcément, et c'est grâce à toi que j'en suis là aujourd'hui. Alors je t'en remercie sincèrement, tes leçons de « control experiments » m'accompagneront longtemps.

Ce laboratoire, c'est aussi bien sûr et surtout les membres de l'équipe, que j'ai côtoyé et qui m'ont supporté pendant ces trois ans. Florence, amie et confidente du meilleur comme du pire, il y en aurait trop à dire, ou pas ; Christo, co-paillasse, co-déconneur à pleines pissettes et co-pilote de bombes à eau à roulettes ; Reno, la bonne humeur et la mauvaise, DJ officiel de son propre labo, le bon café du matin pour faire des journées de 10h bien réveillé ; Mélanie, le monde est petit, déjà co-stagiaire chez Astra Zeneca, puis en DEA dans le même institut, avant de rejoindre le labo pour une thèse, à croire que les grands esprits se rencontrent ☺ ; Angela, la bonne humeur latine, un sourire large comme celui sur un choco BN ; en parlant de choco, une grosse pensée à Aude dans sa cabane au Canada, reviens vite nous voir ; Guylaine, experte es palladium et petits plats asiatiques ; Jean-Marie, notre animateur théâtral tous azimuts ; Guillaume, notre érudit diversophile préféré ; Damien, le bûcheron, moi je dirais aussi le déménageur, merci encore pour le coup de main ; et tous les autres thésards Tifelle et sa bonne humeur ; Xavier le déconneur ; Artur l'imperturbable ; Cédric, bonne chance chez Sanofi.

Une pensée aux anciens thésards que j'ai pu côtoyer, guides et amis, il y a bien sûr Cyrille, co-thésard d'adoption de notre équipe, merci d'être venu à ma soutenance ; Pit, son accent du sud, sa bonne humeur et ses conseils magiques ; Michaël, qui m'a patiemment enseigné les arcanes de la chimie ; Pierre 1, ses conseils, son débit de mots, vive CP ; Angélique, la patience et la gentillesse incarnées.

Aux petits nouveaux, Matthieu et Stéphanie, je vous souhaite beaucoup de réussite, de résultats (il en faut pour le chef !), et de bon temps dans ce labo.

Un grand merci à nos chers post-docs, Yanxing, the biggest master of organic chemistry and a very good friend ; Hayley, it was so nice but so short having your smile in the lab ; Daniela, désolé je ne parle pas encore allemand ; Jin Chun and Xiaochuan, and their very useful tips ; Jérôme et sa légendaire et contagieuse bonne humeur ; Gian Cesar, et son parlé avélémain ! Angeles, bienvenida en Francia.

Merci à Michèle, notre gentille permanente toujours disponible et toujours souriante ; Luc, de retour dans l'équipe avec un poste de C.R., un grand merci pour tes précieux conseils lors des répétitions de soutenance ; Géraldine, nouvelle permanente de la team 51, bienvenue dans l'équipe.

Et puis il y a aussi tous les amis qui vous accompagnent et vous soutiennent, avec qui l'on partage les galères et les soirées jeux, à l'institut ou ailleurs... Pierre et Guillaume, Stéphanie J., Stéphane ; une spéciale dédicace à l'équipe Dodd, et surtout Audrey, Delphine, et Fabien, partenaires de strip-tease Swatch et de batailles d'eaux ; et tous ceux que j'ai côtoyés avec grand plaisir ces trois années, nos voisins Ali, Cosima, Anne Z., Carine V., et puis Marie, Laëtitia, Véronique, Anne Laure (vive SLR !), Sylvain (merci pour l'appart.), Thibault, Michaël K. (merci pour le séminaire), Solenn, Stéphane M. (merci pour les droits intranet).

Comment ne pas remercier Pascal Retailleau et Angèle Chiaroni, pour toutes les structures aux rayons X qu'ils m'ont réalisées avec tant de patience, de gentillesse et de disponibilité, encore mille fois merci ; Jean-François Gaillard, chargé de notre RMN vitale, ainsi que sauveur invétéré de nos Macintoshs ; Christian Girard, Nathalie Hue et Julie Hemez pour tous les spectres de masses effectués minutieusement sur mes précieux produits, parfois dans l'urgence mais toujours avec le sourire ; Marie Elise Tran Huu Dau à la modélisation moléculaire et pour ses trajets à la gare de Gif ; Marie-Thérèse Adeline, Vessélina et Benjamin pour leurs analyses en HPLC qui m'ont bien aidés au début ; Mauricette ; Jocelyne Brunet, notre bibliothécaire, pour tous les La Recherche que j'ai empruntés, et pour les livres du Prix de Séminaire de 3^{ème} année ; Alain Olesker, sous-directeur toujours souriant et disponible ; Martial Thomas, l'homme à tout faire dont on ne pourrait se passer dans cette maison ; Didier Dufossé et son magasin self-service ; Philippe Dauban et ses conseils ; le service informatique ; les femmes de ménage.

Un grand merci tout particulier à Laurence Stephen, qui m'a mille fois conseillé, soutenu et encouragé dans les moments difficiles, merci.

Sans oublier ceux qui rythment la vie d'un thésard de Gif, le petit resto vietnamien de Gif, madame Pineau, la piscine municipale d'Orsay, le club de danse du CAES ; mais par contre pas la Sodexho.

Et puis les amours sont et font la vie. À Céline. À Carine.

PLAN DE THÈSE

REMERCIEMENTS..... 7

INTRODUCTION GÉNÉRALE 1

CHAPITRE I. : PRÉSENTATION DU SUJET DE RECHERCHE..... 3

I-A. La famille des bioxalomycines 3

I-A.1. Naphthyridinomycine, cyanocyclines et bioxalomycines 3

a. Isolation et détermination des structures 3

b. Biosynthèse 5

c. Activité biologique 6

d. Études synthétiques 10

I-B. Stratégies et rétrosynthèse envisagées vers les bioxalomycines 18

I-B.1. Étude rétrosynthétique 18

I-B.2. Les diamines vicinales chirales..... 19

a. Introduction simultanée des deux azotes sur la chaîne carbonée 21

b. Introduction d'un azote par déplacement nucléophile 22

c. Introduction d'un azote sur une amine β,γ -insaturée..... 23

d. Diamines vicinales à partir d'aldéhydes et de cétones α -aminés..... 25

e. Diamines vicinales à partir d'imines, oximes et hydrazones α -aminées..... 26

I-B.3. Stratégies de synthèse diastéréosélective d'amines benzyliques 27

a. Les aldéhydes α -aminés comme source de chiralité 27

b. Stratégies intermoléculaires 30

c. Stratégies intramoléculaires..... 31

CHAPITRE II. : STRATÉGIES INTERMOLÉCULAIRES DE SYNTHÈSE DIASTÉROSÉLECTIVE

D'AMINES BENZYLQUES : NOUVELLE RÉACTION DE MANNICH PHÉNOLIQUE

DIASSTÉRODIVERGENTE À TROIS COMPOSANTS 33

II-A. Additions nucléophiles sur les aldimines..... 33

II-A.1. Réactivité des liaisons C=N 33

a. Introduction 33

b. Stéréosélectivité	33
II-A.2. Activation d'imines par les acides de Lewis	38
II-B. Expériences sur l'aldéhyde de Garner.....	40
II-B.1. Travaux de Casiraghi sur les aldolisations phénoliques	40
II-B.2. Synthèse d'imines dérivées de l'aldéhyde de Garner	41
II-B.3. Expériences d'aminosalkylation de phénols	42
a. Conditions de Casiraghi	42
b. Utilisation d'un acide de Lewis.....	43
II-C. Expériences à trois composants sur les aldéhydes α-N,N-dibenzylaminés	48
II-C.1. Les aldéhydes α -N,N-dibenzylaminés	48
a. Travaux de Reetz	48
b. Bases de Betti et réaction d'aminosalkylation de phénols.....	49
II-C.2. Réaction de Mannich phénolique à trois composants	50
a. Étude à température ambiante	50
b. Diastéréodivergence avec la température.....	53
c. Étude mécanistique.....	55
d. Généralité de la réaction.....	58
e. Détermination de la configuration relative et absolue des adduits.....	62
f. Application à la synthèse de la bioxalomycine.....	67
g. Utilisation des adduits comme ligands chiraux tridentés	70
II-D. Autres stratégies intermoléculaires.....	72
II-D.1. Essais de S_N d'un alcool benzylique par un nucléophile azoté	72
II-D.2. Essais d'amination réductrice sur une cétone benzylique	75
II-E. Conclusion	76

CHAPITRE III. : STRATÉGIES INTRAMOLÉCULAIRES DE SYNTHÈSE DIASTÉRÉOSÉLECTIVE D'AMINES BENZyliQUES : NOUVELLE RÉACTION DE S_N INTRAMOLÉCULAIRE DIASTÉRÉOSÉLECTIVE DE BIS-TRICHLOROACÉTIMITATES

III-A. Fonctionnalisation intramoléculaire en position benzylique par un azote.....	77
III-A.1. Travaux de Du Bois	77
III-A.2. Travaux de Nicolaou sur le réactif de Burgess	79

III-A.3. Les trichloroacétimidates en synthèse.....	81
a. Synthèse des trichloroacétimidates.....	81
b. Réarrangement d'Overman	82
c. Les trichloroacétimidates en tant que nucléophiles.....	83
d. Glycosylation de Schmidt : synthèse d'oligosaccharides	87
e. Travaux de Danishefsky et de Laschat.....	88
III-B. Cyclisation des trichloroacétimidates sur la position benzylique de dérivés syn-2-(2-amino-1,3-dihydroxypropyl)phénols.....	90
III-B.1. Expériences sur des dérivés mono-trichloroacétimidates	91
a. Cyclisation sur un alcool benzylique libre : synthèse de 2-amino-2- trichlorométhyl-1,3-dioxanes	91
b. Cyclisation sur un alcool benzylique protégé.....	100
III-B.2. Expériences sur des dérivés bis-trichloroacétimidates.....	104
a. Synthèse des dérivés bis-trichloroacétimidates	104
b. Méthodologie de synthèse de trans-5-amino-5,6-dihydro-1,3-oxazines	105
c. Étude mécanistique : inversion de l'alcool benzylique	108
d. Ouverture des dihydrooxazines.....	115
e. Application à la synthèse de la bioxalomycine	118
III-C. Autres stratégies intramoléculaires.....	125
III-C.1. Stratégie par appui sur le phénol avec la glycine	125
III-C.2. Stratégie par appui sur le phénol avec les trichloroacétimidates.....	127
III-D. Conclusion	128

**CHAPITRE IV. : RÉACTION COMPÉTITIVE DE HECK SUR UNE SÉQUENCE N-ARYLATION
ACTIVATION-CH INTRAMOLÉCULAIRE POUR LA SYNTHÈSE DE 3-(N-
MÉTHYLPHÉNYL)ACRYLATE BENZODIAZÉPINONES.....**

IV-A. Synthèse de dérivés dihydroazaphénanthrène benzodiazépines par N- arylation activation C-H tandem.....	129
IV-A.1. Travaux du laboratoire, caractérisation structurale par diffraction X d'un intermédiaire réactionnel dipalladié	129

IV-A.2. Stratégie d'interruption de la séquence <i>N</i> -arylation activation-CH intramoléculaire par une réaction pallado-catalysée	136
IV-B. Réaction compétitive de Heck sur l'activation de liaison C-H.....	139
IV-B.1. Synthèse de précurseurs <i>N</i> -((2-iodobenzylcarbamoyl)méthyl)-2-iodobenzamides	139
IV-B.2. Réaction compétitive de Heck : synthèse de 3-(<i>N</i> -méthylphényl)acrylate benzodiazépinones et d'isoindolines.....	140
IV-C. Conclusion.....	147
<u>CONCLUSION GÉNÉRALE.....</u>	<u>149</u>
<u>BIBLIOGRAPHIE</u>	<u>151</u>
<u>PARTIE EXPÉRIMENTALE</u>	<u>161</u>
Partie Expérimentale : Chapitre II	165
Partie Expérimentale : Chapitre III	209
Partie Expérimentale : Chapitre IV	277

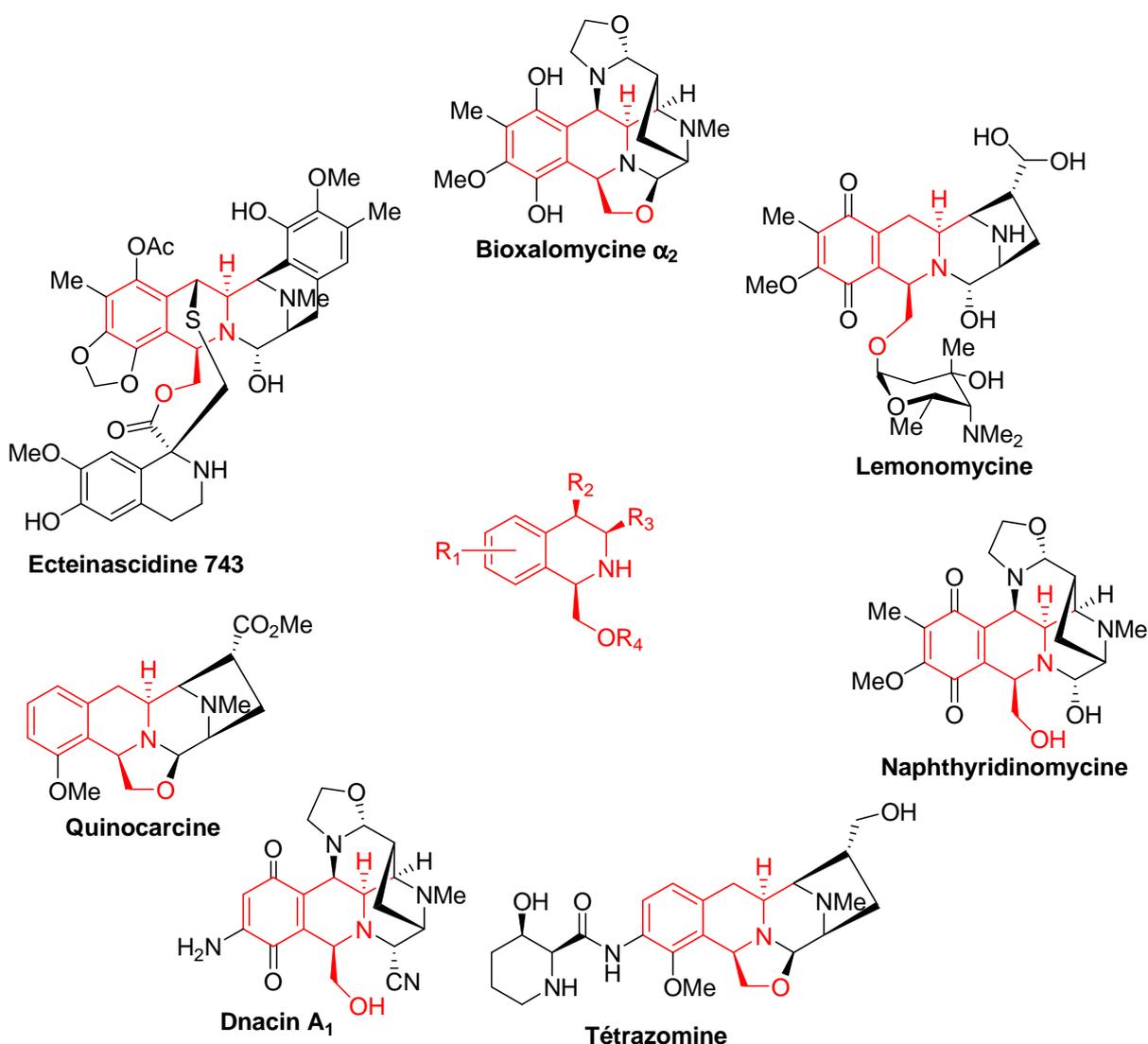
PUBLICATIONS

Synthesis of Chiral Vicinal Diamines by Highly Diastereoselective Three-Component Phenolic Mannich Reaction: Temperature-Dependent Stereodivergency

Rondot C.; Zhu, J. *Org. Lett.* **2005**, 7(8), 1641-1644.

INTRODUCTION GÉNÉRALE

La lutte contre le cancer occupe une place croissante dans la recherche pharmaceutique mondiale. Parmi les nombreux champs d'investigations figurent l'extraction de molécules produites naturellement afin de les tester sur des cellules cancéreuses. Les tétrahydroisoquinoléines polysubstituées, représentées dans le schéma suivant, constituent une famille sujette à de nombreuses études depuis l'isolement de la naphthyridinomycine en 1974.¹ Jusqu'à présent, au moins 55 produits naturels de cette famille, dotés d'activité antibiotiques et antitumorales variables, ont été isolés.²



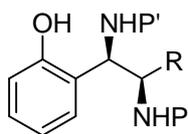
¹ (a) Kluepfel, D.; Baker, H. A.; Piattoni, G.; Sehgal, S. N.; Sidorowicz, A.; Singh K.; Vezina, C. *J. Antibiot.* **1975**, *28*, 497. (b) Sygusch, J.; Brisse, F.; Hanessian, S. *Tetrahedron Lett.* **1974**, *15*, 4021. (c) erratum: Sygusch, J.; Brisse, F.; Hanessian, S. *Tetrahedron Lett.* **1975**, *16*, 170. (d) Hanessian, S.; Kluepfel, D. *Acta Crystallogr.* **1976**, *B32*, 1139.

² Scott, J. D.; Williams, R. M. *Chem. Rev.* **2002**, *102*, 1669.

Notre laboratoire travaille notamment à la mise au point de synthèses totales de molécules de cette famille, dont font partie les Bioxalomycines.

Ces molécules présentent un attrait particulier d'un point de vue synthétique, car leur cycle tétrahydroisoquinoléine est substitué par une diamine vicinale chirale en position benzylique. Ce type de motif, présent dans de nombreuses molécules naturelles biologiquement actives, est un outil intéressant pour la chimie médicinale, mais aussi pour la chimie de synthèse et le développement de nouveaux catalyseurs chiraux.

L'objectif principal de ce travail de thèse a été d'étudier et de mettre au point de nouvelles méthodologies de synthèse pour accéder au motif chiral *o*-1,2-diamino-alkylphénol, dans l'idée de les appliquer à la synthèse totale des Bioxalomycines.



Les résultats concernant ces travaux sont divisés en trois chapitres.

- Le chapitre I présente le contexte du sujet de recherche, ainsi que les stratégies de travail envisagées.

- Le chapitre II est consacré à l'étude de stratégies de synthèses intermoléculaires, et notamment au développement d'une nouvelle réaction de Mannich phénolique diastéréodivergente à trois composants.

- Le chapitre III rapporte les études autour de stratégies de synthèses intramoléculaires, et notamment le développement d'une nouvelle réaction de cyclisation de bis-trichloroacétimidates diastéréosélective pour la synthèse de dihydrooxazines.

Par ailleurs, dans le cadre d'autres travaux du laboratoire sur une réaction domino de *N*-arylation / activation de liaison C-H catalysée au palladium pour la synthèse de phénanthrène benzodiazépinones, nous avons étudié la structure d'un intermédiaire macropalladacycle isolé, et mis au point des conditions expérimentales divergentes pour accéder, par un processus domino compétitif de *N*-arylation / couplage de Heck, à des 3-(*N*-méthylphényl)acrylate benzodiazépinones. Ces résultats font l'objet du chapitre IV.

CHAPITRE I

PRÉSENTATION DU SUJET DE RECHERCHE

CHAPITRE I : PRÉSENTATION DU SUJET DE RECHERCHE**I-A. La famille des bioxalomycines****I-A.1. Naphthyridinomycine, cyanocyclines et bioxalomycines*****a. Isolation et détermination des structures***

En 1974, un nouvel antibiotique antitumoral, la naphthyridinomycine (**1**) a été isolé par l'équipe de Kluepfel à partir d'une souche de *Streptomyces lusitanus* AYB-1026, sous forme d'un solide cristallin rouge rubis instable.¹ Sa structure, déterminée par diffraction de rayons X est hexacyclique, basée sur un noyau tétrahydroisoquinoléine et comprenant 8 centres asymétriques et des motifs pipéridine, oxazolidine et pyrrolidine.

Lors de l'extraction d'une nouvelle molécule, il est courant d'effectuer différents types de traitements chimiques aux cuves de fermentation, afin d'obtenir d'éventuels analogues possédant une meilleure activité biologique. Ainsi, l'addition de cyanure de sodium au milieu de culture a fourni un composé plus stable, appelé plus tard cyanocycline A (**2**) lors de son extraction d'une culture de *Streptomyces flavogriseus*.^{1a,b} Sa structure fut aussi déterminée par diffraction de rayons X.^{1c}

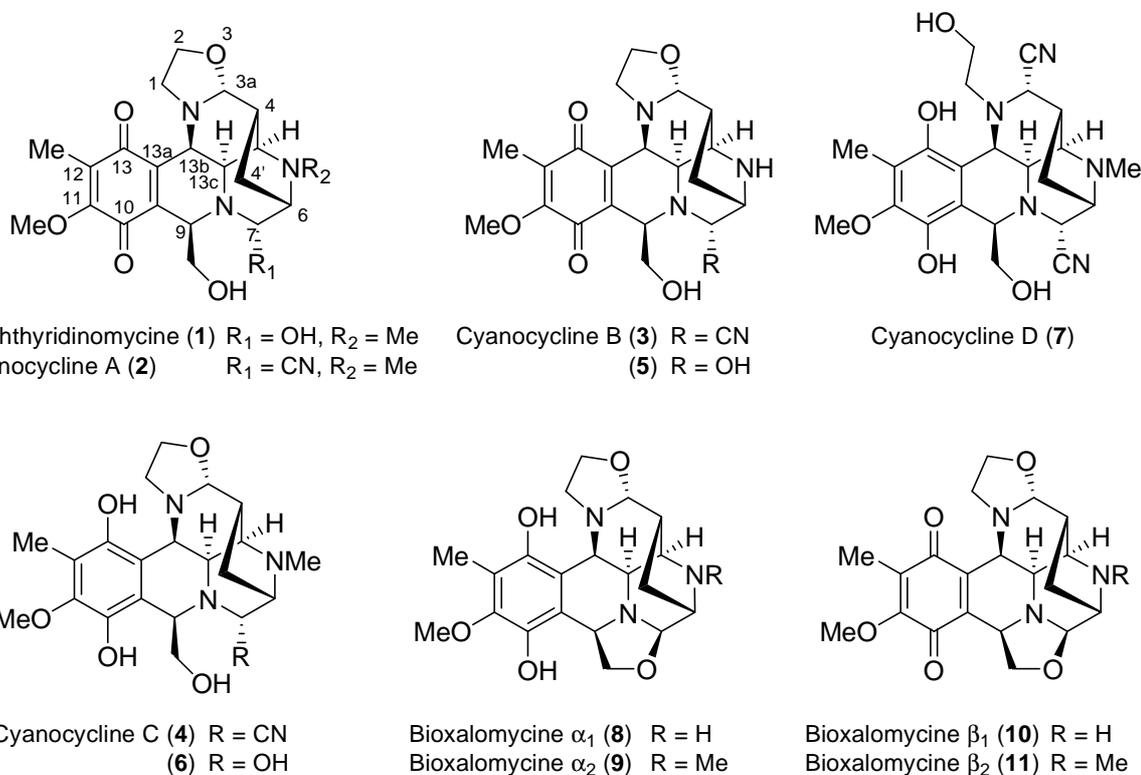


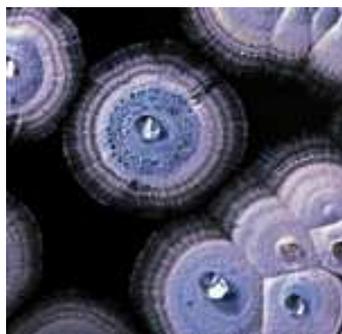
Figure 1. Structure des naphthyridinomycine, cyanocyclines et bioxalomycines.

La stéréochimie absolue de la naphthyridinomycine fut tout d'abord désignée opposée à celle de **1**, cependant des études synthétiques et biosynthétiques remirent cet assignement en question. La synthèse asymétrique de la (+)-cyanocycline A par Fukuyama confirma l'erreur.³

En 1993, l'équipe de Gould isole trois antibiotiques mineurs d'une culture de *Streptomyces lusitanus*.⁴ Ces produits instables furent traités avec du cyanure de sodium, et fournirent les cyanocyclines B (**3**) et C (**4**) qui diffèrent par la *N*-méthylation ou non du motif pipéridine. Dès lors il fut supposé que les structures naturelles à l'origine de ces produits étaient celles des composés **5** et **6**. La cyanocycline D (**7**) fut aussi isolée comme un artefact.

C'est en 1994 que la série des bioxalomycines α_1 , α_2 , β_1 et β_2 (**8-11**) fut isolée aux laboratoires Lederle, à partir d'une souche de *Streptomyces viridostaticus* « litoralis »⁵ LL-31F508, selon un procédé plus doux que celui utilisé pour la naphthyridinomycine.⁶ Les échantillons de culture présentaient une activité contre les *Staphylococcus aureus* résistants à la méthicilline et contre les *Enterococcus faecium* résistants à la vancomycine. La bioxalomycine α_2 est la plus abondante, la plus active et la plus stable de ces formes.

Les bioxalomycines possèdent un cycle oxazolidine supplémentaire par rapport à la naphthyridinomycine, posant alors la question de la vraie structure du produit naturel originel. Pour résoudre ce problème, une souche de *Streptomyces lusitanus* (NRRL8034) productrice de naphthyridinomycine fut cultivée selon les nouvelles méthodes du laboratoire Lederle, et cette fois ce fut la bioxalomycine β_2 qui fut isolée.^{6b} Les essais pour reproduire l'isolation de la naphthyridinomycine menèrent uniquement à la bioxalomycine β_2 , indiquant que la



naphthyridinomycine résulte artificiellement d'une ouverture hydrolytique de l'oxazolidine contrainte correspondante due au procédé original.

Image 1. *Streptomyces coelicolor*

³ Fukuyama, T. *Adv. Heterocycl. Nat. Prod. Synth.* **1992**, 2, 189.

⁴ Gould, S. J.; He, W.; Cone, M. C. *J. Nat. Prod.* **1993**, 56, 1239.

⁵ « litoralis » désigne le littoral Key West dans le Golfe du Mexique, d'où provient *Streptomyces viridostaticus*.

⁶ (a) Bernan, V. S.; Montenegro, D. A.; Korshalla, J. D.; Maiese, W. M.; Steinberg, D. A.; Greenstein, M. *J. Antibiot.* **1994**, 47, 1417. (b) Zaccardi, J.; Alluri, M.; Ashcroft, J.; Bernan, V.; Korshalla, J. D.; Morton, G. O.; Siegel, M.; Tsao, R.; Williams, D. R.; Maiese, W.; Ellestad, G. A. *J. Org. Chem.* **1994**, 59, 4045.

b. Biosynthèse

En 1982, l'équipe de Zmijewski montra que les L-tyrosine **12**, L-méthionine **13**, glycine **14** et D,L-ornithine **15** marquées au ^{14}C étaient incorporées dans la structure de la cyanocycline A (voir Schéma 1).⁷ Elle montra ensuite en 1985 que la glycine, après avoir été convertie en sérine, s'incorporait en C-1 et C-2.⁸

Gould et Palaniswamy ont cherché à savoir si la L-DOPA, dont on peut reconnaître le noyau dans le squelette des bioxalomycines, s'y incorporait lors de la biosynthèse, comme il a été démontré pour les ecteinascidines. Ils montrèrent que ce n'est pas le cas, et que l'origine du noyau aromatique de la cyanocycline A provient de la tyrosine. Ceci suggère que la méthylation aromatique a lieu avant l'hydroxylation en catéchol, et en effet l'incorporation directe de la tyrosine méthyliée et de la L-DOPA méthyliée a été observée.⁹

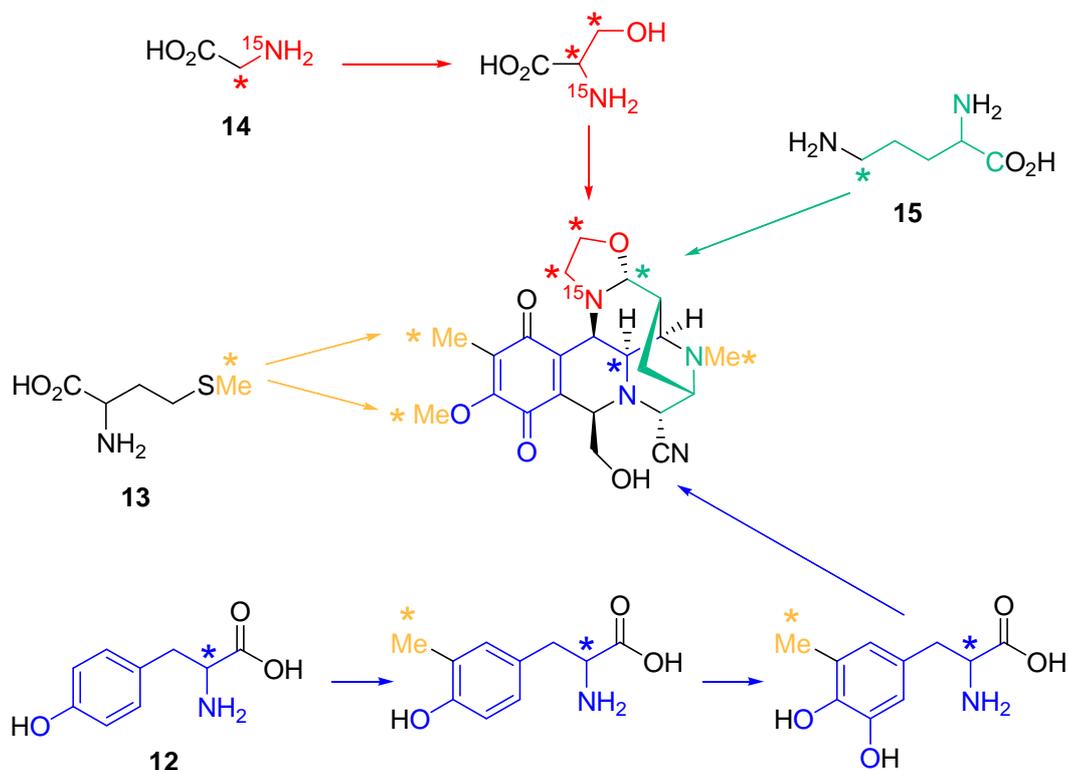


Schéma 1. Étude de la biosynthèse de la cyanocycline A.

⁷ Zmijewski, M. J., Jr.; Mikolajczak, M.; Viswanatha, V.; Hruby, V. J. *J. Am. Chem. Soc.* **1982**, *104*, 4969.

⁸ (a) Zmijewski, M. J., Jr.; Palaniswamy, V. A.; Gould, S. J. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1985**, 1261. (b) Zmijewski, M. J., Jr. *J. Antibiot.* **1985**, *38*, 819.

⁹ Palaniswamy, V. A.; Gould, S. J. *J. Am. Chem. Soc.* **1986**, *108*, 5651.

c. Activité biologique

De plus en plus de résistances aux antibiotiques apparaissent chez de nombreux agents pathogènes, posant de sérieux problèmes cliniques.¹⁰ Bien que la découverte de nouveaux antibiotiques soit devenue de plus en plus difficile, la recherche de métabolites uniques issus de microorganismes reste un challenge attractif.^{11,12}

Les molécules de la famille de la naphthyridinomycine présentent une activité antibiotique à la fois contre les bactéries Gram-(+) et Gram(-). C'est notamment le cas de la bioxalomycine α_2 qui présente une importante activité bactéricide et d'inhibition de la synthèse de l'ADN bactérien.^{6a,13,14} Les données publiées par le laboratoire Lederle sont résumées dans les tableaux 1 et 2. Le décès est évité chez les souris infectées par *Staphylococcus aureus* et traitées par la bioxalomycine α_2 . La concentration minimum d'inhibition pour la bioxalomycine α_2 administrée oralement est 10 fois supérieure à celle donnée par intraveineuse ou par voie sous-cutanée, indiquant cependant un problème de stabilité ou de biodisponibilité par voie orale.

Organismes testés [n° souche]	MIC ($\mu\text{g/mL}$)				
	Bioxalomycine α_2	Pipéracilline	Gentamicine	Vancomycine	Erythromycine
MSSA ^a [4]	<0.002-0.015	1-4	0.5-128	1	0.25- >128
MRSA ^b [33]	0.004-0.015	>128	0.5- >8	1-2	4- >128
SCN ^c [6]	<0.002-0.004	1- >128	<0.06-128	1-2	<0.06- >128
<i>Staphylococcus hemolyticus</i> [1]	<0.002	>128	8	1	>128
<i>Streptococcus pyogenes</i> [1]	<0.002	<0.06	NT	0.25	<0.06
<i>Streptococcus agalactiae</i> [1]	<0.002	<0.06	NT	0.50	<0.06
<i>Streptococcus pneumoniae</i> [1]	0.015	<0.06	NT	0.25	<0.06
<i>Enterococcus faecalis</i> VS [4]	<0.002-0.25	1- >128	4-8	0.50-1	2- >128
<i>Enterococcus faecalis</i> VR [1]	0.03	8	>128	>128	>128
<i>Enterococcus faecium</i> VS [2]	<0.002-0.12	0.12-2	0.12-8	1	0.06- >128
<i>Enterococcus faecium</i> VR [2]	0.03-0.06	128- >128	8-16	>128	>128
<i>Bacillus cereus</i> [1]	0.12	2	0.25	1	<0.06

^a : MSSA = methicillin-sensitive *Staphylococcus aureus*. ^b : MRSA = methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*. ^c SCN = coagulase-negative *Staphylococci*. VS = vancomycin-susceptible. VR = vancomycin-resistant. NT = non testé.

Tableau 1. Activité antimicrobienne de la bioxalomycine α_2 contre les bactéries Gram-(+).

¹⁰ Silver, L. L.; Bostian, K. A. *Antimicrob. Agents Chemother.* **1993**, *37*, 337.

¹¹ Bull, A. T.; Goodfellow, M.; Slater, J. W. *Annu. Rev. Microbiol.* **1992**, *46*, 219.

¹² Omura, S. J. *Ind. Microbiol.* **1992**, *10*, 135.

¹³ Singh, M. P.; Peterson, P. J.; Jacobus, N. V.; Maiese, W. M.; Greenstein, M.; Steinberg, D. A. *Antimicrob. Agents Chemother.* **1994**, *38*, 1808.

¹⁴ Pour une revue sur les mécanismes d'alkylation de l'ADN par les agents antitumoraux voir : Wolkenberg, S. E.; Boger, D. L. *Chem. Rev.* **2002**, *102*, 2477.

Organismes testés [n° souche]	MIC (µg/mL)				
	Bioxalomycine α_2	Pipéracilline	Gentamicine	Vancomycine	Erythromycine
<i>Escherichia coli</i> [2]	0.5-1	<0.06-32	0.25-0.50	0.50- >128	0.25- >128
<i>Klebsiella pneumoniae</i> [2]	0.25-0.50	64- >128	0.25-1	>128	8- >128
<i>Enterobacter cloacae</i> [1]	1	128	0.50	>128	>128
<i>Enterobacter aerogenes</i> [1]	8	1	0.50	>128	>128
<i>Serratia marcescens</i> [2]	0.50-1	16-32	0.50-8	>128	>128
<i>Citrobacter diversus</i> [1]	1	16	0.50	>128	>128
<i>Morganella morganii</i> [2]	0.50-1	0.12-0.50	0.50	>128	>128
<i>Providencia stuartii</i> [2]	2	2-4	2-8	>128	>128
<i>Salmonella</i> sp. souche 2806 [1]	0.5	2	1	>128	64
<i>Pseudomonas aeruginosa</i> [3]	0.50-2	4-16	2-16	>128	128- >128
<i>Xanthomonas maltophilia</i> [2]	2	32- >128	128- >128	>128	64- >128

Tableau 2. Activité antimicrobienne de la bioxalomycine α_2 contre les bactéries Gram(-).

L'activité moins importante contre les bactéries Gram(-) peut s'expliquer par la présence de leur membrane extérieure, car la bioxalomycine α_2 exhibe une activité 4 à 5 fois meilleure contre la souche *E. coli imp*. La mutation *imp* accroît en effet la perméabilité de la membrane cellulaire et rend les bactéries plus sensibles aux antibiotiques, et particulièrement aux composés de poids moléculaire élevé.

Des études suggèrent que la synthèse de l'ADN est la cible première de la bioxalomycine α_2 . Elle inhibe sa synthèse sur une large gamme de concentration. Les IC₅₀ pour l'inhibition des synthèses de l'ARN et des protéines sont estimées être 7 et 28 fois plus élevés que l'IC₅₀ concernant l'ADN.

La naphthyridinomycine inhibe aussi la synthèse de l'ADN chez *E. coli*,^{1a,15} et ses interactions avec l'ADN bactérien et animal ont été établies.¹⁶ L'incorporation de la ¹⁴C-thymidine durant la synthèse de l'ADN est inhibée chez *E. coli* à faible concentration. À plus haute concentration, la synthèse de l'ARN et des protéines est aussi inhibée mais de manière moins importante. L'inhibition de la synthèse de l'ADN se révèle réversible à faible concentration en naphthyridinomycine, mais irréversible à haute concentration. Lors des études menées par l'équipe de Zmijewski sur la ³H-naphthyridinomycine, la formation de liaisons covalentes avec l'ADN a été observée.¹⁷ Ces liaisons se forment préférentiellement dans les régions riches en enchaînements de bases GC, et la substitution des guanines par

¹⁵ Singh, K.; Sun, S.; Kluepfel, D. *Dev. Ind. Microbiol.* **1976**, *17*, 209.

¹⁶ Zmijewski, M. J., Jr.; Miller-Hatch, K.; Mikolajczak, M. *Chem. Biol. Interact.* **1985**, *52*, 361.

¹⁷ Zmijewski, M. J., Jr.; Miller-Hatch, K.; Goebel, M. *Antimicrob. Agents Chemother.* **1982**, *21*, 787.

l'inosine induit une absence d'alkylation suggérant que la naphthyridinomycine se lie à l'amine exocyclique de la guanine. Deux mécanismes d'alkylation ont été avancés, décrits dans le schéma 2,¹⁶ pour expliquer l'existence de deux vitesses d'alkylation observées selon les conditions de pH et d'oxydation.

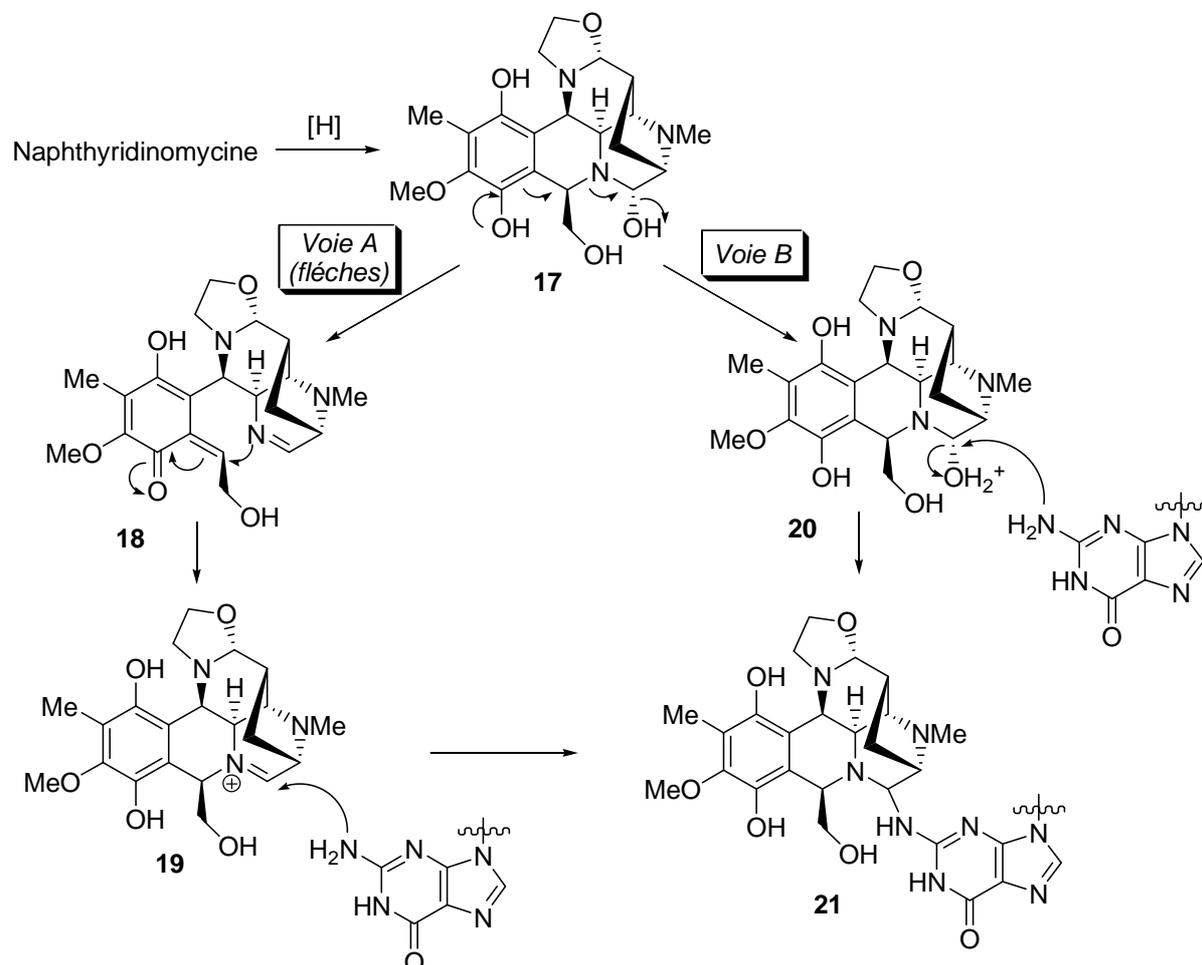


Schéma 2. Mécanisme d'alkylation de l'ADN par la naphthyridinomycine.

La voie A est basée sur le mécanisme décrit pour l'alkylation de l'ADN par les saframycines **16** (Figure 2).¹⁸ Ainsi, la réduction du noyau quinone (**17**) permet l'élimination du groupe hydroxyle par scission de la liaison benzylique C-N avec formation de la dihydroquinone **18**. La paire d'électrons libre de l'imine se referme alors sur l'intermédiaire *o*-quinone méthylène pour former l'espèce iminium **19**, qui subit l'alkylation par l'azote N-7 de la guanine et donne le composé **20**. Le second mécanisme (voie B) implique la protonation du groupe hydroxyle pour donner **21**, suivie d'une substitution nucléophile S_N2 par l'ADN pour donner **21**.

¹⁸ Lown, J. W.; Joshua, A. V.; Lee, J. S. *Biochemistry* **1982**, *21*, 419.

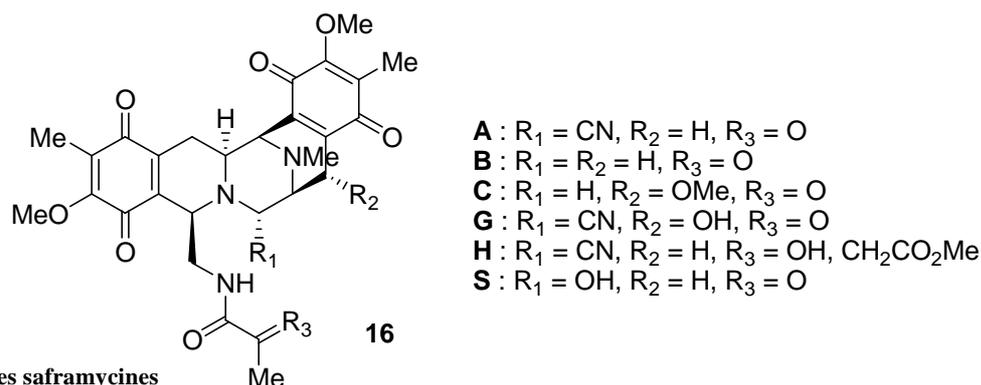


Figure 2. Les saframycines

Cependant, un troisième mécanisme a été proposé par l'équipe de Remers.¹⁹ En se basant sur des études de modélisation moléculaire, ils proposent la possibilité d'une alkylation de l'ADN en C-3a par ouverture de l'oxazolidine (Schéma 3).²⁰ Après réduction de l'hydroquinone **22**, l'ouverture de l'oxazolidine formerait l'intermédiaire *o*-quinone méthylène **23**. L'attaque de la paire d'électrons libre de l'imine sur cet intermédiaire fournirait l'espèce iminium **24** qui pourrait subir l'alkylation par l'ADN en C-3a.

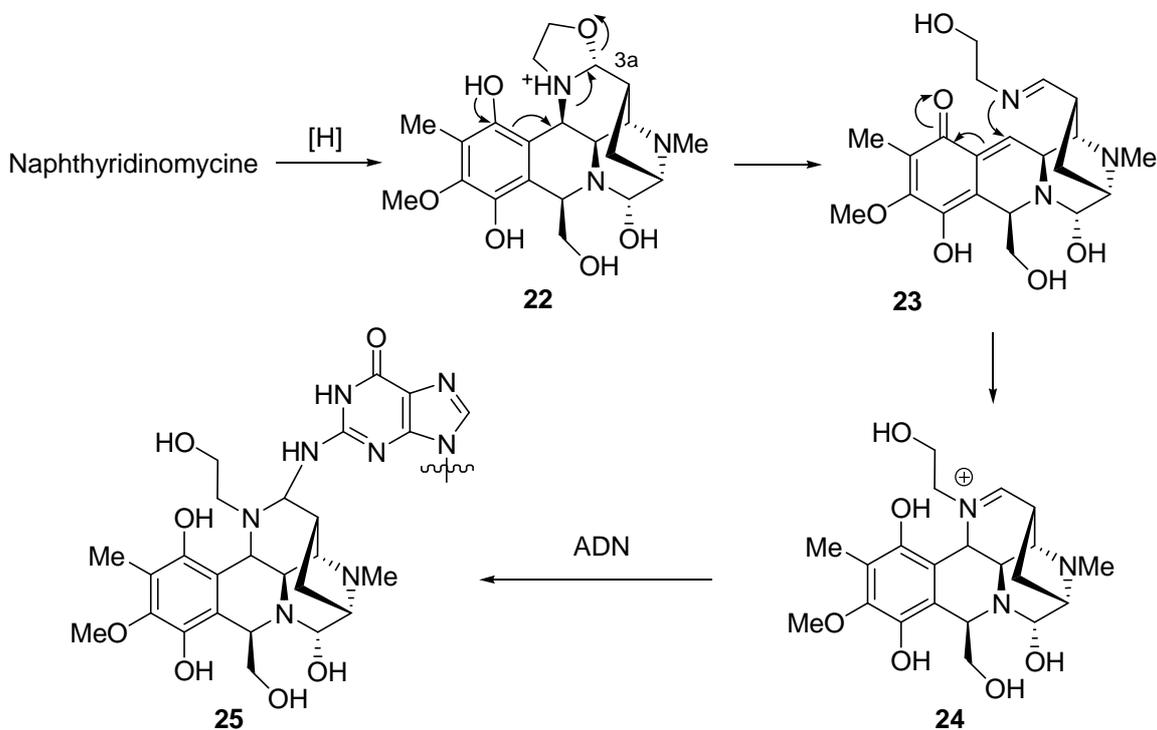


Schéma 3. Mécanisme d'alkylation alternatif proposé par Remers.

¹⁹ Hill, G. C.; Wunz, T. P.; MacKenzie, N. E.; Gooley, P. R.; Remers, W. A. *J. Med. Chem.* **1991**, *34*, 2079.

²⁰ La numérotation des atomes et des cycles est celle des découvreurs.

Selon eux le couplage croisé de deux brins d'ADN par alkylation sur les deux oxazolidines ne devrait pas être possible avec la naphthyridinomycine, mais un couplage croisé ADN-protéine est envisageable.

Il a été montré plus tard par Williams et Herberich que la bioxalomycine α_2 induit, elle, un couplage croisé des brins d'ADN, avec une sélectivité pour les motifs $5' \text{CpG}^{3'}$.²¹ D'après les études menées, les auteurs suggèrent que l'alkylation a lieu en positions C-13b et C-7 par l'azote N-2 de la guanine. En effet une élimination en position benzylique C-13b est susceptible de fournir un intermédiaire *o*-quinone méthylène très réactif pouvant être directement alkylé.

Cette position C-13b présente donc un intérêt particulier en terme synthétiques et d'études de relation structure-activité, en fonction de la labilité du groupe substituant. Nous avons souhaité étudier plus particulièrement la chimie autour de ce centre C-13b, et notamment les possibilités d'introduction stéréosélective d'une amine fonctionnalisée telle que celles présentes dans le squelette des bioxalomycines. Ces recherches sont détaillées aux chapitres II et III.

D'autres sites d'alkylation potentiels ont aussi été avancés, comme en C-9 qui est aussi une position benzylique susceptible d'induire la formation d'un intermédiaire *o*-quinone méthylène. L'identification exacte de la structure moléculaire du couplage croisé de l'ADN par la α_2 n'est pas encore établie.

Plusieurs autres composés de la même famille, comme la cyanocycline A, la saframycine A et la quinocarcine, se lient aussi à l'ADN et ont potentiellement une activité cytotoxique.^{22,23,24}

d. Études synthétiques

Parce que les rendements d'extraction de ces produits du milieu naturel sont trop faibles, et que leur structure représente des challenges pour les chimistes de synthèse, de nombreuses équipes ont entrepris la synthèse totale de molécules de cette famille.

²¹ Williams, R. M.; Herberich, B. *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, *120*, 10272.

²² Hayashi, T.; Okutomi, T.; Suzuki, S.; Akazaki, H. *J. Antibiot.* **1983**, *36*, 1228.

²³ Tomita, F.; Takahashi, K.; Shimizu, K. *J. Antibiot.* **1983**, *36*, 463.

²⁴ Williams, R. M., Glinka, T.; Gallegos, R.; Ehrlich, P. P.; Flanagan, M. E.; Coffman, H.; Park, G. *Tetrahedron* **1991**, *47*, 2629.

Deux travaux conséquents vers la synthèse totale de la naphthyridinomycine ont été rapportés par Evans²⁵ et Fukuyama.²⁶ Cependant, l'instabilité de la naphthyridinomycine s'est vite révélée fatale à ces essais, et les deux équipes se sont tournées vers la synthèse de la cyanocycline A.

• Synthèse d'Evans de la (\pm)-cyanocycline A²⁷

Evans a publié la première synthèse totale de la (\pm)-cyanocycline A en 1986. Peu de temps après Fukuyama rapporte la synthèse asymétrique de la (+)-cyanocycline A, élucidant ainsi la configuration absolue du produit naturel³.

L'approche d'Evans passe par la synthèse du tricycle **27** (voir Schéma 4) qui constitue la partie droite de la molécule. Evans utilise une stratégie de cyclisation par l'ouverture d'un époxyde par une amide primaire (**26**) en milieu basique et formation de la double liaison nécessaire à une fonctionnalisation ultérieure. Le noyau phénolique est mis en place par la formation d'une chloroamide de **27** suivie d'un couplage en présence de SnCl₄, pour obtenir la partie basse **28** de la tétrahydroisoquinoléine.

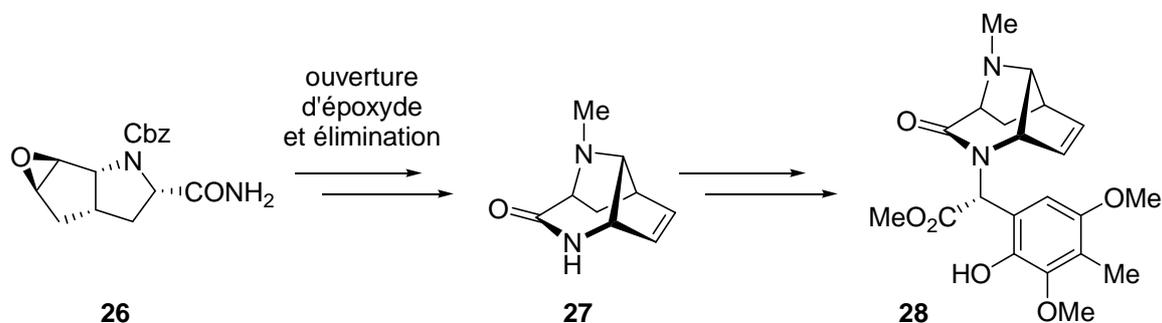


Schéma 4. Stratégie de synthèse de la partie droite de la cyanocycline A par Evans.

Dans la suite de sa stratégie, le diol **29** provient de l'oxydation de l'alcène **28** par le tétraoxyde d'osmium, puis le bis-carbinolamine **30** est obtenu astucieusement par clivage oxydatif avec Et₄NIO₄ en présence d'éthanolamine *O*-TBS (Schéma 5). Le cœur hexacyclique est ensuite construit par deux cyclisations consécutives d'ions iminiums en milieu acide,

²⁵ (a) Evans, D. A.; Biller, S. A. *Tetrahedron Lett.* **1985**, 26, 1907. (b) Evans, D. A.; Biller, S. A. *Tetrahedron Lett.* **1985**, 26, 1911.

²⁶ Fukuyama, T.; Laird, A. A. *Tetrahedron Lett.* **1986**, 27, 6173.

²⁷ Evans, D. A.; Illig, C. R., Saddler, J. C. *J. Am. Chem. Soc.* **1986**, 108, 2478.

formant ainsi les cycles B, D et E en une étape.²⁷ Différentes transformations conduisent ensuite à la (\pm)-cyanocycline A **2** avec un rendement global de 1.6% pour 31 étapes.

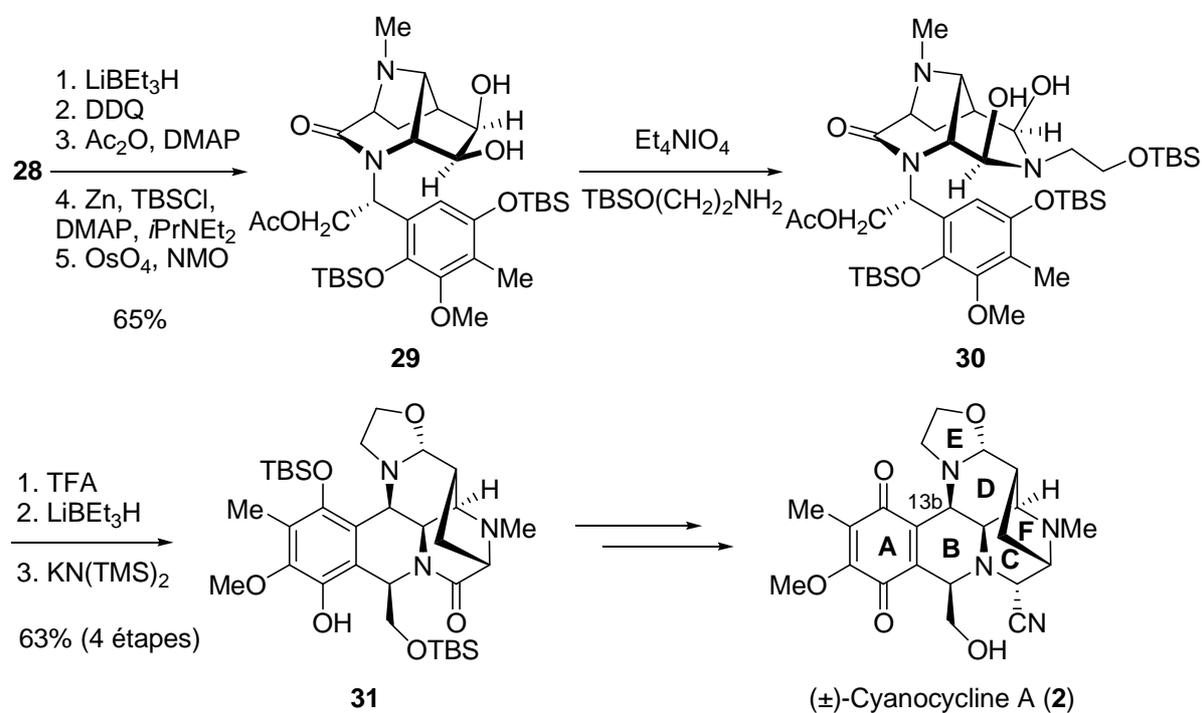


Schéma 5. Assemblage des cycles B, D et E de la cyanocycline A.

Le produit **26** provient quant à lui de l'ouverture du β -lactame **33**, assemblé à partir du cyclopentadiène **34** (Schéma 6).

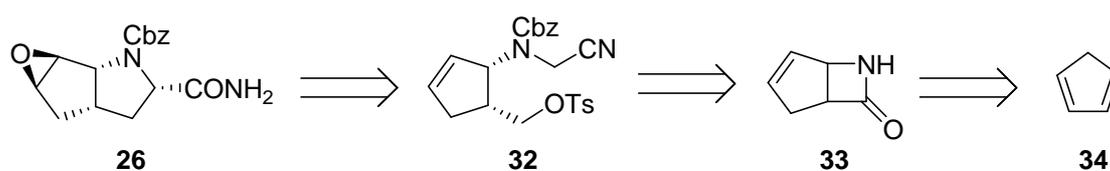


Schéma 6. Schéma rétrosynthétique de l'époxyde **26**.

Il est intéressant de noter qu'Evans assemble le centre en C-13b pratiquement en dernier et de manière complètement stéréocontrôlée par la rigidité de la structure déjà en place. Cette cyclisation s'apparente à une réaction de Mannich phénolique telle que nous avons souhaité l'étudier pour l'introduction de ce stéréocentre, mais à un stade plus précoce de la synthèse (voir I-B.3.).

• Synthèse de Fukuyama de la (\pm)-cyanocycline A

Peu de temps après Evans, Fukuyama publie une deuxième synthèse totale de la (\pm)-cyanocycline A.²⁸ Sa stratégie consiste à former les cycles B et C en dernier par une séquence Pictet-Spengler suivie d'une cyclisation en carbinolamine.

Le dihydropyrrole **36** est synthétisé en trois étapes à partir de la déhydroalanine **35**. Après aldolisation avec le noyau aromatique formylé et quelques arrangements fonctionnels, **37** est mis en place avec un jeu de groupes protecteurs choisis pour leur stabilité dans diverses conditions (Schéma 7).

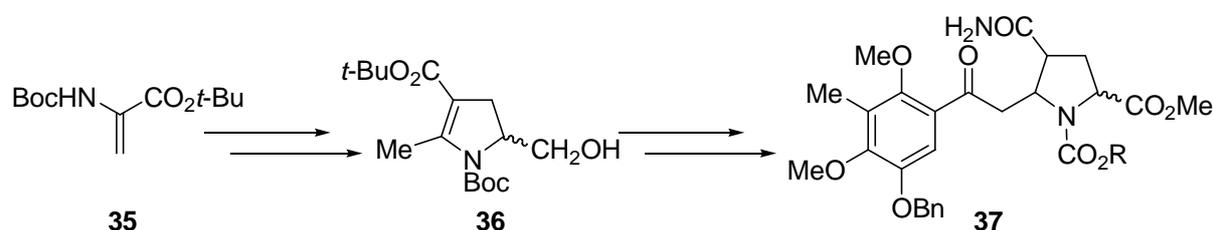


Schéma 7. Stratégie de Fukuyama pour la synthèse de la cyanocycline A.

Le traitement de **37** avec CSA fournit le cycle lactame, puis une réaction en présence de chlorure de nitrosyle suivi par une réduction *in situ* de l' α -chloro oxime fournit l'oxime **38**. Celle-ci est réduite sélectivement puis par une cyclisation de Pictet-Spengler, le tétracycle **39** est obtenu. Fukuyama utilise ensuite une séquence en deux étapes pour convertir l'ester méthylique en aldéhyde qui cyclise sur l'amine pour former le carbinolamine correspondant. Sa conversion en amino nitrile puis un changement de groupes protecteurs permet d'aboutir au composé **40**. La synthèse de la (\pm)-cyanocycline A est achevée avec sept étapes supplémentaires. Le rendement global est de 0.78% pour 29 étapes à partir de **35** (Schéma 8).

En 1992, le laboratoire de Fukuyama a accompli la version asymétrique de synthèse totale de la (+)-cyanocycline A par une route similaire.³ Puisque le centre stéréogène en C-6 est utilisé pour établir tous les autres centres lors de la synthèse en version racémique, la synthèse du dihydropyrrole optiquement pur **36** a été nécessaire. Elle fut réalisée à partir de l'acide L-glutamique en 7 étapes, comprenant une condensation de Claisen suivie d'une déhydratation en milieu acide.

²⁸ Fukuyama, T.; Laird, A. A.; Frank, R. K. *J. Am. Chem. Soc.* **1987**, *109*, 1587.

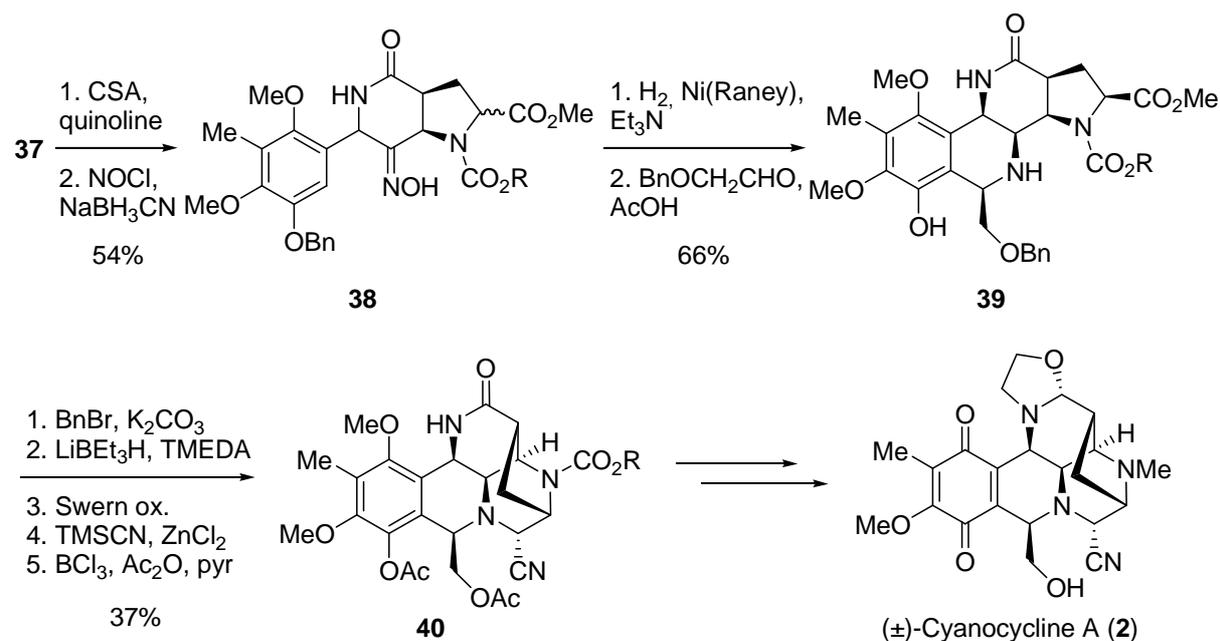


Schéma 8. Synthèse de la cyanocycline A par Fukuyama

La synthèse de la (+)-cyanocycline A a permis de déterminer sa configuration absolue.

Dans cette stratégie, la liaison de l'azote en C-13b se fait efficacement par addition d'une amide primaire sur une cétone. La relation *cis* entre les centres C-13b et C-13c est établie par réduction sélective de l'oxime **38**.

• Travaux de Danishefsky vers la naphthyridinomycine

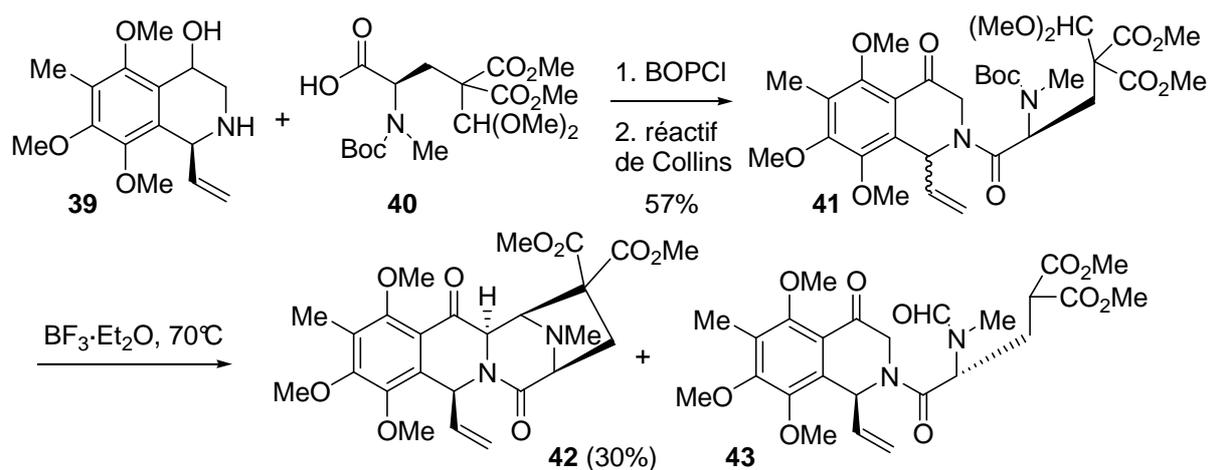


Schéma 9. Travaux de Danishefski vers la naphthyridinomycine.

En 1984, l'équipe de Danishefsky publie les premiers résultats sur une approche de la synthèse de la naphthyridinomycine par une stratégie convergente (Schéma 9).

Elle consiste à assembler un cœur bicyclique **39** avec une chaîne amino-acide **40** par couplage peptidique. L'acétal **41** est déprotégé puis après formation d'un iminium et attaque de l'énol en milieu acide avec $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$ le tétracycle **42** est formé.²⁹

Seul le diastéréoisomère *syn* subit la cyclisation, l'isomère *trans* fournissant le produit **43**.

• Travaux de Williams vers la bioxalomycine α_2

En 2001, l'équipe de Williams publie la synthèse racémique du tricycle tétrahydroisoquinoléine **47** (Schéma 10).³⁰ Son approche inclut une réaction séquentielle de Staudinger³¹ suivie d'une réaction de Pictet-Spengler. La synthèse de ce β -lactame **45** est réalisée très efficacement par cycloaddition [2+2] de l'imine et du cétène issu du chlorure de phthalimidoacétyle. Après aménagement et cyclisation de Pictet-Spengler, un seul diastéréoisomère est obtenu, mais avec la mauvaise configuration *anti* en C-9 (**46**). Ce composé peut être partiellement épimérisé en **47** en présence de DBU.

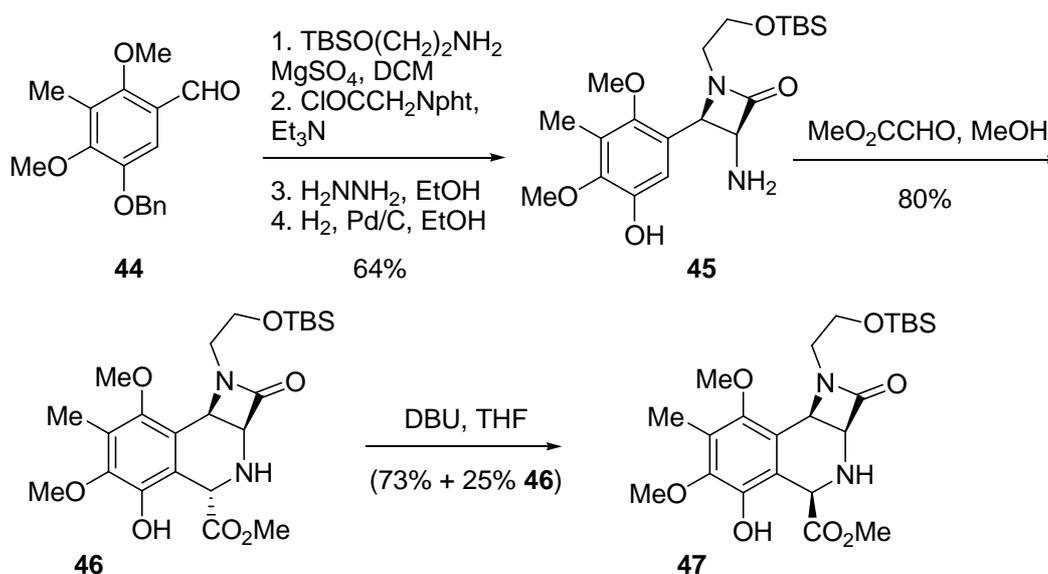


Schéma 10. Travaux de Williams vers la bioxalomycine α_2 .

Peu après en 2003, une synthèse plus avancée d'une structure pentacyclique proche des ecteinascidines et des saframycines est publiée par Williams (Schéma 11).³²

²⁹ (a) Danishefsky, S.; O'Neill, B. T.; Taniyama, E.; Vaughan, K. *Tetrahedron Lett.* **1984**, *25*, 4199. (b) Danishefsky, S.; O'Neill, B. T.; Springer, J. P. *Tetrahedron Lett.* **1984**, *25*, 4203.

³⁰ Herberich, B.; Kinugawa, M.; Vasquez, A.; Williams, R. M. *Tetrahedron Lett.* **2001**, *42*, 543.

³¹ Matsui, S.; Hashimoto, Y.; Sago, K. *Synthesis* **1998**, 1161.

³² Jin, W.; Metobo, S.; Williams, R. M. *Org. Lett.* **2003**, *5*, 2095.

Par l'intermédiaire d'une copule chirale, le composé **49** est préparé énantiomériquement pur par la réaction de Staudinger.

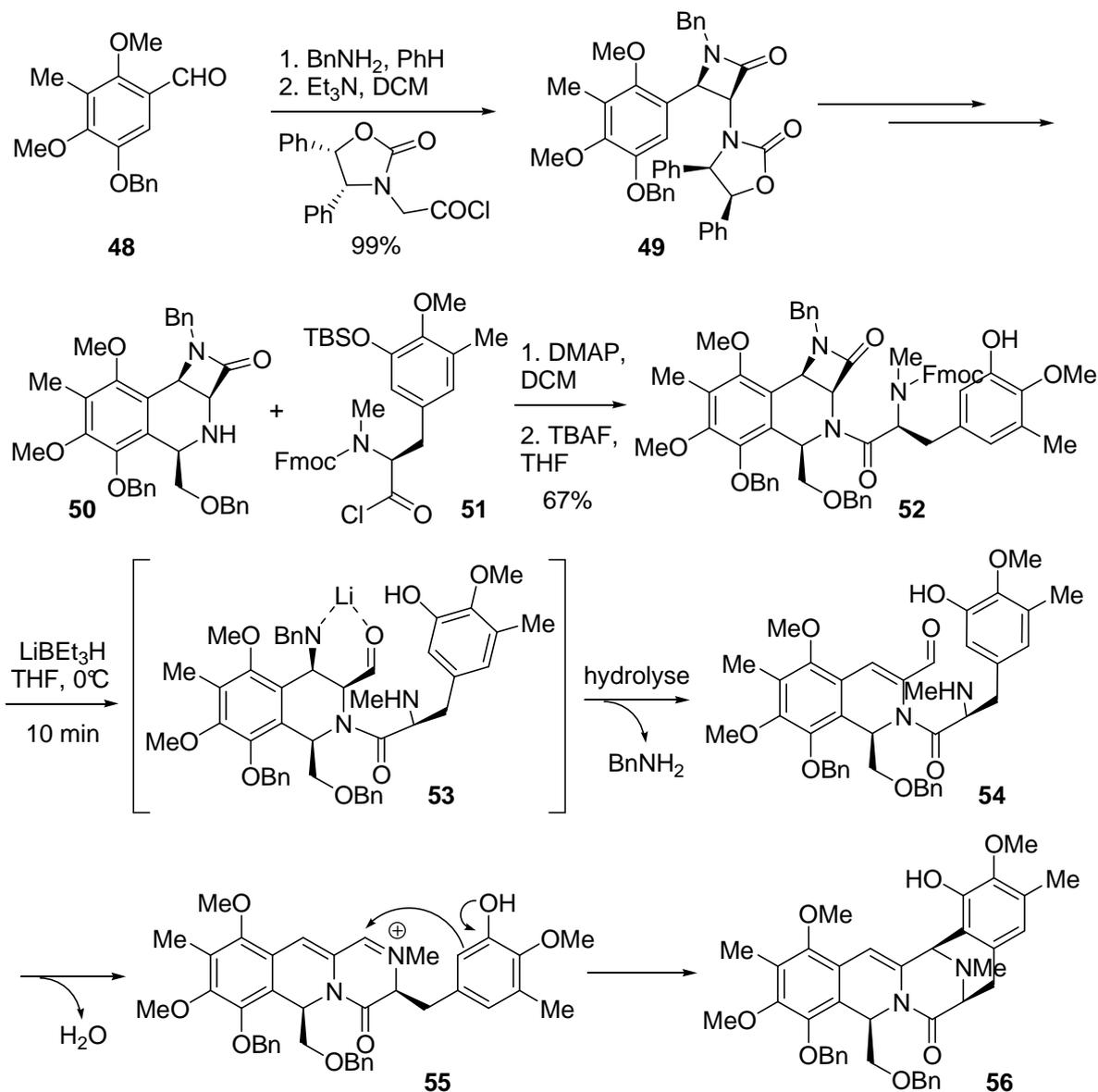


Schéma 11. Approche asymétrique de la synthèse de la Bioxalomycine α_2 .

La stratégie de Williams se poursuit par un couplage entre le tricyclic **50** et l'acide aminé **51** pour donner le précurseur de cyclisation **52**.

Malheureusement malgré de nombreux essais de conditions réductrices pour ouvrir le lactame, l'élimination de benzylamine se produit spontanément et conduit à l'aldéhyde α,β -insaturé **54** qui subit l'attaque de l'amine pour former l'intermédiaire iminium clé **55**. Une cyclisation régiosélective intramoléculaire de Pictet-Spengler aboutit finalement au composé pentacyclique **56**, sans régioisomère détectable.

Le pentacycle **56** contient une insaturation en C3-C4 (numérotation des saframycines) potentiellement réductible pour donner des analogues des saframycines, ou fonctionnalisable en C4 pour la fermeture des macrocycles soufrés des ecteinascidines.

Il est à noter l'extrême sensibilité de cette position benzylique aux conditions réactionnelles. La formation d'une énamide stable par isomérisation d'une double liaison a ainsi été observée au laboratoire au cours de l'étude d'une voie de synthèse de la lémonomycine (Schéma 12).³³

L'ouverture du lactol **59** en milieu acide conduit à la formation de l'intermédiaire de cyclisation *N*-acyl iminium **60**. Cependant, contrairement à la stratégie prévue, le malonate ne cyclise pas sur cet intermédiaire, qui se réarrange en énamide **61**.

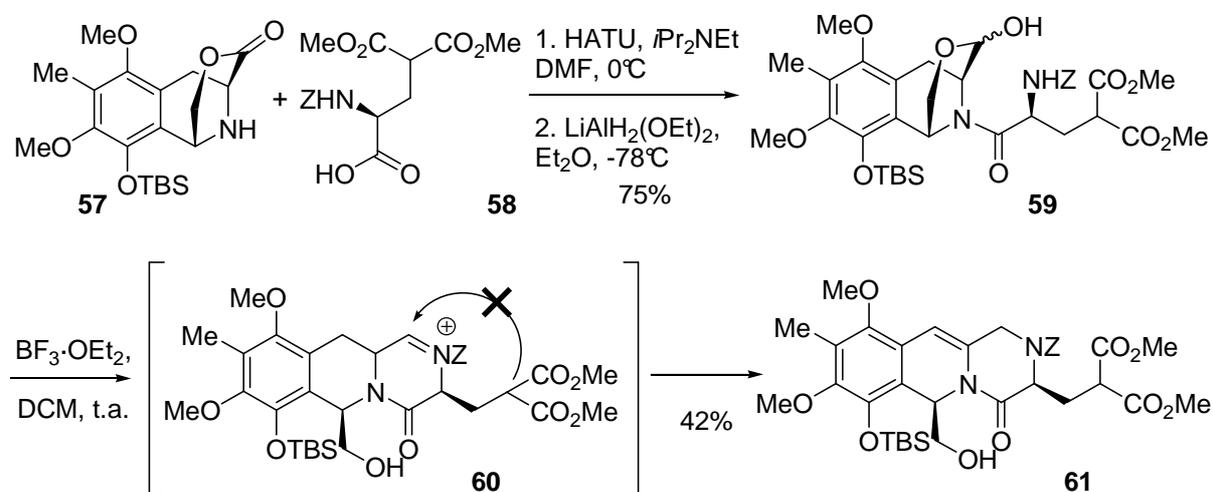


Schéma 12. Travaux du laboratoire sur la Lémonomycine.

³³ Travaux réalisés en thèse par Cédric Couturier, 2002-2005, ICSN, Gif-sur-Yvette, France.

I-B. Stratégies et rétrosynthèse envisagées vers les bioxalomycines

I-B.1. Étude rétrosynthétique

Notre approche rétrosynthétique de la bioxalomycine α_2 (**9**) est basée sur la fermeture finale des oxazolidines à partir du produit **A**. L'essentiel de cette approche repose sur une stratégie de cyclisation intramoléculaire d'un nucléophile (de type malonate,³⁴ énamide,³⁵ allylsilane, allylstannane, thiol vinylique) sur un intermédiaire iminium activé formé à partir d'un aldéhyde et d'une amine (**B**).

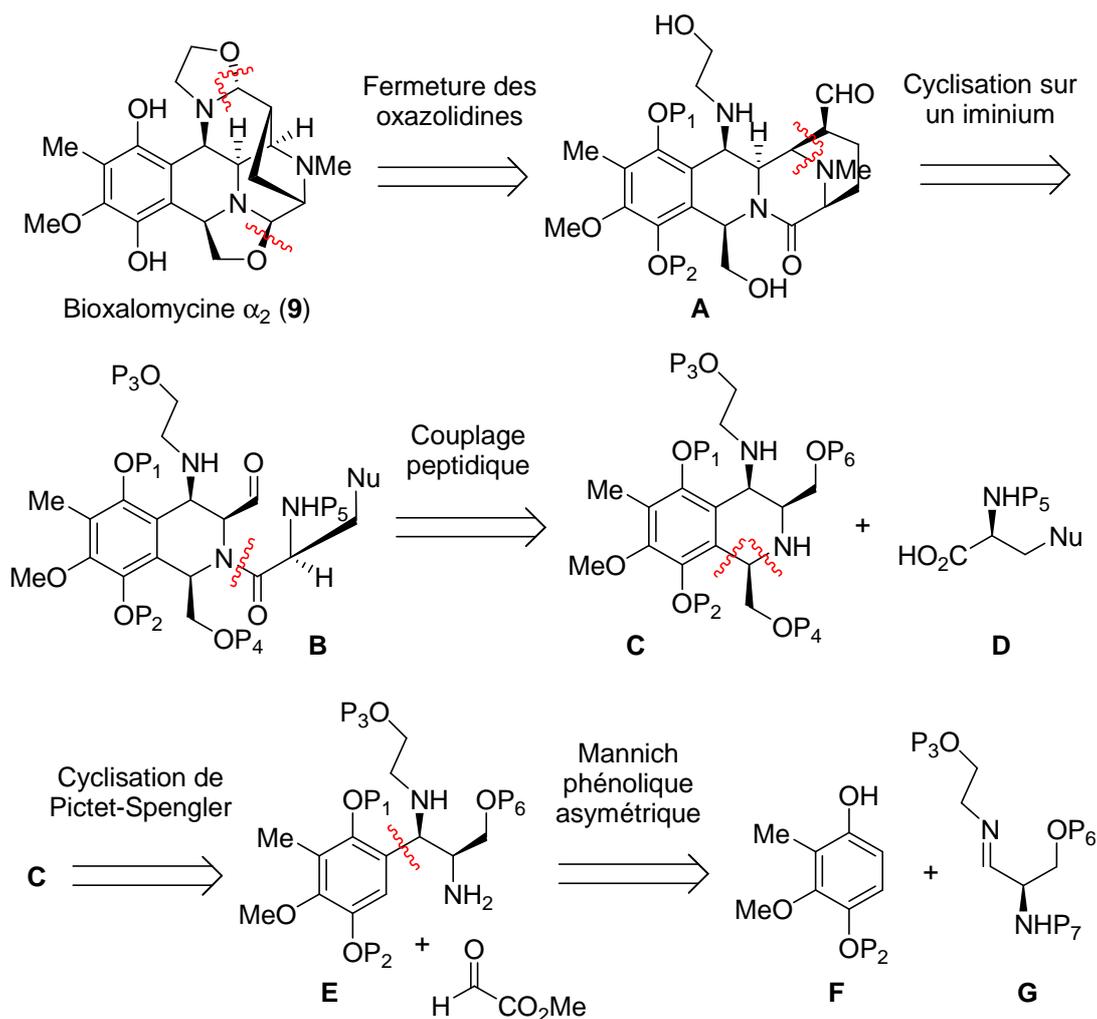


Schéma 13. Rétrosynthèse envisagée pour la Bioxalomycine α_2 .

³⁴ Saito, H.; Hirata, T. *Tetrahedron Lett.* **1987**, 28, 4065.

³⁵ (a) Matsubara, R.; Nakamura, Y.; Kobayashi, S. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2004**, 43, 1679. (b) Matsubara, R.; Vital, P.; Nakamura, Y.; Kiyohara, H.; Kobayashi, S. *Tetrahedron* **2004**, 60, 9769.

Le produit **B** pourrait provenir d'un couplage peptidique entre un fragment tétrahydroisoquinoléine trisubstituée **C** et un acide aminé fonctionnalisé **D**. L'assemblage de la tétrahydroisoquinoléine serait réalisé par une cyclisation de type Pictet-Spengler d'un précurseur **E** en présence de glyoxalate de méthyle.

La partie **E** comporterait ainsi un noyau phénolique, ainsi qu'un motif 1,2-diamine chirale de configuration *syn*.

Dans l'optique d'une synthèse asymétrique, il est apparu nécessaire de réussir à développer une méthode pour préparer facilement et efficacement le composé **E** de manière diastérocontrôlée, à partir du fond chiral ou d'une étape de synthèse énantiosélective.

I-B.2. Les diamines vicinales chirales

Les diamines vicinales chirales sont fréquemment rencontrées comme sous-unité dans de nombreux produits naturels biologiquement actifs.^{36,37} C'est le cas de la biotine **62** (vitamine H) cofacteur essentiel des réactions catalytiques des carboxylases, ou encore des célèbres antibiotiques pénicillines **63** et céphalosporines **64**. Ce motif a été utilisé en chimie médicinale dans divers composés ayant une activité biologique, notamment des produits antiarythmiques, antidépresseurs, antihypertenseurs, analgésiques ou anticancéreux. Les dérivés 1,2-diaminoplatine (**65-66**), dont l'activité a été découverte en 1964, sont d'excellents exemples de médicaments utilisés pour lutter contre le cancer ayant un motif 1,2-diamine.³⁸

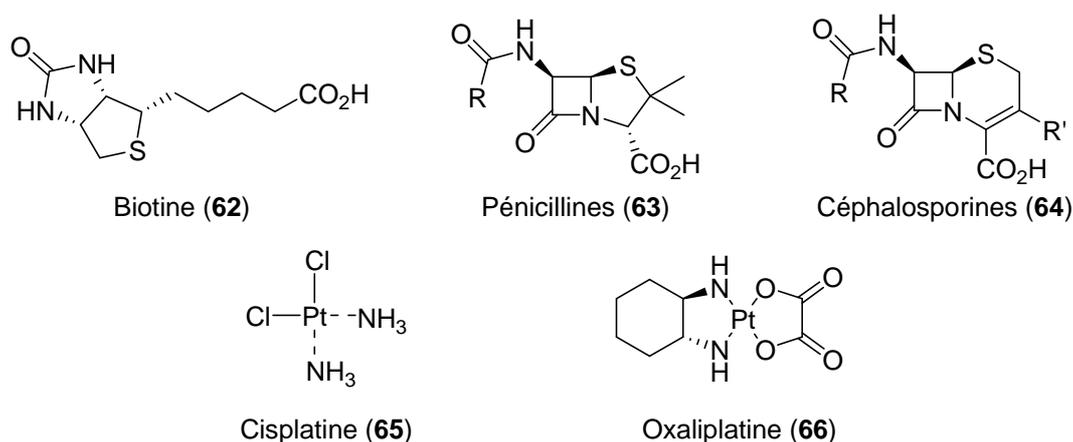


Figure 3. Produits naturels et synthétiques biologiquement actifs contenant un motif 1,2-diamine chirale.

³⁶ Lucet, D.; Le Gall, T.; Mioskowski, C. *Angew. Chem. Int. Ed.* **1998**, *37*, 2850.

³⁷ Pour une revue récente sur les α,β -diaminoacides voir : Viso, A.; de la Pradilla, R. F.; García, A.; Flores, A. *Chem. Rev.* **2005**, à paraître.

³⁸ Reedijk, J. *Chem. Soc., Chem. Commun.* **1996**, 801.

De plus, les 1,2-diamines chirales sont considérées comme un motif privilégié pour la création de nouveaux catalyseurs chiraux.^{39,40} Les complexes Salen tétradentés **67** basés sur un *trans*-1,2-diaminocyclohexane sont utilisés par exemple pour des réactions d'ouverture d'époxydes,⁴¹ et de Diels-Alder.⁴² Les complexes 1,2-diamines **68** servent dans des réactions de réduction énantiosélectives de composés carbonylés.⁴³

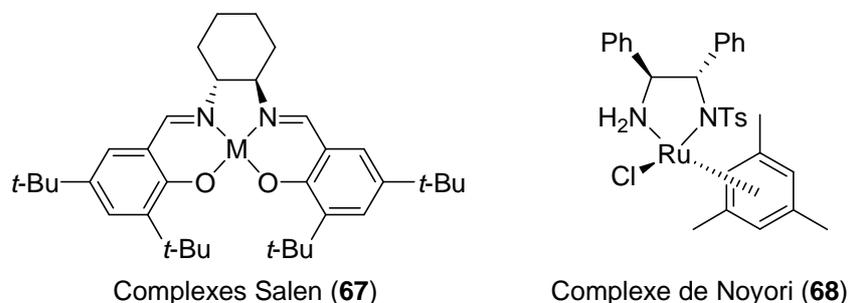


Figure 4. Ligands chiraux contenant un motif 1,2-diamine.

De nombreuses méthodes de synthèse de diamines vicinales chirales ont été développées.³⁶ La méthode la plus simple est l'ammonolyse du dihalogénure vicinal correspondant. Cette ancienne méthode utilisée pour la préparation de l'éthylènediamine, donne surtout des produits d'élimination avec des systèmes plus complexes. Aujourd'hui, des méthodes de synthèse diastéréo- et énantiosélectives sont beaucoup plus employées. Plusieurs stratégies existent selon l'ordre de formation des liaisons N-C-C-N (Schéma 14). Les méthodes jugées pertinentes pour notre approche seront examinées ici.

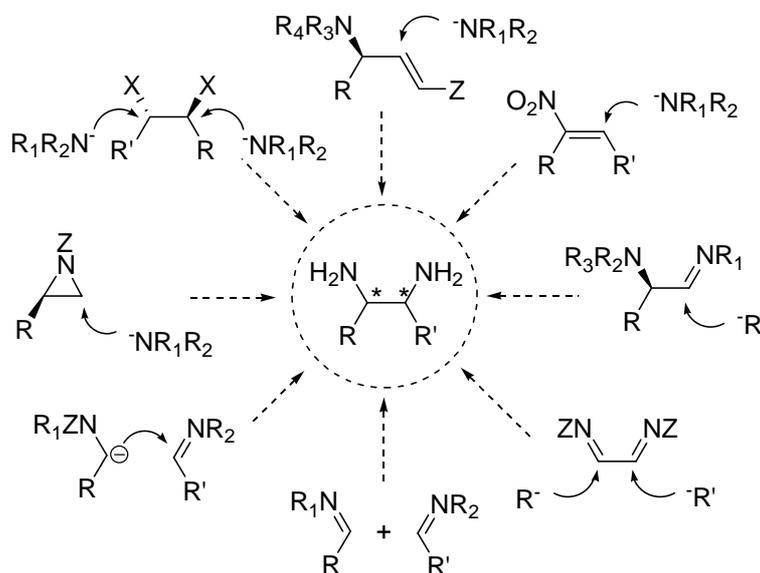


Schéma 14. Méthodes de synthèse de diamines vicinales 1,2-disubstituées.

³⁹ Yoon, T. P.; Jacobsen, E. N. *Science* **2003**, 299, 1691.

⁴⁰ *Lewis Acids in Organic Synthesis*; Yamamoto, H., Ed.; Wiley-VCH: Weinheim, 2000; Vols 1 et 2.

⁴¹ Jacobsen, E. N. *Acc. Chem. Res.* **2000**, 33, 421.

⁴² Ruck, R. T.; Jacobsen, E. N. *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, 124, 2882.

⁴³ Haack, K.-J.; Hashigushi, S.; Fujii, A.; Ikariya, R.; Noyori, R. *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.* **1997**, 36, 285.

a. Introduction simultanée des deux azotes sur la chaîne carbonée

Bien que plusieurs méthodes existent pour dihydroxyler les alcènes en 1,2-diols (KMnO_4 , OsO_4), la transposition aux 1,2-diamines est moins développée. Les travaux de Barluenga sur les sels de thallium et de mercure se limitent aux amines aromatiques,⁴⁴ tandis que ceux de Bäckvall sur l'aminopalladation ne fonctionnent que sur les oléfines *E* avec la diméthylamine.⁴⁵ Sharpless a réussi des additions *cis*-stéréospécifiques sur les oléfines avec un complexe trimidoosmium généré *in situ* à partir d'une quantité stoechiométrique d' OsO_4 , mais le procédé est coûteux et limité aux oléfines *E*.⁴⁶ Ce n'est qu'en 1980 que Bergman propose une méthode plus générale fonctionnant sur les alcènes terminaux, *Z*, *E*, di-, tri- et quelques tétrasubstitués, en utilisant l'oxyde nitrique et un complexe du cobalt.⁴⁷ Fristad, en 1985, rapporte une méthode directe de 1,2-diazoturation radicalaire catalysée par du Mn^{III} avec une stéréosélectivité correcte en série cyclique.⁴⁸ D'autres méthodes existent n'utilisant pas d'espèces organométalliques, comme la diazoturation développée par Moriarty avec l'iode hypervalent,⁴⁹ ou l'oxydation au tétraoxyde de diazote par Jacobsen et Zhang.⁵⁰

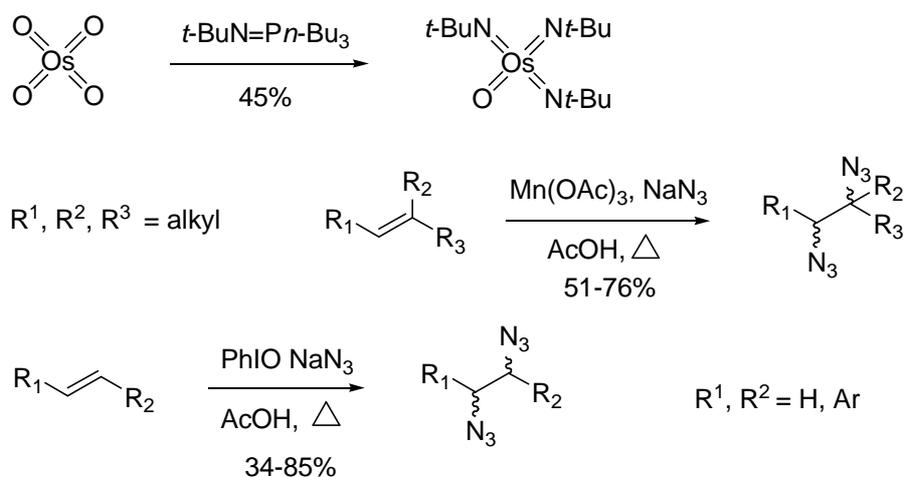


Schéma 15. Introduction simultanée de deux azotes.

Cette stratégie est cependant difficilement exploitable dans notre cas, car les conditions décrites sont très particulières, et sans version énantiosélective.

⁴⁴ (a) Aranda, V. G.; Barluenga, J.; Aznar, F. *Synthesis*, **1974**, 504. (b) Barluenga, J.; Alonso-Cires, L.; Asensio, G. *Synthesis* **1979**, 962. (c) Barluenga, J.; Aznar, F.; de Mattos, M. C. S.; Kover, W. B.; Garcia-Granda, S.; Pérez-Carreño, E. *J. Org. Chem.* **1991**, *56*, 2930.

⁴⁵ (a) Bäckvall, J.-E. *Tetrahedron Lett.* **1975**, 2225. (b) Bäckvall, J.-E. *Tetrahedron Lett.* **1978**, 163.

⁴⁶ Chong, A.; Oshima, K.; Sharpless, K. B. *J. Am. Chem. Soc.* **1977**, *99*, 3420.

⁴⁷ Becker, P. N.; White, M. A.; Bergman, R. G. *J. Am. Chem. Soc.* **1980**, *102*, 5676.

⁴⁸ Fristad, W. E.; Brandvold, T. A.; Peterson, J. R.; Thompson, S. R. *J. Org. Chem.* **1985**, *50*, 3647.

⁴⁹ Moriarty, R. M.; Khosrowshahi, J. S. *Tetrahedron Lett.* **1986**, *27*, 2809.

⁵⁰ Zhang, W.; Jacobsen, E. N. *Tetrahedron Lett.* **1991**, *32*, 1711.

b. Introduction d'un azote par déplacement nucléophile

Les possibilités actuelles d'époxydations, de dihydroxylation ou d'aminohydroxylation catalytiques asymétriques, ainsi que l'accessibilité de dérivés de type β -aminoalcools, permettent l'utilisation fréquente de stratégies de déplacement nucléophile. La réaction de Mitsunobu, ou encore les tosylates et les mésylates, sont souvent employés pour être substitués par un azote, sous forme d'azoture, de phthalimide, d'imidate ou d'amine.

Bien qu'en général le mécanisme se déroule selon une substitution S_N2 , Rossi observe une rétention de configuration lors de l'attaque du phthalimide de potassium sur l'aminodiol mésylé **69** (Schéma 16).⁵¹ Cette rétention n'a pas lieu lors de l'emploi du chlorure de triméthylsilyle avec l'azoture de sodium, permettant l'accès aux deux diastéréoisomères du diaminoalcool **71A** et **71B** à partir d'un précurseur commun. Un analogue de la chaîne latérale du Taxol a ainsi été synthétisé (**73**). Cette méthode peut s'avérer très intéressante dans notre cas puisque l'on retrouve dans **69** le cœur de la structure de **E** avec un alcool en position benzylique. Elle sera abordée au chapitre II-D.1.

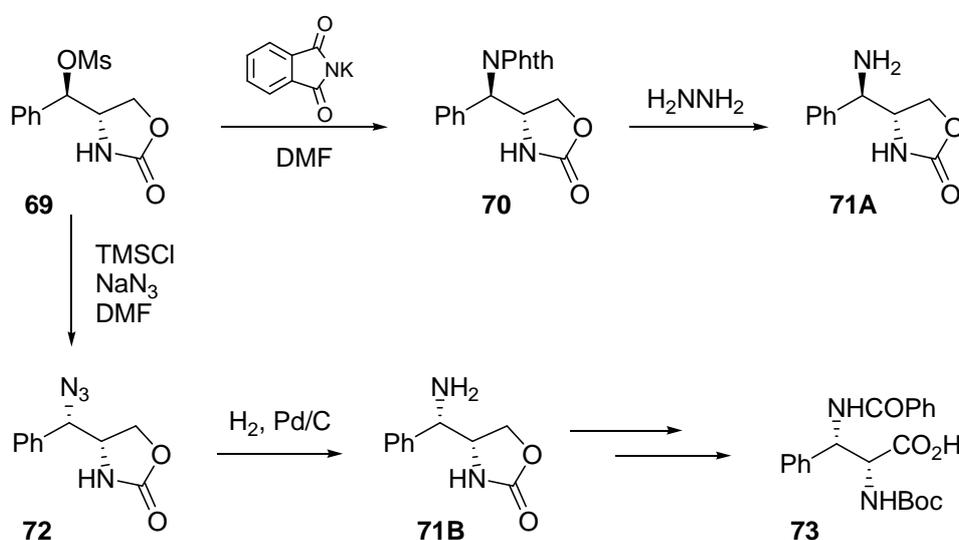


Schéma 16. Synthèse de *syn*- et *anti*-1,2-diamines à partir d'un précurseur mésylate commun.

L'ouverture d'aziridinium par un nucléophile azoté est aussi une méthode de choix pour obtenir stéréosélectivement des 1,2-diamines chirales. Les aziridiniums énantiomériquement purs **75** sont aisément accessibles par déplacement nucléophile intramoléculaire ou à partir d'époxydes homochiraux **74** préparés par époxydation asymétrique de Sharpless. Cette

⁵¹ Rossi, F. M.; Powers, E. T.; Yoon, R.; Rosenberg, L.; Meinwald, J. *Tetrahedron* **1996**, 52, 10279.

dernière méthode a été utilisée pour synthétiser le composé **77**, un inhibiteur potentiel de la glucosylcéramide synthase (Schéma 17).⁵²

De même, l'ouverture stéréosélective d'aziridines par un nucléophile azoté a été très étudiée.⁵³ Cependant bien qu'il existe des méthodes pour préparer ces composés, à partir d'époxydes, de diols chiraux, ou par aziridination catalytique d'alcènes, aucune n'est vraiment générale.⁵⁴ De plus, les aziridines peuvent se comporter comme des nucléophiles et former des oligomères. Elles doivent donc être protégées et être activées pour être ouvertes, et la régiosélectivité observée n'est pas toujours bonne.

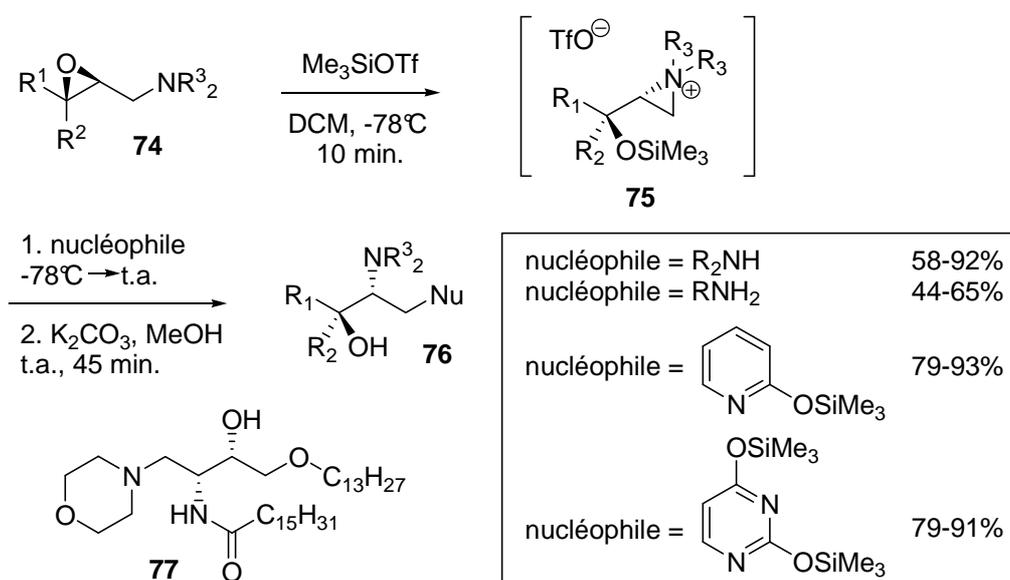


Schéma 17. Synthèse de 1,2-diamines par ouverture d'aziridinium.

c. Introduction d'un azote sur une amine β,γ insaturée

Les doubles liaisons des amines allyliques peuvent être activées par le palladium ou l'iode, pour subir l'addition nucléophile d'un groupe azoté (Schéma 18). Cardillo prépare ainsi une diamine (**79**) par cyclisation intramoléculaire d'une allyle isourée **78** en présence de *N*-iodosuccinimide, mais sans stéréosélectivité.⁵⁵ L'équipe de Speckamp montra que les amins

⁵² Liu, Q.; Marchington, P.; Boden, N.; Rayner, C. M. *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1* **1997**, 511.

⁵³ (a) Swift, G.; Swern, D. *J. Org. Chem.* **1967**, 32, 511. (b) Nakajima, K.; Tanaka, T.; Morita, K.; Okawa, K. *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1980**, 53, 283. (c) Stamm, P.; Assithianakis, P.; Buchholz, B.; Weiß, R. *Tetrahedron Lett.* **1982**, 23, 5021. (d) Chamchaang, W.; Pinhas, A. R. *J. Org. Chem.* **1990**, 55, 2531. (e) Meguro, M.; Asao, N.; Yamamoto, Y. *Tetrahedron Lett.* **1994**, 35, 7395.

⁵⁴ (a) Kemp, E. G. Dans *Comprehensive Organic Synthesis*; Trost, B. R., Fleming, I., Eds.; Pergamon: Oxford, 1991; Vol. 7, pp 469. (b) Tanner, D. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1994**, 33, 599. (c) Osborn, H. M. I.; Sweeney, J. *Tetrahedron: Asymmetry* **1997**, 11, 1693.

⁵⁵ Bruni, E.; Cardillo, G.; Orena, M.; Sandri, S.; Tomasini, C. *Tetrahedron Lett.* **1989**, 30, 1679.

dérivés du formamide (**80**) sont de très bons nucléophiles, et donnent une stéréosélectivité modérée en série acyclique. La cyclisation de dérivés aminaux cyclopenténylamine se produit uniquement avec une sélectivité *cis* (**81**).⁵⁶

En 1993, l'équipe de Ernst et Bellus publie une voie élégante pour la préparation de 1,2-diamines basée sur un réarrangement [3,3]sigmatropique de trichloroacétimidates allyliques (**83**) dérivés d'acides α -aminés.^{57a} Ce réarrangement de type aza-Claisen se produit sous catalyse au palladium(II) avec un transfert de chiralité complète pour donner uniquement le diastéréoisomère *anti* **84**, avec un rendement modéré. Doherty décrit le même type de réaction peu après.^{57b}

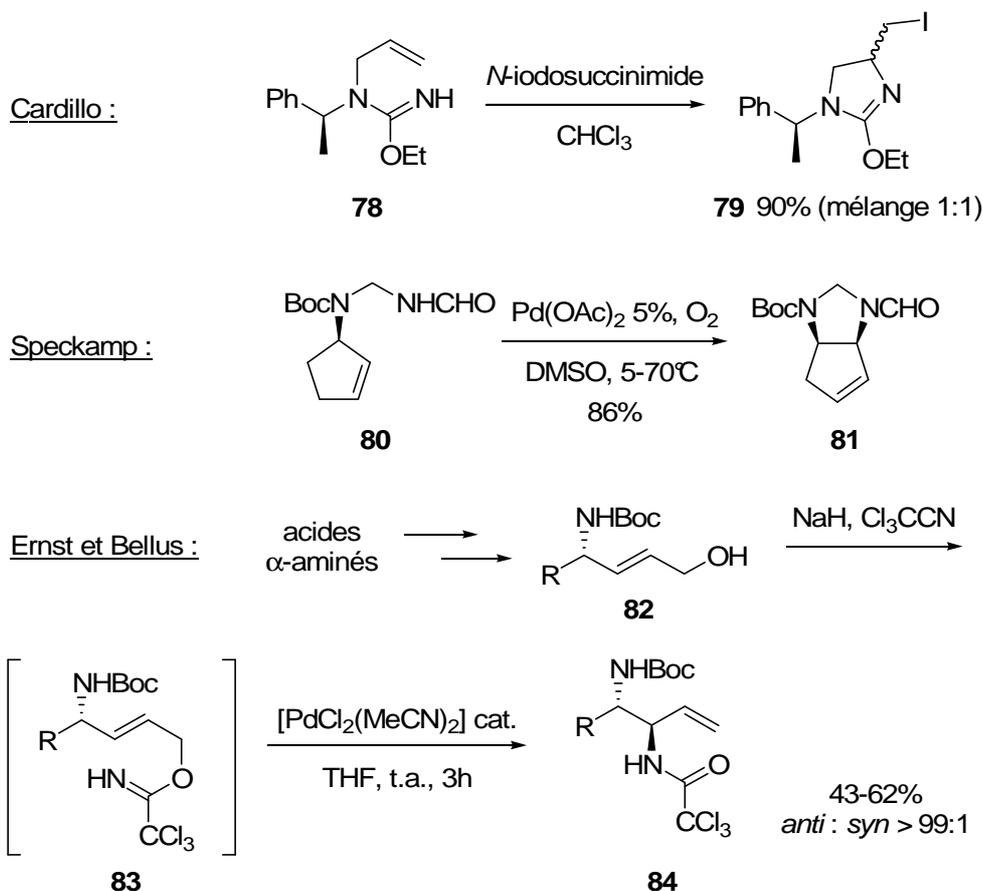


Schéma 18. Synthèse de 1,2-diamines à partir d'amines β,γ -insaturées.

Les stratégies de cyclisation intramoléculaire peuvent être un outil intéressant dans notre perspective de synthèse du composé **E**, car différents points d'accroche sont disponibles, sur le phénol, ou bien sur l'alcool libre terminal par exemple. Les résultats concernant ces stratégies feront l'objet du chapitre III.

⁵⁶ Van Benthem, R. A. T. M.; Hiemstra, H.; Longarela, G. R.; Speckamp, W. N. *Tetrahedron Lett.* **1994**, 35, 9281.

⁵⁷ (a) Gonda, J.; Helland, A.-C.; Ernst, B.; Bellus, D. *Synthesis*, **1993**, 729. (b) Doherty, A. M.; Kornberg, B. E.; Reily, M. D. *J. Org. Chem.* **1993**, 58, 795.

d. Diamines vicinales à partir d'aldéhydes et de cétones α -aminés

Deux méthodes largement utilisées existent pour obtenir une amine à partir d'un aldéhyde ou d'une cétone. L'amination réductrice permet un accès facile aux amines, surtout depuis la mise au point de procédés en une étape utilisant des réducteurs doux comme les borohydrures (Schéma 19). L'accès diastéréosélectif aux 1,2-diaminocyclohexanes utilisant la (*S*)- α -méthylbenzylamine dans l'étape d'amination réductrice, a été très étudié.⁵⁸

Des versions intramoléculaires ont aussi été rapportées, où l'amine à condenser est générée par réduction d'un groupement nitro, azoture, ou clivage sélectif d'un groupe protecteur, tandis que l'autre fonction amine est substituée ou masquée par un groupe protecteur stable dans ces conditions.

Bien que la perspective de pouvoir former le noyau tétrahydroisoquinoléine **E** en même temps soit intéressante, l'accès au précurseur de cyclisation paraît délicat.

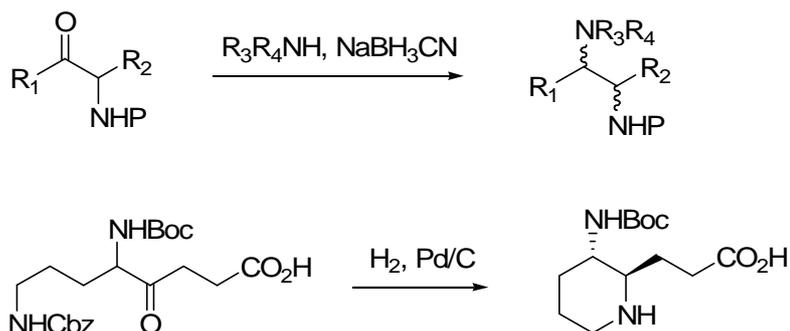


Schéma 19. Synthèse de 1,2-diamines par amination réductrice.

L'amination réductrice est une méthode intéressante pour la construction du composé **E** à partir d'un dérivé phénolique *ortho*-carbonylé, et sera testée notamment pour étudier l'influence d'une inversion de configuration de la position benzylique (voir II-D.2).

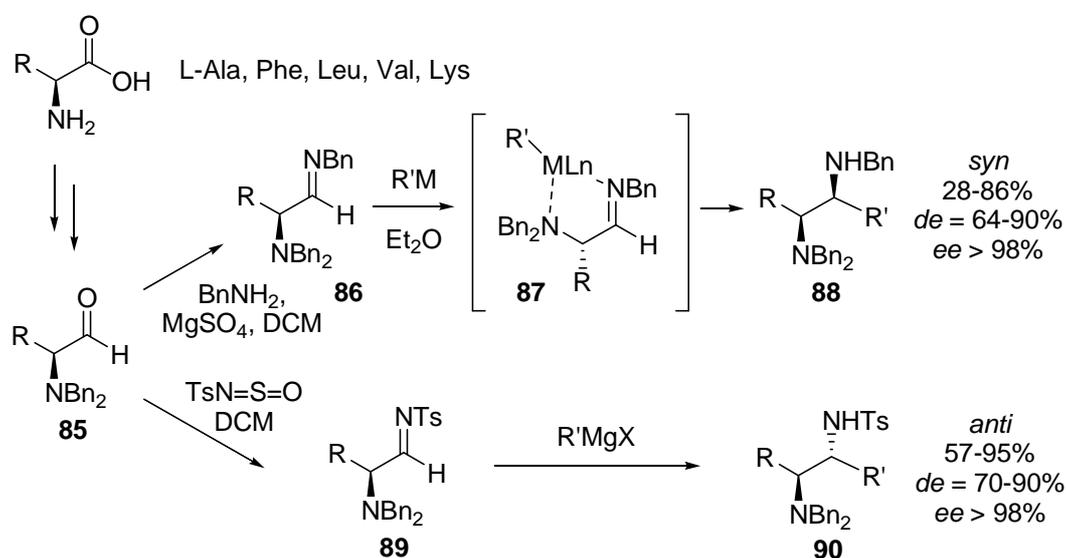
La condensation de Strecker est une autre possibilité pour introduire simultanément un carbone et un azote à partir d'un composé carbonylé, mais elle n'est pas exploitable dans notre cas.⁵⁹

⁵⁸ Schlichter, W. H.; Frahm, A. W. *Tetrahedron: Asymmetry* **1992**, 3, 329.

⁵⁹ Villacampa, M.; Martinez, M.; Gonzalez-Trigo, G.; Söllhuber, M. M. *Heterocycles* **1992**, 34, 1885.

e. Diamines vicinales à partir d'imines, oximes et hydrazones α -aminées

Reetz a développé une approche très efficace de synthèse de diamines vicinales, basée sur l'alkylation stéréosélective d'imines dérivées de *N,N*-dibenzylaminoaldéhydes **85**.⁶⁰ Ceux-ci sont facilement accessibles énantiomériquement purs à partir d'acides α -aminés (voir I-B.3.a). L'addition de différents réactifs organométalliques aux *N*-benzylimines **86** donne de bons rendements et une sélectivité *syn* sans racémisation (**88**), qui peuvent être améliorés en présence de CeCl_3 . Les auteurs expliquent cette sélectivité par l'attaque préférentielle d'intermédiaires chélates **87** par la face la moins encombrée pour donner les adduits *syn*. La diastéréosélectivité peut être inversée (**90**) en utilisant un groupe tosylo au lieu de benzyle (**89**), dont le caractère électroattracteur empêche la chélation.

Schéma 20. Diamines vicinales à partir de *N,N*-dibenzyl α -aminoaldimines chirales.

En 1994, Fujisawa a notamment exploré l'addition diastéréosélective d'acétylures sur des aldéhydes et aldimines α -aminés chiraux.⁶¹ Une alkylation énantiodivergente de d' α -hydroxynitrones chirales a aussi été rapportée par l'équipe de Merino.⁶²

Ces méthodes permettent la préparation efficace de 1,2-diamines énantiomériquement pures à partir d' α -aminoacides, même si la diastéréosélectivité n'est pas toujours complète (>90%). Elles sont donc très attractives dans notre perspective de synthèse du composé **E**, et sera une stratégie de choix, expliquée plus en détail au chapitre II-A. Les résultats relatifs feront l'objet des chapitres II-B et II-C.

⁶⁰ Reetz, M. T.; Jaeger, R.; Derwlies, R.; Hübel, M. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1991**, *30*, 103.

⁶¹ Fujisawa, T.; Nagai, M.; Koike, Y.; Shimizu, M. *J. Org. Chem.* **1994**, *59*, 5865.

⁶² (a) Merino, P.; Castillo, E.; Merchan, F. L.; Tejero, T. *Tetrahedron: Asymmetry* **1997**, *8*, 1725. (b) Merino, P.; Castillo, E.; Franco, S.; Merchan, F. L.; Tejero, T. *J. Org. Chem.* **1998**, *63*, 2371.

I-B.3. Stratégies de synthèse diastéréosélective d'amines benzyliques

a. Les aldéhydes α -aminés comme source de chiralité

Les acides α -aminés sont une ressource considérable en synthèse organique : beaucoup sont naturels ou faciles d'accès, ils sont aisément *N*- et *O*-fonctionnalisables, avec l'avantage surtout d'être disponibles sous forme énantiomériquement pure. Leur utilisation en synthèse asymétrique est donc très répandue notamment comme source d'auxiliaires et de catalyseurs chiraux,⁶³ mais aussi comme briques chirales pour la synthèse asymétrique de molécules complexes.^{37,64}

Pour la synthèse de l'aldimine **G**, nous avons donc choisi de partir des dérivés aldéhydes et aldimes α -aminés *N*-protégés. Ces briques chirales ont de nombreuses applications dans la synthèse de divers composés.^{64,65} Dans ce contexte, les dérivés *N*-protégés du sérinal ont une importance particulière car la présence d'un groupe β -hydroxy sur la chaîne latérale de la sérine permet un accès direct aux γ -hydroxy- β -amino alcools, et surtout un moyen de fonctionnalisation ultérieure.

Plusieurs aldéhydes chiraux dérivés de la sérine, dans lesquels le groupement aldéhyde provient de la fonction acide de l'acide aminé, ont été préparés (Figure 5). Ainsi, Garner a développé un aldéhyde oxazolidine cyclique (**91**),⁶⁶ tandis que Rapoport a publié un aldéhyde acyclique *N*-(phénylsulfonyl)- protégé (**92**)⁶⁷ et un *N*-(9-phénylfluorèn-9-yl)-carbamate cyclique (**93**).⁶⁸ L'équipe de Lajoie a synthétisé un *N*-Fmoc sérinal **94** dans lequel la fonction carboxylique est masquée sous forme d'orthoester et le groupe hydroxy est oxydé en aldéhyde.⁶⁹ Parmi eux l'aldéhyde de Garner **91** est probablement le synthon le plus célèbre et a été utilisé comme composé chiral de départ dans la synthèse d'une grande variété de produits bioactifs.^{64,65a,70}

⁶³ Blaser, H.-U. *Chem. Rev.* **1992**, 92, 935.

⁶⁴ (a) Sardina, F. J.; Rapoport, H. *Chem. Rev.* **1996**, 96, 1825. (b) Reetz, M. T. *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.* **1991**, 30, 1531.

⁶⁵ (a) Jurczak, J.; Golebiowski, A. *Chem. Rev. (Washington, D. C.)* **1989**, 89, 149. (b) Reetz, M. T. *Chem. Rev.* **1999**, 99, 1121 et références citées.

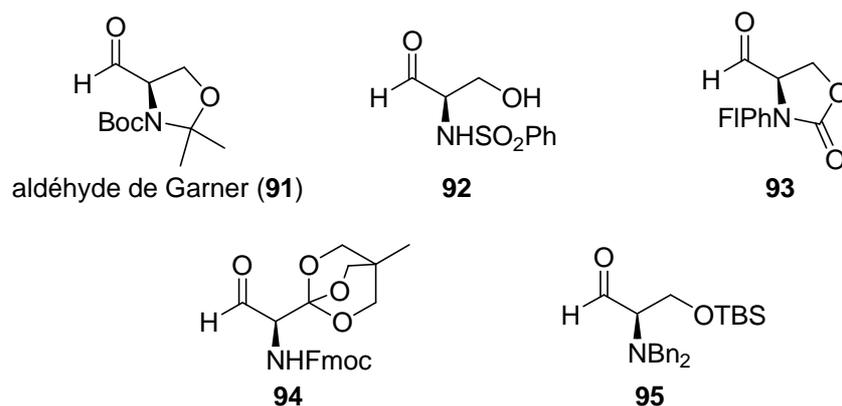
⁶⁶ (a) Garner, P.; Park, J. M. *J. Org. Chem.* **1987**, 52, 2361. (b) Garner, P.; Park, J. M. *Org. Synth.* **1991**, 70, 18.

⁶⁷ (a) Maurer, P. J.; Takahata, H.; Rapoport, H. *J. Am. Chem. Soc.* **1984**, 106, 1095. (b) Roemmele, R. C.; Rapoport, H. *J. Org. Chem.* **1989**, 54, 1866.

⁶⁸ Lubell, W.; Rapoport, H. *J. Org. Chem.* **1989**, 54, 3824.

⁶⁹ Blaskovich, M. A.; Lajoie, G. A. *J. Am. Chem. Soc.* **1993**, 115, 5021.

⁷⁰ Pour une revue sur l'aldéhyde de Garner, voir : Liang, X.; Andersch, J.; Bols, M. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. I*, **2001**, 2136.

Figure 5. Aldéhydes α -aminés protégés dérivés de la sérine.

Dans le cas de cet aldéhyde, bien que des sélectivités modérées à bonnes soient généralement obtenues, la sélectivité faciale de l'addition de réactifs de Grignard et d'autres espèces organométalliques dépend des réactifs utilisés. De plus, le processus peut être à la fois chélaté ou non, diminuant voire inversant la diastéréosélectivité prédite (Schéma 21). La formation des produits est expliquée soit par le modèle de Cram-chélaté avec un contrôle par chélation de l'état de transition menant aux adduits *syn*, soit par le modèle de Felkin-Ahn impliquant un état de transition non-chélaté menant aux adduits *anti*.⁷¹

L'équipe de Joullié observe lors de travaux sur la synthèse totale de la sanjoinine G1 une complète inversion de diastéréosélectivité selon la nature du magnésien, alors que le métal reste invariant.⁷²

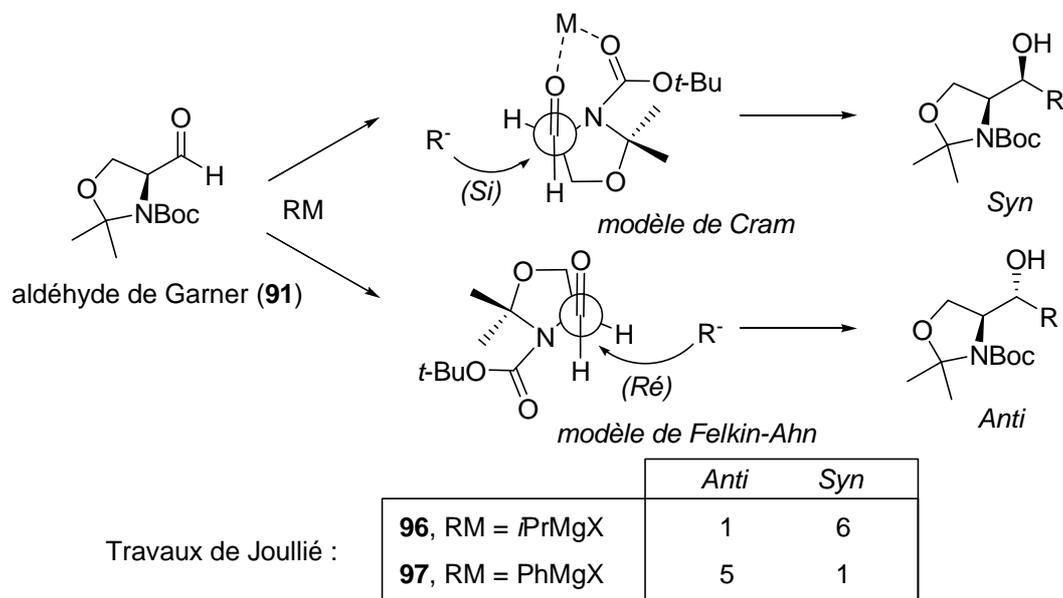


Schéma 21. Alkylation de l'aldéhyde de Garner.

⁷¹ Gruza, H.; Kiciak, K.; Krasiński, A.; Jurczak, J. *Tetrahedron: Asymmetry* **1997**, 8, 2627.

⁷² (a) Williams, L.; Zhang, Z.; Ding, X.; Joullié, M. M. *Tetrahedron Lett.* **1995**, 36, 7031. (b) Han, B. H.; Kim, Y. C.; Park, M. K.; Park, J. H. *Heterocycles* **1995**, 1909. (c) Williams, L.; Zhang, Z.; Shao, F.; Carroll, P. J.; Joullié, M. M. *Tetrahedron* **1996**, 52, 11673.

Certains aldéhydes et aldimines α -aminés *N*-protégés, en particulier les dérivés *N*-Boc, montrent de plus une tendance à une racémisation partielle voire totale qui rend leur manipulation délicate.^{68,73}

Il y a quelques années, Reetz introduisit le concept de tuning de groupes protecteurs comme moyen d'atteindre des hauts niveaux d'induction asymétrique lors de l'addition d'organométalliques impliquant des aldéhydes *N,N*-dibenzylaminés.^{64b,65b,73a} Ceux-ci, comme leurs dérivés aldimines, ont l'avantage d'être configurationnellement stables à température ambiante, et ils présentent une diastéréosélectivité prévisible et reproductible (souvent > 90%) avec de nombreux organométalliques qui les rendent très utiles comme briques chirales. Notre laboratoire a notamment développé une synthèse du *N,N*-dibenzylsérinal *O*-TBS protégé optiquement pur **95**, lors d'études consacrées à la synthèse asymétrique d'aminodiols et de β -hydroxy- α -aminoacides.^{74,75} Ces dérivés aldéhydes *N,N*-dibenzylaminés seront présentés plus en détail au chapitre II-C.

Associés aux travaux de Reetz du point précédent I-B.2.e. sur l'alkylation d'aldimines, ces résultats montrent que l'influence du nucléophile, de la nature du métal, des possibilités de chélation et des groupements protecteurs sur la diastéréosélectivité sont importants à prendre en compte pour la construction de notre composé **E**.

Pour nos recherches, nous avons notamment choisi d'utiliser l'aldéhyde de Garner **91** et le *N,N*-dibenzylsérinal *O*-TBS **95** comme sources de l'aldimine **G**.

La question supplémentaire qui apparaît concerne l'introduction du noyau aromatique. Examinons maintenant les stratégies envisageables.

⁷³ (a) Reetz, M. T.; Drewes, M. W.; Schmitz, A. *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.* **1987**, *26*, 1141. (b) Miles, N. J.; Sammes, P. D.; Westwood, R. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **1985**, 2299. (c) Dellaria, J. F., Jr.; Maki, R. G. *Tetrahedron Lett.* **1986**, *27*, 2337.

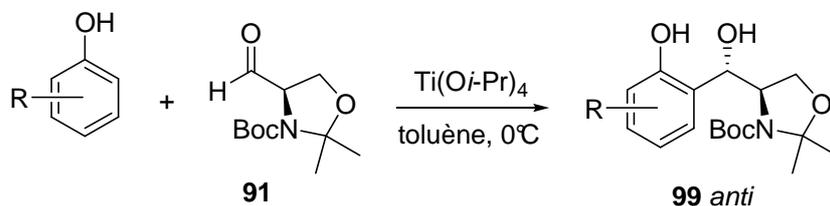
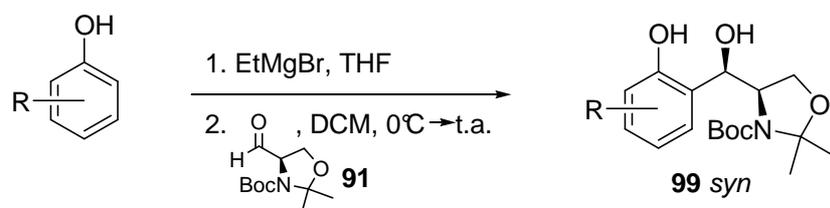
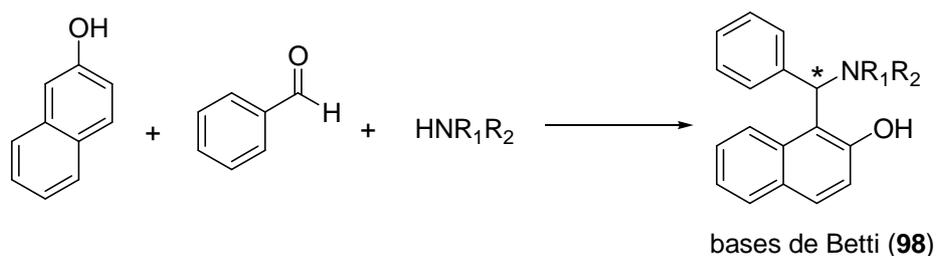
⁷⁴ (a) Laïb, T.; Chastanet, J.; Zhu, J. *J. Org. Chem.* **1998**, *63*, 1709. (b) Laïb, T.; Chastanet, J.; Zhu, J. *Tetrahedron Lett.* **1997**, *38*, 1771.

⁷⁵ *O*-TBS *N,N*-dibenzylsérinal (**95**) est mentionné dans la revue de Reetz (réf. 64b) sur la base de résultats non publiés.

b. Stratégies intermoléculaires

Nous nous sommes basés pour cela sur plusieurs travaux de synthèse de phénols substitués en position *ortho*-benzylique (Schéma 22), qui seront expliqués plus en détails au chapitre II :

- Les bases de Betti **98** sont issues d'une réaction de Mannich phénolique, ou imino Friedel-Crafts entre un phénol ou un naphthol, un aldéhyde et une amine.⁷⁶ Leur synthèse est intéressante car elle peut donner accès à des motifs *ortho*-aminophénols chiraux utiles en synthèse asymétrique.⁷⁷
- Les travaux de Casiraghi sur les aldolisations phénoliques à partir de l'aldéhyde de Garner **91** donnent accès aux motifs phénol *ortho*-2-amino-1,3-diol **99** diastéréomériquement contrôlés et énantiomériquement purs.⁷⁸ Il est alors envisageable de substituer l'alcool benzylique, ou bien de l'oxyder pour effectuer une amination réductrice diastéréosélective. L'autre possibilité est d'adapter cette réaction en série azotée.



X = N-Boc, O

Schéma 22. Bases de Betti, et travaux de Casiraghi.

⁷⁶ (a) Betti, M. *Gazz. Chim. Ital.* **1906**, *36*, 388. (b) Betti, M. *Organic Synthesis Coll.* **1941**, *1*, 381.

⁷⁷ (a) Cardellicchio, C.; Ciccarella, G.; Naso, G.; Schingaro, E.; Scordari, F. *Tetrahedron: Asymmetry* **1998**, *9*, 3667. (b) Cardellicchio, C.; Ciccarella, G.; Naso, G.; Perna, F.; Tortorella, P. *Tetrahedron* **1999**, *55*, 14685. (c) Cardellicchio, C.; Ciccarella, G.; Naso, G. Italian Patent MI 98 A 000159 (28/01/1998).

⁷⁸ Casiraghi, G.; Cornia, M.; Rassa, G. *J. Org. Chem.* **1988**, *53*, 4919.

Parmi les stratégies envisageables pour la synthèse du composé **E**, l'établissement du motif diamine pourrait alors se faire de manière intermoléculaire par (voir schéma 23) :

- addition d'un phénol **F** sur l'aldimine α -aminée **G**. (voir chapitres II-B et II-C).
- substitution d'un groupe fonctionnel en position benzylique (**J**) par une amine (II-D.1).
- amination réductrice d'un carbonyle en position benzylique (**K**) (II-D.2).

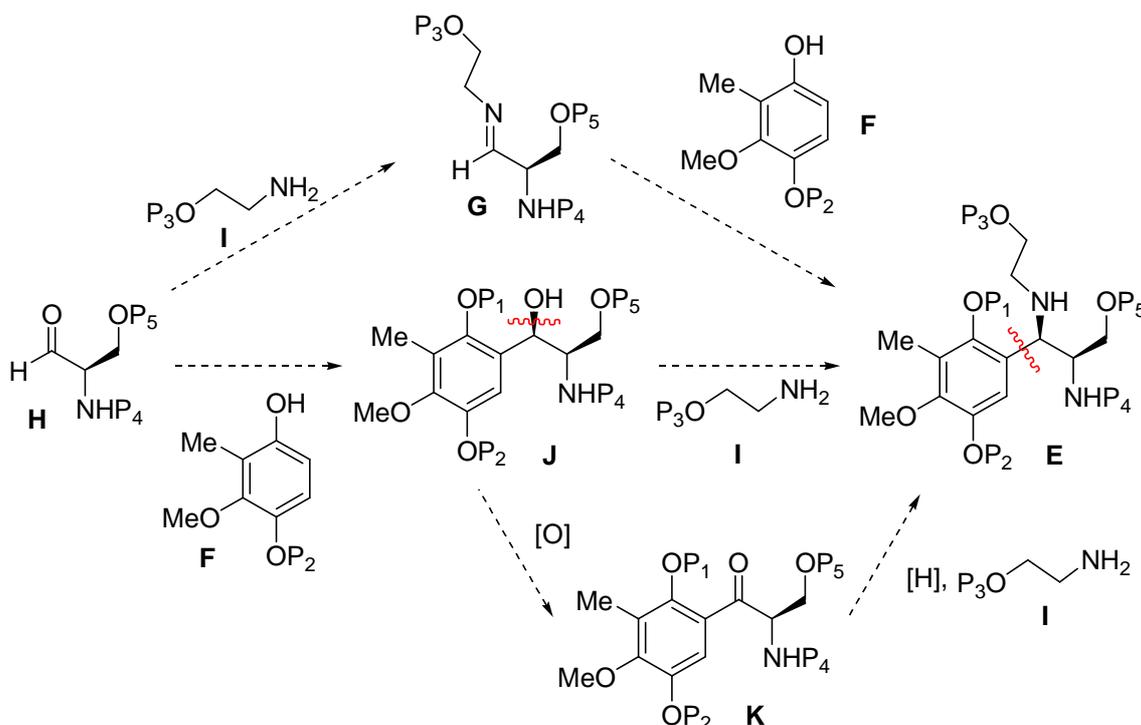


Schéma 23. Stratégies de synthèse intermoléculaires du composé **E**.

c. Stratégies intramoléculaires

Pour installer les motifs phénol et 1,2-diamine à partir d'un aldéhyde α -aminé **H**, plusieurs séquences possibles nous sont apparues. Elles nécessitent la mise en place du phénol et d'un premier azote, pour introduire le second à l'aide d'un bras intramoléculaire (voir schéma 24).

Pour cela, un nucléophile azoté (amine, acétimidate, carbonimidate) pourrait être introduit sur le composé **J** par l'intermédiaire du phénol ou de l'alcool primaire terminal. Cet intermédiaire subirait ensuite une cyclisation pour substituer l'alcool en position benzylique.

Il est aussi envisageable d'introduire la première amine directement sur le noyau phénolique pour former une imine avec l'aldéhyde **H**. Ce composé cycliserait par réaction de type Mannich phénolique intramoléculaire, comme décrit en version intermoléculaire au point I-B.3.b.

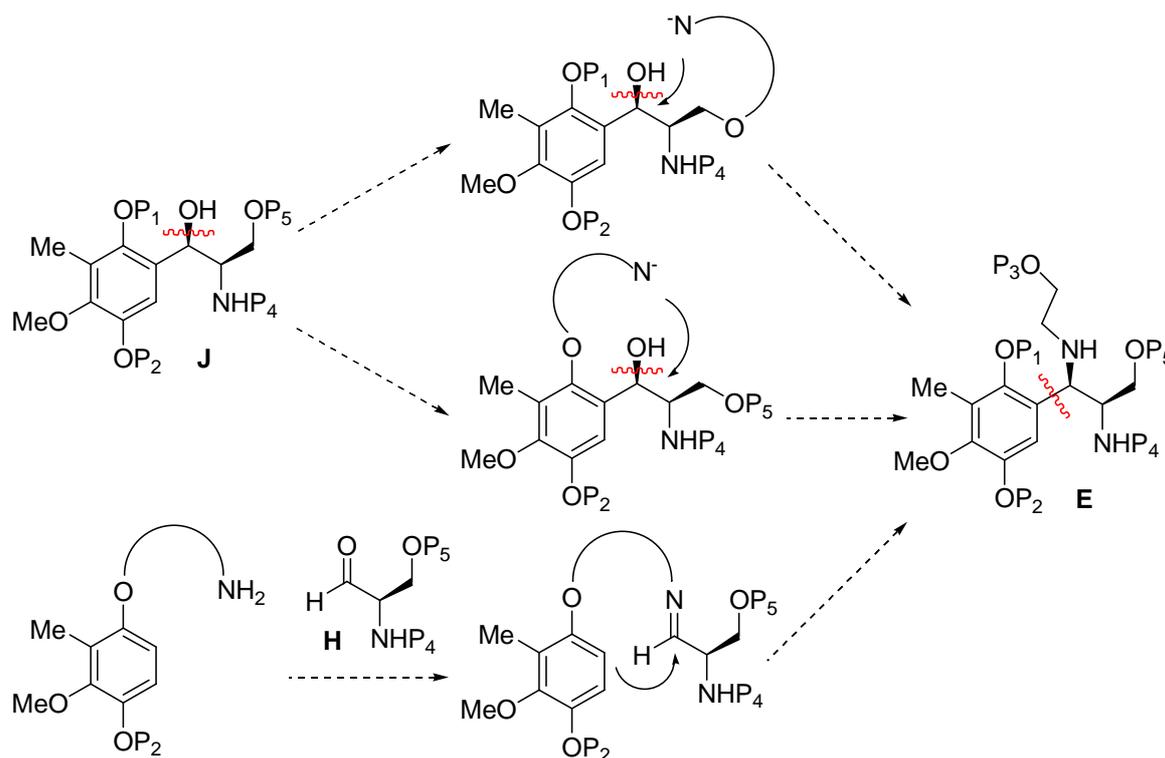


Schéma 24. Stratégies de synthèse intramoléculaires du composé E.

Nous nous sommes inspirés pour la première stratégie de la réactivité des dérivés trichloroacétimidates. Le réarrangement des trichloroacétimidates allyliques en trichloroacétamides allyliques rapporté en 1974 par Overman, permet de convertir un alcool allylique en amine allylique transposée.⁷⁹ Le caractère nucléophile des trichloroacétimidates a été utilisé par U. Schmidt pour la synthèse d' α -amino- β -hydroxy acides énantiomériquement purs par ouverture régiosélective intramoléculaire de 2,3-époxy alcools.⁸⁰ R. R. Schmidt a utilisé des *O*-glycosyl trichloroacétimidates comme groupes partants pour des réactions de glycosylation.⁸¹ Danishefsky exploita ces résultats pour la cyclisation de dérivés bis-trichloroacétimidates par glycosylation vinylogue de type Schmidt.⁸²

Il nous est donc apparu intéressant d'exploiter les propriétés des trichloroacétimidates afin de tester la possibilité de substituer un alcool benzylique par cette nouvelle méthode. Ces références seront plus détaillées au chapitre III-A. Les résultats de nos expériences feront l'objet du chapitre III-B. Les résultats relatifs aux autres stratégies intramoléculaires seront détaillés dans le chapitre III-C.

⁷⁹ (a) Overman, L. E. *J. Am. Chem. Soc.* **1974**, *96*, 597. (b) Overman, L. E. *J. Am. Chem. Soc.* **1976**, *98*, 2901. (c) Overman, L. E. *Acc. Chem. Res.* **1980**, *13*, 218.

⁸⁰ Schmidt, U.; Respondek, M.; Lieberknecht, A.; Werner, J.; Fischer, P. *Synthesis* **1989**, 256.

⁸¹ Schmidt, R. R. *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.* **1986**, *25*, 212.

⁸² (a) Link, J. T.; Raghavan, S.; Danishefsky, S. J. *J. Am. Chem. Soc.* **1995**, *117*, 552. (b) Link, J. T.; Raghavan, S.; Gallant, M.; Danishefsky, S. J.; Chou, T. C.; Ballas, L. M. *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, *118*, 2825.

CHAPITRE II

**STRATÉGIES INTERMOLÉCULAIRES DE SYNTHÈSE
DIASTÉRÉOSÉLECTIVE D'AMINES BENZyliQUES :
NOUVELLE RÉACTION DE MANNICH PHÉNOLIQUE
DIASTÉRÉODIVERGENTE À TROIS COMPOSANTS**

CHAPITRE II. : STRATÉGIES INTERMOLÉCULAIRES DE SYNTHÈSE DIASTÉRÉOSÉLECTIVE D'AMINES BENZyliQUES : NOUVELLE RÉACTION DE MANNICH PHÉNOLIQUE DIASTÉRÉODIVERGENTE À TROIS COMPOSANTS

II-A. Additions nucléophiles sur les aldimines⁸³

II-A.1. Réactivité des liaisons C=N

a. Introduction

Comme pour les dérivés carbonyles, l'addition de réactifs organométalliques sur les doubles liaisons C=N des dérivés imines (hydrazones, oximes) est une réaction ancienne et bien connue. Le développement de ces additions a cependant été sévèrement limité par la faible électrophilie du carbone azométhine, et par la tendance à la tautomérisation des imines par déprotonation. Pour contourner ces problèmes, diverses méthodes ont été développées et ont nettement amélioré l'efficacité des additions d'organométalliques sur les imines et leurs dérivés.

L'électrophilie de l'atome de carbone de la liaison C=N peut être augmentée par *N*-alkylation, *N*-oxydation, *N*-acylation, ou *N*-sulfonylation pour donner des sels d'iminiums plus réactifs, des nitrones, des acylimines et des sulfonylimines. L'inconvénient est que ces méthodes nécessitent le clivage des groupes activateurs pour générer l'amine libre, ce qui n'est pas toujours aisé.

Pour cette raison, une autre stratégie consiste à activer la liaison C=N par coordination d'un acide de Lewis avec la paire d'électrons libres de l'atome d'azote (voir II-A.2.).

Finalement, dans le but de minimiser le second problème dû à l'abstraction de proton, des réactifs moins basiques comme les allylboranes, allylboronates, allylstannanes, alkylcuivrés ou alkylcuprates, et organocériques ont été développés.

b. Stéréosélectivité

Les additions diastéréosélectives de réactifs organométalliques sur la double liaison C=N d'imines chirales, et sur les imines non chirales en présence d'un catalyseur chiral, ont fait l'objet d'un intérêt considérable, car elles ouvrent l'accès à des méthodologies de synthèse très utiles pour préparer des amines énantiopures. Les amines optiquement actives sont

⁸³ Pour des revues récentes sur l'addition nucléophile sur les imines, voir : (a) Enders, D.; Reinhold, U. *Tetrahedron: Asymmetry* **1997**, 8, 1895. (b) Kobayashi, S.; Ishitani, H. *Chem. Rev.* **1999**, 99, 1069. (c) Bloch, R. *Chem. Rev.* **1998**, 98, 1407. (d) Alvaro, G.; Savoia, D., 1407. (d) Alvaro, G.; Savoia, D. *Synlett* **2002**, 651. et références citées.

utilisées pour synthétiser des composés d'intérêt pharmaceutique, mais aussi en synthèse organique comme agents de résolution chiraux, auxiliaires chiraux pour la synthèse asymétrique, ou comme intermédiaires synthétiques.

Les modèles utilisés pour prédire la diastéréosélectivité faciale des attaques d'organométalliques sur les imines sont basés ceux des composés carbonylés (Figure 6).⁸⁴ Cependant, dans le cas des imines, l'azote substituant constitue un nouveau facteur qui peut influencer la stéréosélectivité de la réaction. Un modèle décrit par Yamamoto, basé sur le modèle de Cram, propose une explication pour la sélectivité faciale apportée par cet azote.⁸⁵

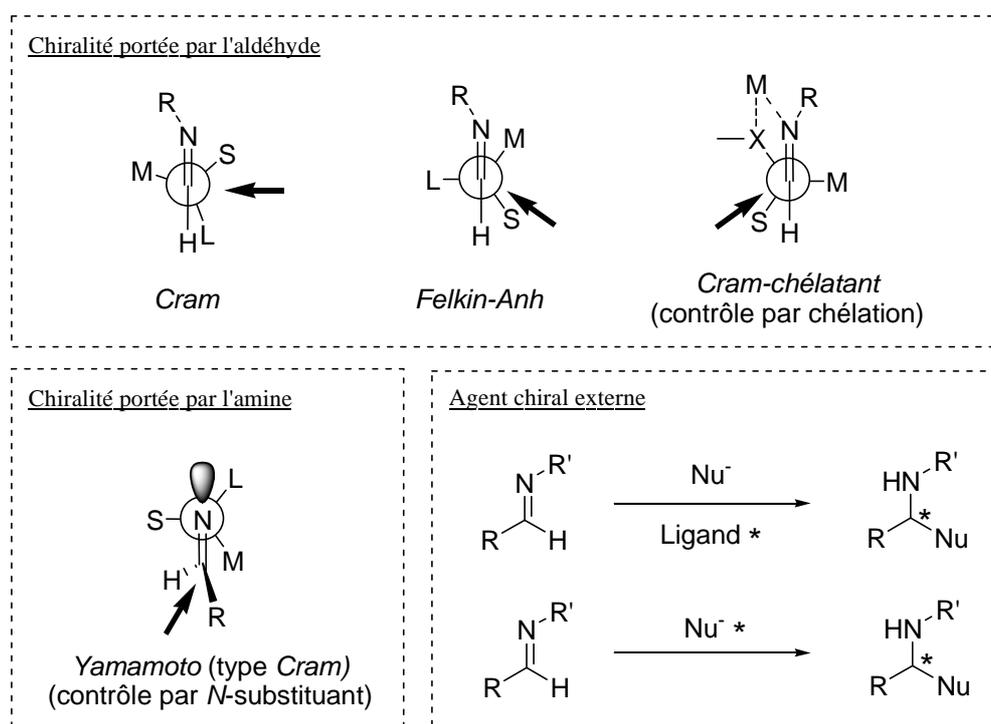


Figure 6. Modèles d'addition diastéréosélective nucléophile sur les aldimines.

Dans le cas où la chiralité est portée par l'aldéhyde, différentes études ont été menées pour tenter de généraliser leur réactivité avec les organométalliques.

- Addition sur les α -alkoxy aldimines

Yamamoto fut le premier à montrer que l'addition d'organocuprates complexés avec BF_3 produit une sélectivité pour le produit *anti*, en accord avec le modèle non-chélatant de Felkin-

⁸⁴ Voir: (a) Reetz, M. T. *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.* **1984**, 23, 556 et références citées. (b) Chérest, M.; Felkin, H.; Prudent, N. *Tetrahedron Lett.* **1968**, 2199. (c) Chérest, M.; Felkin, H. *Tetrahedron Lett.* **1968**, 2205.

⁸⁵ (a) Yamamoto, Y.; Komatsu, T.; Maruyama, K. *J. Am. Chem. Soc.* **1984**, 106, 5031. (b) Yamamoto, Y.; Nishii, S.; Maruyama, K.; Komatsu, T.; Ito, W. *J. Am. Chem. Soc.* **1986**, 108, 7778.

Ahn.⁸⁶ De même les organocuivrés complexés avec BF_3 donnent une excellente sélectivité *anti* sous un contrôle non chélaté avec les imines contenant un groupe chélatant α -alkoxy. De manière surprenante, bien que les organocuprates mixtes de magnésium donnent une excellente sélectivité *anti*, la sélectivité obtenue avec les organocuprates mixtes de lithium est souvent beaucoup moins importante, sauf dans le cas particulier des *N*-benzylimines (**101 anti**).⁸⁷ Par opposition, l'addition d'organolithiens mène sélectivement au composé **101 syn** par formation d'un intermédiaire cyclique chélaté au groupe α -alkoxy et à l'azote de l'imine (Schéma 25). Cependant certains résultats restent encore inexpliqués, comme l'addition *anti* du chlorure d'allylmagnésium, et les variations de sélectivité observées selon la température ou le solvant utilisé.⁸⁸

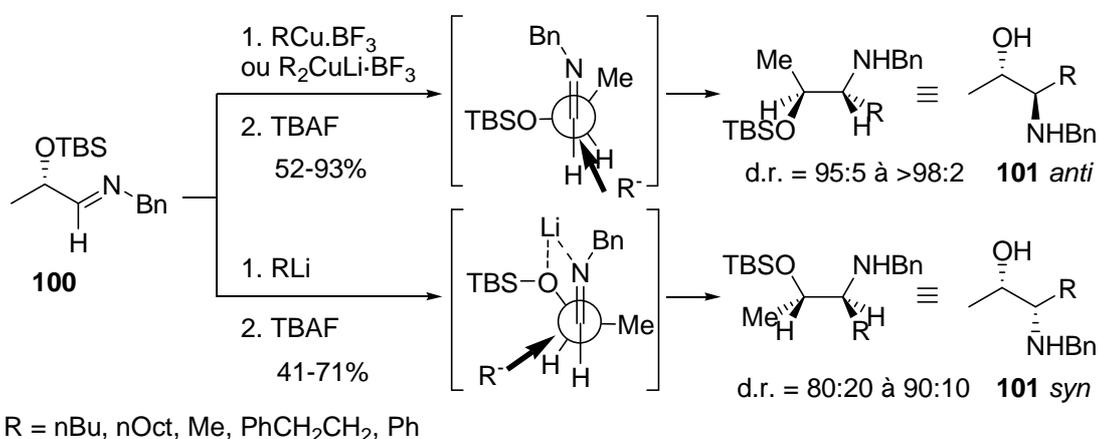


Schéma 25. Addition d'organométalliques sur les α -alkoxy aldimines.

Une étude intéressante a été menée par l'équipe de Jäger sur la *N*-benzylimine α -*O*-benzylée **102**.⁸⁹ L'addition d'organomagnésien mène au produit **103 syn** avec de bons rendements et une excellente diastéroselectivité bien qu'un proton acide soit présent en α de l'imine. Ce résultat est expliqué par les bonnes propriétés chélatantes du groupe *O*-benzyle et à la basicité de Lewis de l'azote de l'imine.

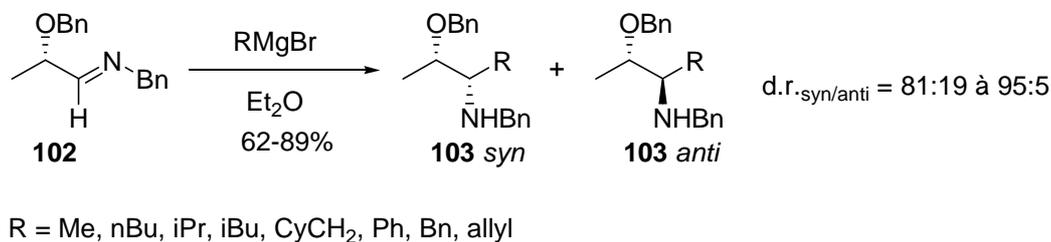


Schéma 26. Addition d'organomagnésiens sur les α -benzyl oxy aldimines.

⁸⁶ Yamamoto, Y. *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.* **1986**, 25, 947.

⁸⁷ Ishimaru, K.; Tsuru, K.; Yabuta, K.; Wada, M.; Yamamoto, Y.; Akiba, K. *Tetrahedron* **1996**, 52, 13137.

⁸⁸ Canelli, G.; Giacomini, D.; Walzl, M. *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.* **1995**, 34, 2150.

⁸⁹ Franz, T.; Hein, M.; Veith, U.; Jäger, V.; Peters, K.; Von Schnering, H. G. *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.* **1994**, 33, 1298.

• Addition sur les α -*N,N*-dibenzylamino aldimines

Le remplacement du groupe alkoxy par un groupe *N,N*-dibenzylamino diminue fortement l'électrophilie de l'imine. L'addition sur **86** de réactifs de Grignard dans différents solvants, de R_2CuLi complexé ou non avec BF_3 , ou d'alkyllithiens dans le THF ne se produit pas. Par contre, l'addition d'organolithiens dans l'éther en présence ou non de $CeCl_3$ se produit avec une grande diastéréosélectivité selon un contrôle chélaté menant aux adduits *syn*.^{64b}

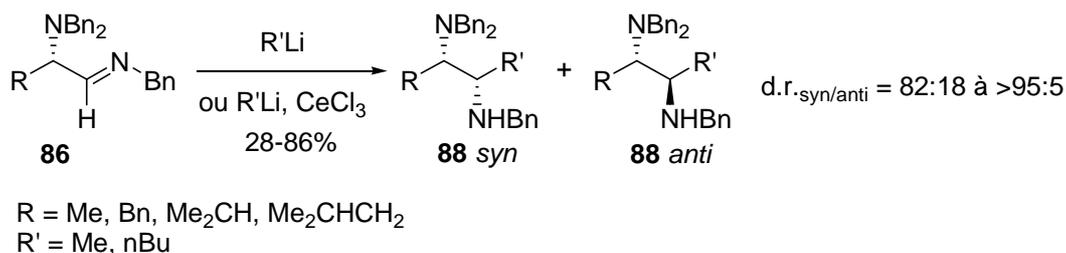


Schéma 27. Addition *syn* d'organométalliques sur les α -*N,N*-dibenzylamino aldimines.

Ces résultats contrastent cependant avec la même addition de RLi ou $RLi/CeCl_3$ réalisée sur les α -*N,N*-dibenzylamino aldéhydes qui donnent environ 90% d'adduits *anti* sous contrôle non chélaté.^{73a} Comme nous l'avons vu précédemment au chapitre I-B.2.e., la sélectivité peut être inversée en remplaçant le groupe benzyle de l'azote de l'imine par un groupe électroattracteur tosyloxy qui abaisse sa basicité et empêche le contrôle par chélation (**89**).^{64b} Il est à noter que le groupe tosyloxy accroît de plus l'électrophilie de la liaison $C=N$ ce qui permet d'atteindre d'excellents rendements avec l'addition d'organomagnésiens.

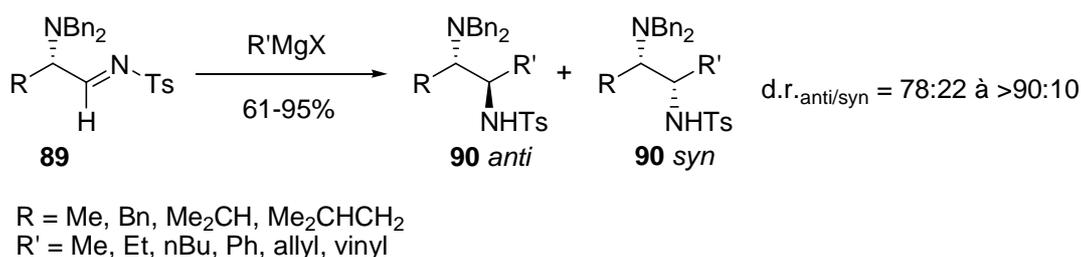


Schéma 28. Addition *anti* d'organométalliques sur les α -*N,N*-dibenzylamino aldimines.

• Addition sur les α,β -dialkoxy aldimines

Deux modèles de chélation peuvent être considérés dans ce cas, impliquant un cycle à cinq ou un cycle à six chaînons. En principe, le cycle à cinq chaînons se forme préférentiellement. Les bromures de méthyl- et de phényl- magnésium, en présence ou non de $CeCl_3$, s'additionnent sur la *N*-benzyl imine **104** dérivée du (2*R*)-2,3-di-*O*-benzylglycéraldéhyde pour

donner un seul isomère **105** *syn* correspondant à la formation d'un chélate à cinq chaînons (Schéma 29).⁹⁰ CH_3Li et $\text{CH}_3\text{Cu}\cdot\text{BF}_3$ ne réagissent pas. Dans le cas où seul le groupe hydroxy adjacent à la *N*-benzylglycéraldimine est protégé, l'addition peut se produire compétitivement sur un intermédiaire à six chaînons, avec des sélectivités variant selon le substrat.⁸⁹

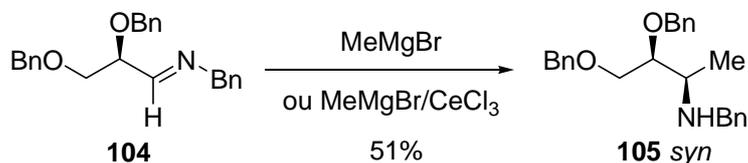


Schéma 29. Addition d'organomagnésien sur la *N*-benzyl-2,3-di-*O*-benzylglycéraldimine.

De manière très surprenante, un résultat de 1997 suggère l'existence d'un intermédiaire à six centres pour l'addition du bromure de phénylmagnésium sur la *N*-benzyl imine **106** dérivée du (2*R*)-2,3-*O*-isopropylidène glycéraldéhyde qui ne donne que le composé **107** *anti*.^{90b} Ce résultat est totalement en opposition avec celui décrit au schéma 29. Un effet similaire sur les aldéhydes correspondants a été rapporté,⁹¹ et a été attribué à une chélation difficile due aux tensions de cycle importantes que créerait un intermédiaire chélaté.

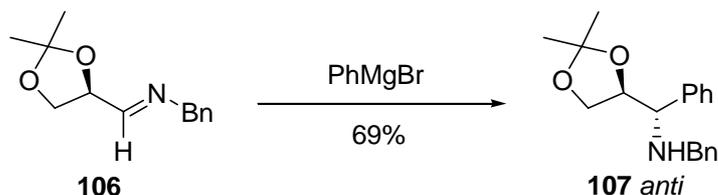


Schéma 30. Addition d'organomagnésien sur la *N*-benzyl-2,3-*O*-isopropylidène glycéraldimine.

Un autre résultat surprenant concerne l'addition d'acétylures sur des imines chirales dérivées de la L-sérine **108a** ou de la L-cystéine **108b**.⁶¹ Quelles que soient les conditions, chélatantes ($\text{M} = \text{Li}$, ZnBr) ou non ($\text{M} = \text{Cu}\cdot\text{BF}_3$), l'addition fournit les composés **109** *syn*, sans qu'une explication possible n'ait été encore proposée.

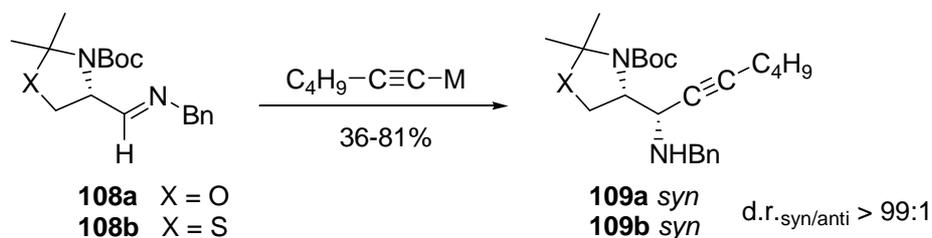


Schéma 31. Addition d'acétylures sur des aldimes dérivées de la sérine et de la cystéine.

⁹⁰ (a) Cativiela, C.; Diaz De Villegas, M. D.; Galvez, J. A. *Tetrahedron: Asymmetry* **1996**, 7, 529. (b) Badorrey, R.; Cativiela, C.; Diaz De Villegas, M. D.; Galvez, J. A. *Tetrahedron* **1997**, 53, 1411.

⁹¹ Mead, K.; MacDonald, T. L. *J. Org. Chem.* **1985**, 50, 422.

II-A.2. Activation d'imines par les acides de Lewis

Les réactions catalysées par des acides de Lewis sont d'un grand intérêt, car elles permettent des réactivités et des sélectivités intéressantes sous des conditions douces.^{40,92} Traditionnellement, les acides de Lewis tels que AlCl_3 , BF_3 , TiCl_4 , SnCl_4 ..., sont utilisés, mais nécessitent souvent une quantité surstoéchiométrique. De plus ces acides de Lewis sont sensibles à l'humidité et se décomposent ou se désactivent facilement en présence de traces d'eau. Ils ne peuvent pas être recyclés après réaction.

En 1991 apparaissent les premiers acides de Lewis tolérants et stables dans l'eau, les triflates de lanthanides $[\text{Ln}(\text{OTf})_3]$.⁹³ Vinrent ensuite non seulement les triflates de La, Ce, Pr, Nd, Sm, Eu, Gd, Tb, Dy, Ho, Er, Tm, Yb, Lu, mais aussi de scandium (Sc) et d'yttrium (Y) qui se révélèrent être stables dans l'eau. De nombreuses réactions catalysées par les triflates de terres rares ont ensuite été développées dans l'eau. Ces catalyseurs présentent de plus l'avantage d'être recyclables. Ils fonctionnent aussi dans de nombreux solvants organiques, et sont actifs en présence de diverses bases de Lewis contenant des atomes d'azote, d'oxygène, de phosphore et de soufre. Les plus efficaces dans plusieurs réactions se sont révélés être généralement $\text{Sc}(\text{OTf})_3$ et $\text{Yb}(\text{OTf})_3$. Leur rayon ionique de petite taille leur conférerait leurs excellentes propriétés de sélectivité.⁹⁴

Les triflates de terres rares ont été notamment utilisés pour catalyser des réactions de type Mannich dans des conditions douces. Jusqu'alors, pour mettre en œuvre ces réactions il était nécessaire de préformer les sels d'iminiums ou les imines qui libèrent un équivalent d'eau lors de leur préparation.⁹⁵ Cependant ces intermédiaires sont alors souvent hygroscopiques et/ou thermiquement instables.

Les réactions d'imines avec les acétals silylés d'alcènes se font dans des conditions douces en présence de 5 mol % de $\text{Yb}(\text{OTf})_3$ pour donner les α -amino esters correspondants avec des rendements modérés à excellents,⁹⁶ alors qu'une quantité stœchiométrique TiCl_4 est nécessaire pour un même résultat. De même la condensation à trois composants entre un

⁹² Schinzer, D. Dans *Selectivities in Lewis Acid Promoted Reactions*; Kluwer Academic Publishers: Dordrecht, 1989.

⁹³ Pour des revues récentes sur l'utilisation des $[\text{Ln}(\text{OTf})_3]$ en synthèse, voir : (a) Kobayashi, S. *Chem. Soc. Rev.* **1999**, 28, 1. (b) Kobayashi, S.; Sugiura, M.; Kitagawa, H.; Lam, W. W.-L. *Chem. Rev.* **2002**, 102, 2227.

⁹⁴ *Advanced Inorganic Chemistry, 5th ed*; Cotton, F. A.; Wilkinson, G., Eds.; Wiley: New York, 1988; p 973.

⁹⁵ Arend, M.; Westermann, B.; Risch, N. *Angew. Chem., Int. Ed.* **1998**, 37, 1045.

⁹⁶ Kobayashi, S.; Araki, M.; Ishitani, H.; Nagayama, S.; Hachiya, I. *Synlett* **1995**, 233.

aldéhyde, une amine, et un éther d'énol silylé (voir schéma 32) se fait avec de bons rendements et une bonne stéréosélectivité en présence de 5-10% mol de $\text{Yb}(\text{OTf})_3$.⁹⁷

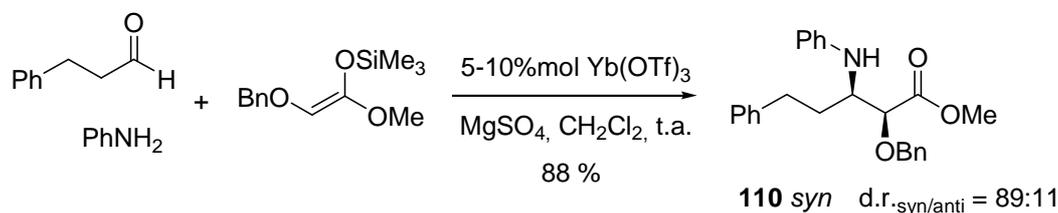
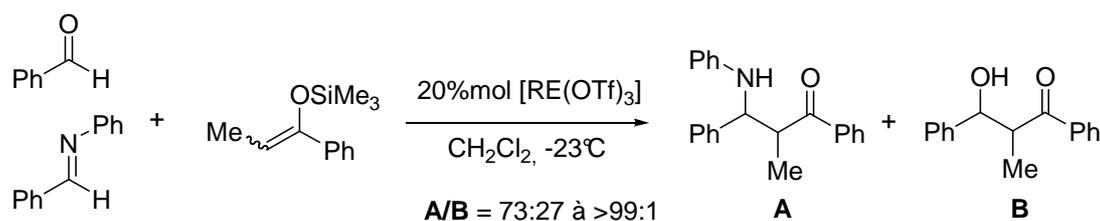


Schéma 32. Addition nucléophile diastéréosélective catalysée par $\text{Yb}(\text{OTf})_3$.

Comparées aux aldéhydes, les aldimines sont beaucoup moins réactives envers les additions nucléophiles. Cependant un changement radical de réactivité est observé en employant $\text{Yb}(\text{OTf})_3$ comme catalyseur.⁹⁸ En effet, les aldimines sont préférentiellement activées par une quantité catalytique de $\text{Yb}(\text{OTf})_3$ en présence d'aldéhydes lors d'addition nucléophile d'éthers d'énols silylés et d'acétals silylés d'alcènes (Schéma 33).⁹⁹



RE = Sc, Y, La, Ce, Pr, Nd, Sm, Eu, Gd, Dy, Ho, Er, Tm, Yb, Lu

Schéma 33. Activation sélective des aldimines par les triflates de terres rares.

Kobayashi a proposé à cet effet une nouvelle classification des acides de Lewis sur la base de leur activité et de leur sélectivité.¹⁰⁰ Entre autres les chlorures de Sc, Fe, In, Bi mais aussi de Si, Co, Cu^{II} , Cu^{I} , Y, Yb sont sélectifs des aldimines, tandis que ceux par exemple de B, Al, Ti, Zr, ou de Sn sont sélectifs des aldéhydes. La sélectivité dépend aussi du contre-ion et de la quantité d'acide de Lewis utilisé : la sélectivité pour les aldimines augmente avec les contre-ions faiblement basiques (TfO^- , ClO_4^- ,...), tandis que la sélectivité pour les aldéhydes augmente avec l'utilisation de quantités surstoéchiométriques d'acide de Lewis.⁹⁹

⁹⁷ Kobayashi, S.; Araki, M.; Yasuda, M. *Tetrahedron Lett.* **1995**, 36, 5773

⁹⁸ Yamamoto et son équipe ont aussi rapporté une allylation sélective des imines via une réaction palladocatalysée avec un allylstannane. (a) Nakamura, H.; Iwama, H.; Yamamoto, Y. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1996**, 1459. (b) Nakamura, H.; Iwama, H.; Yamamoto, Y. *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, 118, 6641.

⁹⁹ Kobayashi, S.; Nagayama, S. *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, 119, 10049.

¹⁰⁰ Kobayashi, S.; Busujima, T.; Nagayama, S. *Chem. Eur. J.* **2000**, 6, 3491.

II-B. Expériences sur l'aldéhyde de Garner

II-B.1. Travaux de Casiraghi sur les aldolisations phénoliques

De manière surprenante, bien que les aldolisations phénoliques asymétriques entre un aldéhyde α -aminé chiral et un phénol soient bien connues,^{78,101} la réaction de Mannich phénolique, ou imino Friedel-Crafts avec une aldimine α -aminée chirale n'est pas rapportée.^{102,103} En effet, l'électrophilie réduite d'une imine par rapport à un aldéhyde, et sa tendance élevée à la tautomérisation imine-énamine menant à sa racémisation rendent cette transformation particulièrement délicate.

Les travaux de Casiraghi sur les aldolisations phénoliques asymétriques à partir de l'aldéhyde de Garner **91** donnent accès aux motifs phénol *ortho*-2-amino-1,3-diol **99** diastéréomériquement contrôlés et énantiomériquement purs.⁷⁸ La réaction est *ortho*-spécifique et procède par l'intermédiaire d'un phénolate.

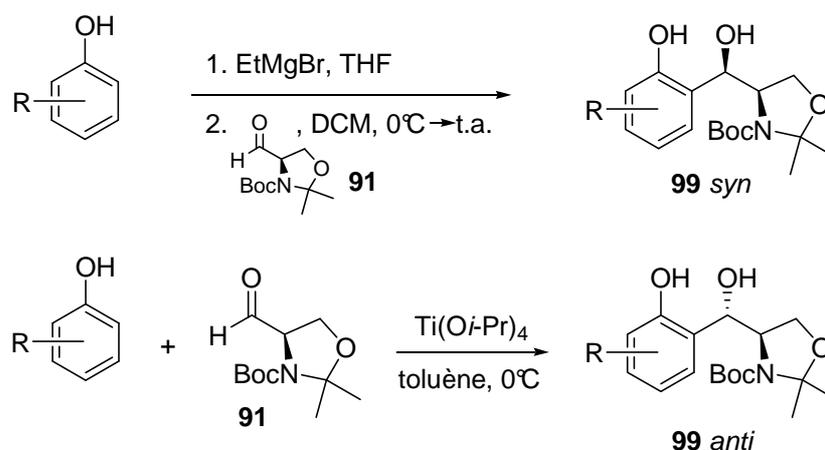


Schéma 34. Travaux de Casiraghi.

Le choix du métal est ici responsable de la diastéréodivergence observée puisque l'utilisation de phénolates de bromomagnésium ($ML_n = MgBr^+$) donne accès aux 1-aryl-2-amino-1,3-propanediols homochiraux **99 syn**. En revanche, l'utilisation de phénolates de triisopropoxytitane [$ML_n = Ti(O-i-Pr)_3^+$] dans le toluène anhydre fournit avec une inversion complète de stéréochimie les 1-aryl-2-amino-1,3-propanediols homochiraux **99 anti**.

¹⁰¹ (a) De Paolis, M.; Blankenstein, J.; Bois-Choussy, M.; Zhu, J. *Org. Lett.* **2002**, 4, 1235. (b) De Paolis, M.; Chiaroni, A.; Zhu, J. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **2003**, 2896.

¹⁰² Diastereoselective Passerini reaction with chiral *N,N*-dibenzylamino aldehyde: Cuny, G.; Gamez-Montano, R.; Zhu, J. *Tetrahedron* **2004**, 60, 4879.

¹⁰³ Pour une revue récente, voir : Bandini, M.; Melloni, A.; Umani-Ronchi, A. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2004**, 43, 550.

La différence d'induction est expliquée par les auteurs par le modèle de Cram chélaté avec un état de transition Mg-chélaté entre l'oxygène de l'aldéhyde et l'oxygène du groupement Boc, menant aux adduits **99** *syn* (Figure 7), et le modèle de Felkin-Ahn avec un état de transition Ti(O-*i*-Pr)₃⁺-monocoordiné menant aux adduits **99** *anti* (Figure 8).⁷¹

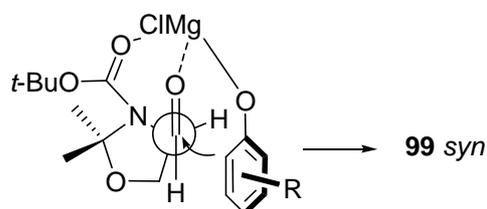


Figure 7. Addition selon le modèle de Cram chélaté.

Il est probable, bien que ce ne soit pas spécifié dans les travaux de Casiraghi, que la capacité de coordination du Ti^{IV} au carbonyl *N*-Boc soit inhibée pour des raisons de répulsions stériques avec les groupements isopropyloxy, expliquant la coordination simple de l'aldéhyde et l'attaque nucléophile suivant le modèle de Felkin-Ahn.

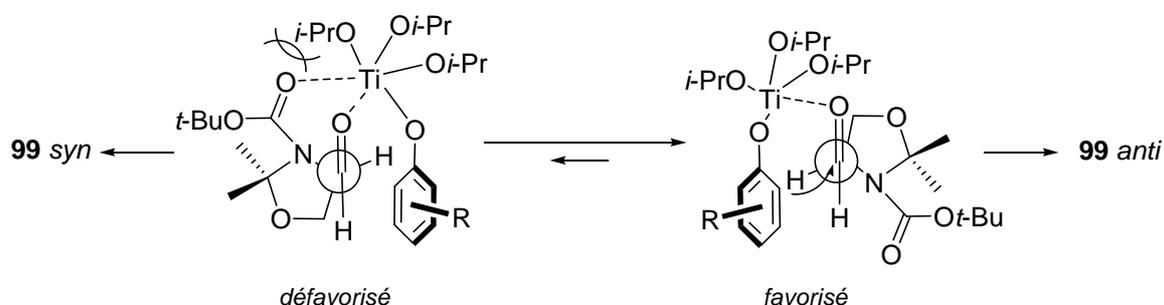


Figure 8. Addition selon le modèle de Felkin-Ahn.

L'idée d'adapter cette réaction en série azotée nous a donc paru être un premier challenge intéressant d'un point de vue synthétique et méthodologique.

II-B.2. Synthèse d'imines dérivées de l'aldéhyde de Garner

L'aldéhyde de Garner **91** est synthétisé à partir de la D-sérine selon le protocole suivant (Schéma 35).^{72c,104} La fonction acide de la D-sérine est transformée un ester méthylique, puis

¹⁰⁴ McKillop, A.; Taylor, R. J. K.; Watson, R. J.; Lewis, N. *Synthesis*, **1994**, 31.

l'amine libre est protégée par un groupement Boc. L'oxazolidine **112** est formée par réaction avec le 2,2-diméthoxypropane catalysée par $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$, puis après réduction par LiBH_4 formé in situ et oxydation de Swern,¹⁰⁵ l'aldéhyde de Garner **91** est obtenu avec un rendement de 72% pour 5 étapes.

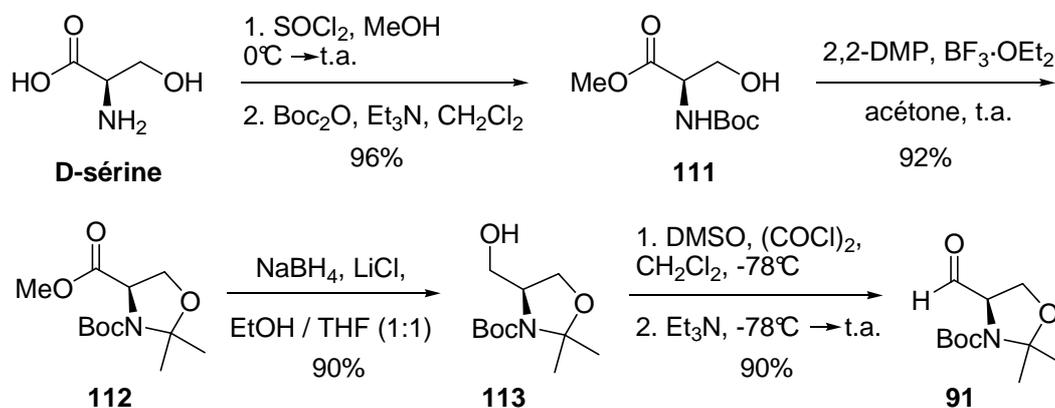


Schéma 35. Synthèse de l'aldéhyde de Garner.

L'aldimine **114** a été préparée avec un bon rendement de 94% à partir de la benzylamine et de l'aldéhyde de Garner dans l'éther à 0°C (Schéma 36).¹⁰⁶

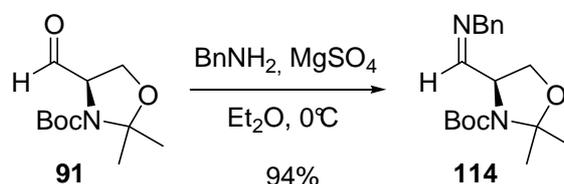


Schéma 36. Synthèse de l'aldimine **114**.

II-B.3. Expériences d'aminokylation de phénols

a. Conditions de Casiraghi

Les conditions de Casiraghi⁷⁸ utilisant un magnésien pour la synthèse des adduits *syn* ont alors été appliquées à l'aldimines **114**. Le sésamol, déjà utilisé par Casiraghi, est un phénol simple et peu cher, et a été choisi comme modèle pour cette réaction par analogie avec notre synthon **F**. Son caractère riche en électrons est susceptible de favoriser l'attaque nucléophile sur une aldimine peu activée.

¹⁰⁵ Omura, K.; Swern, D. *Tetrahedron*, **1978**, 1651.

¹⁰⁶ Stojanovich, A.; Renaud, P. *Helv. Chim. Acta* **1998**, *81*, 353.

Cependant, malgré les précautions prises pour éviter toute introduction d'eau et d'oxygène dans le milieu qui détruiraient le phénolate de magnésium, les adduits **115** *syn* et *anti* n'ont été obtenus qu'avec de faibles rendements peu reproductibles (0-60%).¹⁰⁷ La conversion n'a jamais dépassé les 60%, et le sésamol, pourtant en défaut a systématiquement été récupéré en quantité importante (Schéma 37).

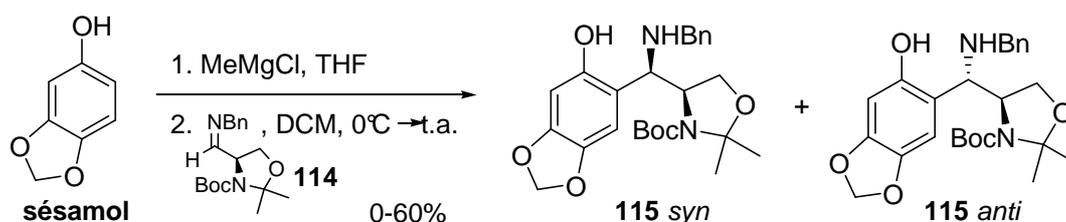


Schéma 37. Conditions de Casiraghi sur l'aldimine **114**.

Les deux diastéréoisomères obtenus ont été séparés difficilement sur plaque préparative de silice, ne permettant pas une caractérisation complète de leur structure à ce stade. Le rapport diastéréoisomérique d.r. a cependant été mesuré par RMN ¹H et confirmé par une étude HPLC entre 1.5:1 et 2.5:1, mais n'a pas pu être attribué à ce moment.

Les conditions non chélatantes de Casiraghi utilisant Ti(O*i*-Pr)₄ dans le toluène à 0°C n'ont en revanche conduit à aucun produit. Seuls les produits de départ sont récupérés.

Nous avons donc décidé de nous tourner vers un autre moyen d'activer l'aldimine **114** avec un autre agent chélatant de type acide de Lewis, avec dans l'objectif de trouver de meilleures conditions, plus reproductibles, avec si possible une meilleure diastéréosélectivité. Les triflates de terres rares nous ont paru être des catalyseurs de choix pour augmenter l'électrophilie de l'imine **114**.

b. Utilisation d'un acide de Lewis

Notre choix s'est tourné notamment vers les triflates d'ytterbium et de scandium, étant d'excellents coordinants pour les imines, et susceptibles de chélater l'oxygène du carbonyle *N*-Boc et celui du phénol nucléophile pour conduire à l'adduit *syn* désiré (Figure 9).

¹⁰⁷ MeMgCl en solution dans le THF est dosé avant son utilisation par addition sur une solution titrée de L-menthol dans le THF anhydre, en présence d'indicateur coloré 1,10-phénanthroline.

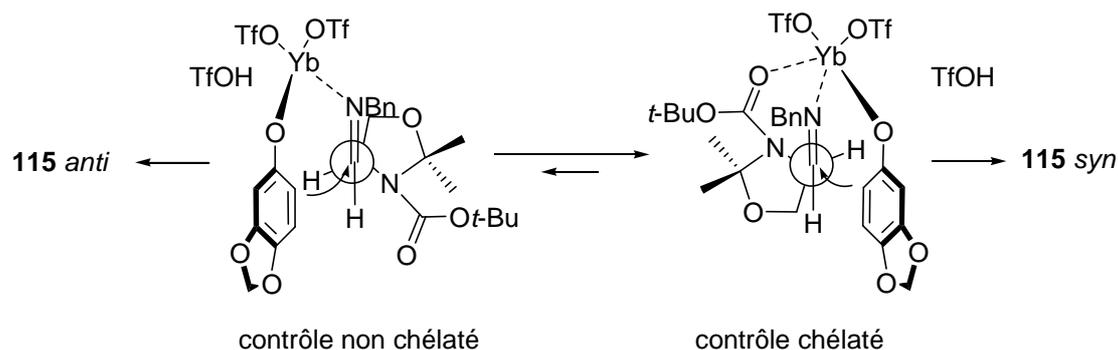


Figure 9. Modèles de prévision de la diastéréosélectivité.

Les résultats obtenus sont présentés dans le tableau 3. Le rapport entre les deux diastéréoisomères a été mesuré à chaque fois par RMN ^1H et confirmé par HPLC.

N°	Catalyseur	Solvant	Additif	Rdt	d.r	N°	Catalyseur	Solvant	Additif	Rdt	d.r
1	Yb(OTf) ₃ 15%	DCM	-	95%	1.5:1	8	Yb(OTf) ₃ 15%	THF	-	0	-
2	Sc(OTf) ₃ 15%	DCM	-	90%	1.5:1	9	Yb(OTf) ₃ 15%	THF/H ₂ O	-	0	-
3	Yb(OTf) ₃ 15%	DCM	MS 4Å	90%	1.5:1	10	Yb(OTf) ₃ (1éq.)	DCM	-	0	-
4	Sc(OTf) ₃ 15%	DCM	MS 4Å	85%	1.5:1	11	InCl ₃ 15%	DCM	-	70%	1.5:1
5	Yb(OTf) ₃ 15%	DCM	Lut. ^a 15%	65%	2.3:1	12	BF ₃ ·OEt ₂ 20%	MeCN	H ₂ O (10éq.)	faible	1:1
6	Yb(OTf) ₃ 15%	DCM	DIPEA 15%	faible	1.5:1	13	BF ₃ ·OEt ₂ 20%	DCM	-	50%	1:1
7	Yb(OTf) ₃ 15%	DCM	(R)-Bin.+Am ^b	<50%	2.3:1	14 ^c	MeMgCl (1éq.)	DCM	-	0-60%	1.5:1

^a : Lut. = 2,6-lutidine. ^b : (R)-Bin.+Am = (R)-binaphthol 18% + DIPEA 36%. ^c : pour rappel.

Tableau 3. Utilisation d'acides de Lewis pour l'addition de Mannich phénolique sur l'imine 114.

Les meilleurs résultats sont en effet obtenus avec Yb(OTf)₃ et Sc(OTf)₃ (entrées 1 et 2), avec un rendement allant jusqu'à 95% dans le premier cas. Yb(OTf)₃ semble ainsi légèrement plus actif que Sc(OTf)₃. L'ajout de tamis moléculaire n'améliore pas la réaction (entrées 3 et 4),¹⁰⁸ et diminue même un peu le rendement. Ici encore Yb(OTf)₃ donne un meilleur résultat que Sc(OTf)₃. Le rapport diastéréoisomérique observé est de 1.5:1 dans tous les cas. Shibasaki, dans une étude sur les additifs et cocatalyseurs en synthèse asymétrique,¹⁰⁹ cite des travaux de Buchwald qui décrit que l'ajout de base comme additif lors d'additions nucléophiles sur les imines est susceptible d'améliorer le rendement et la sélectivité de la réaction.¹¹⁰ Cependant, l'ajout de 2,6-lutidine (entrée 5), même si elle améliore très légèrement le rapport diastéréoisomérique à 2.3:1, fait chuter le rendement à 65%. La

¹⁰⁸ Pour une étude sur le rôle du tamis moléculaire, voir : Terada, M.; Matsumoto, Y.; Nakamura, Y.; Mikami, K. *Chem. Commun.* **1997**, 281.

¹⁰⁹ Volg, E. M.; Gröger, H. Shibasaki, M. *Angew. Chem., Int. Ed.* **1999**, 38, 1570.

¹¹⁰ Verdaguer, X.; Lange, U. E. W.; Buchwald, S. L. *Angew. Chem., Int. Ed.* **1998**, 37, 1103.

diisopropyléthylamine (entrée 6) inhibe drastiquement la réaction. En 1994, Kobayashi développe un catalyseur chiral à base de $\text{Yb}(\text{OTf})_3$, du ligand chiral (R)-binaphthol et d'une amine tertiaire, pour la catalyse énantiosélective de la réaction de Diels-Alder.¹¹¹ L'utilisation de ce catalyseur dans notre cas n'a pas donné de résultat probant, puisque le rapport diastéréoisomérique ne change pas et le rendement passe sous les 50% (entrée 7). Nous avons examiné l'influence du solvant et de la présence d'eau, connues pour avoir des effets importants sur la sélectivité des réactions d'aldolisation catalysées par les triflates de terres rares.¹¹² L'utilisation de THF anhydre (entrée 8) ou d'un mélange THF/ H_2O 9:1 (entrée 9) n'a pas produit de résultat. InCl_3 est un acide de Lewis utilisé en synthèse organique depuis les années 1990,¹¹³ notamment pour des aldolisations de Mukaiyama, des réactions de Diels-Alder et de Barbier,¹¹⁴ et de nombreuses autres réactions catalysées par les acides de Lewis.¹¹⁵ Pour notre réaction, un rendement de 70% est obtenu, mais sans amélioration de la sélectivité (entrée 11). De même l'utilisation de $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$ dans l'acétonitrile en présence d'eau,¹¹⁶ ou dans le dichlorométhane anhydre ne donne pas de bons résultats (entrées 12 et 13).

Lors de ces expériences, l'obtention d'une quantité suffisante de produits a permis de réaliser des cristaux de l'isomère minoritaire. Après analyse par diffraction de rayons X, sa structure s'est révélée être celle de l'adduit **115** *anti* (Figure 10).

Bien que de bons rendements soient possibles, la réaction procède toujours avec la même sélectivité reproductible *syn/anti* de 1.5:1, quel que soit l'acide de Lewis utilisé. Ceci laisse supposer que l'addition nucléophile du phénol ne se fait pas sous un contrôle chélaté tel que présenté à la figure 9 par l'intermédiaire de $\text{Yb}(\text{OTf})_3$, mais uniquement par contrôle stérique. $\text{Yb}(\text{OTf})_3$ ne semble pas pouvoir se chélater sur le groupe carbonyle *N*-Boc, permettant la libre rotation autour de la liaison C-C. Le rapport diastéréoisomérique observé traduirait alors la proportion dans le milieu de chaque conformère lors de l'attaque du phénol. $\text{Yb}(\text{OTf})_3$ ne

¹¹¹ (a) Kobayashi, S.; Ishitani, H. *J. Am. Chem. Soc.* **1994**, *116*, 4083. (b) Kobayashi, S.; Ishitani, H.; Hachiya, I.; Araki, M. *Tetrahedron* **1994**, *50*, 11623.

¹¹² Kobayashi, S.; Hachiya, I. *J. Org. Chem.* **1994**, *59*, 3590.

¹¹³ (a) Araki, S.; Shimizu, T.; Johar, P. S. *J. Org. Chem.* **1991**, *56*, 2538 et références citées. (b) Araki, S.; Jin, S.; Idou, Y.; Butsugan, Y. *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1992**, *65*, 1736.

¹¹⁴ Pour des revues sur les halogénures d'indium, voir : (a) Li, C.-J.; Chan, T.-H. *Tetrahedron* **1999**, *55*, 11149. (b) Ranu, B. C. *Eur. J. Org. Chem.* **2000**, 2347.

¹¹⁵ Pour des exemples de réactions, voir : (a) Chakraborti, A. K.; Gulhane, R. *Tetrahedron Lett.* **2003**, *44*, 6749. (b) Garzya, V.; Forbes, I. T.; Laurus, S.; Maragni, P. *Tetrahedron Lett.* **2004**, *45*, 1499. (c) Yadav, J. S.; Subba Reddy, B. V.; Sadashiv, K.; Harikishan, K. *Tetrahedron Lett.* **2002**, *43*, 2099. (d) Price, S.; Edwards, S.; Wu, T.; Minehan, T. *Tetrahedron Lett.* **2004**, *45*, 5197.

¹¹⁶ Akiyama, T.; Takaya, J.; Kagoshima, H. *Chem. Lett.* **1999**, 947.

servirait alors que d'activateur de la liaison C=N pour permettre l'addition nucléophile du phénol.

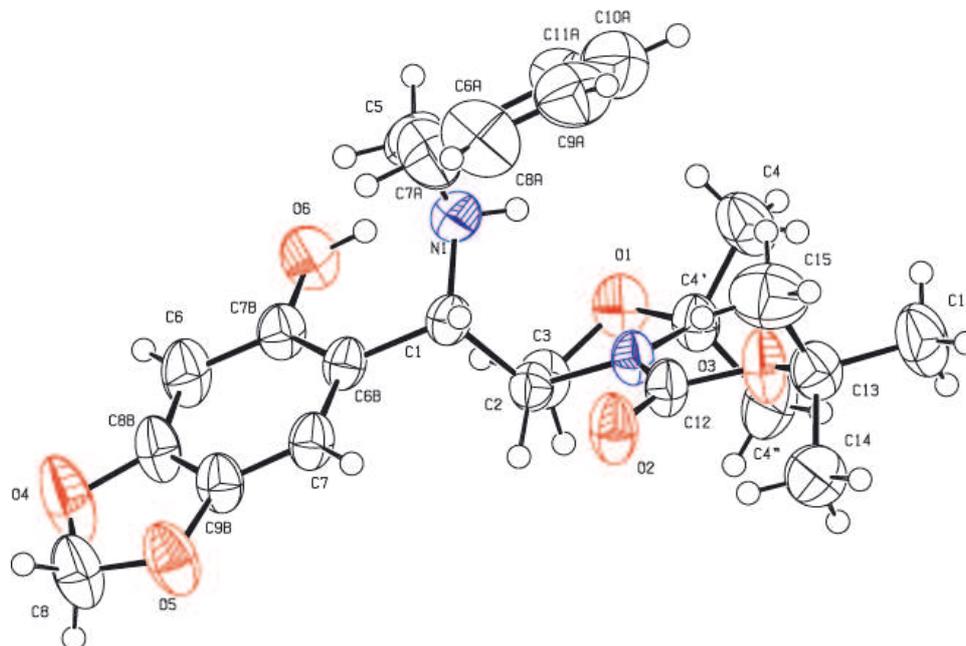


Figure 10. Structure cristallographique de **115 anti** par diffraction de rayons X.

Dans ce cas, la même réaction effectuée sur une aldimine dont la chaîne n'est pas contrainte par un cycle devrait donner une sélectivité différente.⁹⁰ Pour vérifier cette hypothèse, une *N*-benzyl aldimine *N*-Boc-protégée ouverte **119**, dérivée de la phénylalanine, a été synthétisée (Schéma 38). L'amine de la L-phénylalanine est protégée par un groupement Boc, puis la fonction acide est réduite par le procédé de Yamada en passant par un anhydride mixte.¹¹⁷ L'alcool **117** obtenu est oxydé par une réaction de Swern,¹⁰⁵ puis l'aldéhyde **118** est transformé en *N*-benzyl aldimine **119**.¹¹⁸

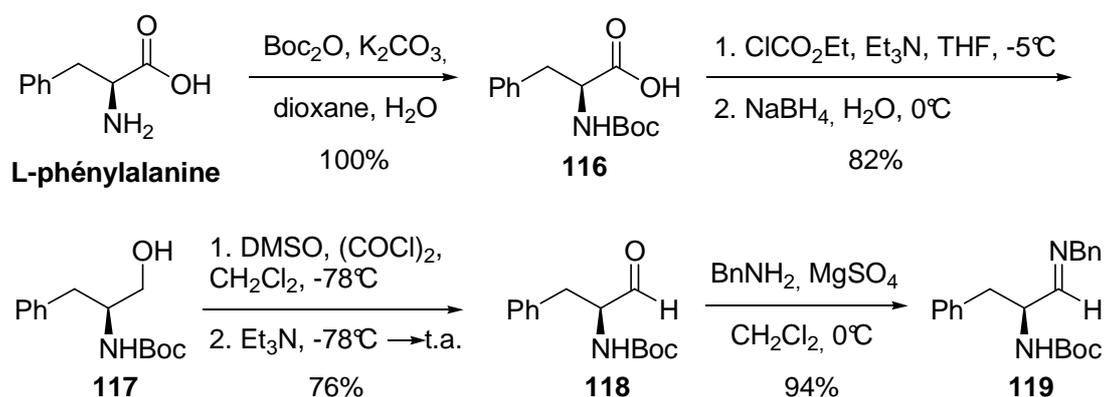


Schéma 38. Synthèse de l'aldimine **119**.

¹¹⁷ (a) Ishizumi, K.; Koga, K.; Yamada, S.-I. *Chem. Pharm. Bull.* **1968**, *16*, 492. (b) Spaltenstein, A.; Carpino, P. A.; Miyake, F.; Hopkins, P. B. *J. Org. Chem.* **1987**, *52*, 3759.

¹¹⁸ Palomo, C.; Cossio, F. P.; Cuevas, C.; Lecea, B.; Mielgo, A.; Roman, P.; Luque, A.; Martinez-Ripoll, M. *J. Am. Chem. Soc.* **1994**, *114*, 9360.

Malheureusement l'aldimine non contrainte **119**, soumise aux conditions précédemment décrites n'a fourni aucun produit (Tableau 4). Dans tous les cas les produits de départ sont récupérés, sans conversion. Il est surprenant que cette aldimine soit aussi peu électrophile comparée à **114**. Le groupement *N*-Boc non contraint, désormais plus proche de la liaison C=N, pourrait alors créer une gêne stérique plus grande empêchant l'approche correcte du phénol, mais cela paraît peu probable à la vue des résultats du paragraphe suivant. Une autre explication serait que le remplacement de la fonction β -alkoxy de la sérine par un groupe phényle soit responsable de l'électrophilie plus faible de cette aldimine.

N°	Catalyseur	Solvant	Additif	Rdt	d.r	N°	Catalyseur	Solvant	Additif	Rdt	d.r
1	Yb(OTf) ₃ 15%	DCM	-	0	-	5	Yb(OTf) ₃ 15%	DCM	(<i>S</i>)-Bin.+Am ^b	0	-
2	Yb(OTf) ₃ 15%	DCM	MS 3Å	0	-	6	Yb(OTf) ₃ 15%	DCM	-70°C, MS 3Å	0	-
3	Yb(OTf) ₃ 15%	DCM	Lut. ^a 15%	0	-	7	InCl ₃ 15%	DCM	-	0	-
4	Yb(OTf) ₃ 15%	DCM	(<i>R</i>)-Bin.+Am ^b	0	-	8	Yb(OTf) ₃ 15%	DCM	Na ₂ SO ₄	0	-

^a: Lut. = 2,6-lutidine. ^b: Bin.+Am = binaphthol 18% + DIPEA 36%.

Tableau 4. Utilisation d'acides de Lewis pour l'addition de Mannich phénolique sur l'imine **119**.

De même, les essais réalisés avec une amine aliphatique, préparée à partir d'éthanolamine sélectivement *O*-benzylée (Schéma 29),¹¹⁹ n'ont donné aucun résultat, sinon une dégradation des produits.

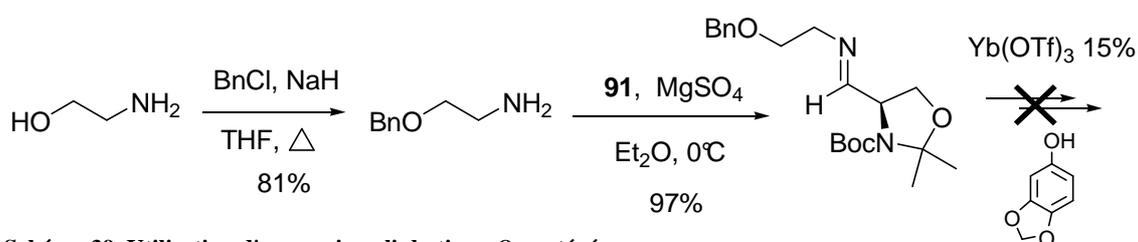


Schéma 29. Utilisation d'une amine aliphatique *O*-protégée.

Nous avons donc décidé de nous tourner vers les travaux de Reetz sur les *N,N*-dibenzyl α -aminoaldimines, connues pour permettre l'obtention de diastéréosélectivités élevées lors d'additions nucléophiles, et de nous inspirer des bases de Betti **98** issues d'une réaction de Mannich phénolique, entre un phénol ou un naphthol, un aldéhyde et une amine,⁷⁶ donnant accès à des motifs *ortho*-aminophénols chiraux.⁷⁷

¹¹⁹ Eric Hu, X.; Cassady, J. M. *Synth. Commun.* **1995**, 25, 907.

II-C. Expériences à trois composants sur les aldéhydes α -*N,N*-dibenzylaminés

II-C.1. Les aldéhydes α -*N,N*-dibenzylaminés

a. Travaux de Reetz

Les aldéhydes α -aminés n'étant pas chimiquement stables, leur fonction amine doit être protégée. En 1987,^{68,73} Reetz introduisit le concept de tuning de groupes protecteurs comme moyen d'atteindre des hauts niveaux d'induction asymétrique lors de l'addition d'organométalliques impliquant des aldéhydes *N,N*-dibenzylaminés.^{64b,65b,73a,120} Ceux-ci, comme leurs dérivés aldimines, ont l'avantage d'être configurationnellement stables à température ambiante, et ils présentent une diastéréosélectivité prévisible et reproductible (souvent > 90%) avec de nombreux organométalliques, contrairement aux dérivés *N*-Boc et *N*-Cbz classiquement utilisés jusque là. Ceci les rendent donc très utiles comme briques chirales. Il est apparu en effet que l'influence de l'encombrement stérique généré par la présence de deux groupes benzyles est cruciale pour atteindre des hauts degrés de diastéréosélectivité. Dans tous les cas, la sélectivité procède uniquement par un contrôle stérique non chélaté, en accord avec le modèle de Felkin-Ahn. Les études menées sur les analogues *N,N*-diméthylaminés beaucoup moins encombrés, ont montrés qu'aucune sélectivité correcte n'était obtenue dans ce cas.¹²¹

Nous avons tout d'abord choisi de travailler à partir de l'aldéhyde **121** dérivé de la phénylalanine.¹²²

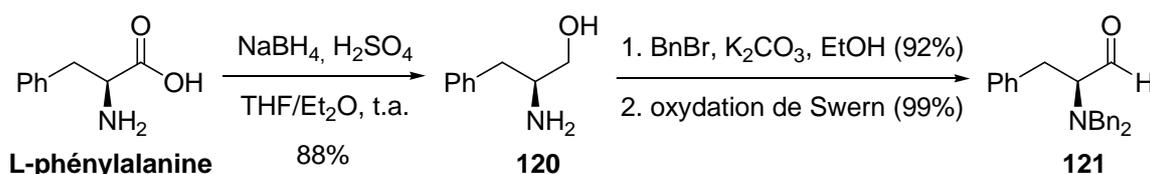


Schéma 40. Synthèse du *N,N*-dibenzylphénylalaninal.

La L-phénylalanine est réduite en phénylalaninol **120** par le procédé de Masamune.¹²³ Celui-ci est ensuite dibenzylé puis oxydé par une réaction de Swern¹⁰⁵ pour donner le *N,N*-dibenzylphénylalaninal **121** optiquement pur.

¹²⁰ Duhamel, P.; Duhamel, L.; Gralak, J. *Tetrahedron Lett.* **1972**, *13*, 2329.

¹²¹ Reetz, M. T.; Drewes, M. W.; Harmat, N.; Hübel, M.; Lennick, K.; Reif, W.; Schmitz, A.; Wehrsig, T.; Wunsch, T., résultats non publiés. Voir référence 64b.

¹²² Beaulieu, P. L.; Wernic, D. *J. Org. Chem.* **1996**, *61*, 3635.

¹²³ Abiko, A.; Masamune, S. *Tetrahedron Lett.* **1992**, *33*, 5517.

b. Bases de Betti et réaction d'aminalkylation de phénols

La réaction de Mannich phénolique entre un phénol, un aldéhyde et une amine est une réaction connue depuis longtemps. Les bases de Betti **98**, développées au début du 20^{ème} siècle,^{76,124} trouvent aujourd'hui un regain d'intérêt en synthèse,¹²⁵ depuis leur utilisation par Cardellicchio en 1998 comme ligands chiraux pour l'addition asymétrique catalytique du diéthylzinc sur le benzaldéhyde.⁷⁷ De plus, les aminophénols sont utilisés comme produits pharmaceutiques,^{126a,b} stérilisateurs des insectes,^{126c} substances photo- et thermo-chromiques,^{126d} et ligands pour l'imagerie médicale.^{126e}

Jusqu'à récemment, les ligands aminoalkylphénols chiraux étaient obtenus par réduction stéréosélective des 2-imidoylphénols correspondants, ou par dédoublement racémique des sels d'acide tartrique des diastéréoisomères issus d'une réaction de Mannich phénolique.

En 2000, l'équipe de Palmieri rapporte le premier des rares travaux de synthèse diastéréosélective d'aminalkylnaphthols **122**, par condensation de naphth-2-ol, d'un aldéhyde aromatique et d'une amine primaire chirale (Schéma 41).¹²⁷ Dans cette voie élégante, la chiralité est cependant induite par une amine chirale, moins sujette à racémisation que dans notre cas où la chiralité est portée par un aldéhyde α -aminé. Peu après, Chan publie des travaux similaires utilisant une amine secondaire chirale.^{125b}

Cette synthèse possède cependant certaines limitations, car la diastéréosélectivité obtenue est souvent faible, seuls les aldéhydes aromatiques donnent des rendements corrects, et très peu de variations sur l'amine chirale sont possibles.

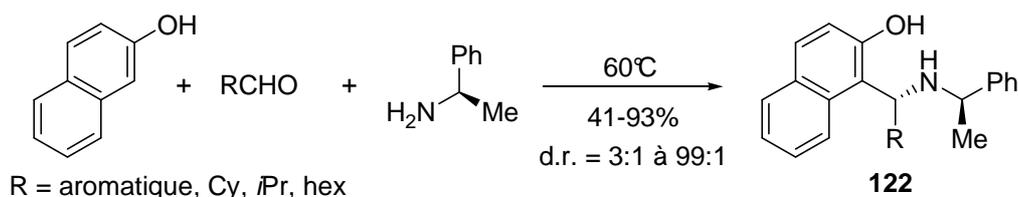


Schéma 41. Travaux de Palmieri : aminalkylation diastéréosélective du naphth-2-ol.

¹²⁴ (a) Littman, J. B.; Brode, W. R. *J. Am. Chem. Soc.* **1930**, *52*, 1655. (b) Brode, W. R.; Littman, J. B. *J. Am. Chem. Soc.* **1931**, *53*, 1531.

¹²⁵ Pour des travaux récents sur l'utilisation des bases de Betti chirales en catalyse asymétrique, voir : (a) Wang, X.; Dong, Y.; Sun, J.; Xu, X.; Li, R.; Hu, Y. *J. Org. Chem.* **2005**, *70*, 1897 et références citées. (b) Ji, J.-X.; Qiu, L.-Q.; Yip, C. W.; Chan, A. S. C. *J. Org. Chem.* **2003**, *68*, 1589. (c) Wang, Y.; Li, X.; Ding, K. *Tetrahedron: Asymmetry* **2002**, *13*, 1291.

¹²⁶ (a) Barlin, G. B.; Ireland, S. J.; Nguyen, T. M. T.; Kotecka, B.; Rieckmann, K. H. *Aust. J. Chem.* **1994**, *47*, 1143. (b) *ibid.* 1553. (c) Jurd, L. J. *Heterocycl. Chem.* **1985**, *22*, 993. (d) Komissariv, V. N.; Ukhin, L.; Yu, L.; Kharlanov, V. A.; Lokshin, V.; Bulgarevich, E.; Yu, E. *Bull. Acad. Sci. USSR, Div. Chem. Sci.* **1992**, *41*, 1875. (e) Wilson, J. G.; Katsifis, A. G. *Aust. J. Chem.* **2000**, *53*, 583.

¹²⁷ (a) Palmieri, G. *Tetrahedron: Asymmetry* **2000**, *11*, 3361. (b) Cimarelli, C.; Mazzanti, A.; Palmieri, G.; Volpini, E. *J. Org. Chem.* **2001**, *66*, 4759. (c) Cimarelli, C.; Palmieri, G.; Volpini, E. *Tetrahedron: Asymmetry* **2002**, *13*, 2417. (d) Liu, D.-X.; Zhang, L.-C.; Wang, Q.; Da, C.-S.; Xin, Z.-Q.; Wang, R.; Choi, M. C. K.; Chan, A. S. C. *Org. Lett.* **2001**, *3*, 2733.

II-C.2. Réaction de Mannich phénolique à trois composants

a. Étude à température ambiante

Nous avons commencé par mettre au point des conditions réactionnelles avec cette fois-ci un aminoaldéhyde *N,N*-dibenzylé dans une réaction à trois composants.

Le sésamol, le *N,N*-dibenzylphénylalaninal et la benzylamine sont mis en réaction dans le dichlorométhane à une concentration de 0.5 mol.L⁻¹, en présence d'un acide de Lewis (15% mol) et d'un desséchant (Na₂SO₄) pour capter l'eau libérée par la formation in situ de l'imine (Schéma 42). La réaction dure 24 heures, de 0°C à température ambiante.

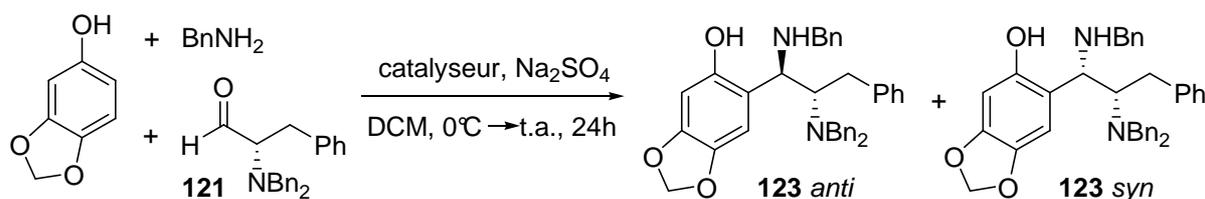


Schéma 42. Réaction de Mannich phénolique avec le sésamol, à température ambiante.

Là encore (voir tableau 5), les triflates d'ytterbium et de scandium donnent de très bons résultats en terme de rendements (>70%), qui s'avèrent tout à fait reproductibles (entrées 1-3). Le nombre d'équivalents engagés n'a que peu d'influence. InCl₃ fonctionne aussi assez bien (entrée 4), puisque le rendement est supérieur à 60%. Cependant les sélectivités observées sont faibles (entre 1.5:1 et 4.5:1) et semblent peu reproductibles.

De plus, il est intéressant d'observer que la réaction fonctionne aussi sans acide de Lewis (entrée 5), mais avec un temps de réaction plus long et une sélectivité plus faible.¹²⁸

Les deux produits **123** *syn* et **123** *trans* ont été isolés sous forme d'huiles jaunes, qui se révèlent instables sur silice et se dégradent en quelques semaines lors de leur conservation.

L'attribution de la configuration des deux diastéréoisomères n'a pas pu être réalisée à ce stade.

N°	Catalyseur	Nb éq. ^a	Solvant	Rdt	d.r	N°	Catalyseur	Nb éq.	Solvant	Rdt	d.r
1	Yb(OTf) ₃ 15%	0.9 / 0.9 / 1.0	DCM	87%	3:1	3	Sc(OTf) ₃ 15%	1.1 / 1.1 / 1.0	DCM	>70%	1.5:1
2A	Yb(OTf) ₃ 15%	1.1 / 1.1 / 1.0	DCM	68%	4.5:1	4	InCl ₃ 15%	1.1 / 1.1 / 1.0	DCM	>60%	2:1
2B	Yb(OTf) ₃ 15%	1.1 / 1.1 / 1.0	DCM	>70%	3.5:1	5	- ^b	1.1 / 1.1 / 1.0	DCM	71%	1.25:1

^a : Nb éq. = nombres d'équivalents engagés en phénol / amine / aldéhyde. ^b : sans catalyseur, réaction pendant 48h.

Tableau 5. Réaction de Mannich phénolique avec le sésamol, à température ambiante.

¹²⁸ Scandium triflate-catalyzed three-component imino Friedel-Crafts reaction: Huang, T.; Li, C.-J. *Tetrahedron Lett.* **2000**, *41*, 6715.

Nous avons alors essayé cette réaction avec d'autres substrats, pour mieux comprendre son fonctionnement et tenter de l'améliorer.

L'utilisation d'éthanolamine, que l'on rencontre dans la bioxalomycine, réagit et fournit les adduits **124** avec un rendement de 52%, dans un rapport 3:1 non reproductible.¹²⁹ Le naphth-1-ol est un cycle aromatique riche en électrons, susceptible d'être suffisamment nucléophile pour attaquer l'aldimine. En effet, son addition conduit aux composés **125** avec un excellent rendement de 84%, mais aucune sélectivité à température ambiante. À l'inverse le *p*-tert-butylphénol moins riche en électrons ne condense pas sur l'aldimine.

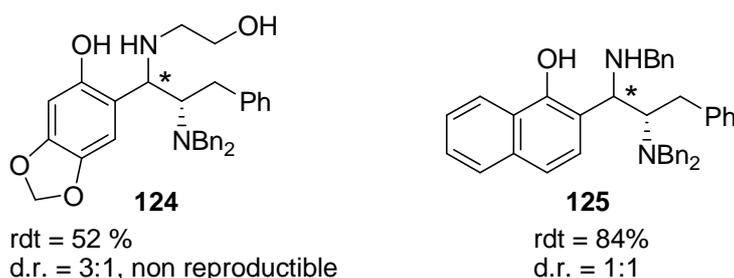


Figure 11. Réaction de Mannich phénolique avec d'autres substrats, à température ambiante.

Chaque diastéréoisomère de **124** s'est aussi révélé très instable sur silice et lors de sa conservation. Les adduits **125** ont pu être séparés, et sont apparus plus stables.

Afin de pouvoir manipuler des produits plus stables, nous avons alors cherché à protéger la fonction phénol libre. Ceci a été réalisé directement sur les composés **123** et **124** bruts par un groupement *tert*-butyldiméthylsilyle (schéma 43).

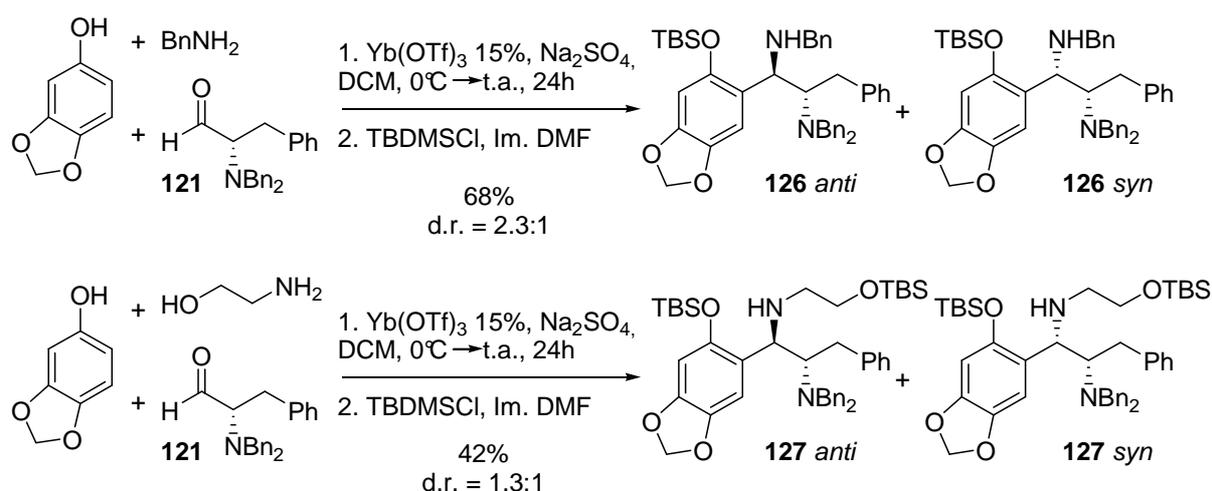


Schéma 43. Protection des adduits par un groupe TBS.

¹²⁹ Lors d'une autre expérience dans les mêmes conditions, les produits **124** ont notamment été observés par RMN¹H dans un rapport inversé 1:9 très surprenant, avant d'être engagés dans une autre réaction.

Les produits **126** sont isolés et séparés, avec un rendement de 68% pour deux étapes, dans un rapport 2.3:1 consistant avec les précédents résultats. De même les composés **127** sont obtenus et séparés, avec un rendement de 42% et dans un rapport de 1.3:1. Cependant ces produits se sont aussi révélés instables, et n'ont pas permis d'attribuer les configurations des adduits.

Pour obtenir des produits plus stables, nous avons alors penser à rigidifier leur structure. La présence du phénol libre et d'une amine secondaire en β devrait permettre l'établissement d'un cycle à 6 chaînons. La réaction qui apparut la plus évidente fut l'action du phosgène pour créer ce motif oxazinanone. Ce réactif gazeux particulièrement dangereux existe sous des formes différentes plus faciles à manipuler, comme le *N,N'*-carbonyldiimidazole (CDI),¹³⁰ ou le triphosgène.¹³¹ L'utilisation de CDI dans le THF en présence de triéthylamine sur le mélange des adduits **123** n'a pas donné de résultats. En revanche le triphosgène dans les mêmes conditions fourni les composés **128** en 45 minutes avec un rendement de 75% (Schéma 44). Le mélange d'adduits obtenu s'est révélé stable sur silice et lors de sa conservation, malheureusement les deux diastéréoisomères, visibles en RMN ¹H, n'ont pas pu être séparés sous cette forme.

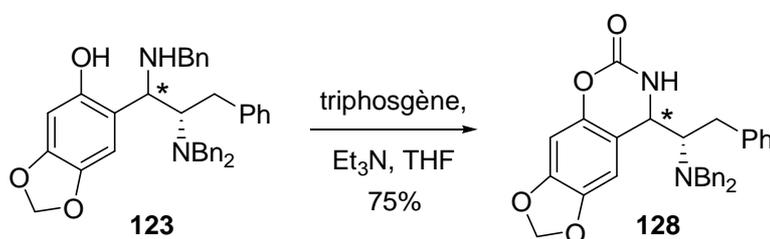


Schéma 44. Protection des adduits **123** par le triphosgène.

Afin de comprendre pourquoi la sélectivité semble peu reproductible pour des expériences à priori identiques, nous avons décidé d'examiner l'influence de certains paramètres. Si la réaction procède sans intermédiaire chélaté, mais sous contrôle stérique, alors il est probable que l'on puisse observer une influence de la température. Nous avons donc supposé que l'un des adduits est sous contrôle cinétique, tandis que l'autre serait sous contrôle thermodynamique.

¹³⁰ (a) Wright, W. B., Jr. *J. Heterocycl. Chem.* **1965**, 2, 41. (b) *Encyclopedia of Reagents for Organic Synthesis*; Paquette, L. A., Ed.; J. Wiley & Sons: Chichester, 2002; Vol 2, pp 1006-1010.

¹³¹ (a) Eckert, H.; Foster, B. *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.* **1987**, 26, 894. (b) *Encyclopedia of Reagents for Organic Synthesis*; Paquette, L. A., Ed.; J. Wiley & Sons: Chichester, 2002; Vol 1, pp 575-576.

b. Diastéréodivergence avec la température

Nous avons donc reproduit la synthèse des adduits **125**, isolés avec un excellent rendement à température ambiante, en faisant varier la température (Tableau 6). De manière très intéressante, la diastéréosélectivité s'avère être dépendante de la température.^{132,133,134}

À -20°C, la réaction produit majoritairement le diastéréoisomère *anti* avec un d.r.*anti/syn* = 14:1 (entrée 2, pour l'attribution de la stéréochimie relative, voir II-C.2.e.), tandis que la sélectivité décroît avec la température en passant par 0°C puis 20°C (entrées 3-4). La réaction devient nettement sélective de l'isomère *syn* à 60°C (entrée 5), avec un d.r.*syn/anti* = 18:1. Le rendement plus faible obtenu s'explique probablement par la dégradation des composés avec la chaleur, notamment de l'aldéhyde **121**.

La encore, de manière intéressante, la réaction peut se dérouler en l'absence d'acide de Lewis, mais les sélectivités obtenues sont moins bonnes. À -20°C pendant 16 heures, l'adduit **125 anti** est obtenu avec un bon rendement de 90% mais avec un d.r.*anti/syn* plus faible de 11:1. À 60°C pendant 4 heures, l'adduit **125 syn** est obtenu avec un rendement de 53% et un d.r.*syn/anti* aussi plus faible de 7:1.

La concentration s'avère n'avoir que peu d'influence, puisque la réaction conduite à 20°C en 2 heures à 0.1 mol.L⁻¹ fournit les adduits **125** avec 60% de rendement et un d.r.*anti/syn* = 7:1, à 0.5 mol.L⁻¹ le rendement est de 75% avec un d.r.*anti/syn* = 7:1, tandis qu'à une concentration de 1 mol.L⁻¹, le rendement est de 71% avec un d.r.*anti/syn* = 9:1 mais la manipulation de très faibles volumes de solvants volatiles devient problématique.

Ces derniers résultats suggèrent cependant qu'un temps de réaction court favorise l'adduit *anti*, qui se formerait donc rapidement.

N°	Température	Solvant	Durée	Rdt	d.r. <i>anti/syn</i>
1	-40°C	DCM	22h	45%	8:1
2	-20°C	DCM	21h	88%	14:1
3	0°C	DCM	20h	79%	9:1
4	0→20°C	DCM	16h	84%	1:1
5	60°C	DCM	4h	44%	1:18

Tableau 6. Influence de la température sur la synthèse des adduits 125.

¹³² Petasis, N. A. Multicomponent Reactions with Organoboron Compounds. Dans *Multicomponent Reactions*; Zhu, J.; Bienaymé, H., Eds.; Wiley-VCH: Weinheim, 2005; pp 199-223.

¹³³ Banfi, L.; Basso, A.; Guanti, G.; Riva, R. Asymmetric Isocyanide-based MCRs. Dans *Multicomponent Reactions*; Zhu, J.; Bienaymé, H., Eds.; Wiley-VCH: Weinheim, 2005; pp 1-32.

¹³⁴ Seayad, J.; List, B. Catalytic Asymmetric Multicomponent Reactions. Dans *Multicomponent Reactions*; Zhu, J.; Bienaymé, H., Eds.; Wiley-VCH: Weinheim, 2005; pp 277-299.

Dans ce cas, l'apparition de l'isomère *syn* pour un temps de réaction plus long ne peut provenir que d'une isomérisation du composé *anti*. Une surveillance plus attentive de la réaction à 60°C montre en effet une évolution du rapport diastéréoisomérique *anti/syn* au cours du temps, en faveur du produit *syn*. Après 30 minutes de réaction, le rapport mesuré en RMN ^1H est de $\text{d.r.}_{anti/syn} = 2:1$. À 1 heure il est de $\text{d.r.}_{anti/syn} = 1:1$, puis passe à $\text{d.r.}_{anti/syn} = 1:18$ après 4 heures. Le composé **125** *anti* est donc le produit cinétique de la réaction formé en premier, tandis que **125** *syn* est le produit thermodynamique plus stable vers lequel la réaction tend à s'équilibrer.

Afin de vérifier cette hypothèse d'isomérisation du composé **125** *anti* en **125** *syn*, nous avons mené une expérience de contrôle : un suivi par RMN ^1H montre que l'isomère **125** *syn* est produit en chauffant simplement à 55°C une solution du composé diastéréoisomériquement pur **125** *anti* dans CDCl_3 (schéma 45).

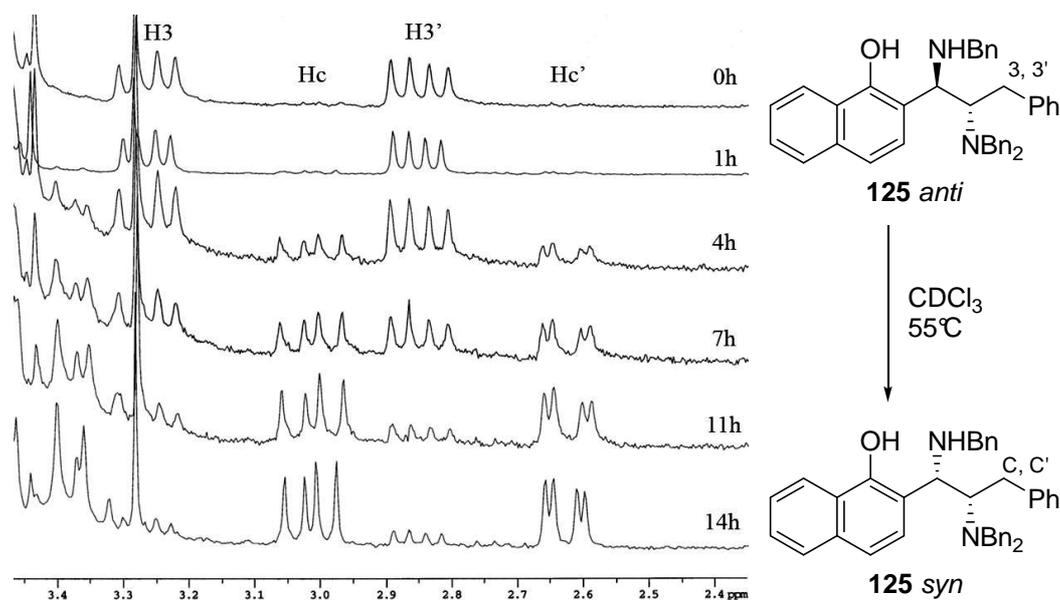


Schéma 45. Inversion de configuration de **125** *anti* observée par RMN ^1H .

Nous supposons donc que la stéréodivergence observée ne provient pas d'un changement de sélectivité faciale lors de l'addition nucléophile du phénol sur l'aldimine, mais est une conséquence d'un équilibre entre les deux diastéréoisomères formés. Comme nous l'avons vu pour le cas de l'aldimine **114**, $\text{Yb}(\text{OTf})_3$ doit se coordiner sur l'azote de l'imine et accroître son caractère électrophile, mais ne doit pas former d'intermédiaire chélaté à 5 chaînons (Figure 12). La réaction procède alors par contrôle non-chélaté, selon le modèle de Felkin-Ahn. Dans ce cas, la sélectivité prédite *anti* explique en effet celle du produit cinétique **125** *anti* formé en premier à basse température. La formation du produit **125** *syn* proviendrait alors d'un réarrangement de l'adduit *anti* en produit thermodynamiquement plus stable *syn*.

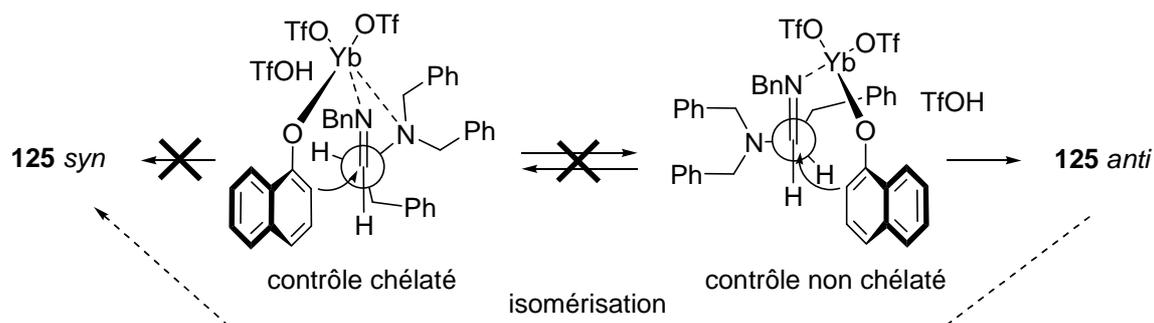
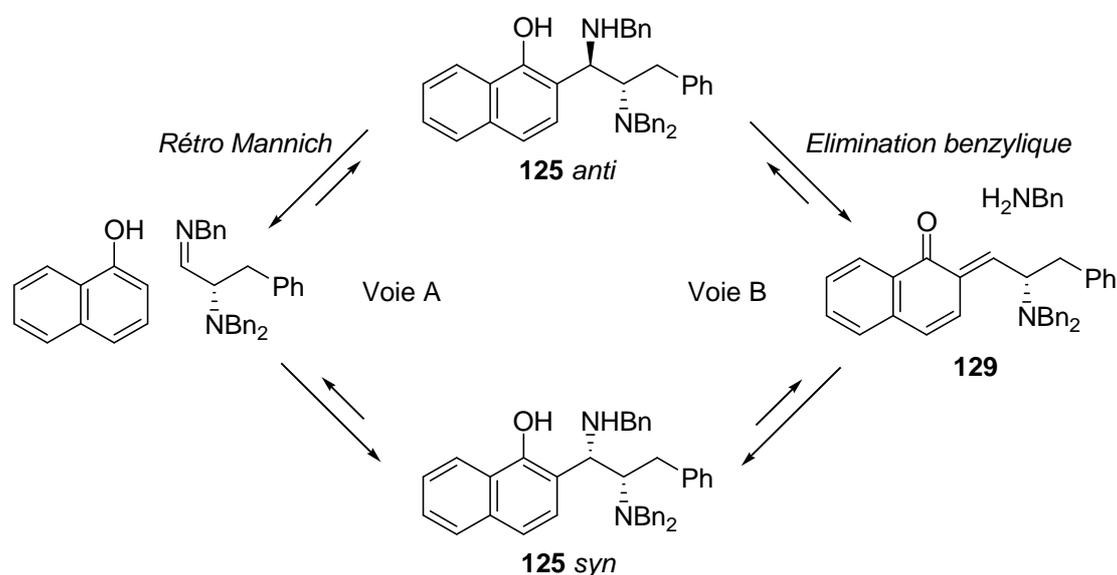


Figure 12. Modèles de prévision de la diastéréosélectivité.

c. Étude mécanistique

Les mécanismes théoriquement prévisibles pour cette transformation asymétrique sont présentés au schéma 46. Il est tout d'abord possible d'envisager une réaction de rétro-Mannich phénolique (voie A) qui libérerait le phénol et l'aldimine. Celle-ci réattaquerait avec une sélectivité préférentiellement inversée à haute température. La voie B suppose l'élimination 1,4 de l'amine en position benzylique, assistée par le phénol voisin et peut-être la basicité de la fonction benzylamino, qui générerait un intermédiaire *ortho*-quinone méthylène **129**. Une addition de Michael de l'amine libre sur cet intermédiaire **129**, toujours en accord avec le modèle de Felkin-Ahn, conduirait alors à l'adduit *syn* observé.¹³⁵

Schéma 46. Mécanismes supposés d'inversion de configuration de **125 anti**.

¹³⁵ Pour des exemples récents de formation/interception d'*ortho*-quinone méthylènes, voir : (a) Van de Water, R. W.; Magdziak, D. J.; Chau, J. N. C.; Pettus, T. R. R. *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 6502. (b) Lindsley, C. W.; Chan, L. K.; Goess, B. C.; Joseph, R.; Shair, M. D. *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 422. (c) Pande, P.; Shearer, J.; Yang, J.; Greenberg, W. A.; Rokita, S. E. *J. Am. Chem. Soc.* **1999**, *121*, 3773. (d) Angle, S. R.; Rainier, J. D.; Woytowicz, C. *J. Org. Chem.* **1997**, *62*, 5884.

Dans le cas A, l'ajout d'un phénol différent lors du chauffage de **125 anti** devrait conduire à son addition compétitive sur l'aldimine, et à un mélange de deux composés *syn* avec un noyau phénolique différent. Le cas B peut être aussi vérifié en incorporant une autre amine dans le milieu, et en observant un mélange de deux composés *syn* avec une amine benzylique différente.

Afin de comprendre cette intrigante inversion de configuration spontanée de l'adduit **125 anti** en **125 syn** avec la température, nous avons donc mené ces deux expériences croisées pour explorer le mécanisme d'épimérisation.

Le composé **125 anti** est chauffé pendant 24 heures à 55°C dans le 1,2-dichloroéthane, en présence de 2 équivalents de sésamol, avec 10% de triflate d'ytterbium et du sulfate de sodium (Schéma 47). Un suivi par RMN¹H ne montre aucune formation de l'adduit **123 syn** résultant d'une insertion du sésamol, seul le composé **125 syn** est obtenu. La voie A de rétro-Mannich n'est donc pas un mécanisme pertinent pour notre inversion de configuration.

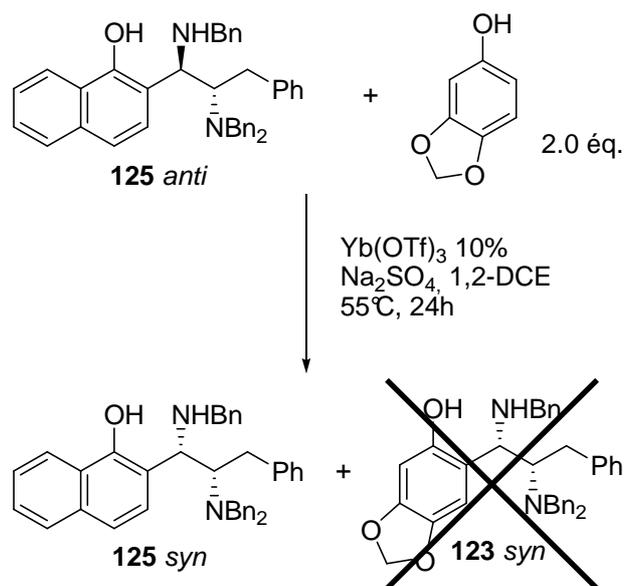
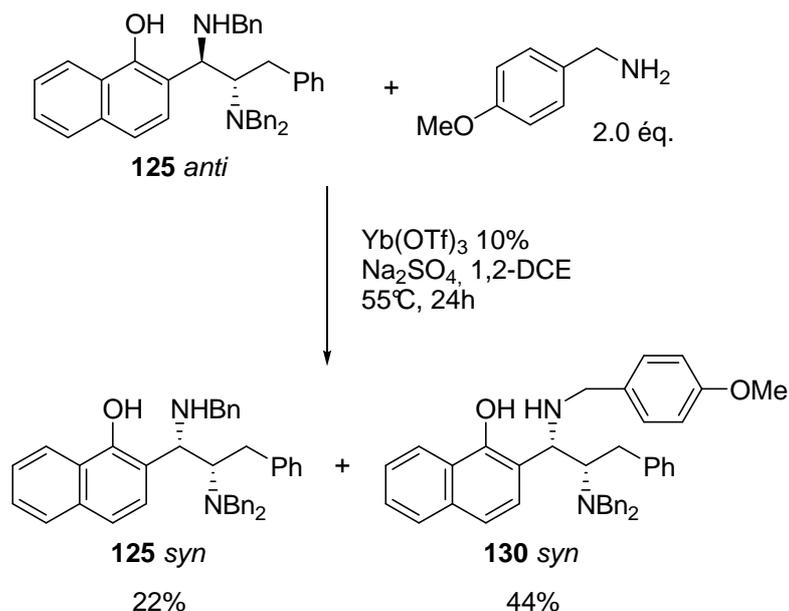
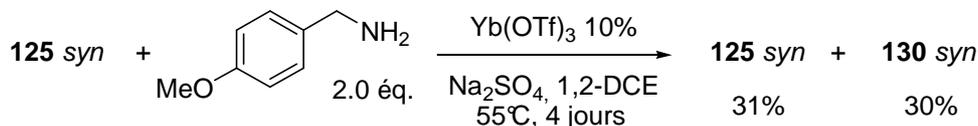


Schéma 47. Vérification du mécanisme A : insertion du sésamol.

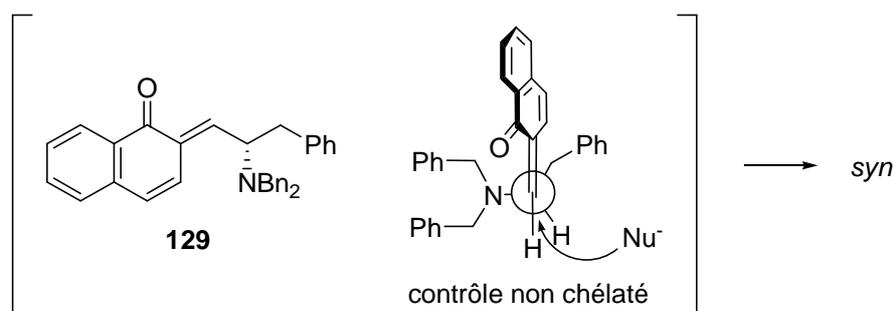
Cependant, le composé **125 anti** chauffé dans les mêmes conditions en présence de 2 équivalents de *p*-méthoxybenzylamine montre en RMN¹H non seulement la formation du composé **125 syn**, mais aussi de l'adduit **130 syn** résultant d'une insertion de la *p*-méthoxybenzylamine (Schéma 48). **125 syn** est isolé avec 22% de rendement, tandis que **130 syn** est récupéré avec 44% de rendement, soit exactement deux fois plus, prouvant le caractère compétitif de l'insertion de l'amine.

Schéma 48. Vérification du mécanisme B : insertion de la *p*-méthoxybenzylamine.

De même si l'on chauffe l'adduit thermodynamique **125 syn** en présence de 2 équivalents de *p*-méthoxybenzylamine, un mélange des composés **125 syn** et **130 syn** est récupéré après 4 jours dans rapport 1:1, et avec 61% de rendement (Schéma 49).

Schéma 49. Insertion de la *p*-méthoxybenzylamine sur l'adduit **125 syn**.

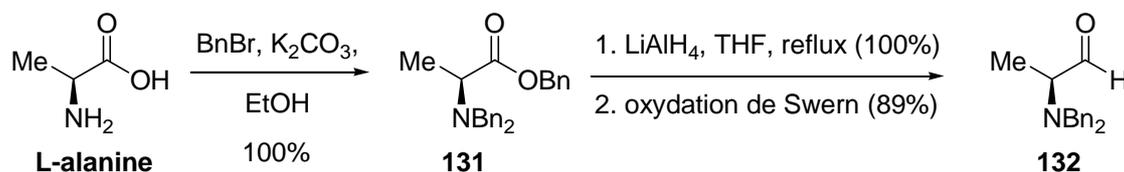
Ces observations nous font donc proposer le mécanisme B comme étant à l'origine de l'inversion de configuration des adduits *anti* en adduits *syn*. Le modèle de l'attaque de l'amine sur l'intermédiaire *ortho*-quinone méthylène selon un état non chélaté de type Felkin-Ahn explique en effet la formation de l'adduit *syn* (Schéma 50).

Schéma 50. Modèle de Felkin-Ahn de l'addition sur l'intermédiaire *o*-quinone méthylène.

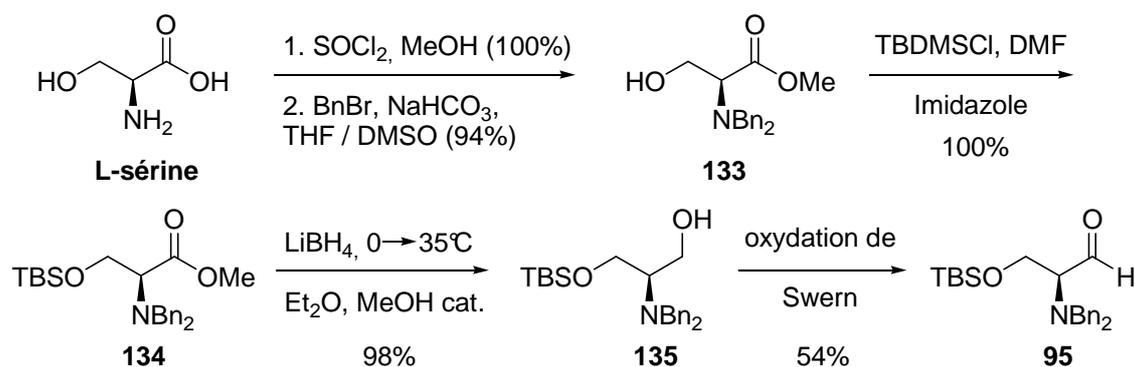
d. Généralité de la réaction

La généralité de cette réaction de Mannich phénolique à trois composants a été examinée avec différents substrats, dont 7 phénols, 5 amines et 5 α -amino aldéhydes protégés dérivés de la phénylalanine, de l'alanine et de la sérine.

Le *N,N*-dibenzylphénylalaninal **121**, l'aldéhyde de Garner **91**, ainsi que le *N*-Boc phénylalaninal **118** ont notamment été utilisés. Nous avons de plus préparé deux autres aldéhydes. Le *N,N*-dibenzylalaninal **132** a été synthétisé selon le schéma 51.¹²² L'amine libre et la fonction acide carboxylique de la L-alanine sont benzylés quantitativement par le bromure de benzyle, puis l'ester benzylique est réduit en alcool par LiAlH_4 à reflux dans le THF. Celui-ci est alors oxydé par une réaction de Swern¹⁰⁵ pour donner **132** avec un rendement de 89% sur trois étapes.

Schéma 51. Synthèse du *N,N*-dibenzylalaninal.

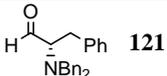
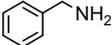
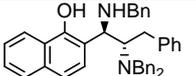
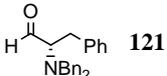
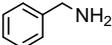
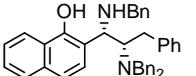
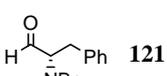
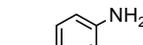
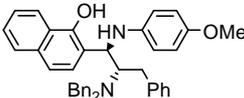
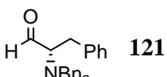
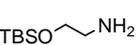
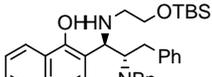
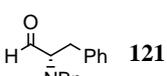
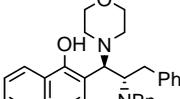
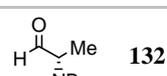
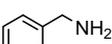
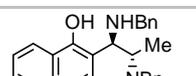
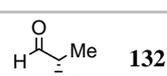
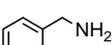
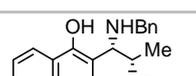
Notre laboratoire a notamment développé une synthèse du *N,N*-dibenzylsérinal *O*-TBS protégé optiquement pur **95**, lors d'études consacrées à la synthèse asymétrique d'aminodiols et de β -hydroxy- α -aminoacides (Schéma 52).^{74,75}

Schéma 52. Synthèse du *N,N*-dibenzylsérinal.

Après être transformée en ester méthylique, l'amine libre de la L-sérine est sélectivement benzylée pour donner l'alcool **133**, qui est protégé quantitativement par un groupement *tert*-

butyldiméthylsilyle. L'ester **134** est alors réduit par LiBH_4 dans l'éther en présence de méthanol, et fournit l'aminoalcool **135** avec 98% de rendement.¹³⁶ À ce stade, aucune racémisation due à la migration du groupement silyle ne se produit, en accord avec les observations de Meyers.¹³⁷ Une oxydation de Swern¹⁰⁵ donne l'aldéhyde **95**. Bien que l'oxydation procède proprement, l'aldéhyde se dégrade lors de sa purification par chromatographie sur colonne de silice, menant à des rendements modérés en produit isolé (45-55%). Whiting rapporte que le gel de silice peut catalyser la décomposition des *N,N*-dibenzylaminoaldéhydes, et propose un mécanisme possible.¹³⁸ Le *N,N*-dibenzylsérinal **95**, obtenu après les traitements classiques d'hydrolyse de la réaction de Swern, a donc été utilisé brut pour les expériences d'addition nucléophile de phénols.

Les résultats obtenus sont rassemblés dans les tableaux 7 et 8.

N°	Phénol	α -amino aldéhyde	Amine	Produit majoritaire	T (°C)	Rdt ^a	d.r.-anti/syn
					-20	88%	14/1
2					60	48%	1/18
3					-20	64%	6/1
4					-20	95%	100/0
5					-20 0	0% 0%	- -
6					-20	52%	17/1
7					20	100%	0/100

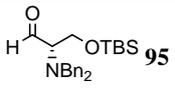
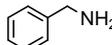
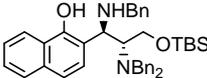
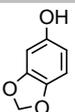
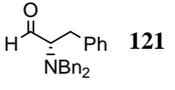
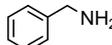
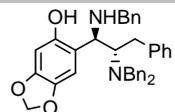
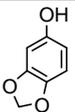
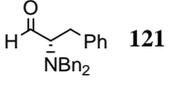
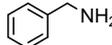
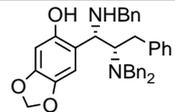
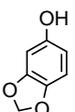
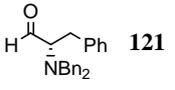
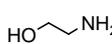
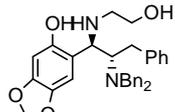
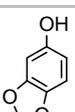
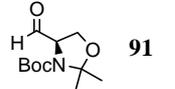
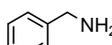
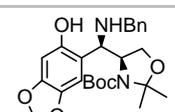
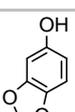
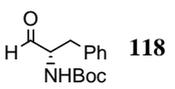
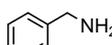
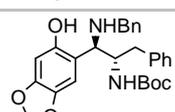
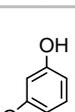
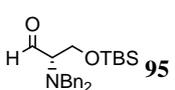
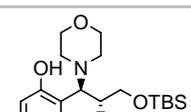
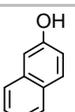
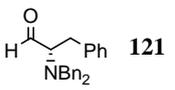
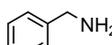
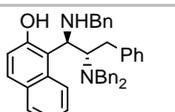
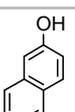
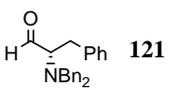
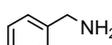
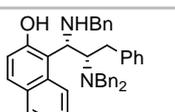
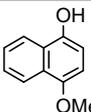
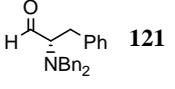
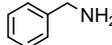
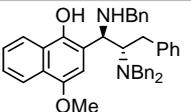
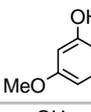
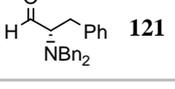
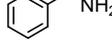
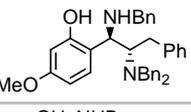
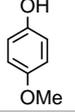
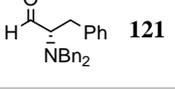
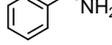
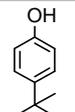
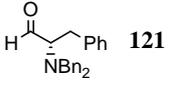
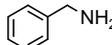
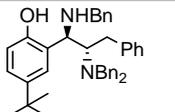
^a = rendement isolé en diastéréoisomère majoritaire.

Tableau 7. Réaction de Mannich phénolique diastéréodivergente avec la température.

¹³⁶ Soai, K.; Ookawa, A.; Hayashi, H. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1983**, 668.

¹³⁷ Novachek, K. A.; Meyers, A. I. *Tetrahedron Lett.* **1996**, 37, 1743.

¹³⁸ Adia, M.; Hénaff, N.; Whiting, A. *Tetrahedron Lett.* **1997**, 38, 3101.

N°	Phénol	α -amino aldéhyde	Amine	Produit majoritaire	T (°C)	Rdt ^a	d.r. _{anti/syn}	
8					140 anti	-20	31%	6/1
9					123 anti	-20	70%	12/1
10					123 syn	60	25%	0/100
11					124 anti	-20 0 20	0% 37% 52%	- 4/1 3/1
12					115 syn	-20 0 40	0% 30% 74%	- 1/2 1/2.3
13					141 anti	20	0%	-
14					142 anti	-20	0%	-
15					143 anti	-20	51%	100/0
16					143 syn	60	0%	-
17					144 anti	-20	43%	6/1
18					145 anti	-20	14%	100/0
19					146 anti	-20	0%	-
20					147 anti	-20	0%	-

^a = rendement isolé en diastéréoisomère majoritaire.

Tableau 8. Réaction de Mannich phénolique diastéréodivergente avec la température.

La réaction s'avère être relativement générale, et donne aussi bien des adduits *anti* que *syn* selon la température, avec des bons rendements et une diastéréosélectivité bonne à excellente.

Comme nous l'avons vu, les amines benzyliques participent sans problème à la réaction avec un large variété de substrats (entrées 1-2, 6-10, 12, 15,17-18, et schéma 48).

Les amines aromatiques fonctionnalisées sont susceptibles de participer à la réaction puisque l'utilisation de *p*-méthoxyaniline fournit le produit **136** *anti* avec un bon rendement de 64% et un d.r.*anti/syn* = 6:1 correct (entrée 3).

Le rendement et la diastéréosélectivité deviennent excellents avec une amine aliphatique fonctionnalisée (entrée 4), le produit **137** *anti* étant obtenu avec 95% de rendement sous la forme d'un seul diastéréoisomère. Cependant l'entrée 11 tempère ce résultat car en utilisant le sésamol au lieu du naphth-1-ol, la réaction est considérablement ralentie à basse température, et la diastéréosélectivité n'est par conséquent pas très élevée à 0°C et à 20°C (4:1 et 3:1 respectivement). Ceci peut provenir du caractère plus riche en électrons du naphthol, qui est alors plus nucléophile.

De manière surprenante les amines secondaires comme la morpholine ne donne pas lieu à une réaction (entrées 5 et 14).

Seuls les phénols suffisamment riches en électrons participent à la réaction. Le *p*-*tert*-butylphénol ne fournit aucun produit (entrée 20), et même des phénols fonctionnalisés par un groupe alkoxy donneur d'électrons réagissent difficilement. Le *m*-méthoxyphénol permet de récupérer l'adduit **145** *anti* avec 14% de rendement sous la forme d'un seul diastéréoisomère (entrée 18), alors que le *p*-méthoxyphénol ne réagit pas (entrée 19).

Les composés naphthols participent très bien à la réaction, notamment à basse température. Avec le naphth-1-ol à -20°C, **125** *anti* est obtenu par exemple avec un excellent rendement de 88% et un d.r.*anti/syn* = 14:1, et les diastéréosélectivités sont souvent élevées (entrée 4 : 100/0, entrée 6 : 17/1, entrée 7 : 6/1). Le naphth-2-ol conduit à l'adduit **143** *anti* avec 51% de rendement sous la forme d'un seul isomère (entrée 15), tandis que le 4-méthoxynaphth-1-ol donne **144** *anti* à 43% avec une diastéréosélectivité de 6:1 (entrée 17).

La réaction menée à température élevée fonctionne avec le naphth-1-ol, **125** *syn* est obtenu à 60°C avec 48% de rendement et un d.r.*syn/anti* = 18:1 (entrée 2), et **139** *syn* provient d'une inversion spontanée de configuration de **139** *anti* à 20°C en 48 heures (entrée 7). Cependant le chauffage conduit à une dégradation des produits avec le naphth-2-ol (entrée 16).

Le sésamol, plus riche en électrons que les méthoxyphénols, réagit aussi correctement. Sur l'aldéhyde **121** en présence de benzylamine, il fournit à -20°C l'adduit **123** *anti* avec 70% de rendement et une excellente diastéréosélectivité de 12:1 (entrée 9). À 60°C , **123** *syn* n'est obtenu qu'avec 25% de rendement mais sous la forme d'un seul diastéréoisomère (entrée 10).

Les α -amino aldéhydes protégés *N,N*-dibenzylphénylalaninal **121**, *N,N*-dibenzylalaninal **132**, ainsi que *N,N*-dibenzylsérinal **95**, participent à la réaction.

Le *N,N*-dibenzylalaninal **132** fournit à -20°C le composé **139** *anti* avec 52% de rendement et une excellente diastéréosélectivité de 17:1 (entrée 6). Un aldéhyde plus fonctionnalisé comme le *N,N*-dibenzylsérinal **95** permet d'obtenir l'adduit **140** *anti* avec 31% de rendement et une bonne diastéréosélectivité de 6:1 (entrée 8).

Alors que les *N,N*-dibenzyl- α -amino aldéhydes ont tout d'abord été sélectionnés pour résoudre le problème de la diastéréosélectivité, il apparaît que le groupe *N*-protecteur joue un rôle décisif dans la réaction de Mannich phénolique développée.

En effet le *N*-Boc-phénylalaninal **118** ne donne lieu à aucune réaction (entrée 13), tandis que la sérine protégée sous forme d'aldéhyde de Garner **91** ne donne pas du tout de diastéréosélectivité comparable aux dérivés *N,N*-dibenzyles.

Comme nous l'avons vu au chapitre II-B.3.b, l'aldéhyde de Garner **91** est en effet susceptible de participer à la réaction, mais la température n'a en fait que peu d'influence sur la diastéréosélectivité (entrée 12). À -20°C aucune réaction ne se produit, tandis qu'à 0°C la diastéréosélectivité est déjà de 2:1 en faveur du composé **115** *syn* comme à température ambiante (voir tableau 3, page 44, entrée 1), avec un rendement de 30% seulement. La même réaction menée à 40°C améliore le rendement à 74%, mais ne fait pratiquement pas varier la sélectivité (d.r._{*syn/anti*} = 2.3:1).

e. Détermination de la configuration relative et absolue des adduits

Afin de pouvoir identifier la configuration relative des adduits cinétiques et thermodynamiques, nous avons projeté de déprotéger les amines afin de les transformer en imidazolidinones rigides. Le couplage observé en RMN ^1H entre les deux protons aux pieds d'une imidazolidinone permet en effet d'en déduire la configuration relative de la structure.¹³⁹

¹³⁹ Cortes, S.; Kohn, H. *J. Org. Chem.* **1983**, *48*, 2246.

Le composé **123 anti** a alors été mis pendant 48 heures dans des conditions de débenzylation sous atmosphère d'hydrogène en présence d'hydroxyde de palladium catalytique (Schéma 53). Cependant, que ce soit dans le méthanol, ou dans l'acétate d'éthyle, ces réactions n'ont conduit qu'à l'isolement du diastéréoisomère **123 syn** et à un mélange complexe de sous-produits.

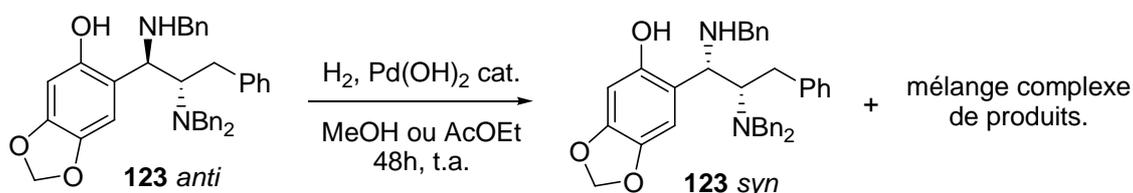


Schéma 53. Tentative de déprotection de **123 anti**.

Lors de l'étude des composés **123**, ceux-ci ont été protégés par le triphosgène en produits **128** plus stables (voir schéma 44). Nous avons repris cette réaction sur les deux diastéréoisomères **123 anti** et **123 syn** obtenus séparément dans les conditions cinétiques et thermodynamiques, pour obtenir les oxazinones **128 anti** et **128 syn** avec des rendements de 75% et 38% respectivement (Schéma 54).

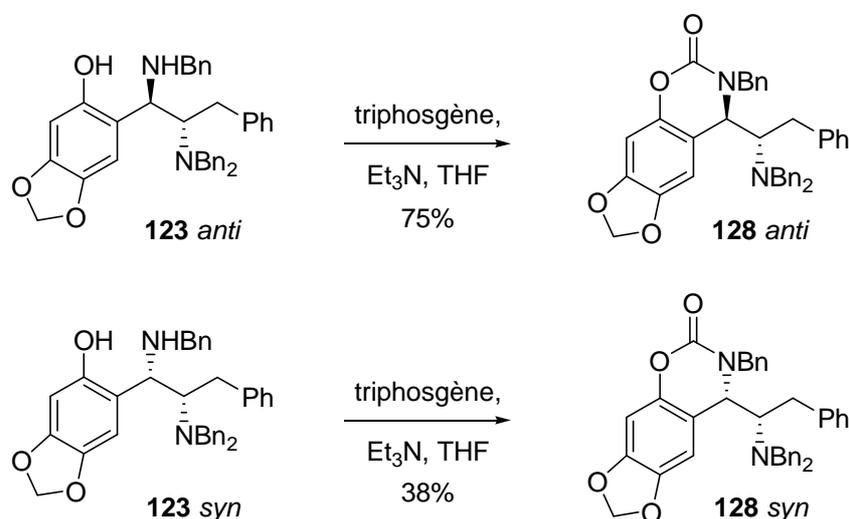
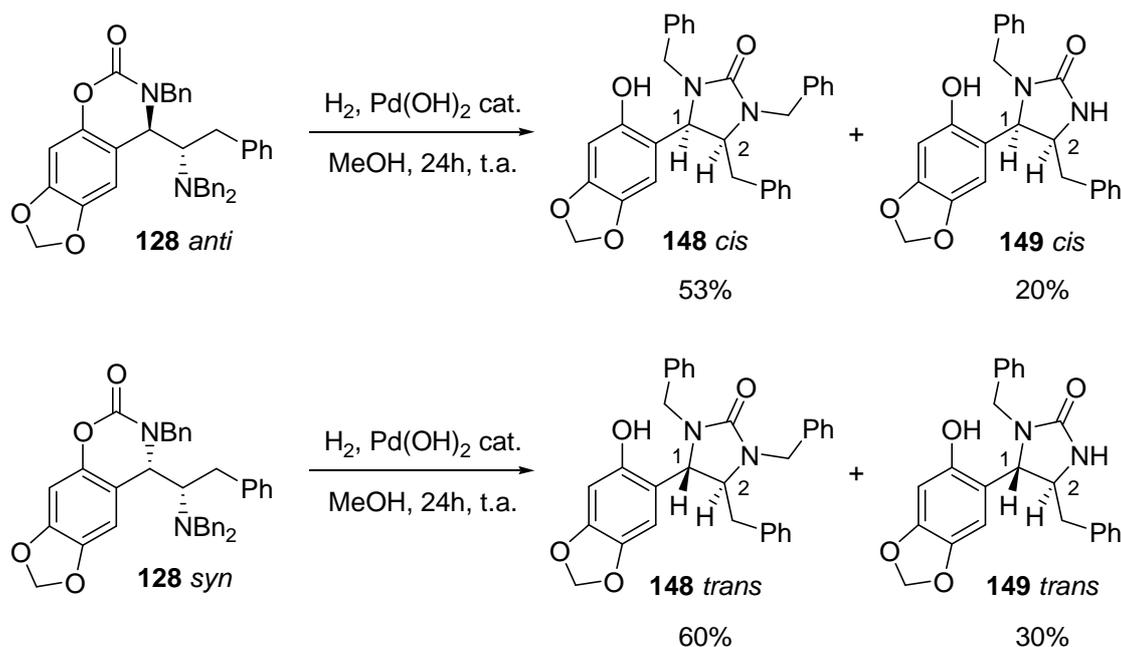


Schéma 54. Formation des oxazinones **128 anti** et **syn**.

Celles-ci ont alors été mises dans les conditions d'hydrogénation précédemment décrites (Schéma 55).

Schéma 55. Formation des imidazolidinones **148** et **149** *cis* et *trans*.

Par une surprenante, et bienvenue, séquence de débenzylation partielle suivie d'une transacylation intramolécule, l'hydrogénation du composé **128 anti** fournit les deux imidazolidinones **148 cis** (53%) et **149 cis** (30%), différant uniquement par leur degré de *N*-substitution. De même, l'hydrogénation de l'adduit **128 syn** a conduit aux imidazolidinones **148 trans** (60%) et **149 trans** (20%).

L'observation en RMN ^1H de la constante de couplage $J_{\text{H1-H2}} = 8.5 \text{ Hz}$, avec un signal NOE de couplage croisé entre les protons H1 et H2 de **149 cis** indique la configuration relative *cis* entre ces deux protons, et donc la stéréochimie relative *anti* de **123 anti** (Figure 13).¹³⁹ Le composé **148 cis** donne de même une constante de couplage $J_{\text{H1-H2}} = 8.8 \text{ Hz}$.

À l'inverse, les protons H1 et H2 du composé **149 trans** couplent avec une constante $J_{\text{H1-H2}} = 6.2 \text{ Hz}$, indiquant la relation *trans* entre eux, et donc la configuration relative *syn* du produit **123 syn**.¹³⁹ Le proton H1 donne en effet un signal NOE croisé avec H3, mais pas avec H2 (Figure 14). Le composé **148 trans** donne de même une constante de couplage $J_{\text{H1-H2}} = 5.9 \text{ Hz}$.

La position de la substitution *N*-benzyle sur les imidazolidinones **149 cis** et *trans* a été déterminé dans les deux cas grâce aux corrélations observées en RMN ^1H NOESY entre le proton H3 de la chaîne alkyle et le proton NH (H4) de l'imidazolidinone, ainsi qu'entre le proton H5 du groupement *N*-benzyle et le proton aromatique H7 (Figures 13 et 14).

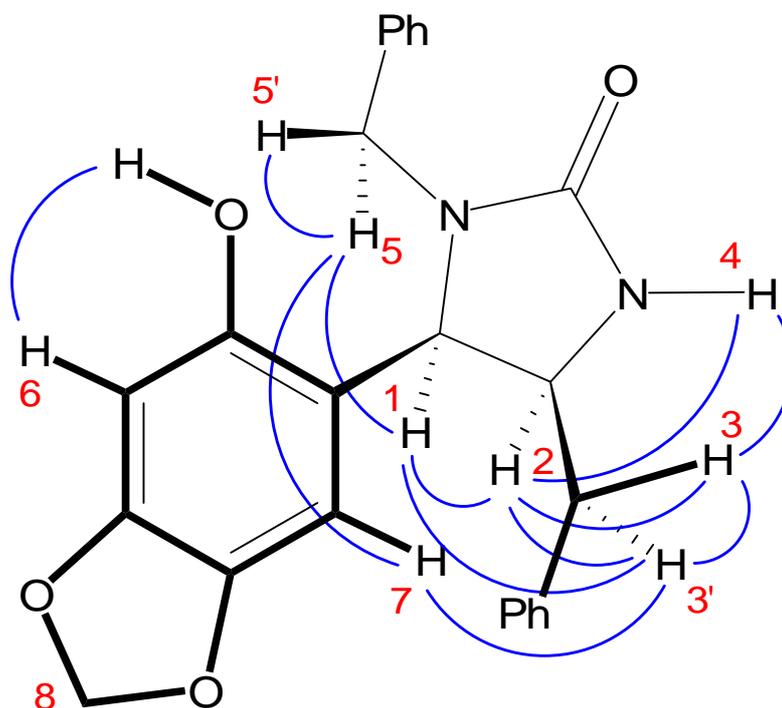


Figure 13. Corrélations en RMN ^1H NOESY du composé 149 *cis*.

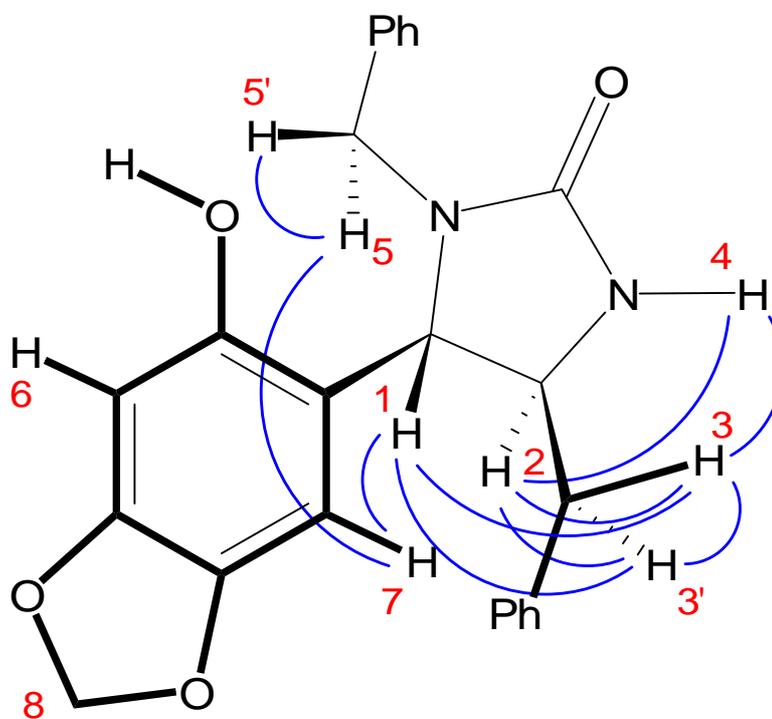


Figure 14. Corrélations en RMN ^1H NOESY du composé 149 *trans*.

La pureté énantiomérique du produit **148** *cis*, et par conséquent celle du composé **123** *anti*, a été déterminée par l'étude RMN ^1H des esters diastéréoisomères des acides (*R*)- et (*S*)-méthoxymandéliques correspondants (Schéma 56).¹⁴⁰

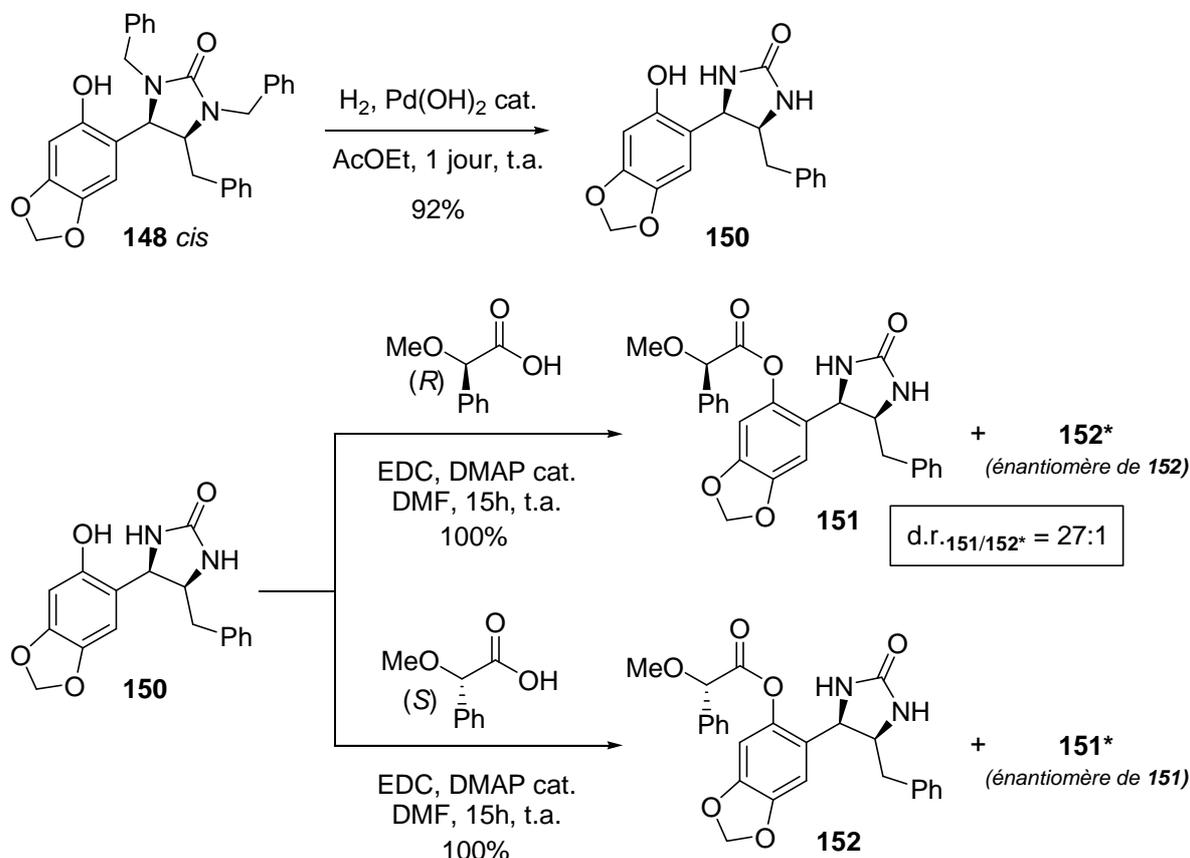


Schéma 56. Détermination de la pureté énantiomérique de **123** *anti* : formation des mandélates **151** et **152**.

Une analyse par RMN ^1H du brut de la réaction conduisant à **151** montre un rapport diastéréoisomérique entre **151** et **152*** (énantiomère de **152**) de 27:1,¹⁴¹ correspondant donc à un excès énantiomérique supérieur à 93%. Ce résultat prouve que très peu de racémisation, sinon aucune, intervient durant la présente réaction de Mannich phénolique à trois composants, et les transformations subséquentes.

¹⁴⁰ (a) Trost, B. M.; Bunt, R. C.; Pulley, S. R. *J. Org. Chem.* **1994**, *59*, 4202. (b) Helmchen, G.; Ott, R.; Sauber, K. *Tetrahedron Lett.* **1972**, 3873. (c) Raban, M.; Mislow, K. *Top. Stereochem.* **1967**, *2*, 199.

¹⁴¹ Les spectres RMN ^1H de deux énantiomères sont identiques, ce qui permet l'identification du spectre du diastéréoisomère **152** avec celui de **152***.

f. Application à la synthèse de la bioxalomycine

Dans notre objectif d'études synthétiques vers la bioxalomycine α_2 , nous avons cherché à appliquer cette nouvelle méthodologie de Mannich phénolique diastéréodivergente à trois composants pour la synthèse du noyau **E**. L'analyse rétrosynthétique de ce synthon présentée au schéma 57 suppose la synthèse des précurseurs phénol **F**, aldéhyde **H** dérivé de la D-sérine, et amine aliphatique **I** possédant un groupement hydroxyle masqué en position β .

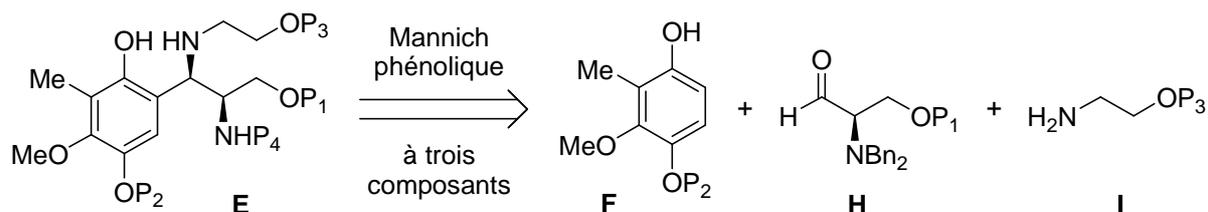


Schéma 57. Schéma rétrosynthétique du noyau **E** par réaction de Mannich phénolique.

Nous avons souhaité synthétiser un phénol **F** ayant le motif hydroquinone protégé sous forme de méthoxy ($P_2 = \text{Me}$), qui sera aisément oxydable par le DDQ pour former les fonctions quinone et hydroquinone. Pour être efficace, le procédé doit partir d'un composé facilement accessible, et comporter peu d'étapes. La vanilline et le 3,4-diméthoxybenzaldéhyde **153** répondent très bien à ces critères d'un point de vue pratique, mais ils doivent être alkylés en position 2, position la plus encombrée (Figure 15).

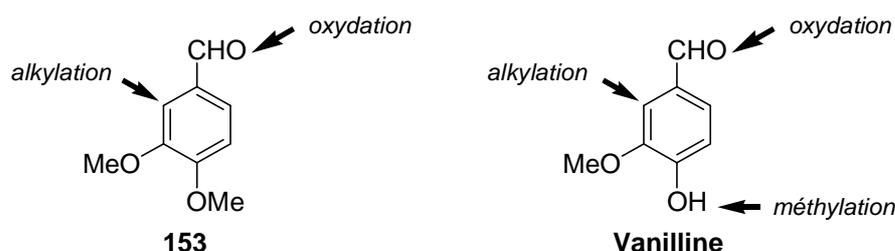


Figure 15. Produits de départ potentiels pour la synthèse du noyau phénolique **F**.

Il est connu que les groupements méthoxyméthyle et carbamate sont de bons chélateurs de cations et en particulier de lithium. Les carbamates sont préférés aux carbonates du fait d'une basicité de Lewis plus importante favorisant la coordination du métal, et défavorisant par

conséquent une attaque nucléophile sur le carbonyle. Cette caractéristique permet de contrôler le site de déprotonation et d'orienter l'alkylation du noyau aromatique.¹⁴²

Ainsi, la double chélation intramoléculaire du cation par l'oxygène de carbamate (**154**) ou de l'acétal (**155**) et le groupe méthoxy en position 3 devrait favoriser la déprotonation en position 2 la plus encombrée (Schéma 58).

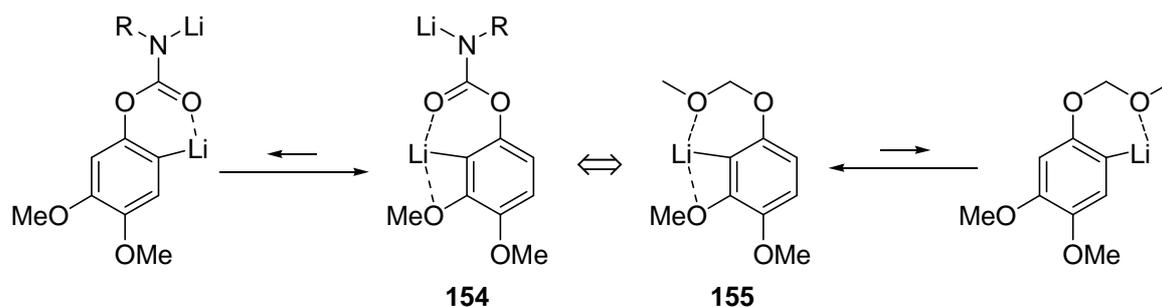


Schéma 58. Déprotonation régiosélective du noyau aromatique en position 2.

Le phénol **159** a donc été préparé à partir du 3,4-diméthoxybenzaldéhyde **153** de la façon présentée au schéma 58.

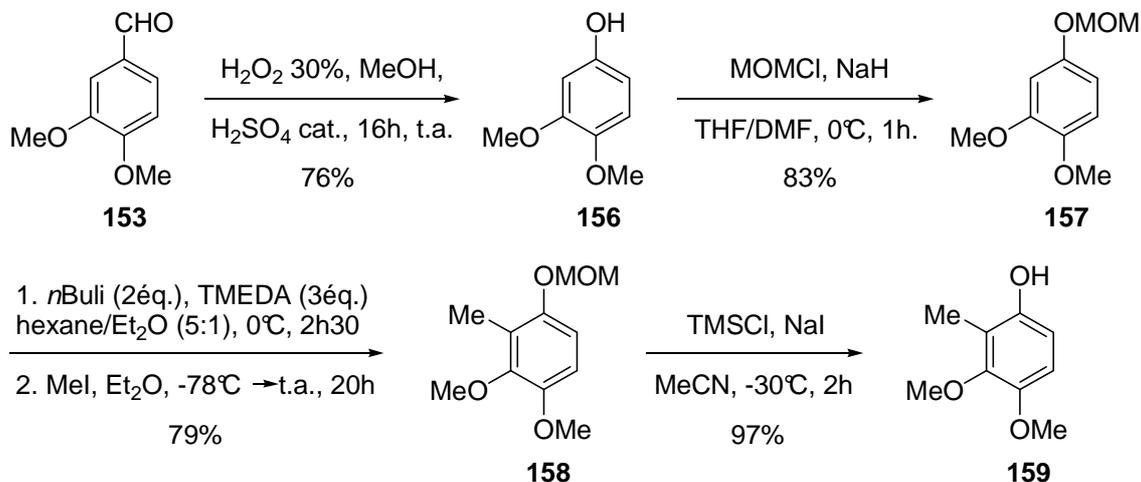


Schéma 59. Synthèse du phénol **159**.

Le 3,4-diméthoxybenzaldéhyde **153** est oxydé par une réaction de Dakin avec H_2O_2 en milieu acide,¹⁴³ pour donner le phénol libre **156** avec 76% de rendement. Celui-ci est protégé par un groupement MOM avec 83% de rendement, puis une alkylation régiosélective en

¹⁴² (a) Winkle, M. R.; Ronald, R. D. *J. Org. Chem.* **1982**, *47*, 2101. (b) Winkle, M. R.; Ronald, R. C. *Tetrahedron* **1983**, *39*, 2031.

¹⁴³ Beyer, J.; Lang-Fugmann, S.; Mühlbauer, A.; Steglich, W. *Synthesis* **1998**, *7*, 1047.

position 2 par déprotonation avec le *n*-butyllithium suivie d'une méthylation par l'iodure de méthyle à -78°C conduit au composé **158** avec 79% de rendement. Le phénol est alors déprotégé par une combinaison « acide de Lewis fort – nucléophile mou » (TMSCl / NaI) mise au point au laboratoire,¹⁴⁴ permettant de cliver le MOM puis de piéger l'oxonium **162** extrêmement électrophile libéré dans le milieu (Schéma 60).¹⁴⁵ Celui-ci autrement serait alkylé par les noyaux aromatiques présents dans le milieu (**158-161**) dont la position *ortho* libre est nucléophile, conduisant ainsi à une cascade de dégradation.

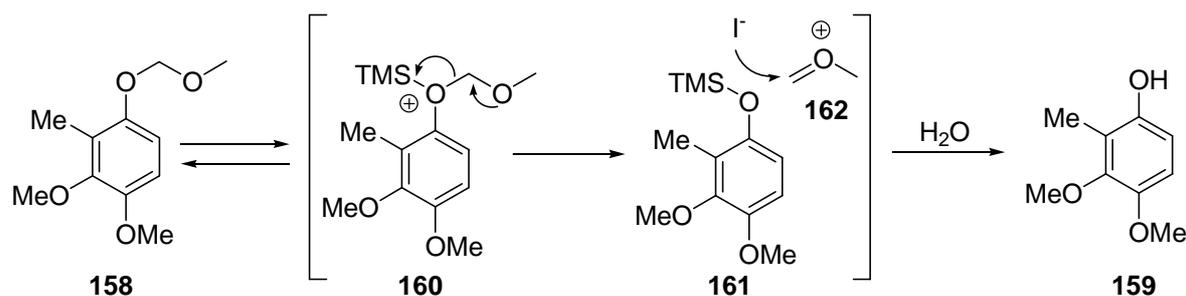


Schéma 60. Mécanisme de déprotection du groupement MOM.

Concernant l'aldéhyde **H**, nous avons décidé d'utiliser le synthon *N,N*-dibenzylsérinal *O*-TBS **95*** (énantiomère de **95**) dérivé de la D-sérine, développé au laboratoire, et susceptible de donner lieu à une réaction de Mannich phénolique dont la stéréosélectivité est contrôlable, contrairement à l'aldéhyde de Garner **91**. Le sérinal **95***, a donc été synthétisé selon le même schéma réactionnel que **95**.

Pour l'amine **I**, nous avons la possibilité d'utiliser l'éthanolamine, sous forme libre ou diversement protégée,¹⁴⁶ ou encore un ester de glycine dont la fonction ester masquerait le groupe hydroxyle (Figure 16).



Figure 16. Amines fonctionnalisées choisies comme synthon **I**.

¹⁴⁴ Thèse de doctorat de Michaël De Paolis "Approche vers la synthèse totale de l'Ecteinascidine", 2003, Université Paris XI d'Orsay, France, n° d'ordre 7413.

¹⁴⁵ MOM en tant qu'oxonium latent, voir : Mailoi, A. T.; Civiolo, R. L.; Foxman, B. M.; Gordon, D. M. *J. Org. Chem.* **1997**, *62*, 7413.

¹⁴⁶ L'éthanolamine *O*-Bn est préparée selon le schéma 39, chapitre II-B. 3. b. L'éthanolamine *O*-TBDPS est synthétisée avec un rendement de 63% à partir d'éthanolamine en présence de TBDPSCI, de Et₃N et de DMAP catalytique dans le dichlorométhane, à température ambiante pendant 16 heures.

Nous avons testé de nombreuses conditions, en faisant varier l'amine utilisée, la température (-20°C, 20°C), le solvant (DCM, THF), la quantité de Yb(OTf)₃ (10%, 50%, 110%) en suspectant une inhibition de l'acide de Lewis par chélation sur les groupes méthoxy du phénol **159**, malheureusement aucun produit de couplage n'a jamais été observé. Les produits de départ ainsi qu'un mélange complexe de produits de dégradation sont récupérés dans la plupart des cas.

L'utilisation d'un phénol plus simple **156**, précurseur non méthylé en position *ortho* du phénol **159**, n'a pas conduit non plus au produit d'addition de Mannich phénolique.

Plusieurs facteurs peuvent entrer en jeu pour expliquer cette absence de réactivité. Tout d'abord l'extrême fragilité de l'aldéhyde *N,N*-dibenzylsérinal *O*-TBS **95***. L'aldimine résultant de la condensation de cet aldéhyde **95*** et de l'amine présente est susceptible de se dégrader trop rapidement dans le milieu avant de pouvoir subir l'addition de Mannich phénolique. Deuxièmement cette aldimine peut être insuffisamment électrophile. L'entrée 8 du tableau 8 montrait en effet un rendement moyen de 31% lors de l'addition du naphth-1-ol, qui est un bon nucléophile, sur la *N*-benzylaldimine dérivé du sérinal **95**, indiquant une faible électrophilie. Enfin, une cause corollaire est que le phénol **159** ne soit pas suffisamment riche en électrons et donc assez nucléophile pour attaquer l'aldimine.

Nous avons donc abandonné cette stratégie de Mannich phénolique pour la construction du composé **E** dans notre perspective de synthèse de la bioxalomycine α_2 .

Nous avons cependant cherché à valoriser les adduits aminophénols chiraux obtenus par cette réaction, en les utilisant comme ligands chiraux pour des réactions asymétriques catalysées.

g. Utilisation des adduits comme ligands chiraux tridentés

Les bases de Betti alkylées ainsi que les 2-aminoalkylphénols sont utilisés notamment comme ligands chiraux dans diverses réactions asymétriques catalysées.

Leur application dans des réactions d'addition énantiosélective de dialkylzinciques sur des aldéhydes aromatiques a été très étudiée.^{77,127,147} Les sélectivités obtenues sont en général très

¹⁴⁷ Lu, J.; Xu, X.; Wang, C.; He, J.; Hu, Y.; Hu, H. *Tetrahedron Lett.* **2002**, 43, 8367.

élevées (>90%), et une forte accélération non linéaire de la réaction a été observée, ce qui rend ces ligands particulièrement intéressants.^{127a}

Palmieri rapporte en 2000 l'utilisation de ligands aminoalkylnaphthols dans l'addition asymétrique du diéthylzinc sur le benzaldéhyde, avec un excellent rendement et un excès énantiomérique de 87% (Schéma 61).^{127a}

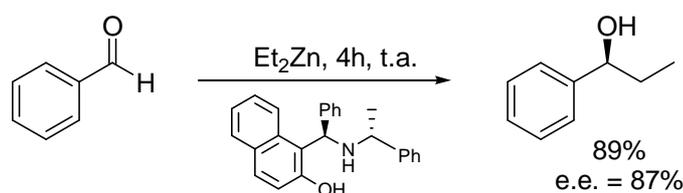


Schéma 61. Addition asymétrique du diéthylzinc sur le benzaldéhyde.

En 2003, Chan utilise un aminonaphthol tertiaire chiral comme ligand dans l'addition asymétrique d'alcénylzinciques sur divers aldéhydes aromatiques et aliphatiques (schéma 62).^{125b}

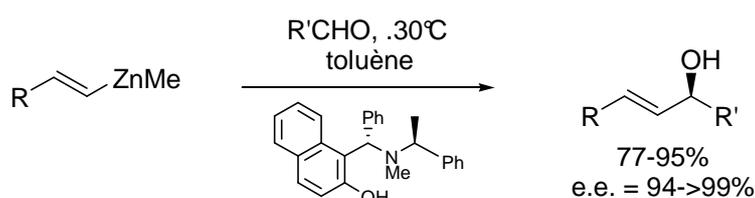


Schéma 62. Addition d'alcénylzinciques asymétrique par Chan.

Nous avons donc expérimenté nos adduits **125** dans l'addition asymétrique du diéthylzinc sur le benzaldéhyde (Schéma 63).

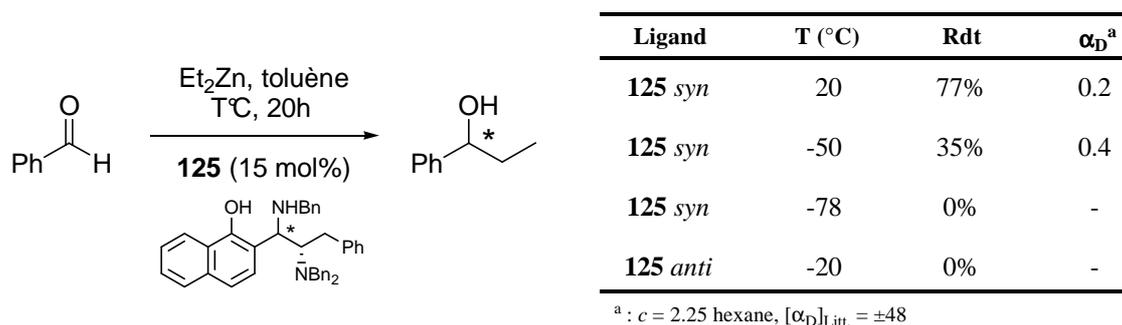


Schéma 63. Utilisation des adduits **125** dans l'addition asymétrique de Et_2Zn sur $PhCHO$.

Malheureusement, dans les conditions testées aucune induction asymétrique n'a été observée. Seul **125** *syn* permet l'addition du diéthylzinc, mais les pouvoirs rotatoires mesurés sont nuls, indiquant que le ligand n'est pas efficace.

II-D. Autres stratégies intermoléculaires

II-D.1. Essais de S_N d'un alcool benzylique par un nucléophile azoté

La possibilité d'obtenir facilement des 2-hydroxyalkylphénols chiraux par le procédé de Casiraghi, nous a incité à imaginer des stratégies de substitution en position benzylique par un nucléophile azoté.

L'hydroxyle introduit par une réaction de Casiraghi, et activé par sa position benzylique, pourrait être transformé en mésylate ou en tosylate, qui sont d'excellents groupes partants fréquemment utilisés dans les réactions de substitution nucléophile benzyliques. Rama Rao, dans sa synthèse de l'acide vancomycinique, déplace ainsi par exemple un mésylate par un azoture avec une complète inversion de configuration (Schéma 64).¹⁴⁸

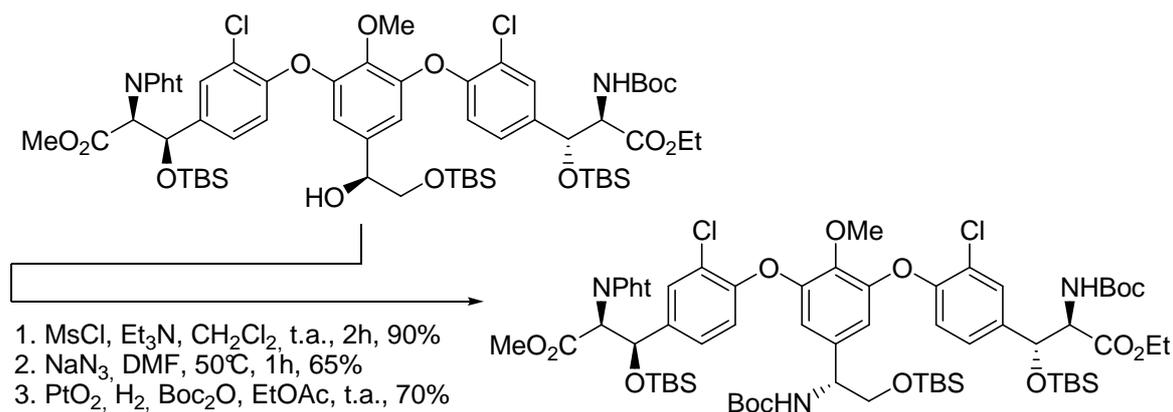


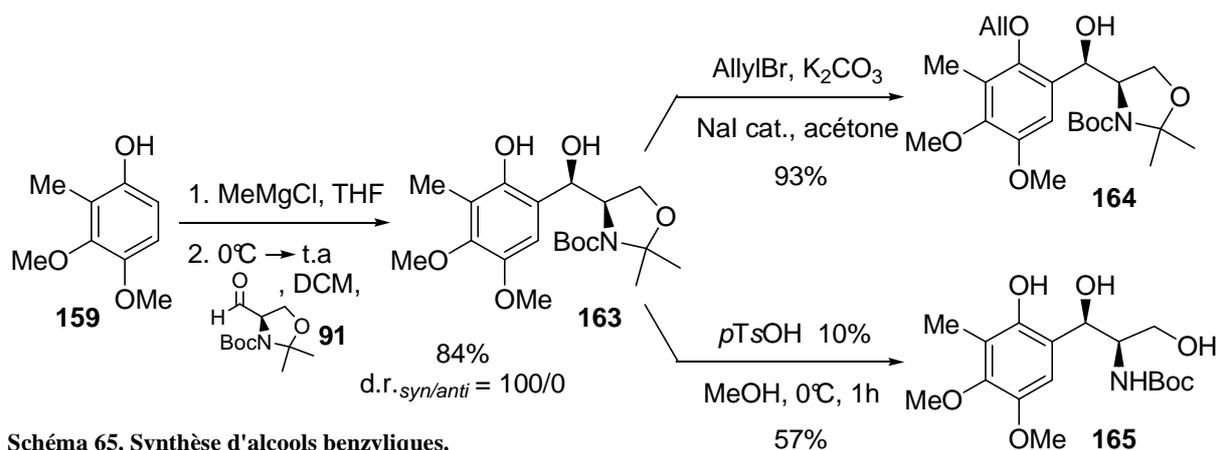
Schéma 64. Déplacement nucléophile d'un mésylate par un azoture.

Il est important de noter que le mécanisme de la substitution des mésylates et des tosylates peut se dérouler soit selon une S_N2 , mais aussi en compétition avec un mécanisme par S_N1 , rendant toute prévision délicate quant à la stéréosélectivité sur notre position benzylique particulièrement activée par le noyau aromatique très riche en électrons.

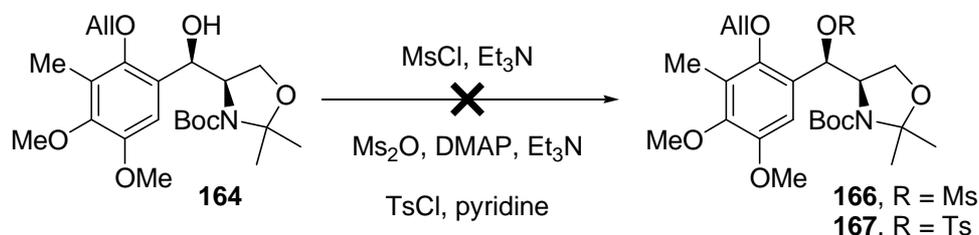
Nous avons donc tout d'abord synthétisé les alcools benzyliques **163** à **165** à partir du phénol **159** et de l'aldéhyde de Garner **91** (Schéma 65).¹⁴⁹

¹⁴⁸ Rama Rao, A. V.; Laxma Reddy, K.; Srinivasa Rao, A. *Tetrahedron Lett.* **1994**, *35*, 5047.

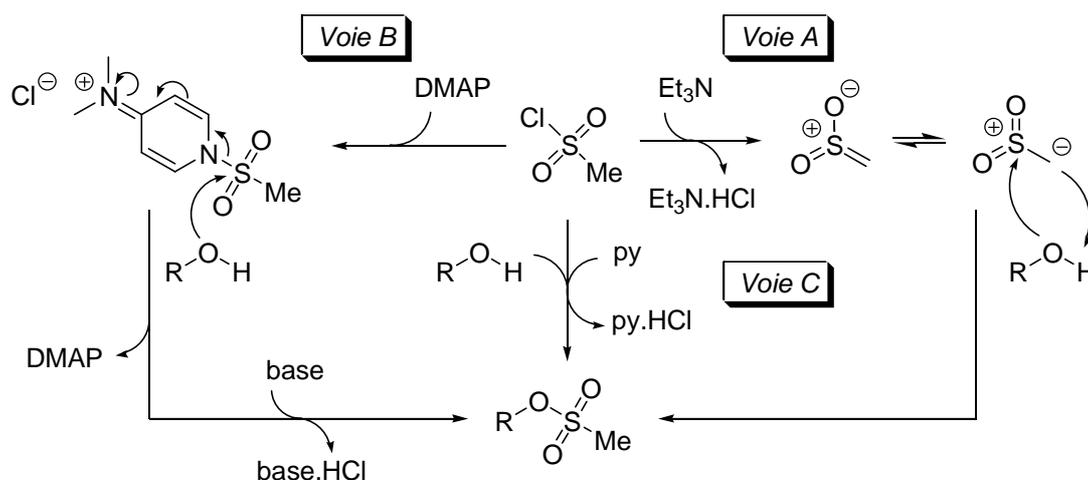
¹⁴⁹ Pour la mise au point des conditions expérimentales et la confirmation de l'attribution de la configuration relative des alcools **163-165**, voir chapitre III-B. 1.



Malheureusement, exposé au chlorure de mésyle en présence de triéthylamine, l'alcool **164** est resté inchangé. De même l'activation par l'anhydride métylique et le chlorure de tosylo n'a donné aucun résultat (Schéma 66).¹⁵⁰



La formation d'un mésylate est en général une réaction qui n'est pas stériquement sensible, contrairement au tosylate qui permet de distinguer un alcool primaire d'un secondaire. Selon la nature de la base (schéma 67), le mécanisme impliqué est différent, puisque l'on passe par des espèces anioniques avec la triéthylamine (voie A),¹⁵¹ cationiques avec la DMAP (voie B). Une troisième possibilité existe, où la pyridine joue le simple rôle de base (voie C).



¹⁵⁰ L'impossibilité de mésyler de type de dérivé a déjà été observée au laboratoire : voir référence 143.

¹⁵¹ Crossland, R. K.; Servis, K. L. *J. Org. Chem.* **1970**, *35*, 3195.

Il est à noter que la voie A est très similaire au mécanisme d'acylation par un cétène, ce qui permet, entre autres, l'acylation de fonctions stériquement peu accessibles. Il est donc assez surprenant que l'alcool **163** résiste à toutes tentatives de méthylation.

Les essais d'activation des alcools **163** et **165** par un acide de Brønsted (CSA, *p*TsOH) ou de Lewis ($\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$, InCl_3 , $\text{Yb}(\text{OTf})_3$, AlCl_3), en présence d'éthanolamine *O*-TBDPS dans le toluène, n'ont pas permis d'isoler de produits de substitution par l'amine (Schéma 68).

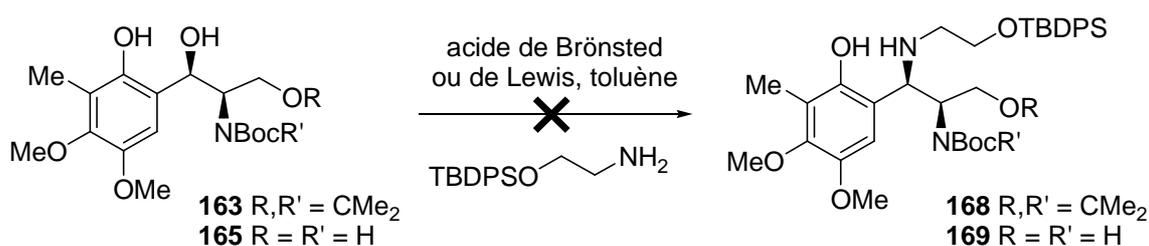


Schéma 68. Tentatives d'activation de l'alcool benzylique par un acide.

Quand les produits de départ ne sont pas récupérés ou dégradés, seul l'oxazolidinone **170** a pu être observée. Celle-ci serait issue de l'attaque par $\text{S}_{\text{N}}2$ du carbamate sur l'alcool activé (**171**), pour former un intermédiaire iminium carbonate **172** qui, en l'absence de nucléophile, se fragmenterait par perte d'isobutène pour aboutir à l'oxazolidinone **170** (Schéma 69).¹⁵²

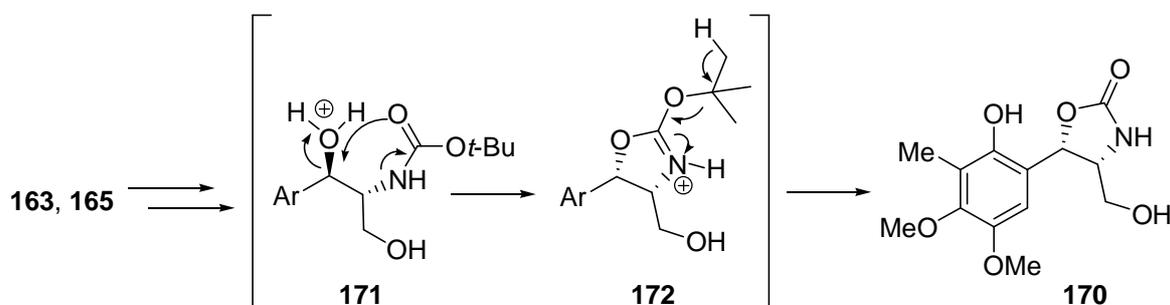


Schéma 69. Attaque du carbamate sur l'alcool benzylique en milieu acide.

D'autres possibilités d'activation de l'alcool benzylique pour le substituer par une amine existent, comme l'introduction d'un halogénure avec TMSBr^{153} ou TMSI^{154} , en présence d'une

¹⁵² La formation de ce type d'oxazolidinone a déjà été observée et étudiée plus en détails au laboratoire. Voir références 101a et 144.

¹⁵³ Clive, D. L. J.; Hisaindee, S.; Coltart, D. M. *J. Org. Chem.* **2003**, *68*, 9247.

¹⁵⁴ (a) Kamal, A.; Ashwini Kumar, B.; Arifuddin, M. *Tetrahedron Lett.* **2003**, *44*, 8457. (b) Daley, L.; Meresse, P.; Bertounesque, E.; Monneret, C. *Tetrahedron Lett.* **1997**, *38*, 2673.

amine. Plusieurs études sur la synthèse d'analogues azotés de la podophyllotoxine comme le **NPF** ont par exemple utilisé cette méthode (Schéma 70).

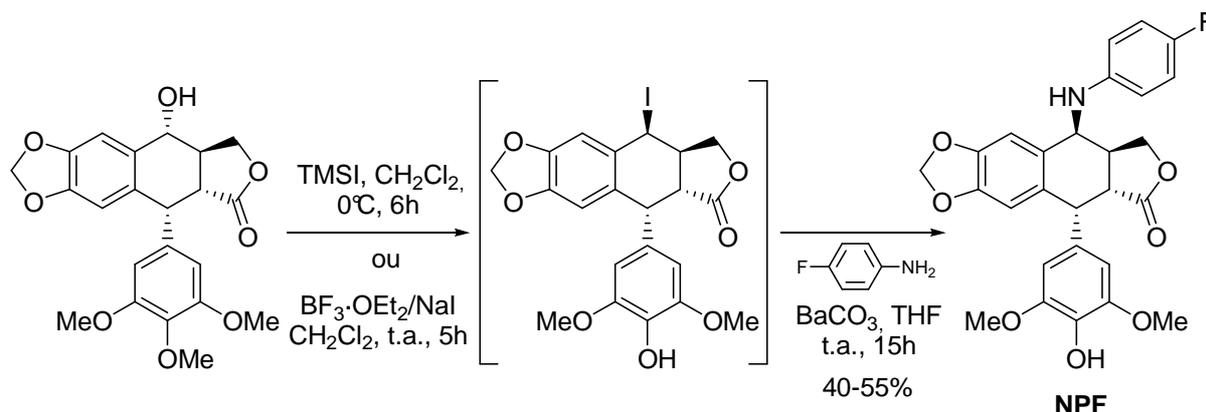


Schéma 70. Synthèse de **NPF**, dérivé de la podophyllotoxine.

Une réaction de Mitsunobu utilisant un azoture en présence de diéthylazodicarboxylate (DEAD) serait aussi envisageable, et permettrait de réaliser simultanément une inversion de configuration du centre benzylique.¹⁵⁵

Cependant, nous avons choisi de laisser de côté ces stratégies, ayant obtenu certains résultats intéressants à approfondir, selon des stratégies intramoléculaires que nous étudions en même temps.

II-D.2. Essais d'amination réductrice sur une cétone benzylique

Lors de nos études de stratégies intramoléculaires, nous avons été amenés à synthétiser la cétone benzylique **173** (voir chapitre III-B.3.c). Nous avons donc testé une réaction d'amination réductrice en soumettant la cétone **173** au cyanoborohydrure de sodium en présence de benzylamine (Schéma 71). Cependant, aucune réaction ne fut observée.

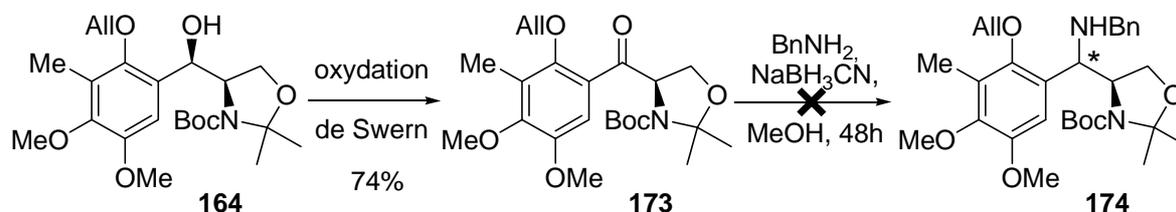


Schéma 71. Essai d'amination réductrice sur la cétone **173**.

¹⁵⁵ (a) Xu, C.; Yuan, C. *Eur. J. Org. Chem.* **2004**, 4410. (b) Rama Rao, A. V.; Gurjar, M. K.; Rao Nallaganchu, B.; Bhandari, A. *Tetrahedron Lett.* **1993**, 34, 7085. (c) Sahasrabudhe, K.; Gracias, V.; Furness, K.; Smith, B. T.; Katz, C. E.; Srinivasa Reddy, D.; Aubé, J. *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, 125, 7914.

II-E. Conclusion

Lors de nos recherches de stratégies intermoléculaires pour la construction du motif **E**, nous avons mis au point une nouvelle réaction de Mannich phénolique à trois composants, catalysée par des acides de Lewis doux de type triflate d'ytterbium.

Elle permet la synthèse de *o*-1,2-diaminoalkylphénols chiraux à partir d'un phénol, d'un *N,N*-dibenzyl- α -amino aldéhyde et d'une amine, produits de départ facilement accessibles.

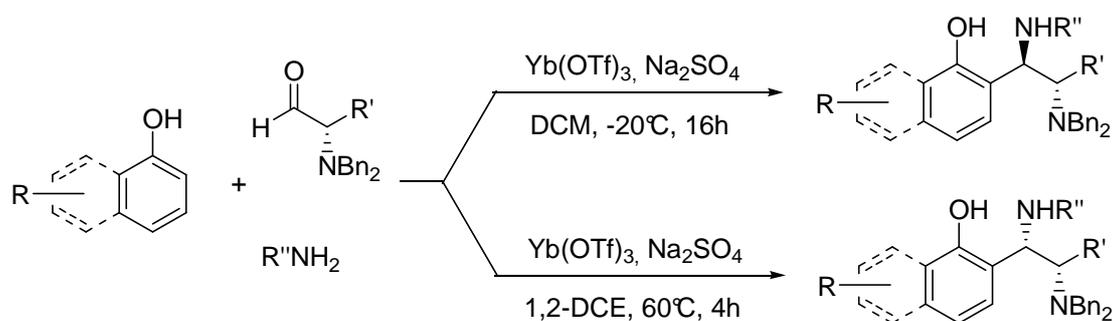


Schéma 72. Réaction de Mannich phénolique diastéréodivergente à trois composants.

Cette synthèse est diastéréosélective et stéréodivergente, permettant l'accès aux quatre énantiomères possibles simplement en changeant la configuration absolue de l'aminoaldéhyde de départ et la température de réaction. La réaction menée à basse température (-20°C) fournit les adduits cinétiques de configuration relative *anti*, tandis qu'à plus haute température ($25-60^{\circ}\text{C}$) les adduits thermodynamiques de configuration relative *syn* sont obtenus. Aucune racémisation n'est observée durant ce processus.

L'obtention des adduits *anti* procède selon un mécanisme non chélaté, et s'explique facilement par le modèle de Felkin-Ahn. Une étude mécanistique a permis de prouver que les adduits thermodynamiques *syn* se formaient par isomérisation des composés cinétiques *anti* par élimination 1,4 de l'amine en position benzylique et attaque subséquente sur la face opposée de l'intermédiaire *o*-quinone méthylène formé, là encore selon le modèle de Felkin-Ahn. Cette réaction représente l'une des plus courtes voies d'accès à ce type d'entités chirales.

Les essais d'application de cette méthodologie à la synthèse de la bioxalomycine α_2 n'ont pas abouti, de même que les tentatives d'utilisation des adduits *o*-1,2-diaminoalkylphénols comme ligands chiraux pour l'addition énantiosélective du diéthylzinc sur le benzaldéhyde.

D'autres stratégies intermoléculaires pour l'introduction stéréosélective d'une amine en position benzylique ont été testées, notamment par déplacement nucléophile d'un alcool et par amination réductrice, mais sans succès.

CHAPITRE III

**STRATÉGIES INTRAMOLÉCULAIRES DE SYNTHÈSE
DIASTÉREOSÉLECTIVE D'AMINES BENZyliQUES :
NOUVELLE RÉACTION DE S_N INTRAMOLÉCULAIRE
DIASTÉREOSÉLECTIVE DE BIS-TRICHLOROACÉTIMITATES**

**CHAPITRE III. : STRATÉGIES INTRAMOLÉCULAIRES DE SYNTHÈSE
DIASTÉRÉOSÉLECTIVE D'AMINES BENZyliQUES : NOUVELLE RÉACTION DE S_N
INTRAMOLÉCULAIRE DIASTÉRÉOSÉLECTIVE DE BIS-TRICHLOROACÉTIMIDATES**

III-A. Fonctionnalisation intramoléculaire en position benzylique par un azote

III-A.1. Travaux de Du Bois

Les réactions d'amination de liaisons C-H saturées possèdent un grand potentiel en tant qu'outil pour la synthèse de dérivés aminés.¹⁵⁶ L'équipe de Du Bois a rapporté plusieurs méthodes stéréosélectives intéressantes d'amination de liaisons C-H saturées par voie intramoléculaire, catalysées par des complexes du rhodium. Les carbamates primaires **175** cyclisent en oxazolidinones **176** en présence de dimère de triphénylacétate de rhodium, de diacétate de phényliodane et d'oxyde de magnésium, ce qui permet entre autres d'oxyder des positions benzyliques de manière diastéréocontrôlée (Schéma 73).¹⁵⁷

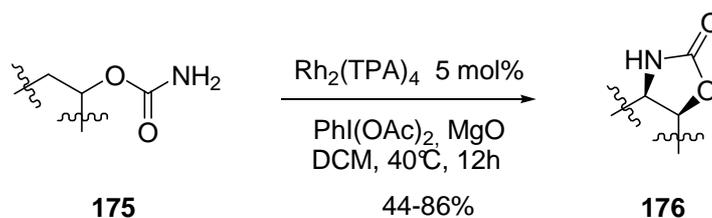


Schéma 73. Travaux de Du Bois: cyclisation de carbamates primaires.

Cette réaction a ensuite été transposée à la cyclisation de sulfamates **177** pour donner des hétérocycles sulfamidates **178** par oxydation exclusive de la liaison γ C-H (Schéma 74). Cette nouvelle stratégie est particulièrement efficace pour la préparation diastéréosélective de 1,3-amino alcools et de dérivés β -amino acides. De plus, les sulfamidates sont des espèces électrophiles qui peuvent être alkylées par substitution nucléophile pour donner de nombreux composés 1,3-difonctionnalisés (**179**, **181**).¹⁵⁸

¹⁵⁶ (a) Dauban, P.; Dodd, R. H. *Synlett*. **2003**, 1571. (b) Müller, P.; Fruit, C. *Chem. Rev.* **2003**, *103*, 2905. (c) Jacobsen, E. N. Dans *Comprehensive Asymmetric Catalysis*; Jacobsen, E. N., Pfaltz, A., Yamamoto, H., Eds.; Springer-Verlag: Berlin, 1999; Vol. 2, pp 607-618. (d) Au, S.-M.; Huang, J.-S.; Che, C.-M.; Yu, W.-Y. *J. Org. Chem.* **2000**, *65*, 7858. (e) Johannsen, M.; Jørgensen, K. A. *Chem. Rev.* **1998**, *98*, 1689. (f) Müller, P. Dans *Advances in Catalytic Processes*; Doyle, M. P., Ed.; JAI Press Inc.: Greenwich, 1997; Vol. 2, pp 113-151.

¹⁵⁷ Espino, C. G.; Du Bois, J. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2001**, *40*, 598.

¹⁵⁸ (a) Espino, C. G.; Wehn, P. M.; Chow, J.; Du Bois, J. *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, *123*, 6935. (b) Wehn, P. M.; Lee, J. Du Bois, J. *Org. Lett.* **2003**, *5*, 4823. (c) Fleming, J. J.; Williams, K.; Du Bois, J. *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 2028.

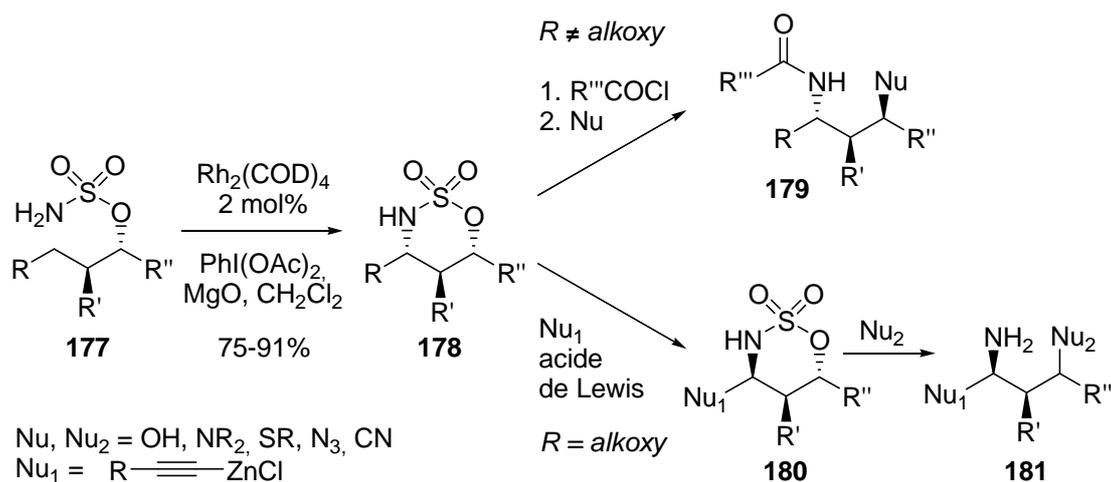


Schéma 74. Travaux de Du Bois: cyclisation diastéréosélective de sulfamates.

En cas de compétition entre plusieurs positions oxydables, la position activée est oxydée, avec une préférence pour les centres C-H tertiaires par rapport aux -CH₂ secondaires. La sélectivité 1,3-*syn/anti* peut être grandement influencée par l'encombrement stérique des groupes sur la chaîne carbonée du sulfamate **177**. Les produits de cyclisation 1,3-*syn* sont toujours obtenus, avec une sélectivité dépassant 15:1 pour l'amination de positions benzyliques.

Le modèle proposé pour expliquer cette sélectivité place les substituants selon un arrangement chaise en minimisant les interactions gauches. L'insertion de métallonitrène dans la liaison C-H équatoriale génère le produit de conformation de type chaise de faible énergie correspondant, de stéréochimie 1,3-*syn*. Au contraire, l'oxydation de la liaison C-H axiale est déstabilisée par des contraintes de torsion.

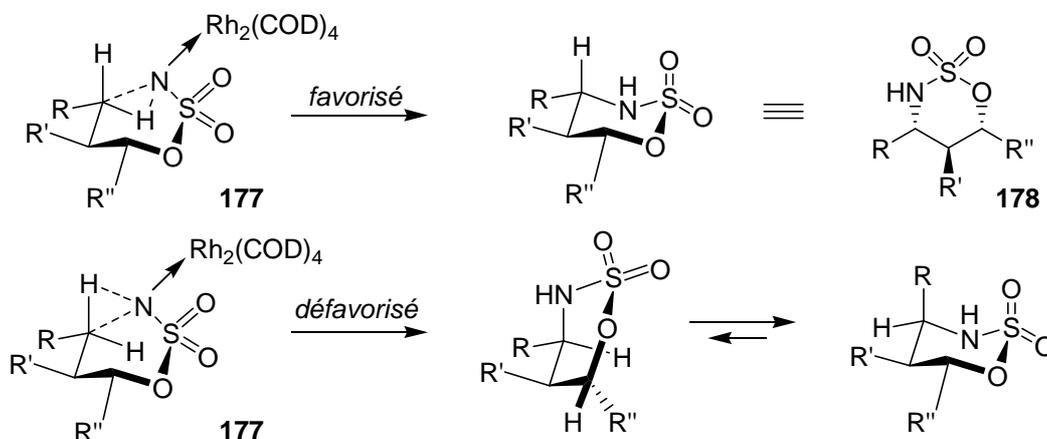


Schéma 75. Modèles stéréochimiques proposés pour l'insertion de liaison C-H.

Cette méthodologie a notamment permis la synthèse énantiosélective des alcaloïdes de la famille des manzacidines, potentiellement actifs comme bloqueurs d' α -adrénorécepteurs, antagonistes de la sérotonine et activateurs de l'actomyosine ATPase (Schéma 76).¹⁵⁹

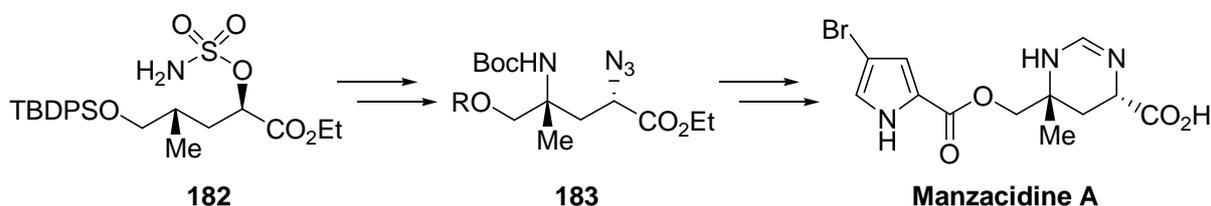


Schéma 76. Synthèse de la Manzacidine A.

En même temps, l'équipe de Che rapporte une version énantiosélective de cyclisation de sulfamates prochiraux très efficace (e.e. jusqu'à 82%), utilisant des complexes de ruthénium carbonyle et de porphyrines (**184**) (Figure 17).¹⁶⁰

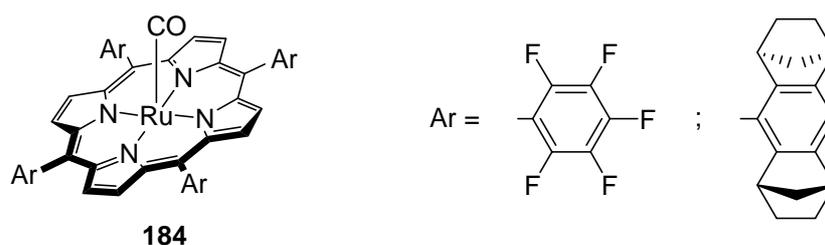


Figure 17. Catalyseurs chiraux utilisés par Che pour la cyclisation énantiosélective des sulfamates.

III-A.2. Travaux de Nicolaou sur le réactif de Burgess

Le réactif de Burgess **185** (sel interne de méthyl-*N*-(triéthylammonium-sulfonyl)-carbamate) est connu depuis plus de trente ans,¹⁶¹ notamment comme puissant agent dans diverses réactions de déshydratation.¹⁶² Il est couramment employé pour déshydrater des alcools secondaires et tertiaires en alcènes correspondants selon un processus de *cis*-élimination,¹⁶³

¹⁵⁹ Wehn, P. M.; Du, Bois, J. *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 12950.

¹⁶⁰ Liang, J.-L.; Yuan, S.-X.; Huang, J.-S.; Yu, W.-Y.; Che, C.-M. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2002**, *41*, 3465.

¹⁶¹ (a) Atkins, G. M.; Burgess, E. M. *J. Am. Chem. Soc.* **1968**, *90*, 4744. (b) Atkins, G. M.; Burgess, E. M. *J. Am. Chem. Soc.* **1972**, *94*, 6135. (c) Burgess, E. M.; Penton, H. R.; Taylor, E. A. *J. Org. Chem.* **1973**, *38*, 26.

¹⁶² Pour des revues sur la chimie du réactif de Burgess, voir : (a) Taiben P.; Mobashery, S. Dans *Encyclopedia of Reagents for Organic Synthesis*; Paquette, L. A., Ed.; J. Wiley & Sons: Chichester, 1995; Vol 5, pp 3345-3347. (b) Burckhardt, S. *Synlett.* **2000**, 559.

¹⁶³ Pour des exemples choisis, voir : (a) McCague, R. *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1* **1987**, 1011. (b) Stadler, H. *Helv. Chim. Acta* **1986**, *69*, 1887. (c) Goldsmith, D. J.; Kezar, H. S. *Tetrahedron Lett.* **1980**, *21*, 3543.

ainsi que les amides en nitriles (Schéma 77).¹⁶⁴ C'est aussi un excellent initiateur de cyclodéhydratation menant à toute une variété d'hétérocycles, comme la transformation des hydroxamides en oxazolines,¹⁶⁵ et la réaction de Gabriel-Robinson pour convertir les cétoamides en oxazoles.¹⁶⁶

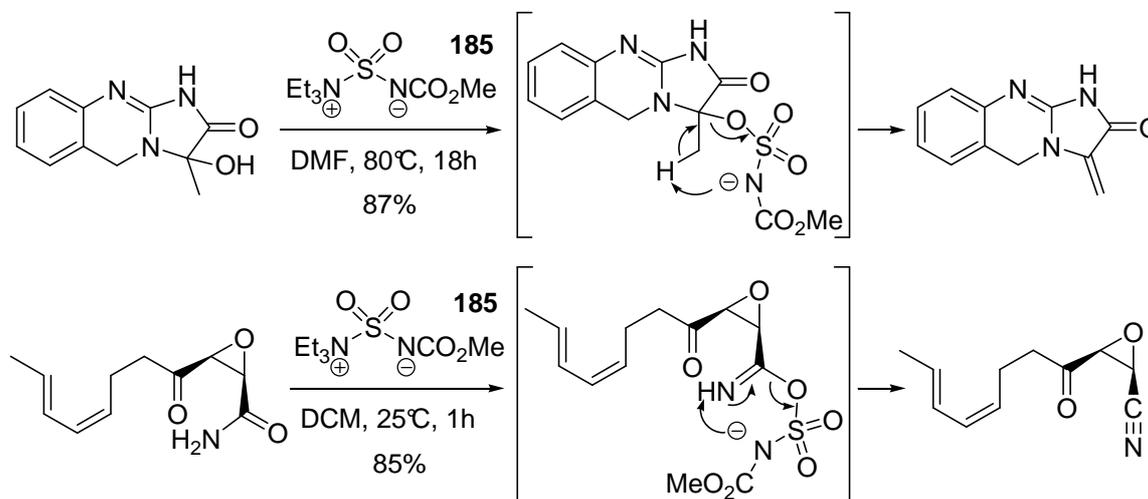


Schéma 77. Déhydratations avec le réactif de Burgess.

En 2002, Nicolaou rapporte une nouvelle utilisation du réactif de Burgess pour la synthèse régio- et stéréosélective de sulfamidates à partir de 1,2-diols, et donnant accès aux β -amino alcools.^{167,168} Selon le mécanisme décrit au schéma 78, le diol serait disubstitué par deux équivalents du réactif de Burgess, avant de subir une cyclisation par S_N2 intramoléculaire sur le groupe sulfamate partant le plus activé, menant au sulfamidate cyclique. L'encombrement stérique des substituants du diol joue aussi un rôle important pour la régiosélectivité obtenue, et entre en compétition avec leurs effets électroniques.

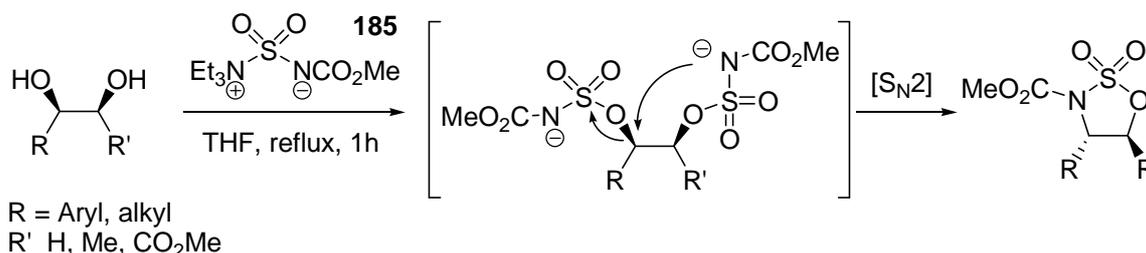


Schéma 78. Synthèse stéréosélective de sulfamidates cycliques.

¹⁶⁴ Claremon, D. A.; Phillips, B. *Tetrahedron Lett.* **1988**, 29, 2155.

¹⁶⁵ Pour des exemples choisis, voir : (a) Wipf, P.; Miller, C. P. *Tetrahedron Lett.* **1992**, 33, 907. (b) Wipf, P.; Venkatraman, S. *Synlett* **1997**, 1.

¹⁶⁶ Brain, C. T.; Paul, J. M. *Synlett* **1999**, 1642.

¹⁶⁷ Nicolaou, K. C.; Huang, X.; Snyder, S. A.; Bheema Rao, P.; Bella, M.; Reddy, M. V. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2002**, 41, 834.

¹⁶⁸ Rinner, U.; Adams, D. R.; Dos Santos, M. L.; Abboud, K. A.; Hudlicky, T. *Synlett* **2003**, 1247.

Ces sulfamidates présentent néanmoins l'avantage, par rapport à ceux obtenus par Du Bois, d'être directement protégés. Une protection orthogonale de type carbamate est possible en adaptant le motif ester du réactif de Burgess.

Cette méthodologie a été adaptée à l'ouverture stéréosélective d'époxydes chiraux, à la synthèse de α - et β -glycosylamines, ainsi qu'à la formation de cyclosulfamides N,N' -disubstitués à partir d'amino alcools (Schéma 79).¹⁶⁹

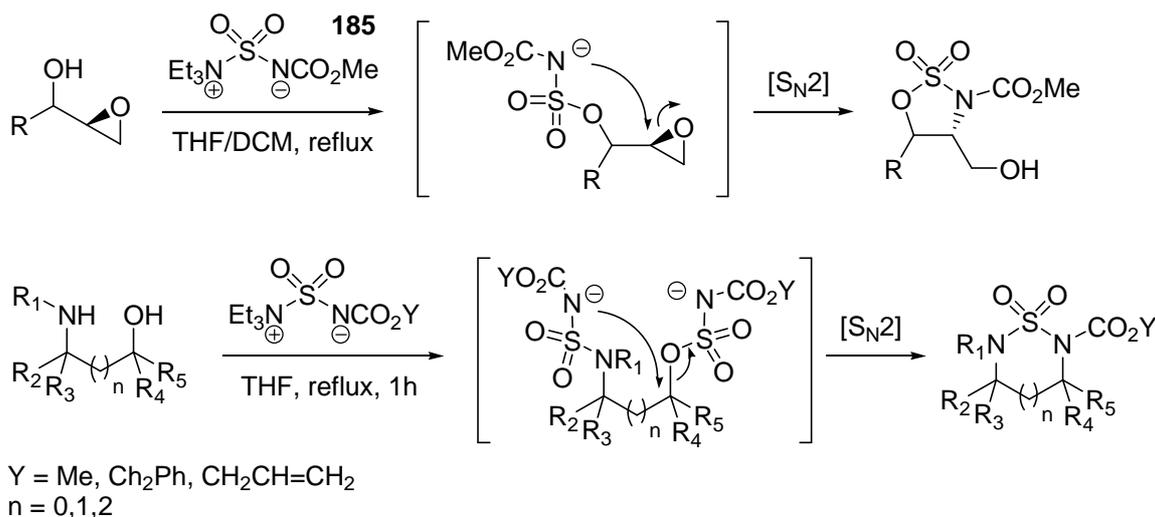


Schéma 79. Ouverture stéréosélective d'époxydes, et synthèse de sulfamides cycliques N,N' disubstitués.

III-A.3. Les trichloroacétimidates en synthèse¹⁷⁰

a. Synthèse des trichloroacétimidates

Les imidates sont des intermédiaires importants en synthèse organique, et leurs propriétés sont très documentées.¹⁷¹ En particulier, les trichloroacétimidates ont reçu une grande attention,¹⁷² et sont couramment utilisés comme précurseurs pour la protection de groupes hydroxyles, l'introduction de fonctions azotées et la synthèse d'oligosaccharides.

Les trichloroacétimidates **186** sont préparés généralement par condensation de trichloroacétonitrile et d'un alcool en présence d'une base catalytique (Schéma 80).

¹⁶⁹ (a) Nicolaou, K. C.; Snyder, S. A.; Longbottom, D. A.; Nalbandian, A. Z.; Huang, X. *Chem. Eur. J.* **2004**, *10*, 5581. (b) Nicolaou, K. C.; Snyder, S. A.; Nalbandian, A. Z.; Longbottom, D. A. *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 6234.

¹⁷⁰ Les réactions présentées ont aussi été étudiées avec les trifluoroacétimidates, notamment par Nakajima et Ubukata: Nakajima, N.; Saito, M.; Kudo, M.; Ubukata, M. *Tetrahedron* **2002**, *58*, 3579.

¹⁷¹ Sandler, S. R.; Karo, W. Imidates. Dans *Organic Functional Group Preparations*; Wasserman, H. H. Ed.; Academic: San Diego, 1983; Vol. 12-III, pp 314-350.

¹⁷² Kantlehner, W. Synthesis of Iminium Salts, Orthoesters and Related Compounds. Dans *Comprehensive Organic Synthesis*; Trost, B. M.; Fleming, I., Eds.; Pergamon: Oxford, 1991; Vol. 6, pp 485-599.

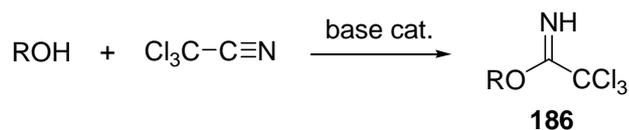


Schéma 80. Synthèse des trichloroacétimidates.

Cependant, leur grande réactivité et leur faible stabilité chimique sont souvent responsables de rendements faibles ou non reproductibles lors de leur utilisation.

b. Réarrangement d'Overman

Le réarrangement allylique des allyltrichloroacétimidates **187** en allyltrichloroacétamides **188**, ou réarrangement d'Overman (Schéma 81),^{79,173} est couramment utilisé pour la synthèse de composés azotés, notamment d'acides aminés, d'aminosucres et d'autres produits naturels complexes. Les trichloroacétamides **188** résultants peuvent être directement transformés en dérivés acylurée, guanidine, ou être utilisés comme précurseurs de cyclisation radicalaire, et l'oléfine obtenue peut être fonctionnalisée.

Cette transformation s'accomplit à des températures élevées ou à température ambiante en présence de catalyseurs comme $\text{Hg}(\text{OCOCF}_3)_2$ ou des complexes de PdCl_2 . Généralement, des complexes chiraux cationiques de Pd(II) sont utilisés pour les réarrangements allyliques asymétriques. Néanmoins, l'utilisation de complexes neutres de palladium permet d'éviter ici une trop forte coordination du métal avec l'azote de l'imidate, responsable des faibles conversions et sélectivités parfois observées.

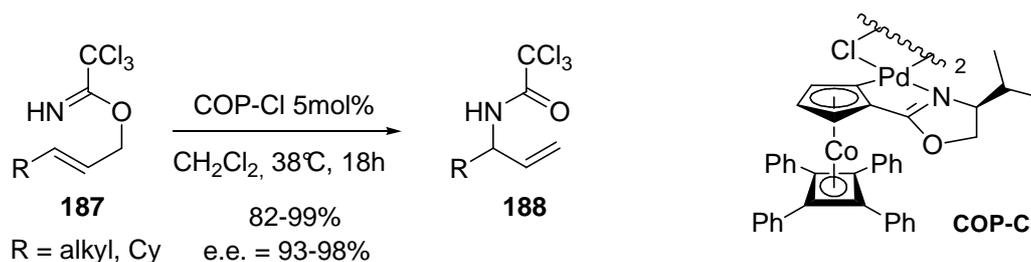


Schéma 81. Réarrangement d'Overman des allyltrichloroacétimidates.

Cette réaction possède cependant certaines limitations, puisque les oléfines *Z* réagissent très mal, et les groupements R = phényle, et *tert*-butyle ralentissent considérablement la réaction.

¹⁷³ Pour une revue, voir : Ritter, K. Dans *Houben-Weyl. Stereoselective Synthesis*; Helmechen, G.; Hoffmann, R. W.; Mulzer, J.; Schaumann, E., Eds.; Thieme: Stuttgart, 1996; Vol. 9, pp 5677-5699.

De nombreuses améliorations ont été apportées à cette réaction,¹⁷⁴ notamment par l'équipe d'Isobe lors d'études vers la synthèse de la tétródotoxine (Schéma 82) : l'utilisation de K_2CO_3 comme base permet ainsi de capturer les acides générés pendant le réarrangement thermique, et qui peuvent décomposer l'imidate.¹⁷⁵

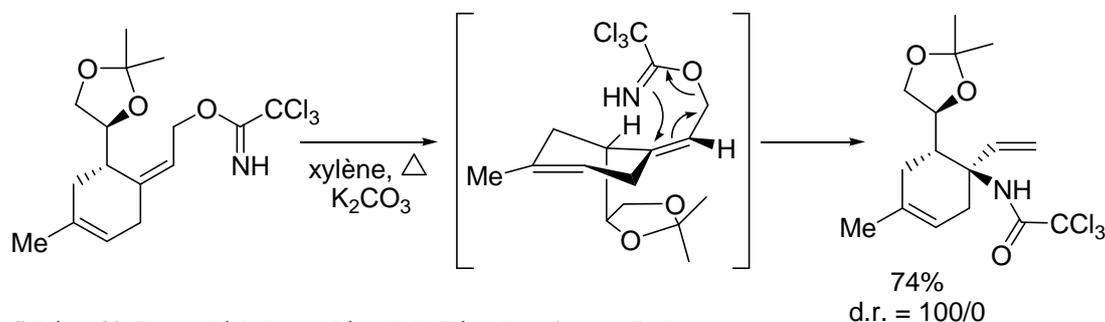


Schéma 82. Etape clé de la synthèse de la Tétródotoxine par Isobe.

c. Les trichloroacétimides en tant que nucléophiles

• Iodocyclisation des imidates allyliques

En 1986, l'équipe de Cardillo publie une étude très intéressante sur l'iodocyclisation des imidates allyliques.¹⁷⁶ Bien que les cyclisations 5-exo et 6-endo puissent être obtenues par cette réaction,¹⁷⁷ la régiosélectivité est contrôlée par les effets électroniques et la configuration de la double liaison. Une configuration *Z* favorise généralement une cyclisation 5-exo en oxazoline par des effets stériques, tandis qu'une configuration *E* favorise une cyclisation 6-endo en dihydrooxazine de configuration relative *trans* (Schéma 83). La présence de substituants alkoxy peut aussi influencer la régiosélectivité de la cyclisation.

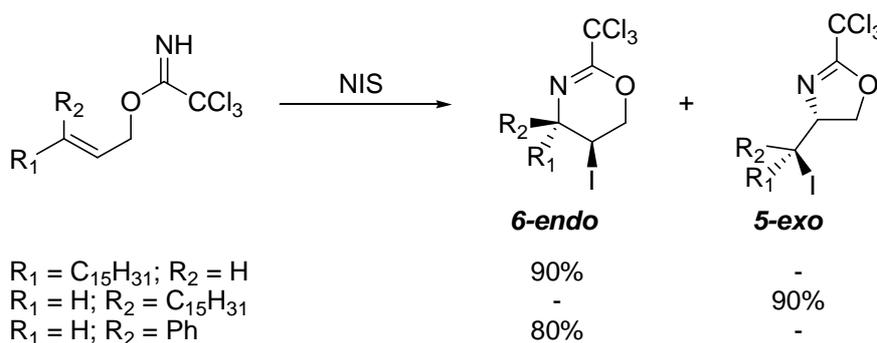


Schéma 83. Iodocyclisation régiosélective des trichloroacétimides allyliques.

¹⁷⁴ Pour une revue sur les réarrangements catalysés par Hg(II) et Pd(II), voir : Overman, L. E. *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.* **1984**, *23*, 579.

¹⁷⁵ Nishikawa, T.; Asai, M.; Ohya, N.; Isobe, M. *J. Org. Chem.* **1998**, *63*, 188.

¹⁷⁶ Bongini, A.; Cardillo, G.; Orena, M.; Sandri, S.; Tomasini, C. *J. Org. Chem.* **1986**, *51*, 4905.

¹⁷⁷ Baldwin, J. E. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1976**, 734.

La régiosélectivité observée a été expliquée par une modélisation de l'état de transition de l'intermédiaire iodonium. La cyclisation 6-endo par une approche colinéaire de l'imidate sur la liaison C-I est favorisée tant que l'encombrement en position γ n'est pas trop important. L'imidate n'a sinon d'autre choix que d'attaquer en 5-exo (Schéma 84).

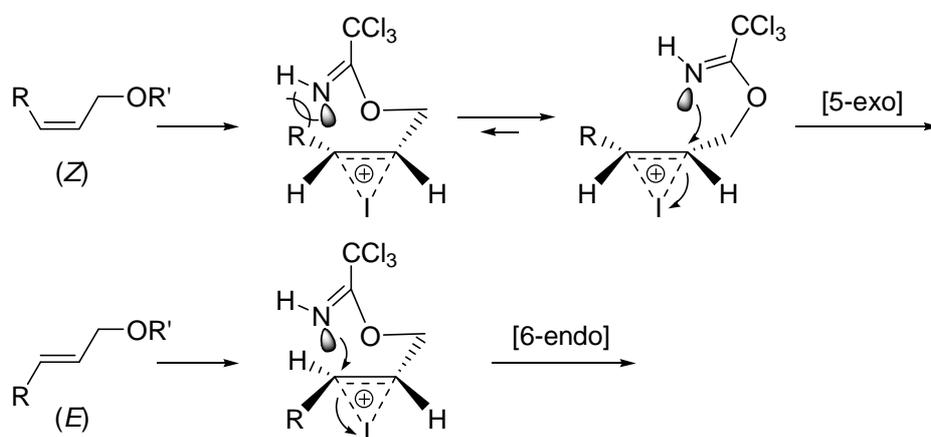


Schéma 84. Modèles des états de transition d'iodocyclisation.

Depuis, cette méthodologie a été appliquée avec succès dans diverses études de synthèse totale de produits naturels (Figure 18). L'équipe de Kang, qui est essentiellement à l'origine de ces travaux, rapporte ainsi notamment la synthèse totale de deux indolizidines analogues de la (\pm)castanospermine,¹⁷⁸ une synthèse énantiocontrôlée de la chaîne latérale C-13 du taxol,¹⁷⁹ ainsi qu'une méthodologie de synthèse de *syn*- β -amino- α -hydroxy acides.¹⁸⁰

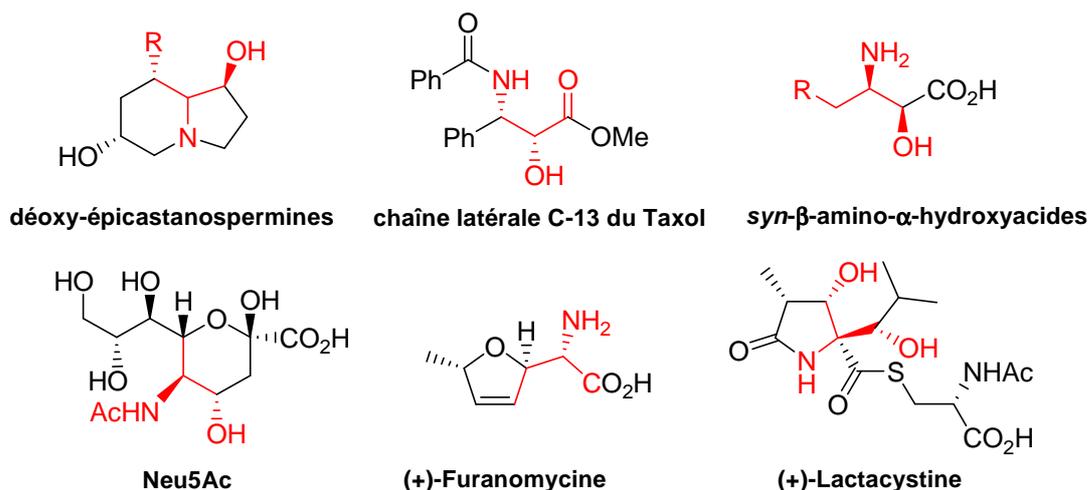


Figure 18. Molécules naturelles obtenues par iodo-, sélénio- et mercurocyclisation avec un trichloroacétimide.

¹⁷⁸ Kang, S. H.; Kim, J. S.; Youn, J.-H. *Tetrahedron Lett.* **1998**, 39, 9047.

¹⁷⁹ Kang, S. H.; Kim, C. M.; Youn, J.-H. *Tetrahedron Lett.* **1999**, 40, 3581.

¹⁸⁰ Kang, S. H.; Ryu, D. H. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **1995**, 5, 2959.

Cette réaction a été adaptée sous forme de sélénocyclisation pour introduire une double liaison de configuration *E*, lors de la synthèse asymétrique de l'acide *N*-acétylneuraminique Neu5Ac.¹⁸¹ De même, une version de mercurocyclisation a été développée pour la synthèse d'un intermédiaire de la (+)-lactacystine,¹⁸² et la synthèse totale de la (+)-furanomycine.¹⁸³

• Ouverture d'époxydes : synthèse d' α -amino- β -hydroxyacides

Les trichloroacétimidates ont aussi été utilisés comme nucléophiles lors d'ouvertures intramoléculaires d'époxydes.¹⁸⁴ Les travaux pionniers de U. Schmidt ont porté sur la synthèse d' α -amino acides et de α -amino- β -hydroxy acides optiquement actifs, à partir de 2,3-époxy alcools.⁸⁰ Les esters acétimidiques correspondants cyclisent par un processus 5-exo en oxazolines, ou 6-endo en *trans*-dihydrooxazines, selon la structure de l'époxyde et du catalyseur (Schéma 85).

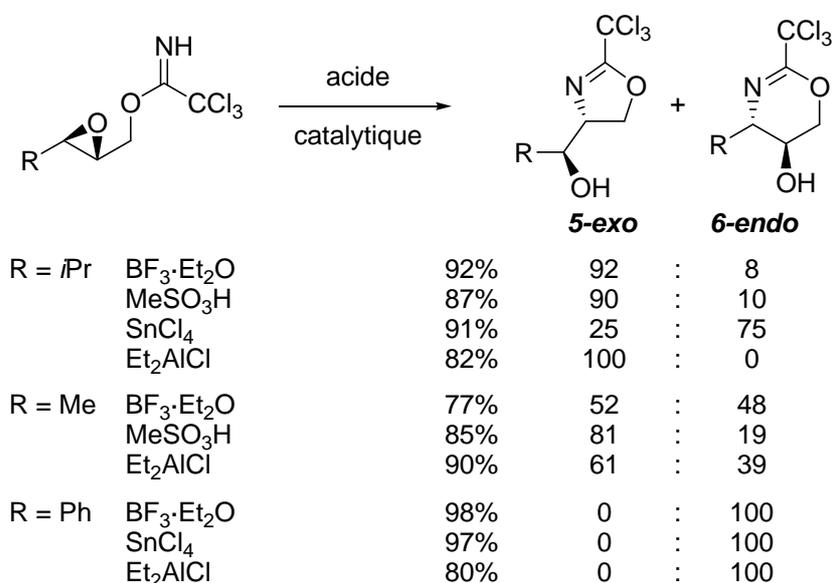


Schéma 85. Ouverture régiosélective des époxydes par les trichloroacétimidates.

Les époxydes ayant un groupement R alkyle cyclisent généralement selon un processus 5-exo avec divers acides de Lewis et de Brönsted. Dans le cas des groupements phényle en position *trans*, ou encore *gem*-diméthyle, dont le caractère électrodonneur stabilise le carbocation en α , la cyclisation a lieu uniquement en 6-endo par S_N1.

Ces résultats suggèrent que la cyclisation a lieu préférentiellement sur le centre le plus polarisé de l'époxyde, avec une inversion complète de stéréochimie. Dans le cadre de nos stratégies intramoléculaires, nous avons supposé que cette propriété pourrait ainsi permettre

¹⁸¹ Kang, S. H.; Choi, H.-W.; Kim, J. S.; Youn, J.-H. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **2000**, 227.

¹⁸² Kang, S. H.; Jun, H.-S. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1998**, 1929.

¹⁸³ Kang, S. H.; Lee, S. B. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1998**, 761.

¹⁸⁴ Bernet, B.; Vasella, A. *Tetrahedron Lett.* **1983**, 49, 5491.

de réaliser un nouveau type de substitution nucléophile par un trichloroacétimide, sur une position benzylique telle que celle de notre molécule (Schéma 86).

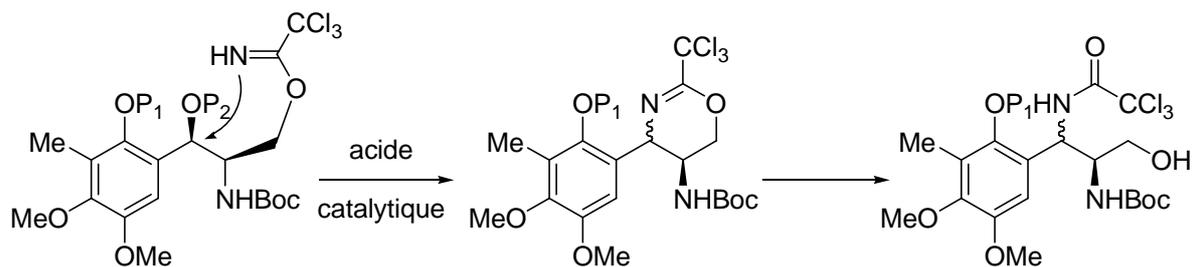


Schéma 86. Stratégie de cyclisation sur la position benzylique par un trichloroacétimide.

Parmi les acides utilisés, $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$ donne régulièrement des mélanges d'adduits, tandis que la sélectivité est même inversée avec SnCl_4 pour $\text{R} = i\text{Pr}$. Et_2AlCl donne une excellente sélectivité avec de nombreux substrats, comme l'a montré Hatakeyama lors de la synthèse de sérines α -substituées.¹⁸⁵ L'acide méthanesulfonique MeSO_3H donne cependant des meilleurs résultats avec une grande variété de groupement.^{80,186}

Cette stratégie d'ouverture d'époxydes chiraux a été utilisée notamment pour la synthèse de 2,6-déoxyamino sucres,¹⁸⁶ qui sont des motifs très courants dans diverses molécules naturelles biologiquement actives, ainsi que pour la première synthèse totale de la sphingofungine E par Lin, molécule qui comporte une structure α -alkyl- α -amino- β -hydroxy acide (Figure 19).¹⁸⁷ Hayes a aussi réalisé la synthèse formelle de la (+)-lactacystine avec cette stratégie.^{185b}

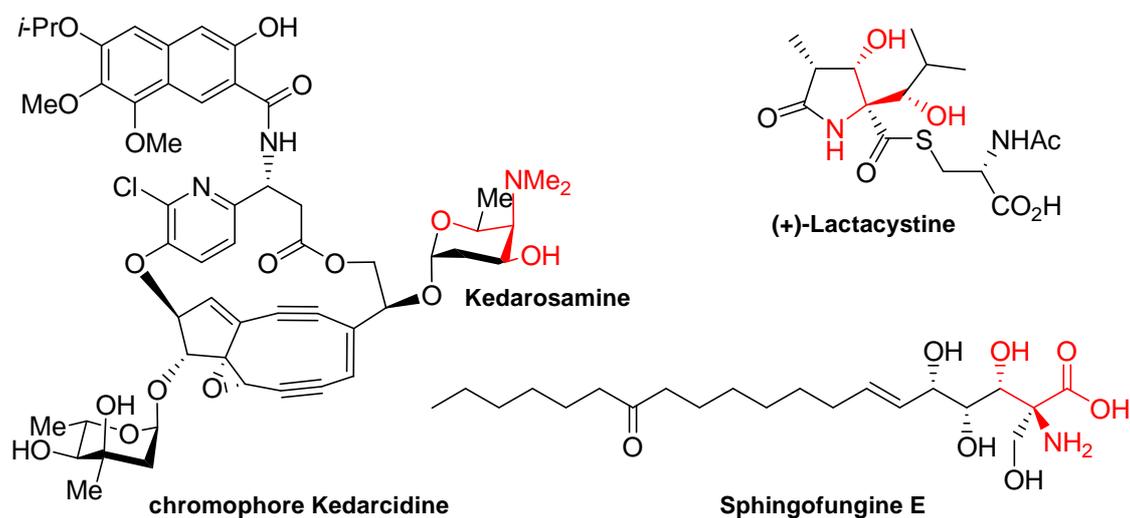


Figure 19. Molécules naturelles obtenues par ouverture d'époxydes par un trichloroacétimide.

¹⁸⁵ (a) Hatakeyama, S.; Matsumoto, H.; Fukuyama, H.; Mukugin Y.; Irie, H. *J. Org. Chem.* **1997**, *62*, 2275. (b) Green, M. P.; Prodder, J. C.; Hayes, C. J. *Tetrahedron Lett.* **2002**, *43*, 6609.

¹⁸⁶ Matsushima, Y.; Nakayama, T.; Tohyama, S.; Eguchi, T.; Kakinuma, K. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **2001**, 569.

¹⁸⁷ Wang, B.; Yu, X.-M.; Lin, G.-Q. *Synlett* **2001**, 904.

Dans des travaux analogues,¹⁸⁸ Jacobsen a montré que les trichloroacétimidates pouvaient aussi être utilisés pour ouvrir en *trans* des ions dioxolanyliums dérivés de sucres (**190**), selon les conditions d'oxydation de Hanessian-Hullar (Schéma 87).¹⁸⁹

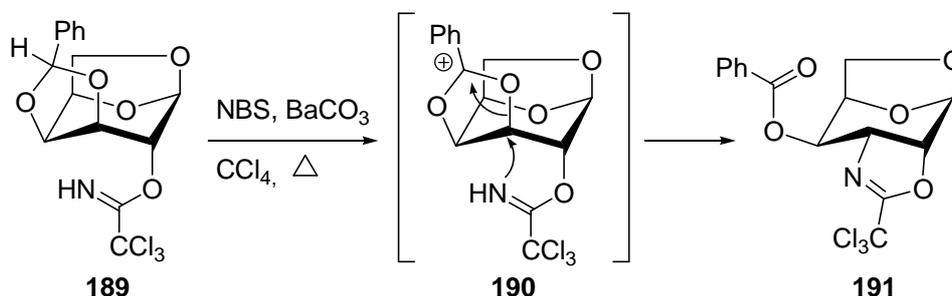


Schéma 87. Ouvreure des dioxolanyliums par un trichloroacétimidate.

d. Glycosylation de Schmidt : synthèse d'oligosaccharides

Les polymères biologiques glycoprotéines, glycolipides et glycophospholipides (glycoconjugués), dont les constituants carbohydrates, protéines, lipides et phospholipides sont liés par liaisons covalentes, sont des composants essentiels des membranes cellulaires. La partie carbohydrate, ou oligosaccharide, contient une grande quantité d'information biologique, nécessaire pour la reconnaissance immunitaire, les interactions intercellulaires, la régulation de la croissance des cellules et de la formation de tumeurs.

La synthèse d'oligosaccharides doit être régiosélective, par protection sélective des groupements hydroxyles, et diastéréosélective lors du couplage α ou β en position anomérique. C'est donc un challenge majeur pour lequel de nombreuses méthodes ont été développées,¹⁹⁰ depuis la méthode de Koenigs-Knorr en 1901 basée sur le déplacement nucléophile d'un halogénure en position anomérique. Parmi elles, l'utilisation de *O*-glycosyl trichloroacétimidates comme donneurs de glycosyles a été développée avec succès par R.R. Schmidt (Schéma 88).⁸¹

Les *O*-glycosyl trichloroacétimidates sont des composés stables sous leurs deux formes anomères α et β , dont le groupement trichloroacétimidate peut être substitué par différents nucléophiles (alcools, acides carboxyliques et phosphoriques, azotures, hétérocycles azotés, thiols, énols...). L'augmentation d'entropie due à la libération d'un équivalent de trichloroacétamide constitue la force motrice de la réaction.

¹⁸⁸ Jacobsen, S. *Acta Chem. Scand. B* **40** **1986**, 493.

¹⁸⁹ Hanessian, S.; Plessas, N. R. *J. Org. Chem.* **1969**, *34*, 1035.

¹⁹⁰ Pour des revues sur la synthèse des carbohydrates, voir : (a) Koeller, K. M.; Wong, C.-H. *Chem. Rev.* **2000**, *100*, 4465. (b) Seeberger, P. H.; Haase, W.-C. *Chem. Rev.* **2000**, *100*, 4349.

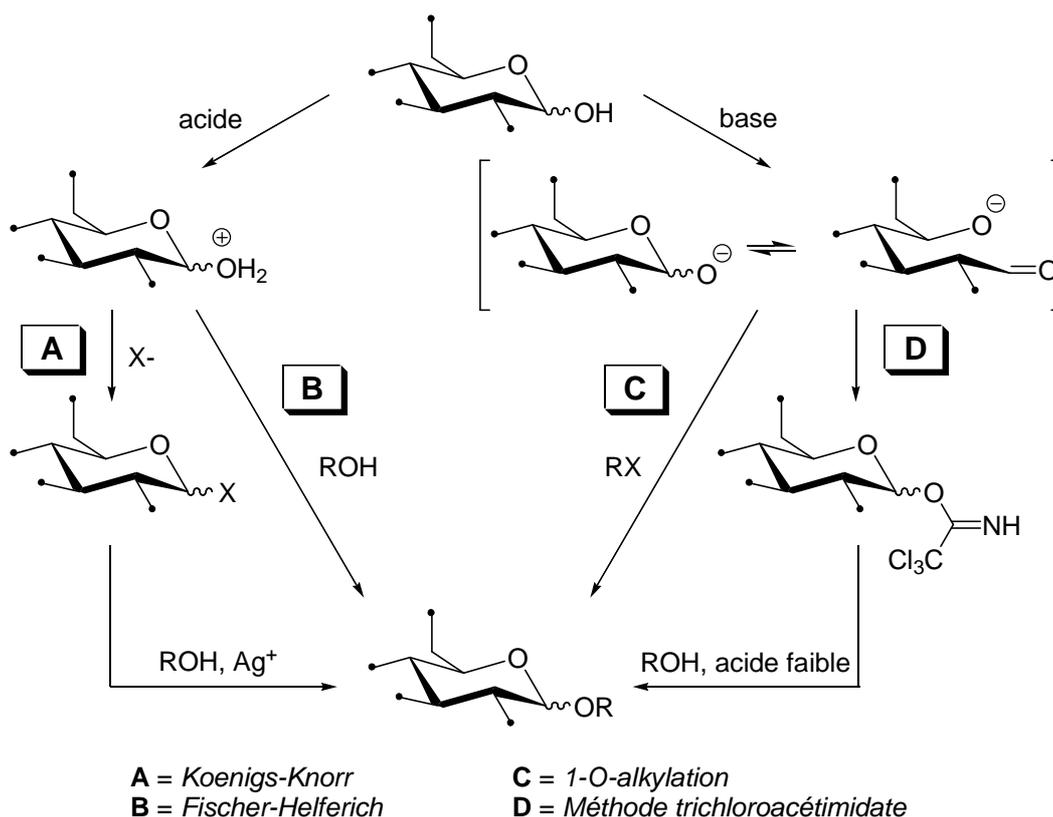


Schéma 88. Méthodes de synthèse des oligosaccharides.

e. Travaux de Danishefsky et de Laschat

En 1995, l'équipe de Danishefsky rapporte la première synthèse totale de la Staurosporine.⁸² Cette molécule comporte un motif aminosucre méthylaminopyranose installé à partir d'un glycal bis-trichloroacétimide par une élégante réaction de glycosylation vinylogue intramoléculaire de type Schmidt.⁸¹ L'imidate en C3' réalise une substitution nucléophile qui semble de type S_N2 , catalysée par $BF_3 \cdot OEt_2$ sur l'imidate donneur de glycosyle vinylogue positionné en C4'. La régio- et la stéréosélectivité *cis* observées sont complètes, et le produit **193** est isolé avec un rendement de 78%.

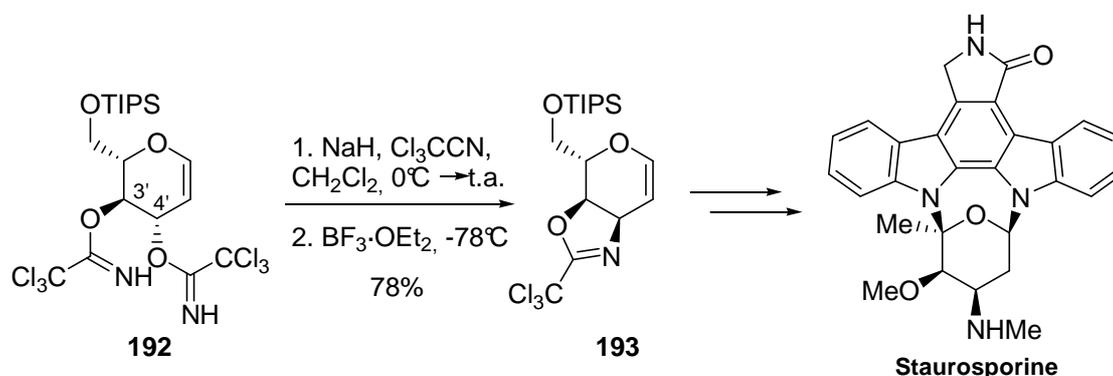


Schéma 89. Cyclisation intramoléculaire de bis-trichloroacétimides par Danishefsky.

Le mécanisme de cette réaction a été décrit peu après de la façon suivante (Schéma 90) :¹⁹¹ en présence d'acide de Lewis, l'imidate en C4' générerait un carbocation allylique **195**, qui subirait une attaque nucléophile intramoléculaire de l'imidate en C3' pour fournir la *cis*-(trichloroéthyl)oxazoline **193** avec inversion de configuration.¹⁹²

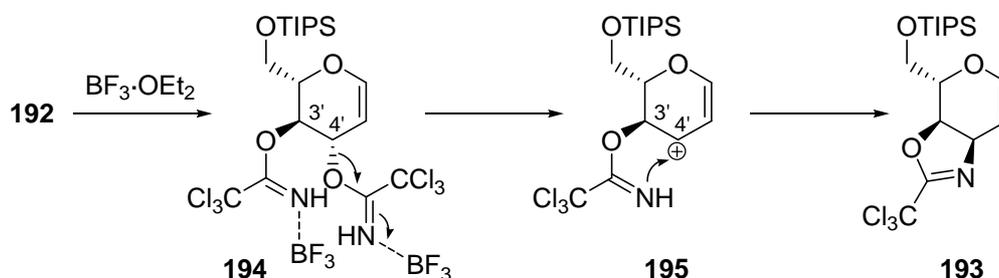


Schéma 90. Mécanisme de glycosylation vinylogue des bis-trichloroacétimidates.

Cependant, lors de travaux sur la synthèse des saccharocarcines, Laschat observe un très surprenant changement de régio- et de stéréosélectivité sur un substrat similaire (Schéma 91).¹⁹¹

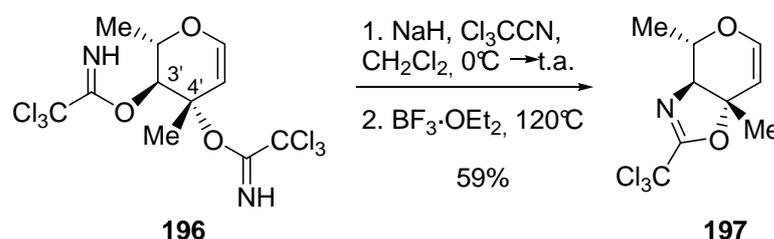


Schéma 91. Cyclisation intramoléculaire de bis-trichloroacétimidates par Laschat.

Le produit **197** obtenu provient en effet d'une cyclisation *trans* de l'imidate en C4' sur celui en C3', avec rétention de configuration.

Concernant la stéréosélectivité, Laschat a proposé un modèle pour expliquer la rétention de configuration en C3'. Le composé **196** adopterait tout d'abord une conformation minimisant les interactions 1,3-diaxiales. La répulsion stérique entre l'imidate en C4' et les paires d'électrons libres de l'oxygène du cycle favoriserait alors une attaque avec rétention de configuration (Schéma 92).

¹⁹¹ Langner, M.; Laschat, S.; Grunenberg, J. *Eur. J. Org. Chem.* **2003**, 1494.

¹⁹² La fusion des cycles à cinq chaînons a généralement lieu en *cis*, mais la fusion *trans* a déjà été observée, voir référence 186.

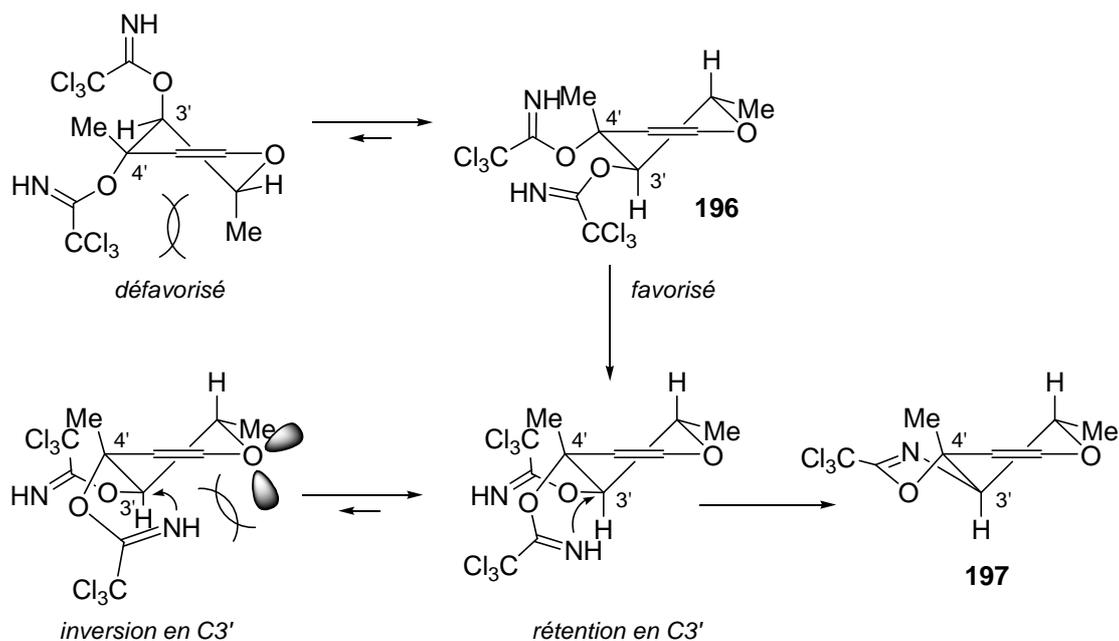


Schéma 92. Modèles proposés par Laschat expliquant la stéréosélectivité observée.

Laschat ne fait cependant pas apparaître de carbocation en C3', comme le nécessiterait un mécanisme purement S_N1 , sans donner d'autre explication. Aucune explication n'a de plus été proposée quant à la régiosélectivité observée.

Ces résultats laissent supposer que la substitution nucléophile des trichloroacétimidates ne s'effectue donc pas forcément par un mécanisme S_N2 , notamment dans le cas des bis-trichloroacétimidates vicinaux susceptibles de cycliser selon un autre mécanisme.

III-B. Cyclisation des trichloroacétimidates sur la position benzylique de dérivés *syn*-2-(2-amino-1,3-dihydroxypropyl)phénols

Les stratégies envisagées sont basées sur la cyclisation d'un trichloroacétimidate terminal sur l'alcool en position benzylique, pour fournir le motif dihydrooxazine souhaité (Schéma 93). L'alcool pourrait être sous forme libre, ou bien protégé pour en faire un meilleur groupe partant. Une protection en trichloroacétimidate nucléofuge, en même temps que l'alcool terminal, serait intéressante, permettant ainsi d'économiser des étapes de synthèse.

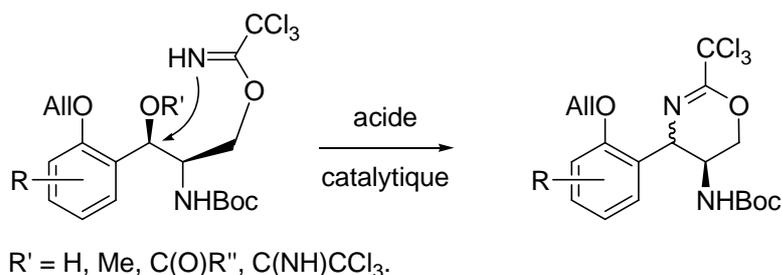


Schéma 93. Stratégie de cyclisation sur la position benzylique par un trichloroacétimide.

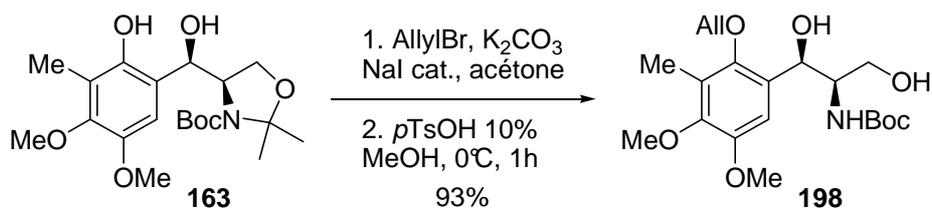
III-B.1. Expériences sur des dérivés mono-trichloroacétimides

a. Cyclisation sur un alcool benzylique libre : synthèse de 2-amino-2-trichlorométhyl-1,3-dioxanes

• Synthèse d'un précurseur mono-trichloroacétimide

Afin de pouvoir expérimenter notre stratégie de cyclisation d'un trichloroacétimide sur une position benzylique activée, nous avons tout d'abord synthétisé le composé mono-trichloroacétimide **199**

La fonction phénol du composé **163** *syn* a été sélectivement protégée par un groupement allyle. Les meilleures conditions sont obtenues avec le bromure d'allyle en présence de carbonate de potassium et de NaI catalytique dans l'acétone pendant 16 heures (Schéma 94).

Schéma 94. Synthèse de l'aminodiol **198**.

Avec une base plus forte comme CsCO₃ dans la DMF,¹⁹³ la sélectivité est plus faible et l'allylation se produit aussi sur l'alcool benzylique. L'iodure de sodium catalyse la réaction, en substituant le bromure d'allyle pour créer un intermédiaire iodure d'allyle plus réactif (Schéma 95). La même réaction conduite sans NaI nécessite trois jours pour atteindre un rendement comparable.

¹⁹³ Ces conditions ont notamment été utilisées par Michaël De Paolis lors d'études vers la synthèse totale de l'Ecteinasidine 743, voir référence 144.

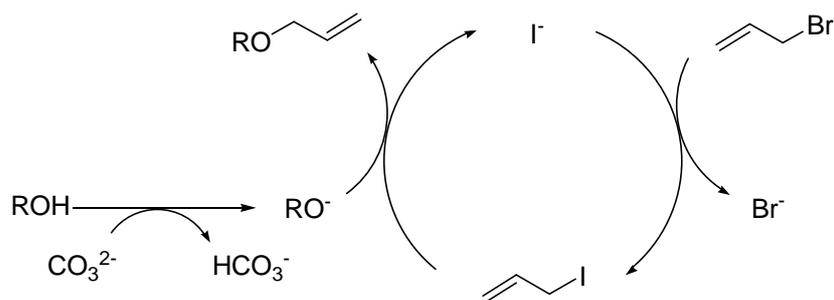
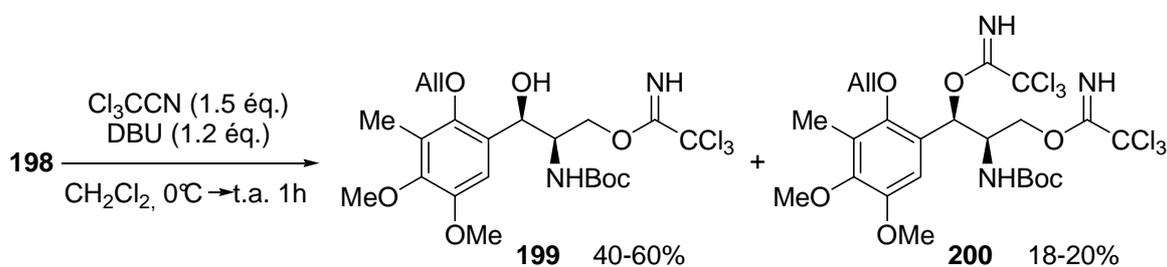


Schéma 95. Cycle catalytique de l'allylation avec les ions iodures.

Le motif oxazolidine des produits allylés bruts est alors déprotégé par une quantité catalytique d'acide *p*-toluène sulfonique dans le méthanol à 0°C pendant environ 1 heure, et fournit le diol **198** avec 93% de rendement sur deux étapes.

Le mono-trichloroacétimide **199** est ensuite synthétisé selon le procédé décrit au chapitre III-A (Schéma 96). Le bis-trichloroacétimide **200** est aussi récupéré minoritairement, malgré quelques essais avec une addition plus lente, une température plus basse ou moins d'équivalents en trichloroacétonitrile. Le rendement en **199** est peu reproductible et varie entre 40 et 60%.

Schéma 96. Synthèse de l'acétimide **199**.

La configuration relative *syn* des adduits a été confirmée en transformant le composé **198** en 1,3-dioxane **201** en présence de 2,2-diméthoxypropane et de 5% de *p*TsOH dans le DMF (Schéma 97). La formation de l'acétal *O,O* étant favorisée thermodynamiquement par rapport à l'aminol *N,O* **164**, ce dernier est néanmoins isolé avec un rendement de 20%, et peut être recyclé par hydrolyse pour redonner le produit **198** quantitativement.

La constante de couplage $J = 1.5\text{Hz}$ observée en RMN ^1H entre les protons H1 et H2 de **201**, est en accord avec la configuration relative *syn* attendue pour une disposition équatoriale-axiale dans une conformation chaise.¹⁹⁴

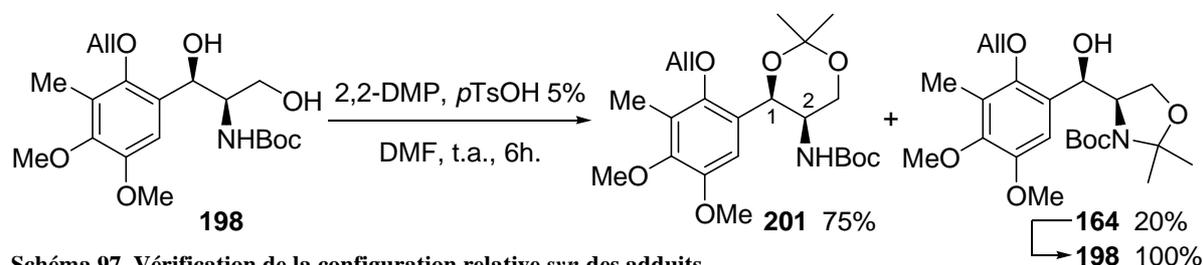
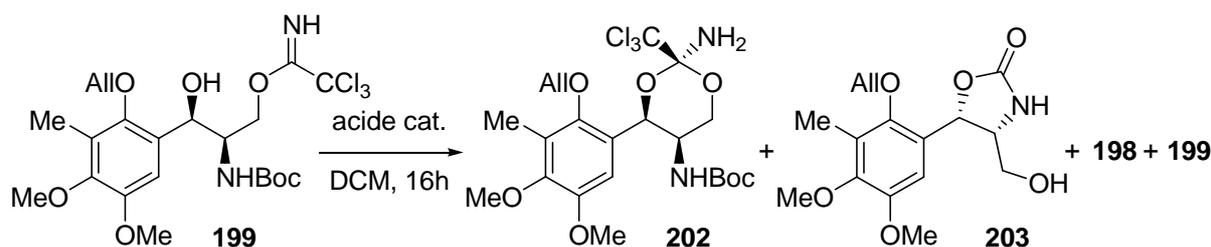


Schéma 97. Vérification de la configuration relative *syn* des adduits.

• Cyclisation en présence d'un acide catalytique

Nous avons repris les conditions expérimentales utilisées pour l'ouverture d'époxydes par les trichloroacétimidates, décrites au chapitre III-A.c, en plaçant le composé **199** dans le dichlorométhane en présence d'un acide de Lewis ou de Brönsted catalytique (Schéma 98).



Acide	T (°C)	Produits isolés			
		202	203	198	199
$\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$ 10% ^a	0 → t.a.	0%	28%	35%	0%
MeSO_3H 10%	t.a.	53-84%	0%	0%	0%
Et_2AlCl 10%	0°C	50%	0%	25%	25%

^a : **203** et **198** isolés d'un mélange complexe de produits de dégradation.

Schéma 98. Tentatives de cyclisation du mono-trichloroacétimidate **199**.

Avec $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$ un mélange de produits est obtenu, dont sont seulement extraits l'alcool libre **198** (35%), précurseur de **199**, ainsi que l'oxazolidinone **203** avec 28% de rendement. Cette dernière provient d'une attaque de la fonction carbonyle du groupement *N*-Boc sur l'alcool en position benzylique telle que décrite au chapitre II-D.1, schéma 69.¹⁵²

¹⁹⁴ Dondoni, A.; Perrone, D.; Merino, P. *Chem. Commun.* **1991**, 1313.

À la différence de Et_2AlCl où le produit de départ **199** et son précurseur **198** sont aussi récupérés, l'utilisation d'acide méthanesulfonique donne une réaction très propre. Un seul produit **202** est isolé avec un très bon rendement allant jusqu'à 84%, mais ne correspondant pas à la structure dihydrooxazine **204** attendue (Figure 20) :

- Le déplacement chimique δ du proton H1 observé en RMN ^1H , attendu vers 4.7 ppm pour une position au pied d'un azote benzylique,^{185a} apparaît à 5.82 ppm, signe de la présence d'un oxygène en position géminale. Le déplacement de 71.1 ppm en RMN ^{13}C au lieu de environ 60 ppm va dans le sens de cette hypothèse. Le signal éclaté des protons H3 et H3' en deux doublets de doublet suggère la présence d'une structure cyclique à 6 chaînons, et la constante de couplage $J = 1.7\text{Hz}$ entre les protons H1 et H2 indiquerait une stéréochimie relative *cis*.

- En infrarouge, la bande caractéristique des dihydrooxazines à $\nu_{\text{C}=\text{N}} = 1673\text{ cm}^{-1}$ est absente,¹⁷⁶ mais à $\nu = 3436$ et 3387 cm^{-1} apparaissent les deux bandes de vibration symétrique et asymétrique d'une amine primaire.

- Enfin la masse haute résolution obtenue en spectrométrie ES^+ correspond à une formule brute $\text{C}_{22}\text{H}_{31}\text{Cl}_3\text{N}_2\text{O}_7$, soit celle de **204** avec une molécule d'eau supplémentaire.

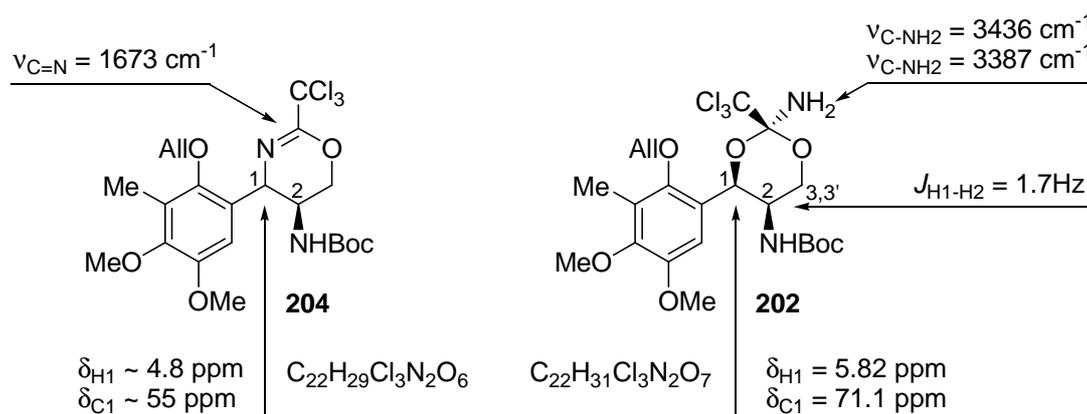


Figure 20. Comparaison des caractéristiques spectrales des composés **204** attendu et **202** obtenu .

Le composé **202** a été alors identifié comme étant le dérivé 2,5-diamino-2-trichlorométhyl-1,3-dioxane résultant d'une attaque nucléophile de l'alcool benzylique sur la liaison $\text{C}=\text{N}$ de l'acétimide (Schéma 99), et non l'inverse comme nous le souhaitions.

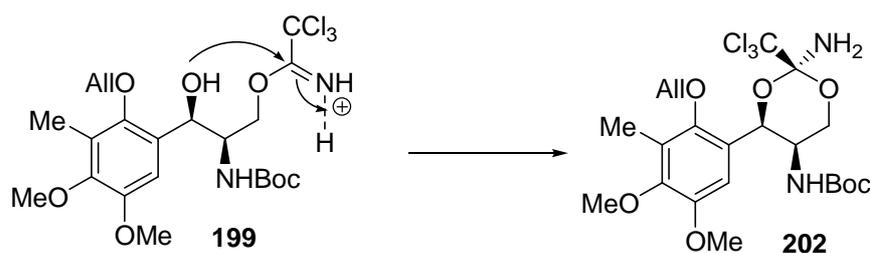


Schéma 99. Synthèse du composé 2-amino-2-trichlorométhyl-1,3-dioxane **202**.

Après cristallisation, la structure 2,5-diamino-2-trichlorométhyl-1,3-dioxane du composé **202** a été confirmée par diffraction de rayons X (Figure 21, en vue opposée).

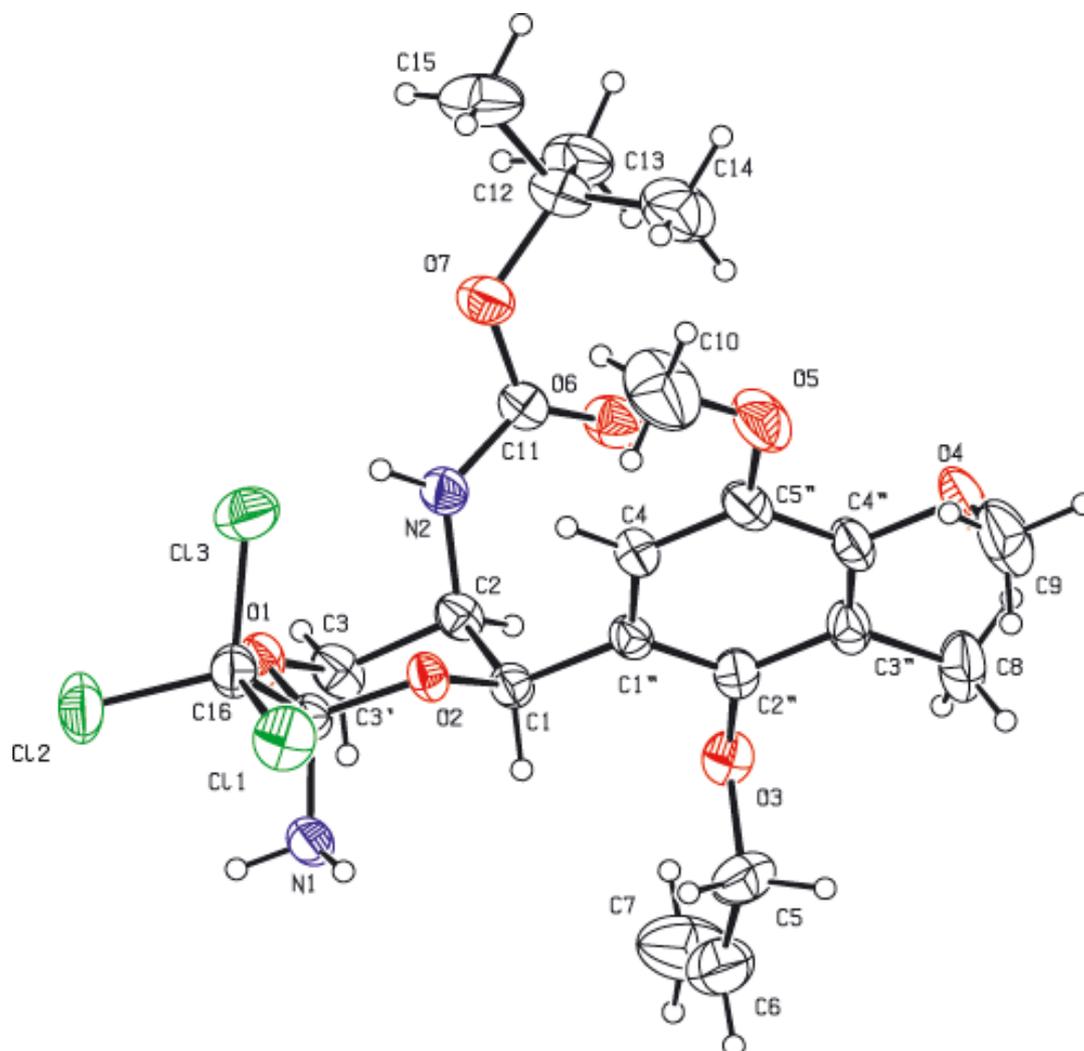


Figure 21. Structure cristallographique de **202** par diffraction de rayons X.

Le produit **202** possède une surprenante structure cyclique (2*R*,4*R*,5*R*)-4-alkyl-2,5-diamino-2-trichlorométhyl-1,3-dioxane obtenue sous la forme d'un seul diastéréoisomère. Deux effets, stérique et électronique, peuvent être avancés pour expliquer le mécanisme responsable de sa formation, et la stéréochimie observée.

D'un point de vue uniquement stérique, le produit **199** adopterait une conformation chaise plaçant les groupements trichlorométhyle et aromatique en positions équatoriales afin de minimiser les interactions 1,3-diaxiales. L'alcool benzylique attaquerait alors la liaison C=N de l'imidate activée par l'acide, et donnerait le 1,3-dioxane **202** avec le groupement trichlorométhyle encombrant en position équatoriale (Schéma 100).

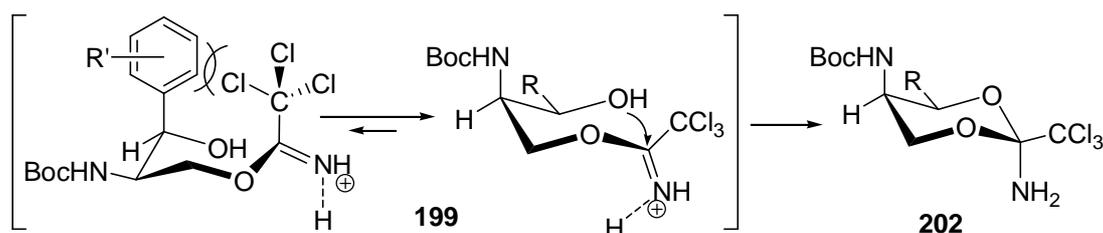


Schéma 100. Effets stériques sur la formation du composé 2-amino-2-trichlorométhyl-1,3-dioxane 202.

De plus, un fort effet anomérique¹⁹⁵ entre les deux oxygènes du cycle 1,3-dioxane et l'amine libre est probable (Schéma 101). L'azote en position axiale est stabilisé à la fois par un effet *endo*-anomérique, qui reflète l'hyperconjugaison entre les paires d'électrons libres n_O des oxygènes et l'orbitale antiliante σ^*_{C-N} antipériplanaire, et un effet *exo*-anomérique qui traduit l'interaction entre la paire d'électrons libres n_N de l'azote et les orbitales σ^*_{C-O} . Kirby et Wothers ont notamment étudié ce phénomène sur les systèmes 2-amino-1,3-dioxanes.¹⁹⁶

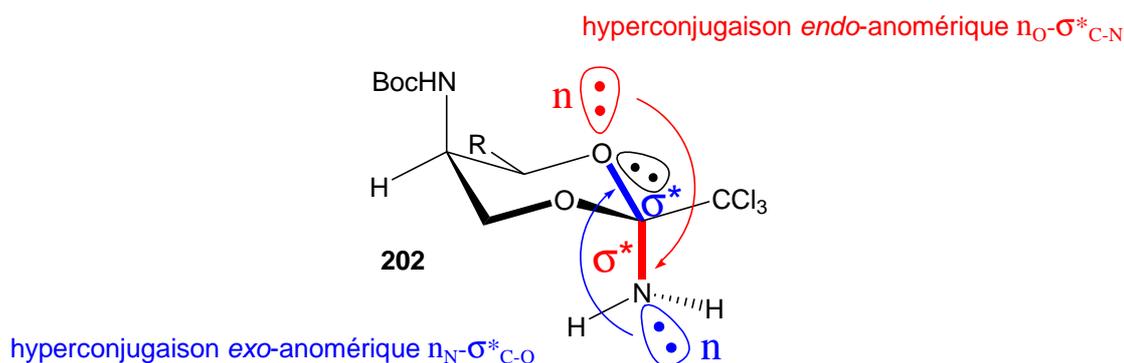


Schéma 101. Effets anomériques électroniques sur la formation du composé 202.

- Le motif 2-amino-2-alkyl-1,3-dioxane

Le motif 2-amino-2-alkyl-1,3-dioxane est peu répertorié dans la littérature, et souvent en tant qu'intermédiaire synthétique. La synthèse de ces dérivés peut être classée en deux méthodes générales, à savoir des réactions d'acétalisation de diols ou équivalentes, et des additions de nucléophiles azotés sur des intermédiaires dioxolanyliums.

¹⁹⁵ (a) Pour des revues sur l'effet anomérique, voir : Perron, F.; Albizati, K. F. *Chem. Rev.* **1989**, 89, 1617. (b) Alabugin, I. V. *J. Org. Chem.* **2000**, 65, 3910. (c) Kirby, A. J. *The Anomeric Effect and Related Stereoelectronic Effects at Oxygen*; Springer-Verlag: Berlin and Heidelberg, 1983.

¹⁹⁶ (a) http://www.arkat-usa.org/ark/journal/2001/I12_Tee/307/307.asp. (b) Jones, P. G.; Kirby, A. J.; Komarov, I. V.; Wothers, P. D. *J. Chem. Soc.; Chem. Commun.* **1998**, 1695.

L'équipe de Nakagami a notamment breveté un intermédiaire 2-amino-2-alkyl-1,3-dioxane lors de la synthèse d'esters d'hydrocortisone,¹⁹⁷ ainsi que pour des dérivés du glucose (Schéma 102).¹⁹⁸

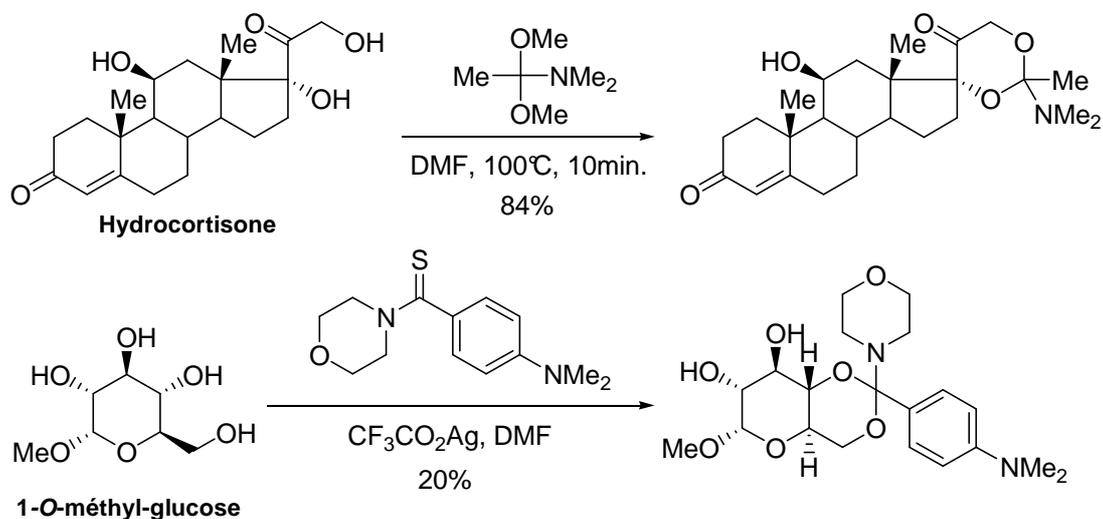


Schéma 102. Synthèse de 2-amino-1,3-dioxanes par acétalisation.

Par ailleurs, les composés fluorés sont bien connus pour avoir des propriétés biologiques différentes de leurs analogues hydrogénés. Le réactif de fluoration d'Ishikawa réagit ainsi avec les diols pour donner des composés cycliques 2-amino-2-alkyl-1,3-dioxanes et -1,3-dioxolanes fluorés (Schéma 103).¹⁹⁹

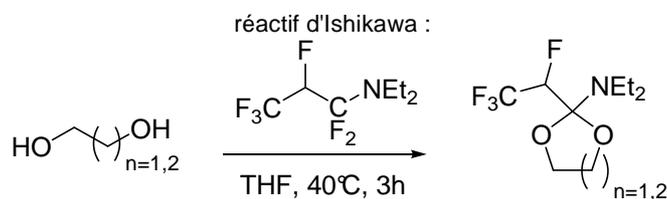


Schéma 103. Synthèse de 2-amino-1,3-dioxanes et -dioxolanes fluorés.

Les ions dioxolanyliums, générés chauffage d'un orthoester²⁰⁰ ou par l'attaque anchimérique du carbonyle d'un groupement ester sur un intermédiaire iodonium,²⁰¹ bromonium,²⁰² ou époxyde,²⁰³ peuvent être capturés par un nucléophile azoté (Schéma 104).

¹⁹⁷ Tachi, Y.; Nakagami, J.; Sawada, J. Jpn. Kokai Tokkyo Koho, 1979; Brevet JP54151958, Showa.

¹⁹⁸ Tachi, Y.; Nakagami, J.; Sawada, J. Jpn. Kokai Tokkyo Koho, 1996; Brevet JP08053485, Heisei.

¹⁹⁹ Watanabe, S.; Fujita, T.; Suga, K.; Nasuno, I. *Synthesis* **1984**, 31.

²⁰⁰ Hartmann, W.; Heine, H. G. *Tetrahedron Lett.* **1979**, 20, 513.

²⁰¹ Kohn, H.; Bean, M. B.; Von Rohrscheidt, C.; Willcott, III, M. R. *Tetrahedron* **1981**, 37, 3195.

²⁰² Rameshkumar, C.; Hsung, R. P. *Synlett* **2003**, 9, 1241.

²⁰³ Danishefsky, S. J.; Larson, E.; Springer, J. P. *J. Am. Chem. Soc.* **1985**, 107, 1274.

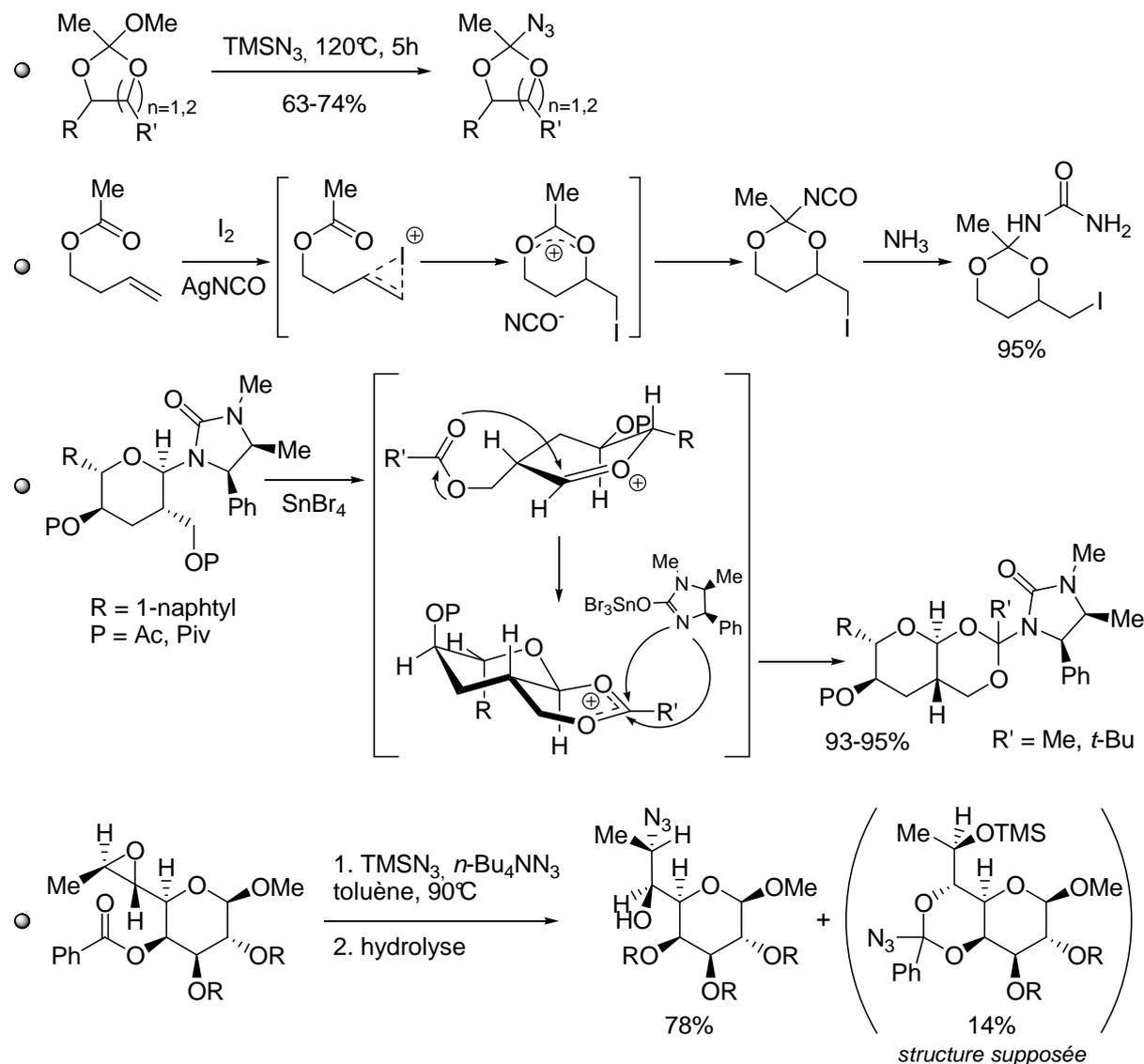


Schéma 104. Synthèse de 2-amino-1,3-dioxanes par addition nucléophile sur un dioxolanylium.

- Remplacement du groupe protecteur Boc par Cbz

Afin d'éviter la formation de l'oxazolidinone **203** ou de produits dérivés de l'attaque du groupement carbonyle sur l'alcool benzylique, nous avons changé la protection *N*-Boc par *N*-Cbz qui ne peut pas se fragmenter en oxazolidinone (Schéma 105).¹⁴⁴ Le composé **198** est déprotégé par l'acide trifluoroacétique dans le dichlorométhane, puis l'amine libre est immédiatement protégé par un groupement Cbz, avec un rendement de 61% sur deux étapes.

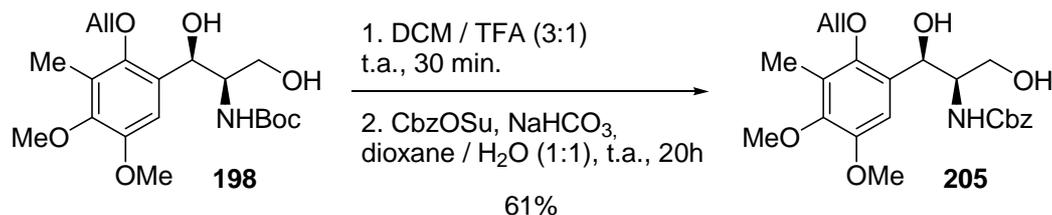


Schéma 105. Remplacement du Boc par un Cbz.

Le composé **205** est alors condensé avec le trichloroacétonitrile, pour fournir le monoacétimide **206** à 47% (Schéma 106). Le bis-acétimide **207** est aussi isolé avec 20% de rendement, correspondant à une conversion de 87%, et ce malgré l'utilisation de 1.05 équivalents de Cl_3CCN .

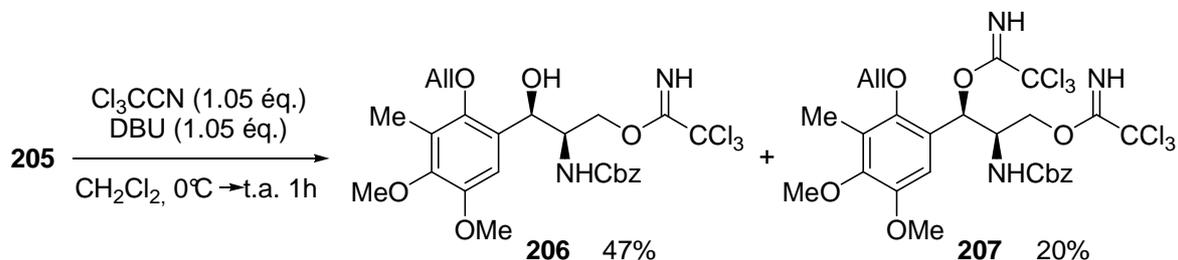


Schéma 106. Synthèse de l'acétimide 199.

Le produit **206**, placé dans les conditions de cyclisation avec MeSO_3H 10%, a cependant uniquement fournit le composé 1,3-dioxane **208**, selon la même réaction que le produit *N*-Boc **199** (Schéma 107).

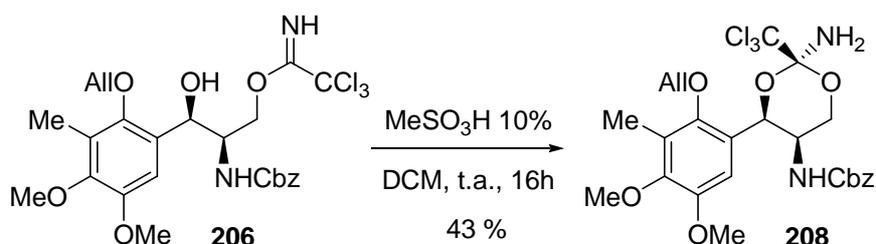


Schéma 107. Cyclisation du monoacétimide 206.

Afin d'essayer de mieux comprendre cette réaction, et d'essayer de favoriser la cyclisation de l'acétimide sur la position benzylque, nous avons alors décidé de travailler sur un modèle plus simple.

• Essais sur un modèle 2-amino-1-phényl-1,3-propanediol

Nous avons choisi de partir du (1*S*,2*S*)-2-amino-1-phényl-1,3-propanediol commercial, qui est facilement protégé sous forme *N*-Boc (**209**). Le diol **209** est alors transformé en monoacétimide **210** avec un rendement de 84% (Schéma 108). Le bis-trichloroacétimide **211** correspondant est aussi isolé avec 8% de rendement.

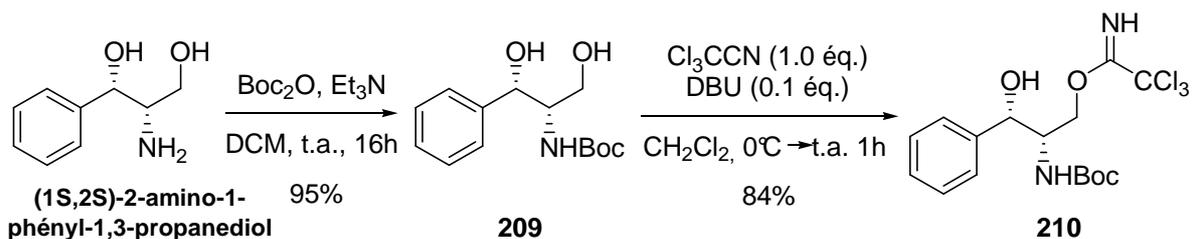


Schéma 108. Synthèse d'un monoacétimide modèle.

Placé dans les conditions de cyclisation avec MeSO_3H 10%, le produit **210** a aussi fourni le composé 1,3-dioxane **212** (Schéma 109).

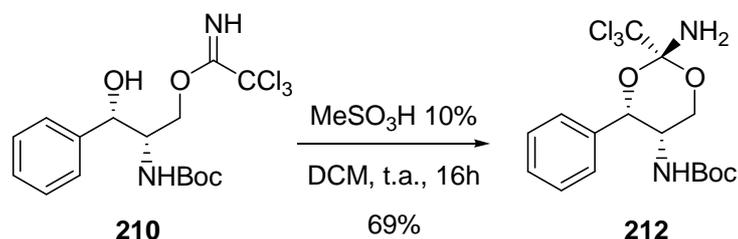


Schéma 109. Cyclisation du monoacétimide **210**.

Nous avons cependant l'idée d'utiliser aussi le composé **209** pour étudier différents groupes partants en position benzylique, notamment le groupe méthoxy.

b. Cyclisation sur un alcool benzylique protégé

• Essais sur un modèle 2-amino-1-phényl-1,3-propanediol

Afin d'introduire un groupe méthoxy en position benzylique sur le produit **209**, nous avons envisagé le schéma rétrosynthétique suivant (Schéma 110) : l'acétimide **213** proviendrait d'un précurseur **214** dont l'alcool terminal serait protégé par un groupement approprié. Le méthoxy du composé **214** pourrait être introduit par substitution de l'alcool benzylique **215** avec le méthanol ou par méthylation sélective. Le composé **215** serait directement dérivé du diol **209**.

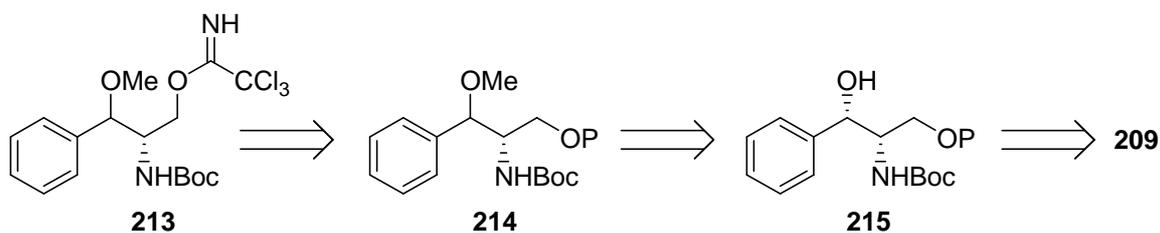


Schéma 110. Rétrosynthèse du composé **213** méthoxylé en position benzylique.

Le produit **209** a donc été sélectivement protégé sur l'alcool primaire par un groupement *tert*-butyldiméthylsilyle (**216**), avec un rendement de 81% (Schéma 111). Toutefois l'éther benzylique **217** n'a pas pu être obtenu : dans le méthanol en présence de TFA, seul le précurseur **209** est récupéré avec 40% de rendement.

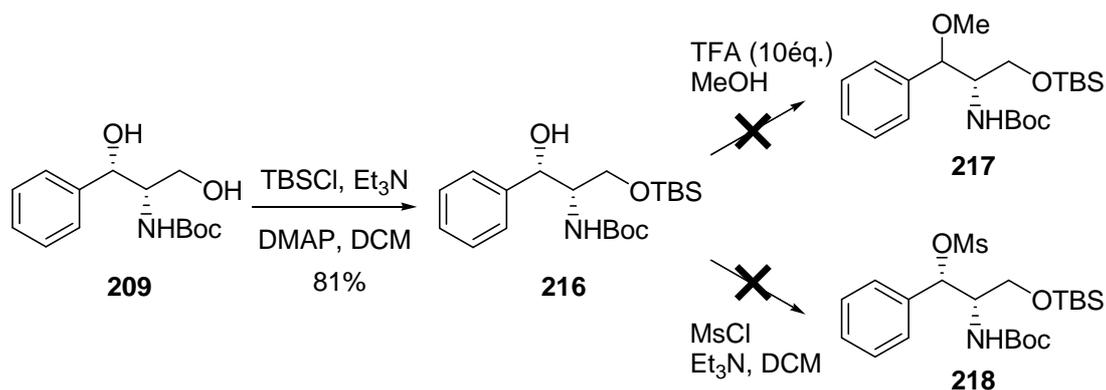


Schéma 111. Tentatives pour méthyler la position benzylique de 209.

Par ailleurs, une tentative de méthylation préalable n'a pas permis d'obtenir l'intermédiaire **218** souhaité, comme nous l'avons observé au chapitre II-D.1.¹⁵⁰

Nous nous sommes alors écartés de cette voie pour explorer d'autres résultats intéressants obtenus par ailleurs.

- Essais sur un dérivé du sésamol

Lors de l'étude concernant le dérivé du sésamol **219**, nous avons synthétisé les composés **220** *syn* et *anti* ayant leur position benzylique substituée par un groupe méthoxy, dans un rapport diastéréoisomérique de 2:1 non attribué (Schéma 112).

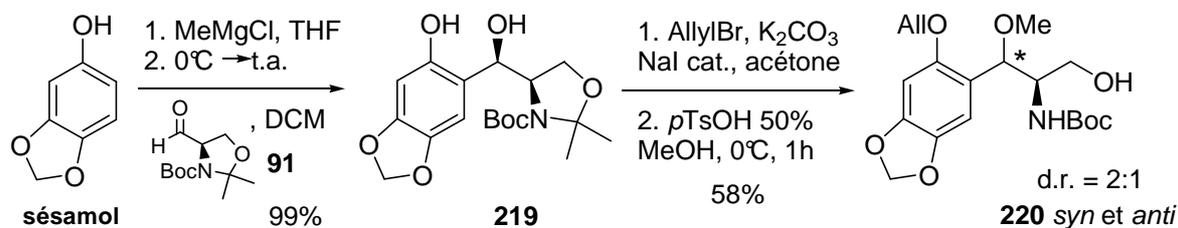


Schéma 112. Obtention des isomères méthylysés 220.

L'obtention de ces deux diastéréoisomères peut s'expliquer de plusieurs façons, dont les mécanismes sont décrits au schéma 113.

La substitution S_N1 , par élimination d'eau et formation d'un carbocation benzylique stabilisé par équilibre avec la forme *o*-quinone méthylène, pourrait expliquer l'obtention des deux isomères.

En présence d'acide, l'alcool benzylique protoné est aussi susceptible d'être substitué directement par le méthanol selon un processus S_N2 , pour donner le dérivé **220** *syn* (voie A).

L'alcool benzylique pourrait aussi être substitué en intramoléculaire par le carbonyle du groupe *N*-Boc pour former un intermédiaire iminium carbonate (voie B). Par effet de masse du solvant, celui-ci, au lieu de fragmenter pour donner l'oxazolidinone **221** (voie D),¹⁵² subirait l'attaque nucléophile du méthanol (voie C). La double inversion de configuration résultante fournirait ainsi l'autre diastéréoisomère **220** *syn*.

Il est cependant délicat d'affirmer laquelle de ces voies S_N1, A ou B+C est prépondérante, car même si une attaque intramoléculaire par le carbonyle selon un intermédiaire cyclique à cinq chaînons est très favorable thermodynamiquement, la stabilisation du carbocation généré par S_N1 et la présence importante de méthanol en tant que solvant peuvent jouer un rôle non négligeable sur la sélectivité.

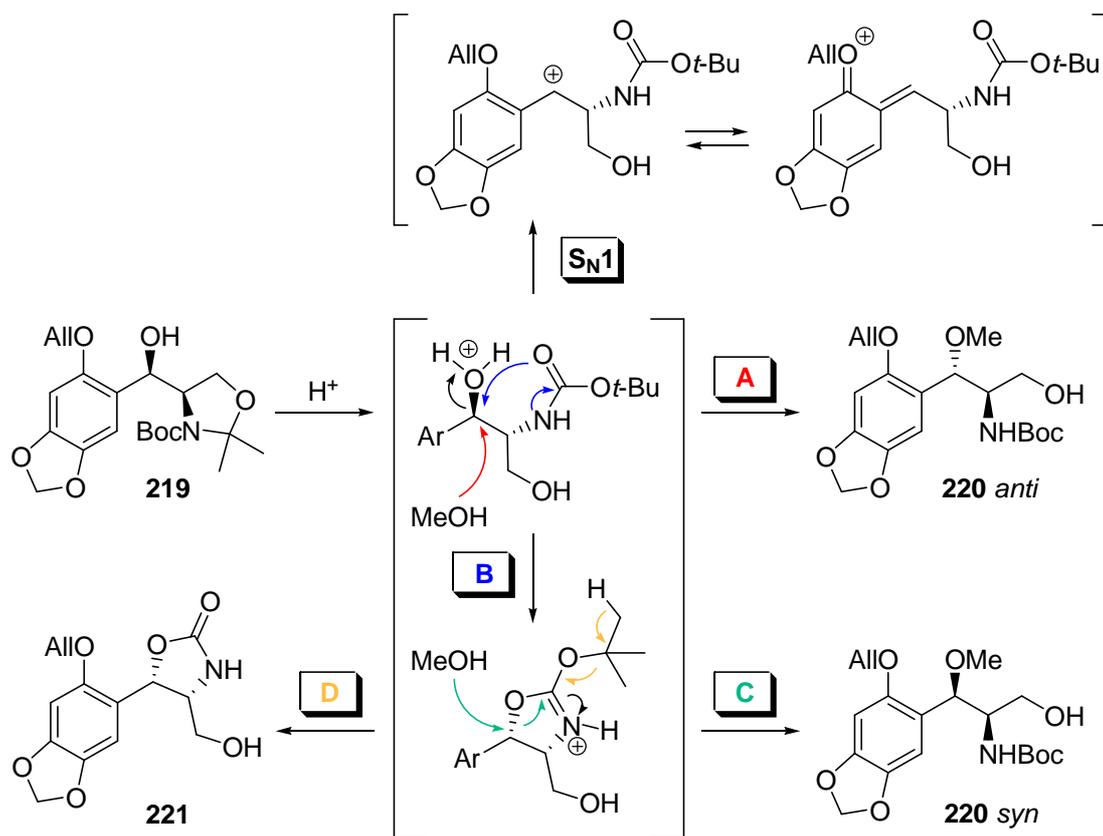


Schéma 113. Mécanisme de formation des éthers benzyliques **220**.

Les deux isomères n'ayant pas pu être séparés, ils ont été transformés en leurs dérivés mono-trichloroacétimidates **222** *syn* et *anti* avec un rendement de 89%, qui ont pu être séparés. Malheureusement, ces deux produits placés dans les conditions de cyclisation avec MeSO₃H à 5 ou 15% jusque pendant 40 heures n'ont pas réagi (Schéma 114).

Le groupement méthoxy n'est donc pas un bon groupe partant dans les conditions testées, malgré l'augmentation d'entropie que produirait la libération d'un équivalent de méthanol.

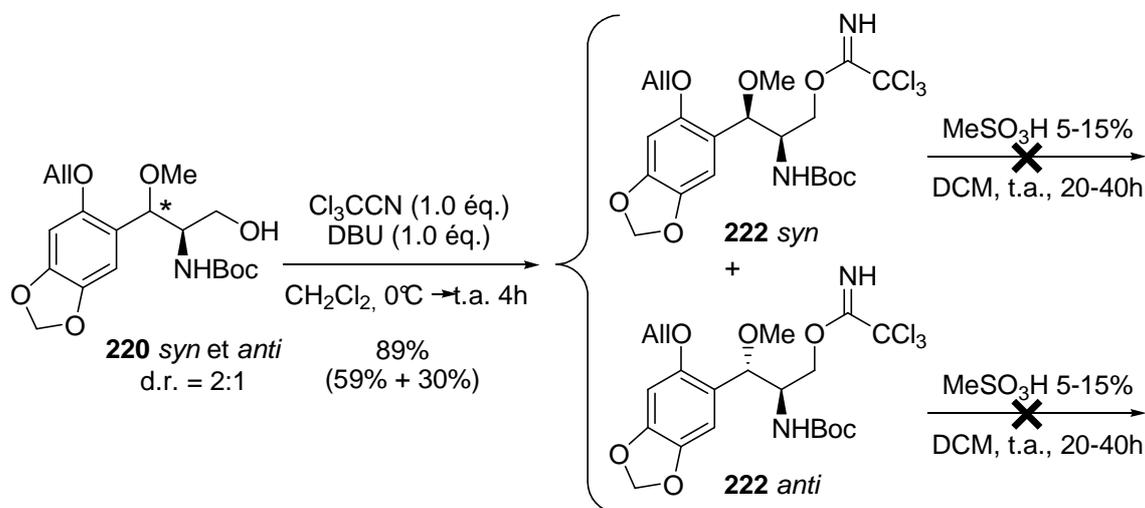


Schéma 114. Formation des monoacétimidates **222** et tentative de cyclisation.

Nous avons par ailleurs souhaité valoriser l'oxazolidinone **203** précédemment obtenue en tentant de l'ouvrir avec un trichloroacétimidate.

• Essais sur l'oxazolidinone **203**

L'alcool terminal de l'oxazolidinone **203** est transformé en trichloroacétimidate **223** avec un rendement de 64%. Ce produit se dégrade rapidement lors de sa manipulation, et n'a pas pu fournir de produit de cyclisation souhaité (Schéma 115).

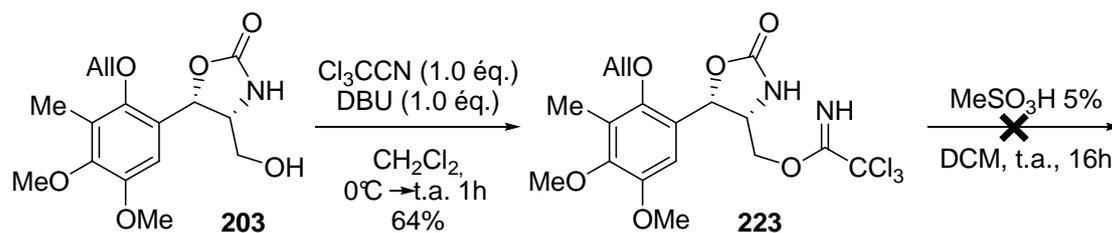


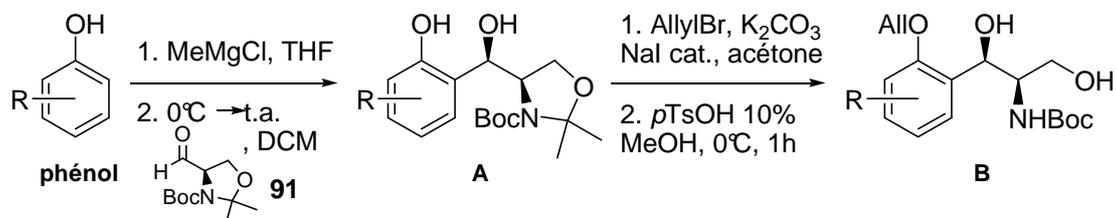
Schéma 115. Formation de l'oxazolidinone monoacétimidates **223** et tentative de cyclisation.

En parallèle de ces insuccès, nous avons étudié le comportement de dérivés bis-trichloroacétimidates, cette fois avec beaucoup plus de réussite. Nous allons voir que le trichloroacétimidate en position benzylique est en effet susceptible d'être un excellent groupe partant sous l'attaque nucléophile de l'acétimidate terminal.

III-B.2. Expériences sur des dérivés bis-trichloroacétimidates

a. Synthèse des dérivés bis-trichloroacétimidates

En plus des composés **198**, **205** et **209** déjà synthétisés, nous avons préparé une série de *syn*-2-(2-amino-1,3-dihydroxypropyl)-phénols et naphthols (Tableau 9), selon le procédé décrit au schéma 116.

Schéma 116. Synthèse de *syn*-2-(2-amino-1,3-dihydroxypropyl)phénols.

Phénol	Produit A	Rendement	Produit B	Rendement
		84%		93%
		99%		51%
		91%		54%
		100%		65%
		70%		40%
		90%		67%
		100%		68%
		56%		67%
Autres produits : 205 ; 209				

Tableau 9. Synthèse de *syn*-2-(2-amino-1,3-dihydroxypropyl)phénols.

Les conditions de Casiraghi détaillées au chapitre II-B⁷⁸ sont appliquées à différents phénols et naphthols riches en électrons, pour donner les adduits **A** *syn* **219** et **224-229** avec une diastéréosélectivité complète et d'excellents rendements (70-100%). Il est intéressant de remarquer que le *p*-*tert*-butylphénol participe ici à la réaction, contrairement aux conditions de Mannich phénolique décrites au chapitre II-C, et donne l'adduit **229** avec 56% de rendement.

La fonction phénol est ensuite sélectivement protégée par un groupement allyle, puis le motif oxazolidine est déprotégé par une quantité catalytique d'acide *p*-toluène sulfonique dans le méthanol (**B**). Les *syn*-2-(2-amino-1,3-dihydroxypropyl)phénols **230-236** sont obtenus avec des rendements corrects, allant de 40 à 68% pour ces deux étapes.

b. Méthodologie de synthèse de trans-5-amino-5,6-dihydro-1,3-oxazines

• Mise au point des conditions sur le diol **198**

Le bis-trichloroacétimidate **200** a été synthétisé à partir du diol **198** en présence de trichloroacétonitrile, avec 50% de rendement (conditions non optimisées). Ce produit, qui se dégrade en quelques jours, a rapidement été placé dans les conditions de cyclisation avec MeSO₃H catalytique dans le dichlorométhane pendant 16h, et la dihydrooxazine **204** attendue a été isolée (Schéma 117).

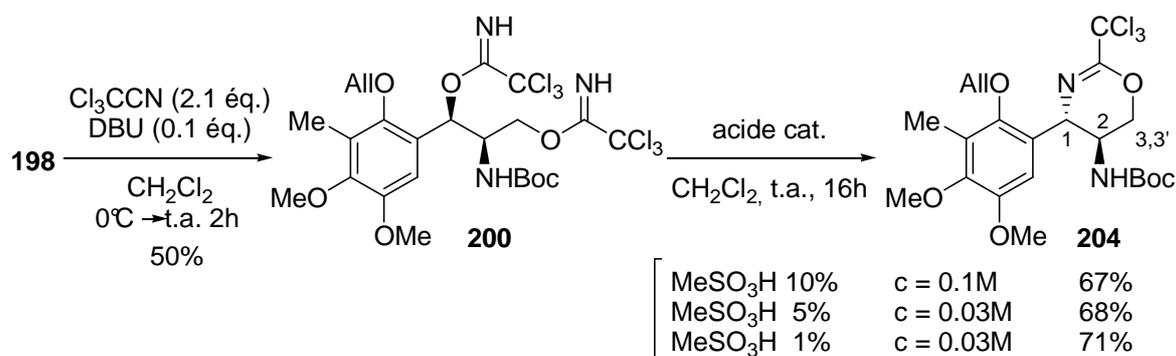


Schéma 117. Synthèse de la dihydrooxazine **204**.

La structure dihydrooxazine de **204** a été caractérisée d'après les analyses suivantes :

- Le déplacement chimique δ du proton H1 observé en RMN ¹H est observé à 4.87 ppm, signe de la substitution par un azote en position géminale.^{185a} Le déplacement de C1 de 56.0 ppm en RMN ¹³C confirme cette analyse. Le signal éclaté des protons H3 et H3' en deux doublets de doublet suggère la présence d'une structure cyclique à 6 chaînons, et la constante de couplage $J_{H1-H2} = 5.6\text{Hz}$ indique une stéréochimie relative *trans*.^{80,185a}

- En infrarouge, la bande caractéristique des dihydrooxazines à $\nu_{C=N} = 1678 \text{ cm}^{-1}$ est bien présente.¹⁷⁶

- Enfin la masse haute résolution obtenue en spectrométrie ES^+ correspond à la formule brute $C_{22}H_{29}Cl_3N_2O_6$ attendue.

La quantité de catalyseur, tout comme la concentration se sont avérés n'avoir aucune influence sur le rendement de la réaction, qui s'établit à environ 70%. D'autres acides donnent de moins bons résultats, et le diol **198**, le 1,3-dioxane **202** ou l'oxazolidinone **203** sont récupérés en quantité non négligeables.

Afin de montrer la généralité de cette méthodologie, les conditions mises au point ont alors été appliquées à la série de diols synthétisée.

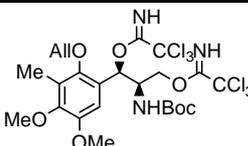
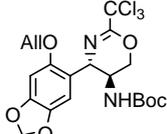
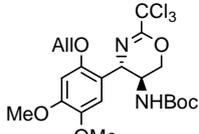
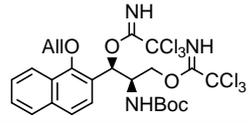
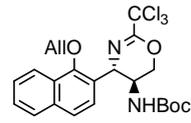
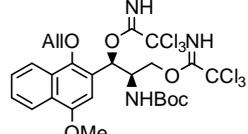
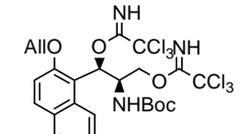
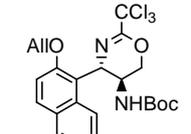
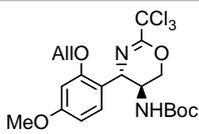
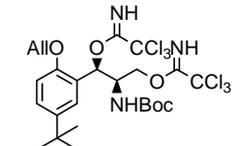
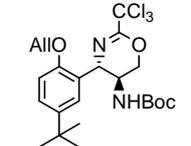
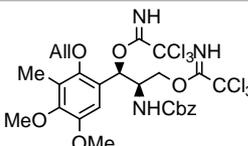
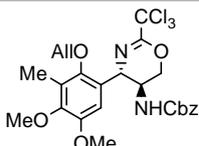
• Méthodologie de cyclisation des bis-trichloroacétimidates

Les diols **205**, **232-234** et **236** dérivés du naphthol, du *p-tert*-butylphénol et du phénol tétrasubstitué **159**, condensés avec le trichloroacétonitrile en excès, ont alors fourni les bis-trichloroacétimidates **207** et **237-240** correspondants avec de bons rendements (67-85%). Ceux-ci cyclisent alors en dihydrooxazines attendues **243-245** et **247-248**, avec de bons à très bons rendements allant de 43 à 81% (Tableau 10). La configuration *trans* observée dans tous les cas d'après les constantes de couplage J_{H1-H2} en RMN 1H , traduit une inversion de configuration de la position benzylique.^{80,176,185a,186}

De manière intéressante les composés **230**, **231** et **235** dérivés de phénols plus simples (entrée 2, 3 et 7) ne permettent pas d'isoler leurs produits bis-trichloroacétimidates, mais directement les *trans*-dihydrooxazines **241**, **242** et **246** correspondantes, avec des rendements allant de 62 à 78%. Cela représente, pour les deux étapes consécutives de formation des deux trichloroacétimidates et de cyclisation asymétrique (trois liaisons et un centre asymétrique créés au total), un excellent rendement par liaison créée, allant jusqu'à 92%.

Le groupement *N*-Cbz (**207**, entrée 9), choisi pour empêcher la formation irréversible de l'oxazolidinone **203**, permet d'améliorer légèrement le rendement de 71 à 81% par rapport au groupe *N*-Boc (**200**). Néanmoins, aucune oxazolidinone n'est récupérée à partir des autres dérivés bis-trichloroacétimidates protégés sous forme *N*-Boc. Cet effet du groupe Cbz n'est donc pas forcément pertinent ici, et nécessiterait une étude plus poussée que nous n'avons pas réalisée.

Le dérivé du *p*-*tert*-butylphénol **240**, moins riche en électrons que les autres noyaux aromatiques, possède néanmoins une position benzylique suffisamment activée puisqu'il permet aussi d'obtenir la dihydrooxazine **247** correspondante avec un rendement correct de 43% (entrée 8).

N°	Diol	Produit	Rendement	Produit	Rendement
1	198 \xrightarrow{a}	200 	50%	\xrightarrow{c} 204 	71%
2	230 \xrightarrow{b}			241 	78%
3	231 \xrightarrow{b}			242 	73%
4	232 \xrightarrow{b}	237 	85%	\xrightarrow{c} 243 	58%
5	233 \xrightarrow{b}	238 	70%	\xrightarrow{c} 244 	55%
6	234 \xrightarrow{b}	239 	83%	\xrightarrow{c} 245 	72%
7	235 \xrightarrow{b}			246 	62%
8	236 \xrightarrow{b}	240 	67%	\xrightarrow{c} 247 	43%
9	205 \xrightarrow{b}	207 	70%	\xrightarrow{c} 248 	81%

^a = Cl₃CCN 2.1éq., DBU 0.1éq., DCM, 0°C → t.a., 2h. ^b = Cl₃CCN 5.0éq., DBU 2.2éq., DCM, 0°C → t.a., 2h.
^c = MeSO₃H 0.05éq., DCM, t.a., 16h.

Tableau 10. Méthodologie de synthèse de *trans*-dihydrooxazines.

L'obtention de cristaux du produit **246** et l'établissement de sa structure cristallographique *trans-tert*-butyl-4-aryl-5,6-dihydro-4*H*-1,3-oxazin-5-ylcarbamate par diffraction de rayons X a permis de confirmer les analyses effectuées (Figure 22).

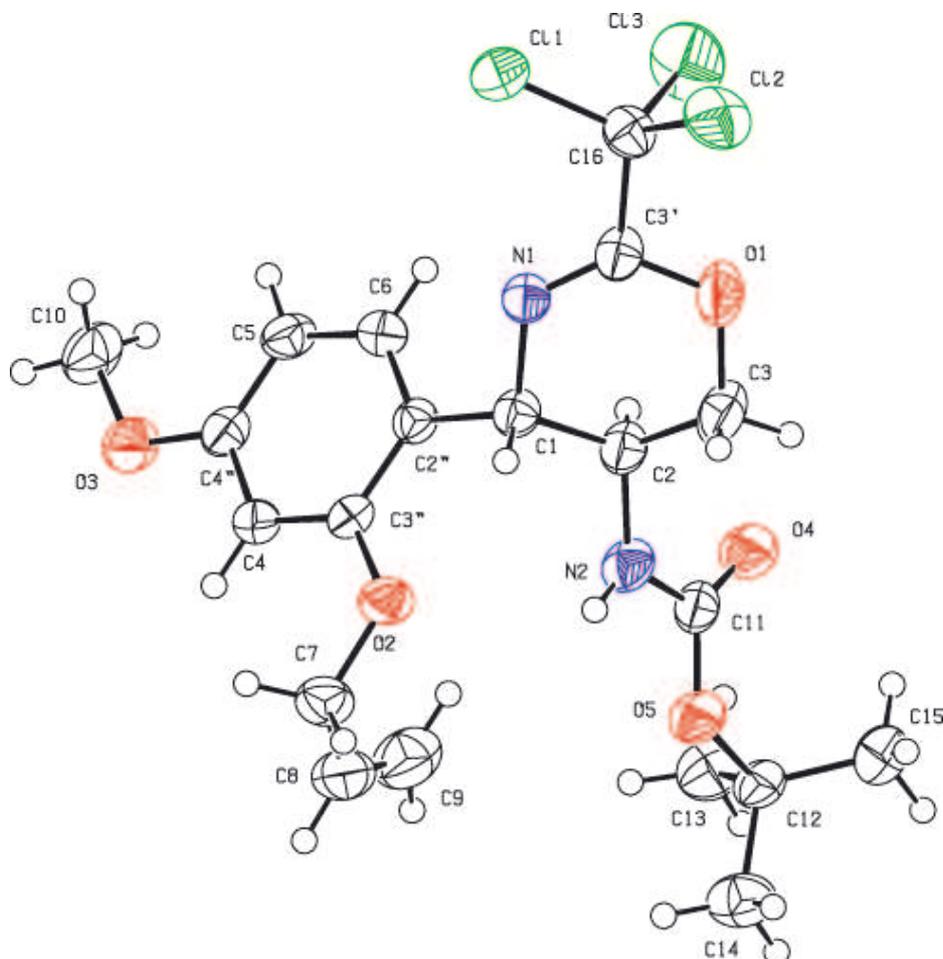


Figure 22. Structure cristallographique de **246** par diffraction de rayons X.

Le trichloroacétimide en position benzylique est donc ici un très bon groupe partant, permettant la substitution nucléophile. Toutefois, les résultats obtenus ne suffisent pas à élucider le mécanisme par lequel se déroule la substitution.

c. Étude mécanistique : inversion de l'alcool benzylique

L'inversion de configuration observée peut résulter à la fois d'une S_N2 intramoléculaire, ou bien, comme pour l'ouverture des *trans*-3-aryl-2,3-époxyacétimides (voir III-A.3.c.),⁸⁰ d'une S_N1 avec départ spontané de trichloroacétamide et attaque de l'acétimide terminal selon un angle privilégié donnant la dihydrooxazine **204** *trans* (Schéma 118).

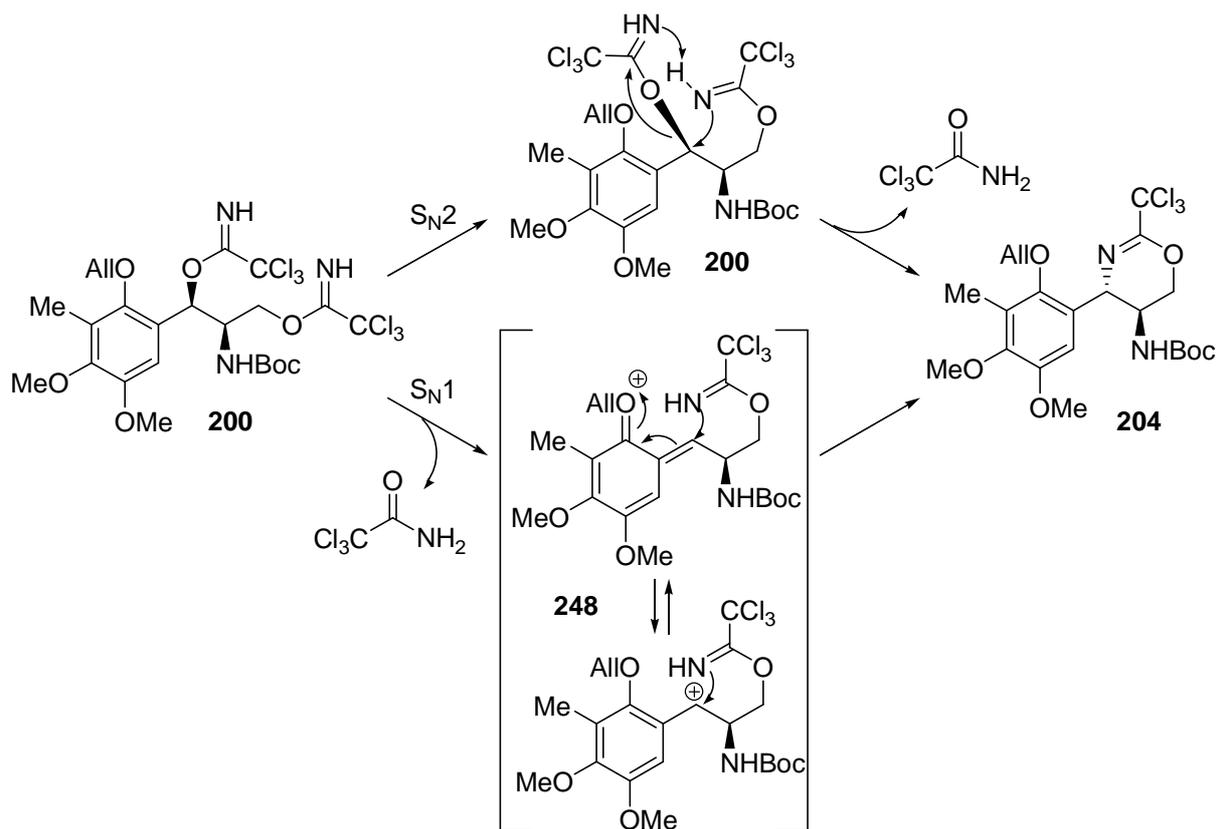


Schéma 118. Mécanismes envisagés pour la synthèse de la dihydrooxazine 204.

Afin d'élucider le mécanisme de la substitution, nous avons envisagé d'inverser la configuration de l'hydroxy benzylique de **163**. Cela permettrait en effet d'obtenir, à partir de l'alcool **249**, une dihydrooxazine **250** de configuration *cis* si la substitution a lieu selon un mécanisme S_N2 avec inversion du stéréocentre, ou bien avec un mécanisme S_N1 de retrouver la dihydrooxazine **204** *trans* (Schéma 119).

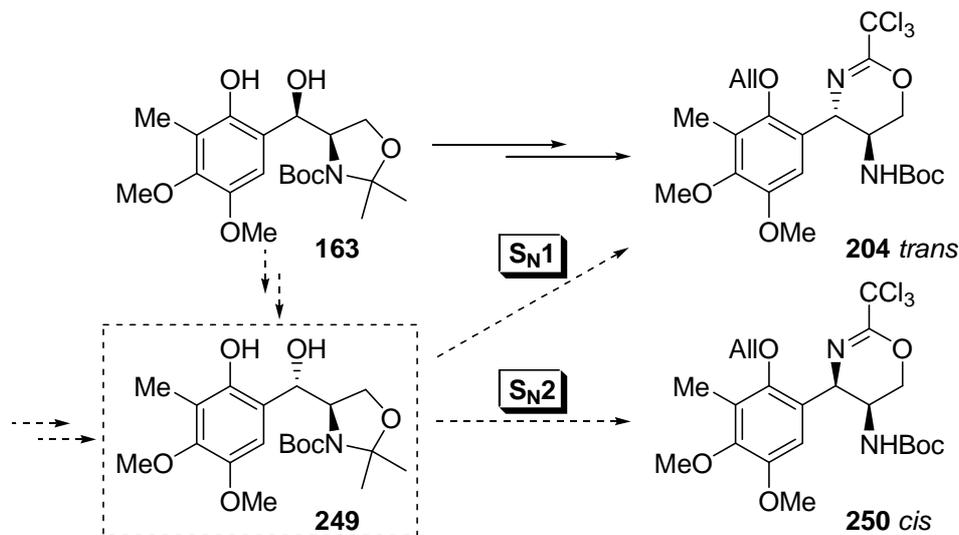


Schéma 119. Stratégie envisagée pour l'élucidation du mécanisme de substitution nucléophile.

Afin de synthétiser le composé **249**, nous avons repris les conditions de Casiraghi utilisant un complexe de titane.⁷⁸ Le phénol **159** est placé dans le toluène avec l'aldéhyde de Garner **91**, en présence de $\text{Ti}(\text{O}-i\text{Pr})_4$ à 0°C. Cependant, aucun produit d'addition n'a été obtenu dans ces conditions.

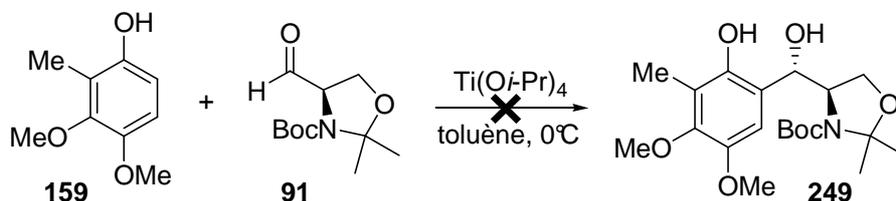


Schéma 120. Tentative de synthèse de l'alcool benzylique de configuration inverse **249**.

Nous avons alors choisi de partir de l'adduit *syn* **164** déjà formé, et de procéder à l'inversion de configuration du groupement hydroxy en l'oxydant puis en le réduisant stéréosélectivement (Schéma 121).

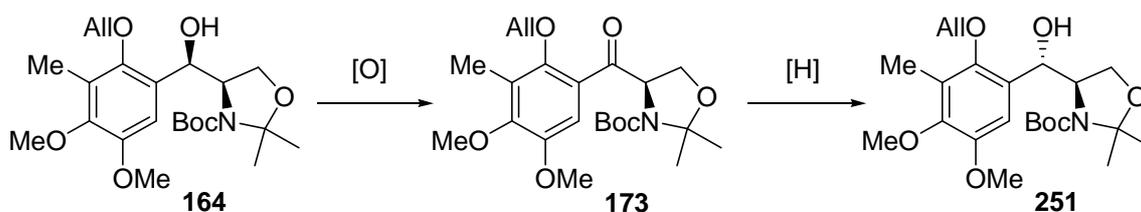


Schéma 121. Inversion de l'hydroxy benzylique par une séquence oxydation-réduction stéréosélective.

De nombreuses méthodes existent pour réduire stéréosélectivement une cétone α -amino protégée en *syn*- ou *anti*-1,2-aminoalcool.^{70,204} Deux modes de stéréocontrôle peuvent déterminer le sens d'induction de la réduction : un contrôle par chélation produit en général les dérivés *anti*-1,2-aminoalcool, tandis qu'un contrôle uniquement stérique produit les dérivés *syn* (Figure 23). Cependant, beaucoup d'observations rapportent que la corrélation entre la structure du substrat et la diastéréosélectivité n'est pas toujours évidente, voire parfois inversée.²⁰⁵ Le groupe protecteur,²⁰⁶ mais aussi le solvant et la taille des réactifs peuvent influencer de manière non négligeable la stéréosélectivité.²⁰⁷

²⁰⁴ Pour un article récent, voir : Hoffman, R. V.; Maslouh, N.; Cervantes-Lee, F. *J. Org. Chem.* **2002**, *67*, 1045.

²⁰⁵ Benedetti, F.; Miertus, S.; Norbedo, S.; Tossi, A.; Zlatoidzky, P. *J. Org. Chem.* **1997**, *62*, 9348.

²⁰⁶ (a) Dondoni, A.; Perrone, D.; Turturici, E. *J. Org. Chem.* **1999**, *64*, 5557. (b) Harris, B. D.; Joullie, M. M. *Tetrahedron* **1988**, *44*, 3489. (c) Chung, S.-K.; Lee, J.-M. *Tetrahedron: Asymmetry* **1999**, *10*, 1441. (d) Hoffman, R. V.; Tao, J. *J. Org. Chem.* **1998**, *63*, 3979. (e) Boutin, R. H.; Rapoport, H. *J. Org. Chem.* **1986**, *51*, 5320.

²⁰⁷ Koskinen, A. M. P.; Koskinen, P. M. *Tetrahedron, Lett.* **1993**, *34*, 6765.

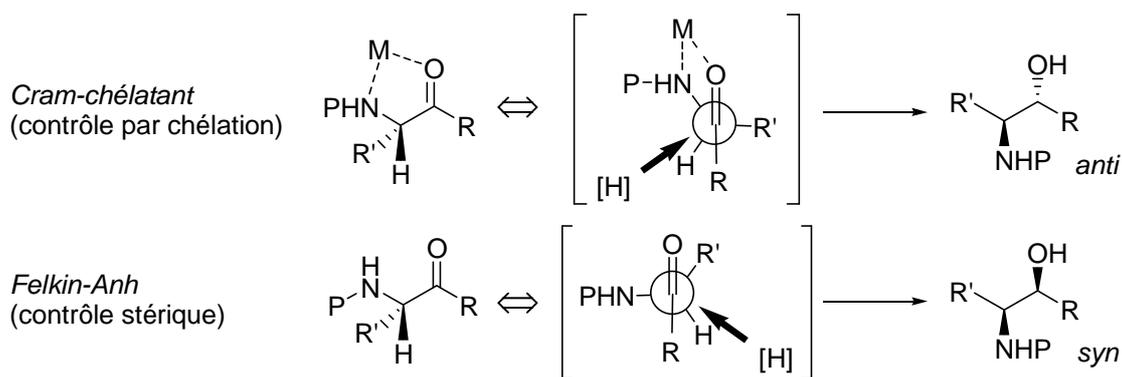


Figure 23. Modèles de réduction stéréosélective d'α-amino cétones.

La réduction de **173** en **251** nécessite donc l'utilisation d'un réducteur chélatant. Pour cela, la fonction amine doit être protégée sous forme de carbamate, dont le groupe carbonyle fournit un site coordinant.²⁰⁸ Par ailleurs, les solvants alcooliques ont la capacité de promouvoir l'échange de ligands alkoxy des borohydrures et aluminohydrures, ce qui permet au substrat de se chélater. Le contre-ion du réducteur, comme le lithium ou le zinc, peut aussi avoir une importance et accroître la chélation, mais son effet est souvent non significatif.²⁰⁴ Hoffman suggère ainsi que le bore ou l'aluminium seuls complexent la fonction carbamate déprotonée par des traces d'alkoxydes issus du solvant alcoolique (Schéma 122).

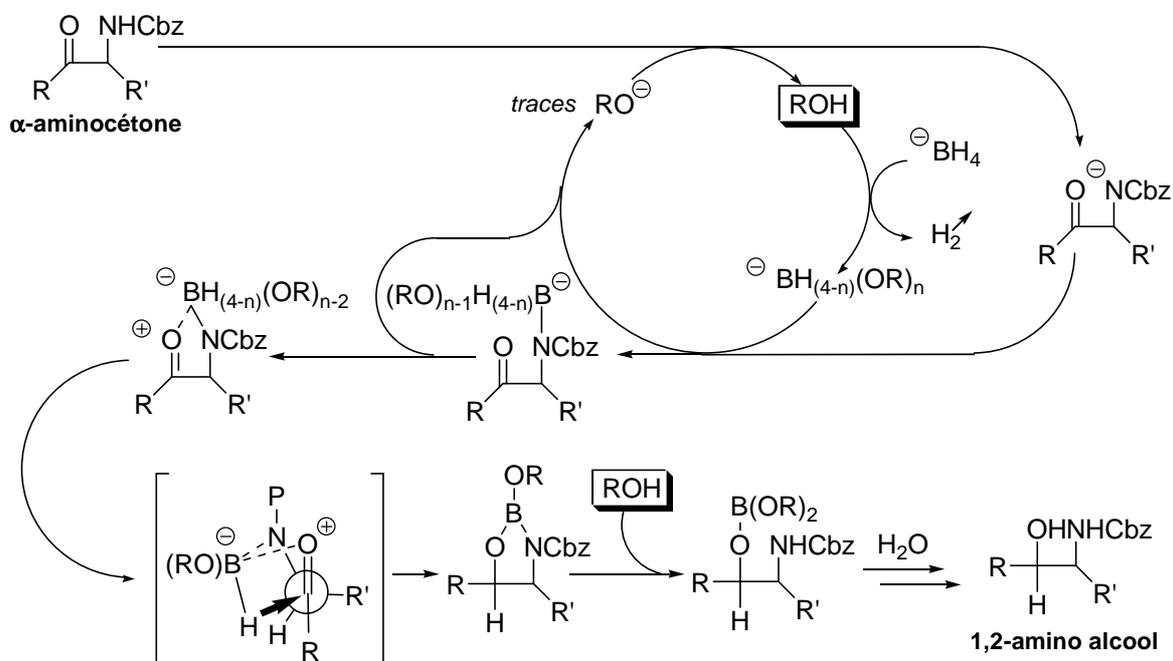
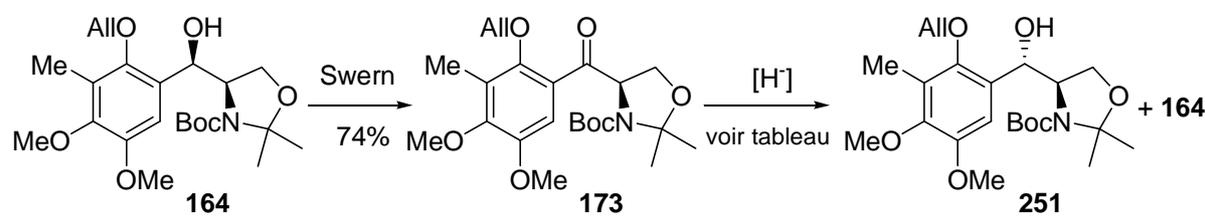


Schéma 122. Mécanisme de chélation proposé par Hoffman.

²⁰⁸ Une méthode pour obtenir un amino alcool *syn* par contrôle stérique consiste à utiliser, à l'inverse, un groupement protecteur encombrant et ne possédant pas de site de coordination. C'est le cas par exemple des *N,N*-dibenzylamino aldéhydes étudiés par Reetz, voir référence 59, et : Reetz, M. T.; Drewes, M. W.; Matthews, B. R.; Lennick, K. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1989**, 1474.

Tout d'abord, l'oxydation de **164** par IBX dans le DMSO produit la cétone **173** avec un rendement de 66%. Cependant, les meilleurs conditions sont celles de Swern, qui aboutissent à un rendement de 74%. La cétone **173** a été alors placée dans différentes conditions réductrices pour tenter d'obtenir l'alcool **251** (Schéma 123).



Réducteur	Additif	Solvant	Temps	T(°C)	Rdt total	d.r. ^{anti/syn}
NaBH ₄ (1.1 éq.)	-	MeOH	4h	0 → t.a.	97%	0 : 100
NaBH ₄ (3.0 éq.)	-	EtOH	16h	-30°C	0%	-
LiAlH(O- <i>t</i> Bu) ₃ (3.0 éq.)	-	EtOH	4h	-78°C	0%	-
BH ₃ (1.2 éq.)	-	THF	4h	0°C	90%	0 : 100
NaBH ₄ (2.1 éq.)	CeCl ₃ (1.5 éq.)	MeOH	16h	-5°C	66%	~30 : 70 ^c
NaBH ₄ (3.0 éq.)	ZnCl ₂ ^a (2.0 éq.)	THF	16h	t.a.	faible	<i>anti</i> majo ^c
NaBH ₄ (5.0 éq.)	ZnCl ₂ ^b (3.0 éq.)	THF	48h	t.a.	28%	~80 : 20 ^c

^a : ZnCl₂ solide préparé par séchage sous vide à la flamme. ^b : ZnCl₂ en solution à 0.5M dans le THF. ^c : d.r.^{anti/syn} approximatif, d'après la RMN ¹H, dégradation de **251** sur silice et dans CDCl₃.

Schéma 123. Séquence d'oxydation-réduction stéréosélective de **164** en **251**.

NaBH₄ dans le méthanol s'avère efficace pour réduire la cétone **173**, mais avec une sélectivité *syn* complète. Un abaissement de température sous les -30°C stoppe totalement la réaction. L'utilisation du réducteur LiAlH(O-*t*Bu)₃ dans l'éthanol à -78°C, connu pour réduire les α -aminocétone en *anti*, n'a fourni aucun produit.²⁰⁴

C'est avec l'ajout de différents cations chélatants que les premiers effets ont été observés. Le chlorure de cérium permet de voir apparaître l'alcool **251** *anti* souhaité, mais minoritaire par rapport au produit **164** *syn*. ZnCl₂ dans le THF en présence de NaBH₄ donne en 48 heures les alcools **251** et **164** avec 28% de rendement maximum, dans un rapport *anti/syn* d'environ 80:20.

L'alcool **251** isolé se dégrade rapidement lors de sa purification sur colonne de silice, ainsi que dans le chloroforme, ce qui explique les faibles rendements obtenus. Il a été alors

immédiatement engagé dans l'étape de déprotection de l'oxazolidine, et a donné le diol **252** avec un rendement de 92% (Schéma 124).

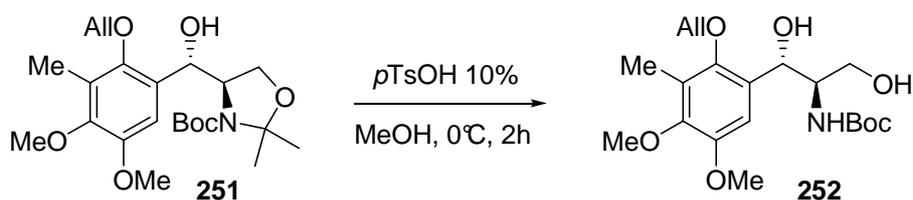


Schéma 124. Déprotection de l'oxazolidine de **251**.

Cependant ce produit s'est aussi avéré très instable lors de sa manipulation, et nous avons décidé reporter notre étude sur un substrat plus simple.

La reproduction de l'hydroxyalkylation de Casiraghi avec l'aldéhyde de Garner préchélaté par ZnCl_2 n'a pas fourni le dérivé *anti* désiré, mais 59% d'adduit **163** *syn* (Schéma 125).

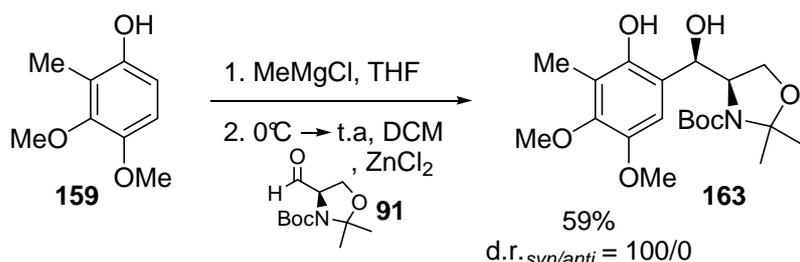


Schéma 125. Hydroxyalkylation de Casiraghi en présence de ZnCl_2 .

• Synthèse d'un *anti*-1,2-amino alcool dérivé du 3-méthoxyphénol

L'hydroxyalkylation du 3-méthoxyphénol par l'aldéhyde de Garner **91** en présence de tétraisopropylate de titane fournit le composé *anti* **253** avec 85% de rendement, sous la forme d'un seul diastéréoisomère (Schéma 126).

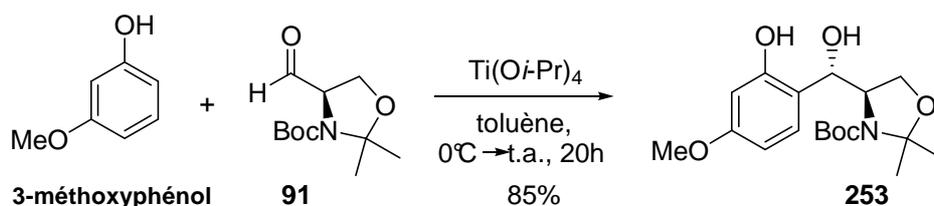


Schéma 126. Synthèse de l'adduit **253** *anti* par hydroxyalkylation de Casiraghi.

Avec ce produit **253**, ayant le groupe hydroxyle en position benzylique inversé par rapport à l'alcool **228**, nous avons repris la séquence réactionnelle menant à la cyclisation en dihydrooxazines pour examiner le mécanisme de la substitution (Schéma 127).

La fonction phénol de **253** est sélectivement protégée par un groupement allyle puis la fonction oxazolidine est déprotégée en milieu acide (**254**), avec un rendement de 45% sur deux étapes. Comme pour la cyclisation de **235** en **246**, l'intermédiaire bis-trichloroacétimidate **255** n'est pas isolé, et la dihydrooxazine est directement récupérée.

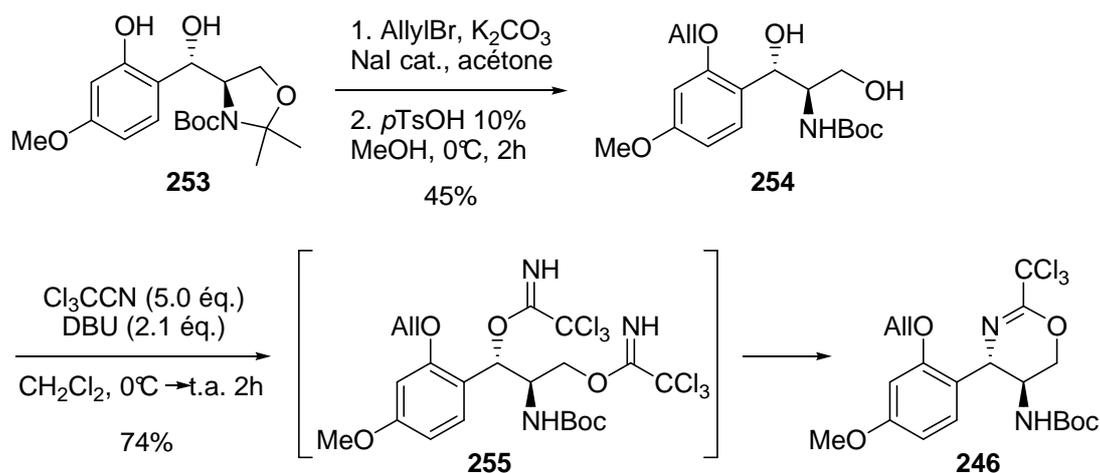


Schéma 127. Cyclisation du diol **254** *anti* en dihydrooxazine **246** *trans*.

Dans ce cas, la dihydrooxazine *trans* **246** est à nouveau obtenue, avec 74% de rendement, indiquant que le mécanisme de la réaction procède par S_N1 avec élimination de trichloroacétamide puis attaque intramoléculaire du trichloroacétimidate terminal (Schéma 128).

Lors de cette attaque, l'intermédiaire cationique adopterait une conformation pseudo-chaise de type cyclohexène (voir Figure 24), plaçant le groupement *N*-Boc en position équatoriale pour éviter les interactions 1,3-diaxiales avec les paires d'électrons libres de l'oxygène. Le noyau aromatique se placerait alors dans une position équatoriale pour éviter les interactions 1,3-diaxiales avec l'atome d'hydrogène. Le trichloroacétimidate attaquerait alors sur la face plane accessible du carbocation, menant au cycle 5-amino-4-aryl-dihydrooxazine de configuration *trans*.

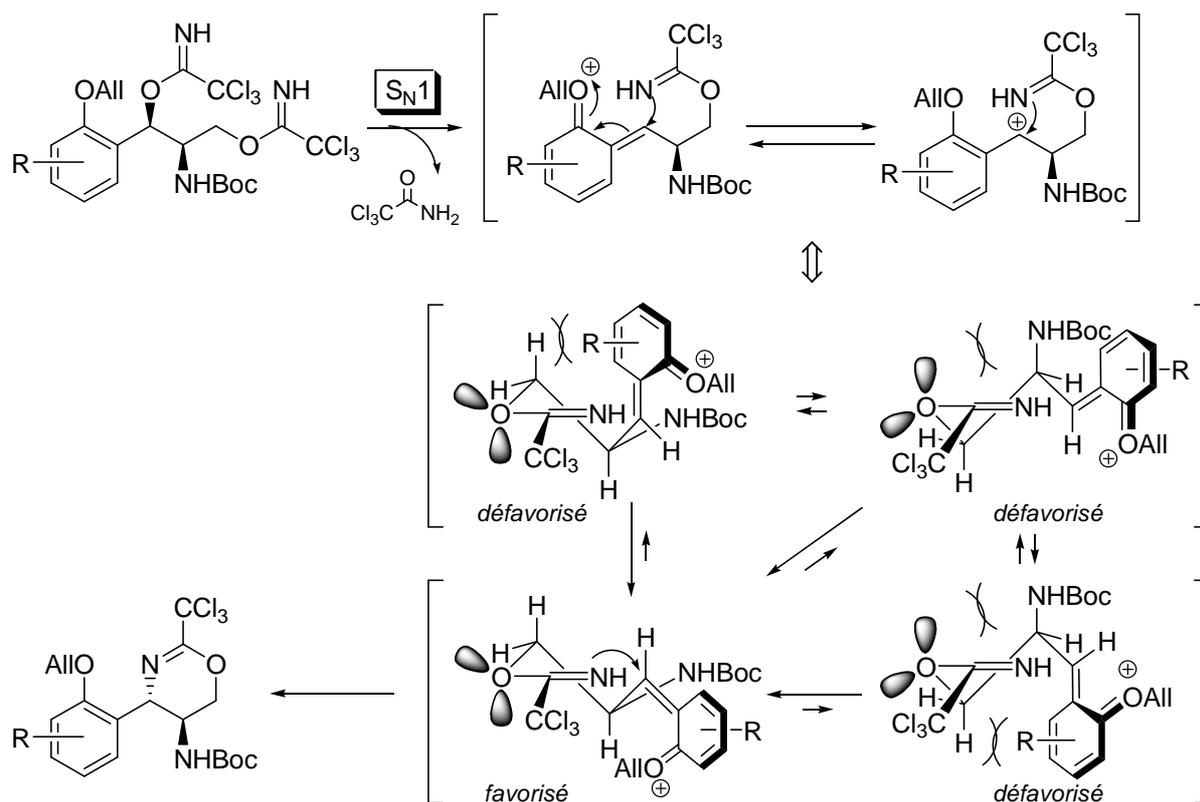
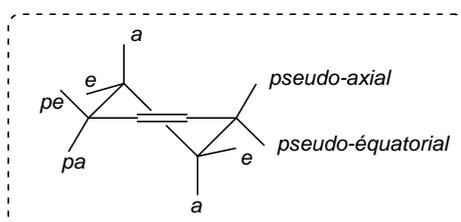
Schéma 128. Mécanisme de cyclisation en dihydrooxazine *trans* par S_N1 .

Figure 24. Conformation pseudo-chaîse des cycles à 6 chaînons monoinsaturés.

d. Ouverture des dihydrooxazines

Les cycles dihydrooxazines peuvent être ouverts et fonctionnalisés selon différentes méthodes, classiquement en milieu acide fort avec HCl dans le méthanol, le THF ou encore le dioxane.

D'autres conditions plus douces sont cependant rapportées, utilisant un acide faible comme *p*TsOH dans un mélange pyridine-eau,^{82b} ou PPTS dans un mélange acétone-eau.¹⁸¹ Le composé **246** mis à réagir selon ce dernier protocole n'a fourni aucun produit.

Néanmoins, en conditions basiques avec NaOH dans le méthanol à reflux et en présence d'eau,¹⁹¹ le composé **246** fournit l'imidazolidinone *cis* **256** avec un rendement de 95% (Schéma 129).

La disparition du signal RMN ^1H du groupement Boc, ainsi que le blindage du proton H1 dont le déplacement chimique δ passe de 5.00 à 5.26 ppm, illustre la substitution de la position benzylique par un groupe *N*-acyle. La constante de couplage $J_{\text{H1-H2}} = 9.9\text{Hz}$ indique la configuration *cis* de l'imidazolidinone.¹³⁹

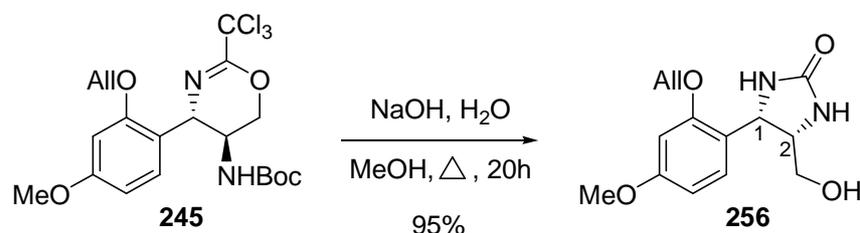


Schéma 129. Dérivatisation de la dihydrooxazine **245** en imidazolidinone **256**.

En présence d'ions hydroxydes, la dihydrooxazine serait hydratée en 1,3-oxazinan-2-ol **257**, qui s'hydrolyserait pour former un acétamide en position benzylique (**258**). Celui-ci serait à son tour hydrolysé par la soude, et conduirait au composé **259**. Le cycle imidazolidinone *cis* proviendrait alors de l'attaque intramoléculaire de l'amine libre sur le carbonyle du groupement *N*-Boc (**256**).

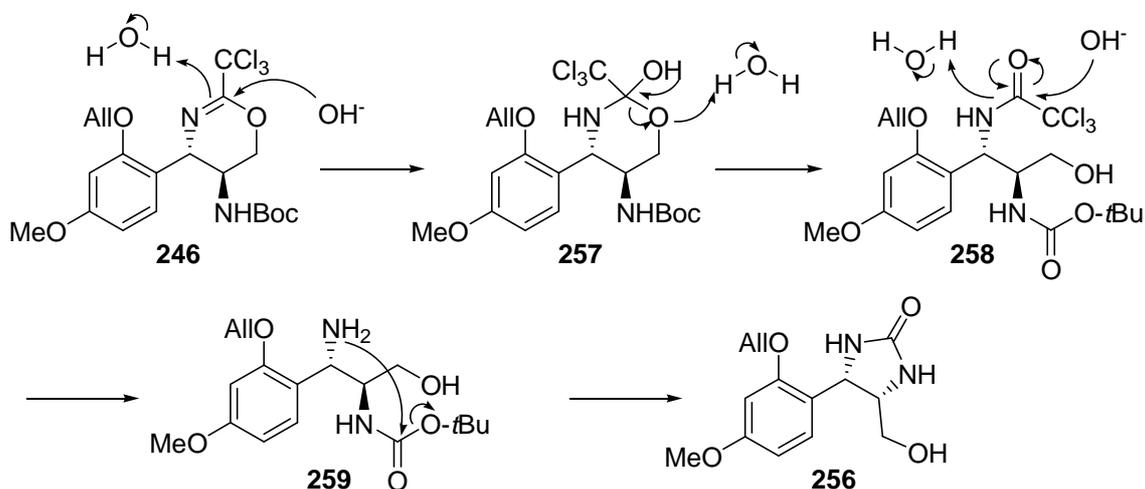


Schéma 130. Mécanisme de formation de l'imidazolidinone **256**.

En présence d'acide trifluoroacétique, les dihydrooxazines **246** et **242** sont ouvertes en trichloroacétamides **260** et **261** conservant la configuration du stéréocentre benzylique, et avec une surprenante cyclisation du groupement Boc sur la chaîne alkyle (Schéma 131).

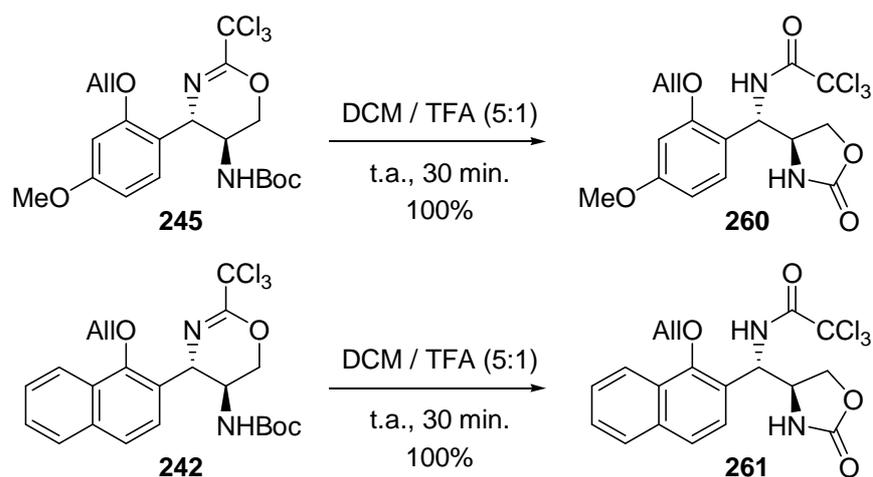


Schéma 131. Dérivatisation des dihydrooxazines en oxazolidinones.

Le composé **260** a pu être cristallisé, permettant de confirmer sa structure par diffraction de rayons X (Schéma 25).

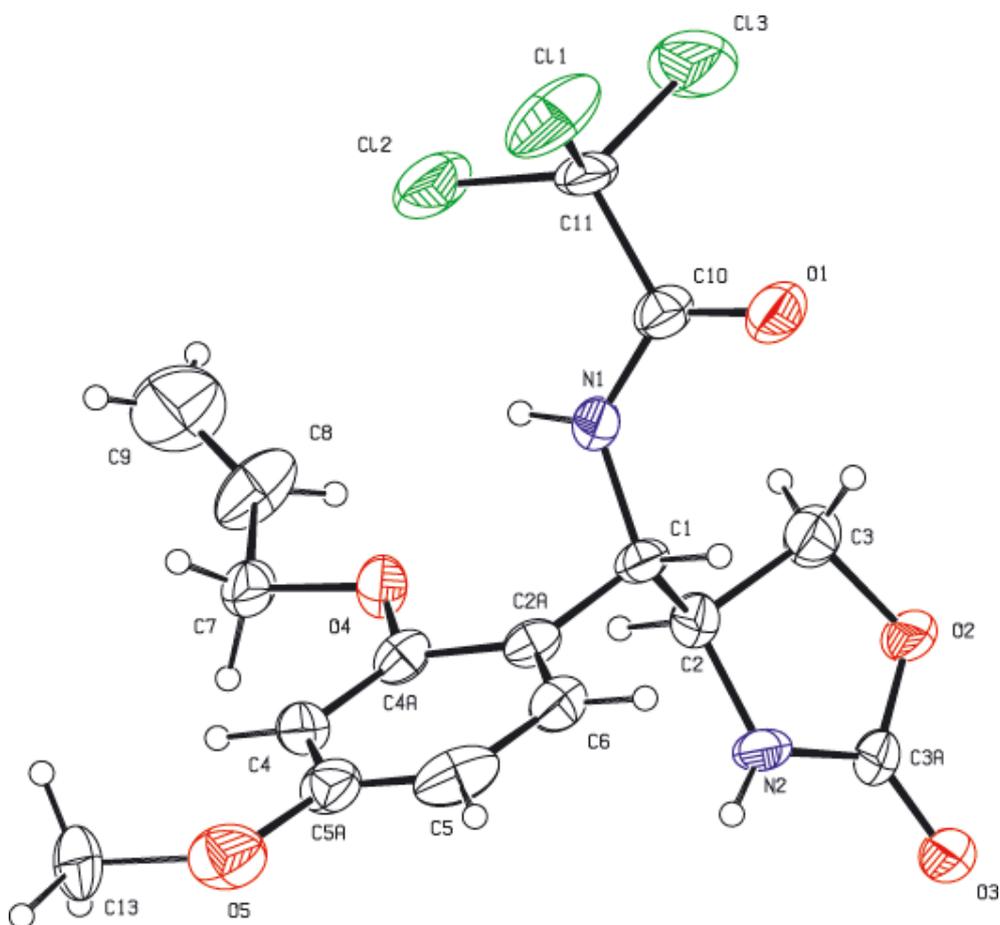


Figure 25. Structure cristallographique de 260 par diffraction de rayons X.

Le mécanisme de formation de **260**, exposé au schéma 132, pourrait impliquer une cyclisation du carbonyle du groupement *N*-Boc sur le carbone portant l'atome d'oxygène de la dihydrooxazine protonée, provoquant son ouverture en trichloroacétamide benzylique, et générant un intermédiaire iminium carbonate. Celui-ci, en fractionnant par perte d'isobutène, formerait la cycle oxazolidinone de **260**.

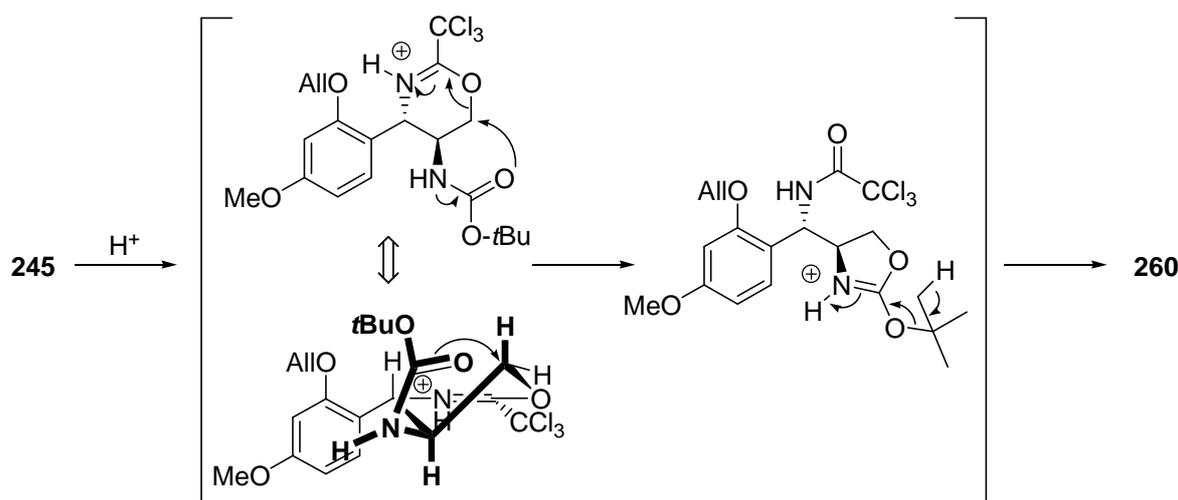


Schéma 132. Mécanisme de formation de l'oxazolidinone **260**.

Les dihydrooxazines synthétisées peuvent donc aisément être dérivatisées, pour être utilisées dans des réactions subséquentes. L'imidazolidine **256** pourrait ainsi être fonctionnalisée sur l'alcool libre terminal en conservant les deux amines protégées, tandis que le groupe trichloroacétamide de **260** et **261** pourrait être réduit par Bu_3SnH ,^{209,181} ou alkylé,^{82b,181} tout en gardant l'alcool protégé sous forme d'oxazolidinone.

e. Application à la synthèse de la bioxalomycine

Nous avons vu que l'application de la méthodologie de cyclisation des bis-trichloroacétimidates vers la bioxalomycine permettait d'obtenir les dihydrooxazines *N*-Boc **204** et *N*-Cbz **248** de configuration *trans*. Afin d'essayer d'obtenir une stéréosélectivité différente avec cette stratégie, nous avons voulu la tester sur un dérivé tétrahydroisoquinoléine, dont la rigidité est susceptible d'influencer la cyclisation (Schéma 133).

²⁰⁹ Takahashi, T.; Tsukamoto, H.; Kurosaki, M.; Yamada, H. *Synlett* **1997**, 1065.

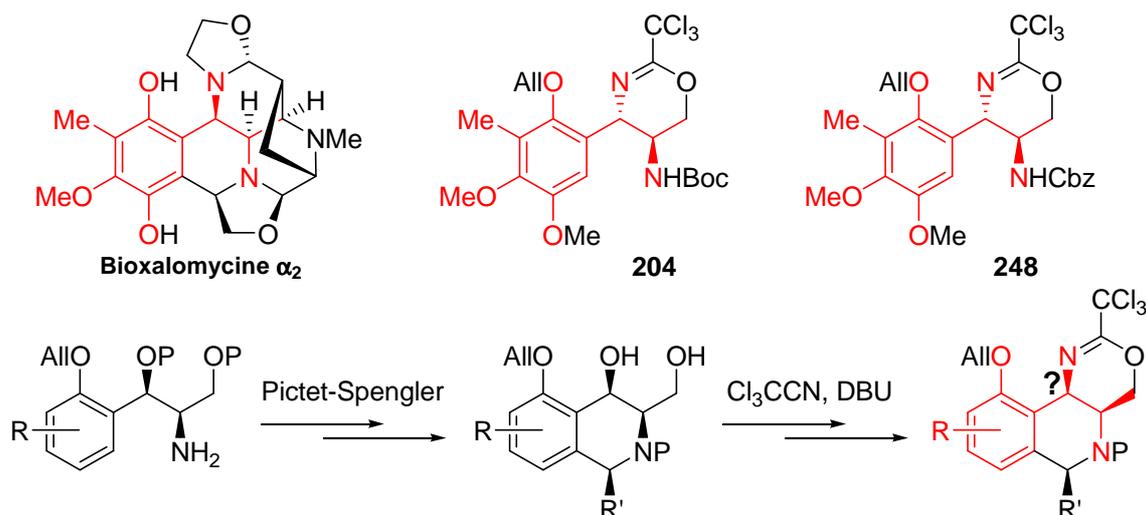
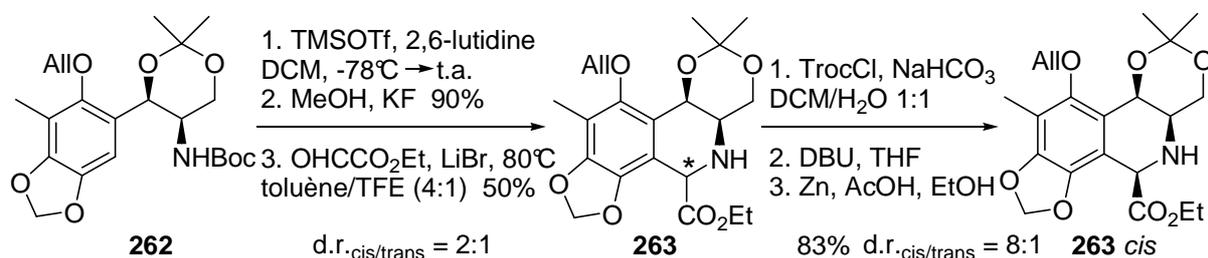


Schéma 133. Stratégie de cyclisation avec une tétrahydroisoquinoline.

Nous avons utilisé pour cela le composé **263** *cis*, synthétisé au laboratoire lors de travaux vers l'ecteinascidine Et743.^{101b} Une déprotection sélective du *N*-Boc de **262** selon le procédé d'Ohfuné,²¹⁰ fournit l'amine libre avec 90 % de rendement dans des conditions douces, par l'intermédiaire d'un carbamate silylé.

La réaction de Pictet-Spengler, très couramment utilisée pour la synthèse de tétrahydroisoquinoléines,^{211,212} a cependant rarement été appliquée sur des substrats sensibles en milieu acide.²¹³ Une cyclisation de Pictet-Spengler catalysée par un acide de Lewis a ainsi été développée au laboratoire, et fournit un mélange de tétrahydroisoquinoléines **263** *cis* et *trans*. L'isomère **263** *trans* est protégé sous forme *N*-Troc, puis épimérisé par le DBU, avant d'être déprotégé par le zinc en présence d'acide acétique pour donner le dérivé **263** *cis* (Schéma 134).

Schéma 134. Synthèse de la tétrahydroisoquinoline **262**.

²¹⁰ Sakaitani, M.; Ohfuné, Y. *J. Org. Chem.* **1990**, *55*, 870.

²¹¹ Cox, E. D.; Cook, J. M. *Chem. Rev.* **1995**, *95*, 1797.

²¹² Bois-Choussy, M.; De Paolis, M.; Zhu, J. *Tetrahedron Lett.* **2001**, *42*, 3427.

²¹³ L'amine libre et son précurseur **262** sont particulièrement sensibles aux conditions acides, voir référence 100a.

Afin de mettre en œuvre notre stratégie, l'amine de **263** *cis* doit être protégée, par un groupement compatible avec les conditions acides de déprotection de l'acétal en diol. Le produit possédant un groupement trichloroéthoxyxycarbonyle (Troc) étant un précurseur direct de **263** *cis*, il fut tout d'abord utilisé.

Le composé **263** *cis* est protégé sous forme *N*-Troc, puis placé en conditions acides pour déprotéger l'acétal (Schéma 135). Le chlorure de cérium en présence de 5% d'acide oxalique ne fournit qu'un mélange complexe de produits accompagnés du produit de départ, tandis que PPTS dans un mélange acétone-eau ne donne aucun résultat. Nous avons alors essayé des conditions acides plus fortes, avec HCl 3M dans un mélange MeOH/H₂O 1:1, mais sans réaction.

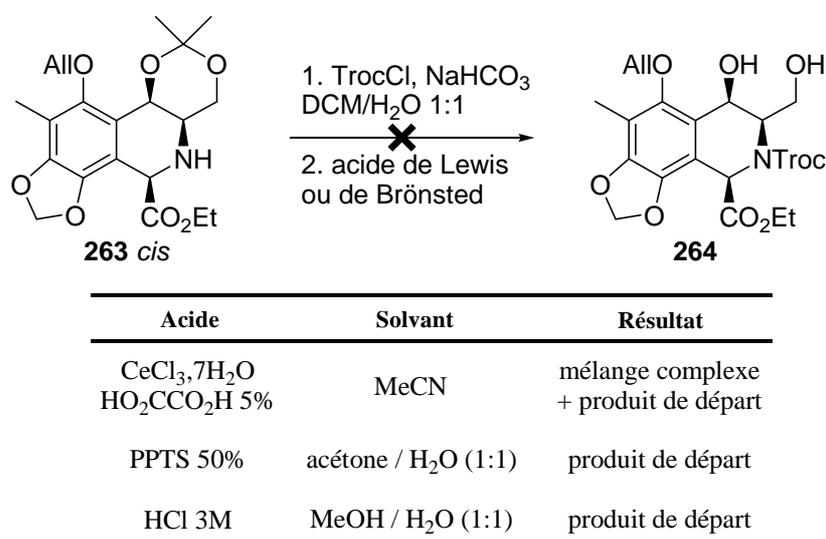


Schéma 135. Essais de synthèse de la tétrahydroisoquinoline *N*-protégée **264**.

Ce n'est qu'avec HCl 6M dans le méthanol qu'un mélange de deux produits est isolé du produit de départ, avec 45% de rendement. Ces composés, qui n'ont pas pu être séparés, ont été identifiés comme deux diastéréoisomères **265** *cis* et **265** *trans* ayant subi une transestérification ainsi qu'une substitution par le méthanol en position benzylique.

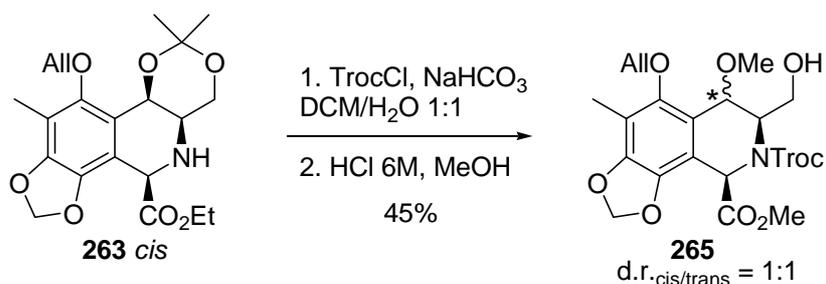


Schéma 136. Substitution et transestérification lors de la déprotection de l'acétal.

L'application de ces mêmes conditions acides sur **263** *cis* fournit le diol **266** ayant l'amine secondaire libre, avec un excellent rendement de 92%, sans trace d'attaque du méthanol (Schéma 137). En effet, dans ce cas, la protonation a lieu en premier sur l'amine, ce qui stabilise la position benzylique en empêchant une seconde protonation sur l'hydroxyle.

Ayant ce diol **266** en main, nous l'avons placé dans nos conditions de cyclisation en présence de trichloroacétonitrile et de DBU (Schéma 138).

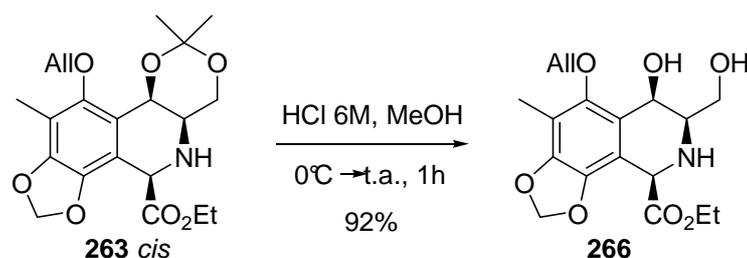


Schéma 137. Synthèse du diol **266** par déprotection de l'acétal.

La dihydrooxazine **267** est ainsi obtenue avec 32% de rendement, et possède la configuration *cis* souhaitée. Elle est isolée avec un dérivé isoquinoline trichloroacétimide **268** (45%), résultant de l'aromatisation spontanée du cycle tétrahydroisoquinoléine, par élimination de l'hydroxyle benzylique et de dihydrogène.

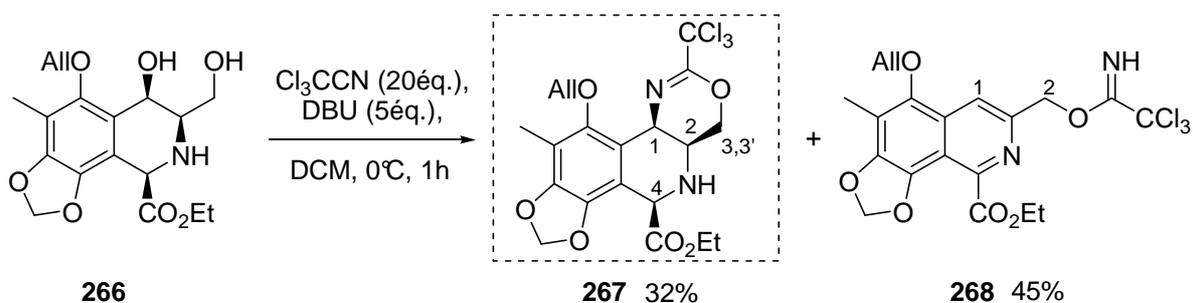


Schéma 138. Cyclisation du diol **266** en dihydrooxazine *cis* **267**.

La dihydrooxazine **267** a été caractérisée notamment en RMN ^1H par les déplacements chimiques δ du proton H1 à 4.90 ppm indiquant une substitution par un azote en position géminale, H2 à 3.17 ppm, H3 et H3' à 4.56 ppm, ainsi que H4 à 4.77 ppm. La constante de couplage $J_{\text{H1-H2}} = 3.1\text{Hz}$ indique une jonction *cis* du cycle dihydrooxazine. La bande de vibration $\nu_{\text{C=N}} = 1671\text{ cm}^{-1}$ observée en spectroscopie infrarouge confirme la présence du cycle dihydrooxazine.

L'obtention de cristaux du produit **267** a permis d'établir la structure cristallographique par diffraction de rayons X (Figure 26), et de confirmer ainsi la configuration *cis*.

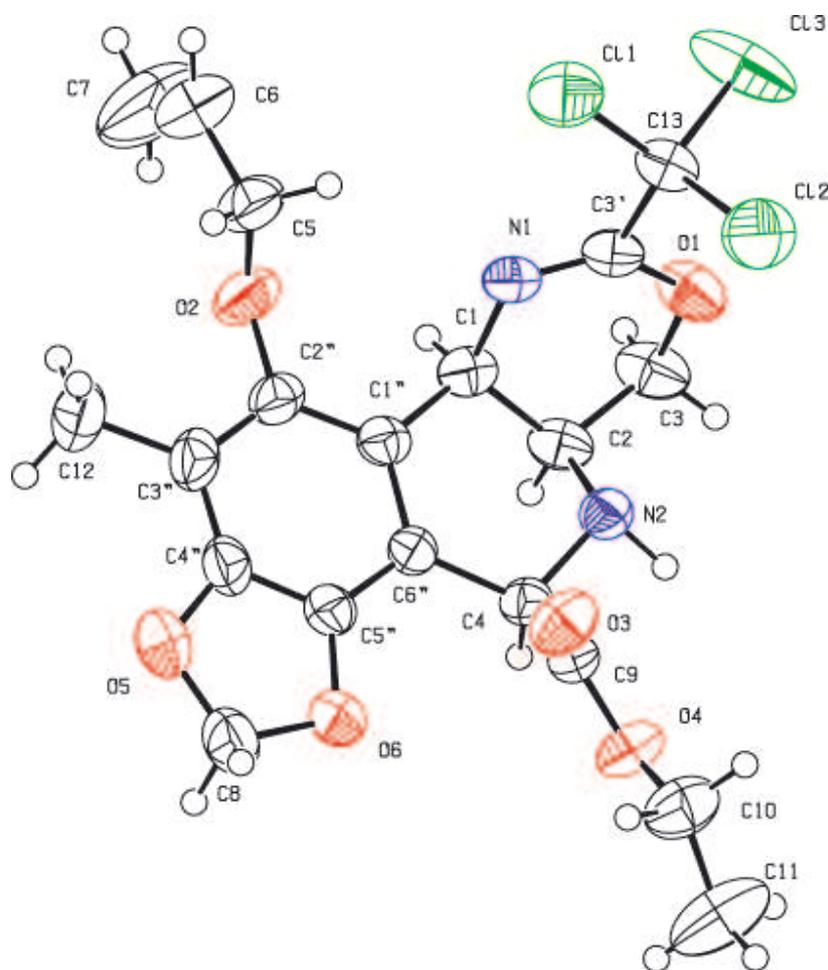


Figure 26. Structure cristallographique de **267** par diffraction de rayons X.

L'analyse du produit **268** a révélé une masse en ES^+ correspondant à la formule brute $C_{20}H_{19}Cl_3N_2O_6$, soit inférieure de 2 par rapport à **267**, indiquant une insaturation supplémentaire. L'absence des signaux équivalents aux protons H2 et H4 de **267** en RMN 1H , ainsi que la présence d'un proton à 8.04 ppm caractéristique des isoquinoléines, et du proton d'un trichloroacétimide à 8.47 ppm, ont permis d'identifier le produit **268** comme étant une isoquinoléine ayant encore le groupement trichloroacétimide sur la chaîne alkyle. La couleur jaune d'or très intense du produit, caractéristique des composés aromatiques comme les isoquinoléines, va dans le sens de cette hypothèse.

La configuration *cis* obtenue pour la dihydrooxazine **267** confirme le mécanisme de substitution par S_N1 établi au chapitre III-B.2.c. Ceci peut être expliqué en considérant la

disposition spatiale de l'intermédiaire tétrahydroisoquinoléine cationique (Schéma 139) : le cycle pipéridine adopterait une conformation pseudochaise, plaçant les substituants ester éthylique en position pseudo-équatoriale, et méthylène trichloroacétimide en position équatoriale, pour limiter les interactions 1,3-diaxiales. L'azote du groupement trichloroacétimide pourrait alors attaquer sur les deux faces du carbocation benzylique avec sensiblement le même angle. Mais en considérant la gêne stérique importante entre les groupes trichlorométhyle *et* *O*-allyle, l'attaque du trichloroacétimide en position équatoriale menant au produit *trans* est défavorisée. Le groupe trichlorométhyle se dégagerait alors en position axiale, et permettrait l'attaque nucléophile menant à la jonction *cis*.

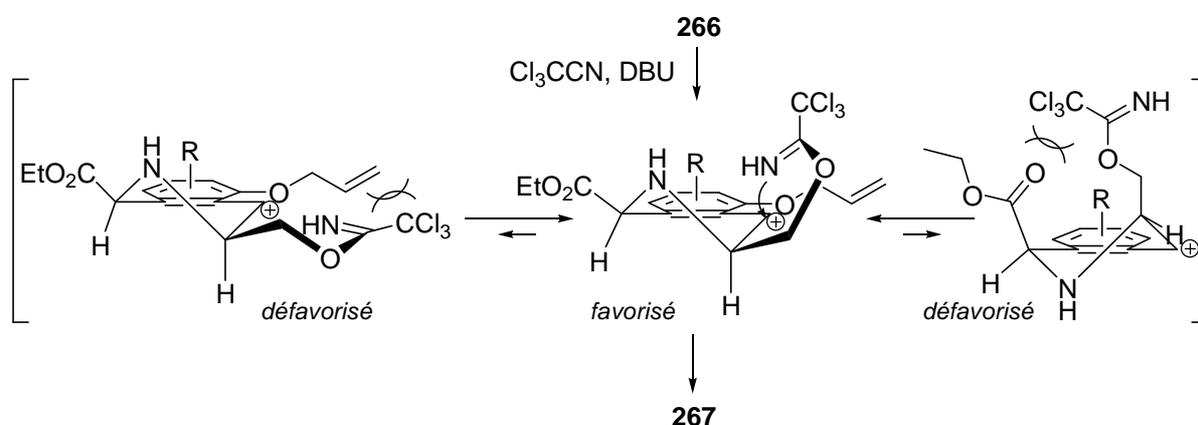
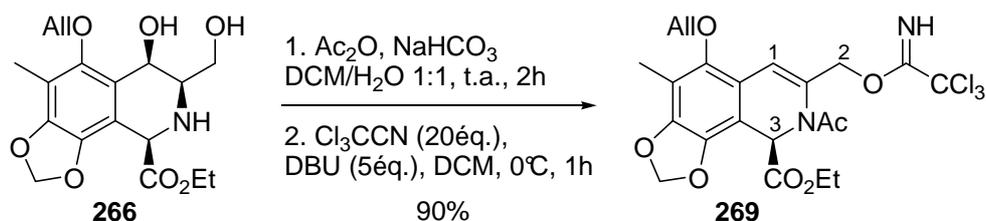


Schéma 139. Mécanisme de cyclisation du diol **266** en dihydrooxazine *cis* **267**.

Si l'amine de la tétrahydroisoquinoléine n'est pas protégée, nous avons vu que l'isoquinoline **268** est formée de manière non négligeable. Nous avons donc cherché à protéger cette amine pour éviter l'aromatisation, avec un groupement qui soit résistant aux conditions basiques de formation du trichloroacétimide. Les groupes Ac, Boc, Cbz, Me ou Bn ont paru être les meilleurs compromis.

Nous avons alors acétylé le diol **266** avec l'anhydride acétique, puis le produit de la réaction a été condensé avec le trichloroacétonitrile en présence de DBU (Schéma 140). Un seul produit **269** est récupéré avec 90% de rendement.

D'après l'absence en RMN ^1H du signal du proton équivalent à H2 de **267**, et la présence de H1 à un déplacement de 6.09 ppm, de H3 à 5.44 ppm, et des protons caractéristiques de l'acétyle et du trichloroacétimide, **269** a été identifié comme étant une forme énamide avec un trichloroacétimide sur la chaîne alkyle.

Schéma 140. Tentative de cyclisation du diol 266 protégé sous forme *N*-Ac.

L'élimination menant à une forme énamide stable est favorisée,²¹⁴ notamment grâce à la mésomérie que permet le noyau aromatique (Schéma 141).

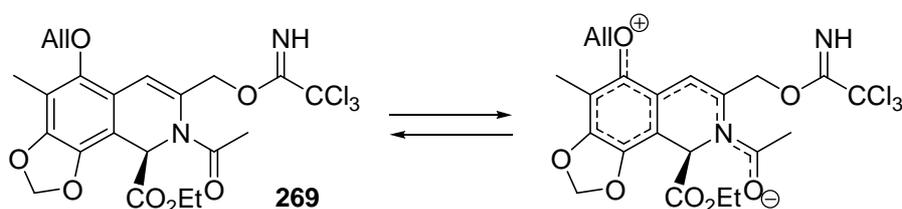


Schéma 141. Stabilisation par mésomérie de l'énamide 269.

Considérant que l'utilisation d'autres groupes protecteurs de type carbamate mènerait probablement à la même élimination, et que des réserves soient à émettre concernant les possibilités de déprotection ultérieures de *N*-Me et *N*-Bn, nous avons tout d'abord cherché de nouvelles conditions de cyclisation pour la tétrahydroisoquinoléine libre **266**.

La polarité du solvant peut jouer un rôle important pour la stabilisation de l'état de transition ionique de la $\text{S}_{\text{N}}1$, tout comme la température de réaction. L'utilisation d'un solvant protique, susceptible de favoriser un mécanisme $\text{S}_{\text{N}}1$, ne convient cependant pas à la synthèse du trichloroacétimidate. Un solvant aprotique est donc nécessaire. Les solvants aprotiques apolaires sont peu ionisants et peu solvatants. Les composés R-X dissous forment des paires d'ions (R^+ , X^-), qui peuvent éventuellement faciliter une substitution intramoléculaire. À l'inverse, les solvants aprotiques polaires sont très solvatants vis-à-vis des cations, et favorise donc notamment les réactions devant libérer un nucléophile anionique. Ces deux environnements sont par conséquent intéressants à expérimenter.

²¹⁴ Pour des travaux récents sur les énamides, voir : (a) Matsubara, R.; Nakamura, Y.; Kobayashi, S. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2004**, *43*, 1679. (b) Matsubara, R.; Vital, P.; Nakamura, Y.; Kiyohara, H.; Kobayashi, S. *Tetrahedron* **2004**, *60*, 9769. (c) Shen, R.; Porco, J. A. *Org. Lett.* **2000**, *2*, 1333.

Le tableau 11 rassemble les différentes conditions testées. La conversion est à chaque fois importante, allant de 77% à 98%, mais bien que dans tous les cas l'isoquinoline **268** soit présente, sa quantité peut être contrôlée. Un solvant peu polaire comme le toluène (entrée 2) favorise l'aromatisation en isoquinoline **268**. À l'inverse, une augmentation de la polarité du solvant aprotique (entrées 1, DCM, et 3, MeCN) permet de faire diminuer la proportion de **268**. Le benzonitrile (entrée 4) encore plus polaire, ne fournit qu'un mélange complexe de produits de dégradation, tout comme avec le DMSO (entrée 5).

Entrée	Solvant	T (°C)	Rendement 267	Rendement 268
1	DCM	0°C	32%	45%
2	toluène	0°C	37%	58%
3	MeCN	0°C	66%	32%
4	PhCN	0°C	- ^a	- ^a
5	DMSO	20°C	0%	traces ^a
6	MeCN	-15°C	45%	33%
7	MeCN	-45°C	58%	39%

^a = mélange complexe de produits.

Tableau 11. Conditions expérimentales de formation de la dihydrooxazine **267**.

Le meilleur rendement pour **267** est obtenu dans l'acétonitrile à 0°C (entrée 3, 66%). Une température plus basse ralentit légèrement la vitesse de formation de **267**, et augmente celle de l'isoquinoline **268** (entrées 3, 6 et 7).

III-C. Autres stratégies intramoléculaires

III-C.1. Stratégie par appui sur le phénol avec la glycine

Dans nos stratégies d'introduction intramoléculaire de l'amine benzylique, nous avons eu l'idée d'utiliser le phénol pour créer un pont permettant de réaliser une réaction de Mannich phénolique (Schéma 142, voir aussi chapitre I-B.3.c).

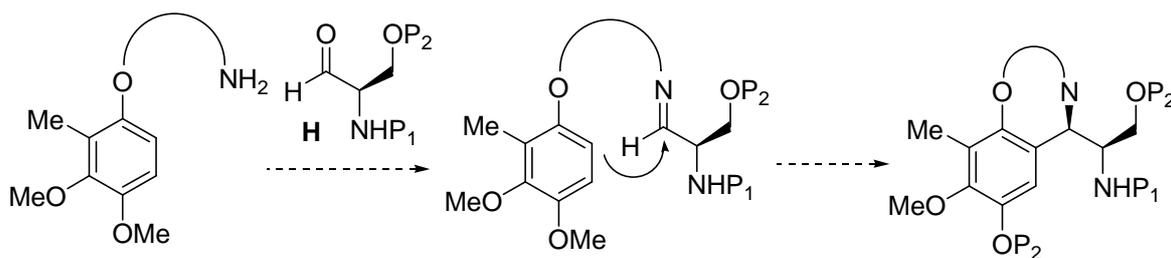
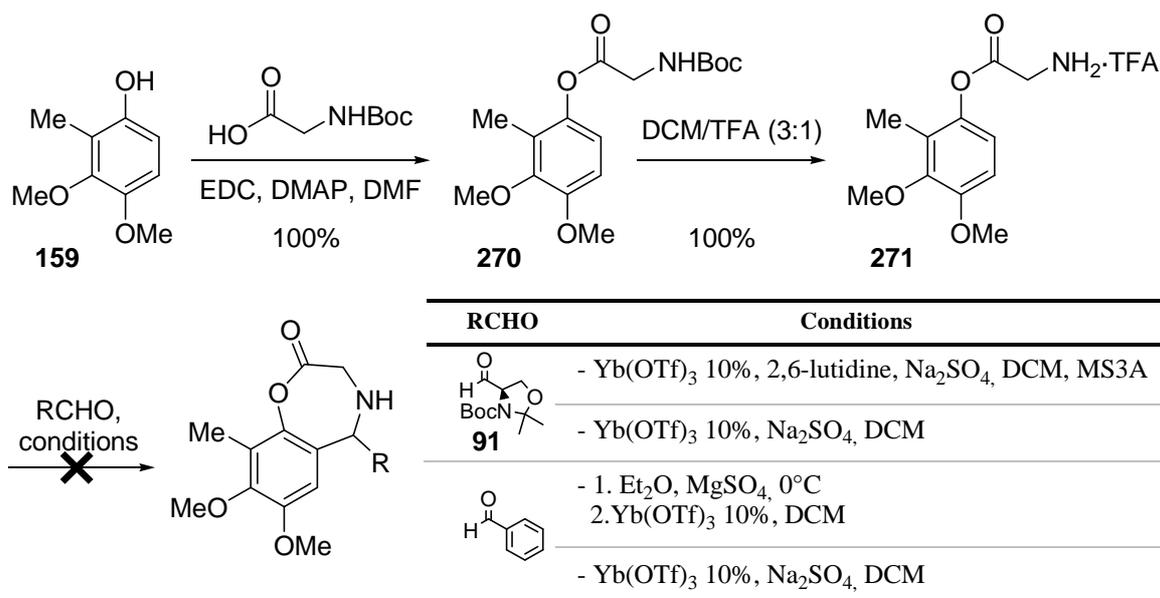


Schéma 142. Stratégie de réaction de Mannich phénolique en intramoléculaire.

Le phénol **159** est ainsi estérifié avec la *N*-Boc glycine, pour fournir le dérivé **270** avec 100% de rendement (Schéma 143). L'amine *N*-Boc est ensuite déprotégée quantitativement par le TFA dans le dichlorométhane, et donne le sel d'acide trifluoroacétique **271**. Celui-ci mis en présence de l'aldéhyde de Garner **91**, ou de benzaldéhyde, dans différentes conditions, n'a donné lieu à aucune réaction.

Schéma 143. Synthèse du précurseur amine **271** et tentative de réaction de Mannich phénolique.

Supposant que la présence d'un équivalent de TFA dans la forme saline de l'amine pouvait inhiber la formation de l'imine nécessaire à la réaction de Mannich, nous avons synthétisé l'amine libre **273**. Celle-ci est obtenue à partir du dérivé *N*-Cbz glycine **272** par couplage avec le phénol **159**, puis déprotection par hydrogénolyse (Schéma 144). Cependant, l'amine **273** se dégrade très rapidement lors de sa manipulation. Quelques conditions pour la réaction de Mannich phénolique ont été essayées sur l'amine brute, mais sans succès.

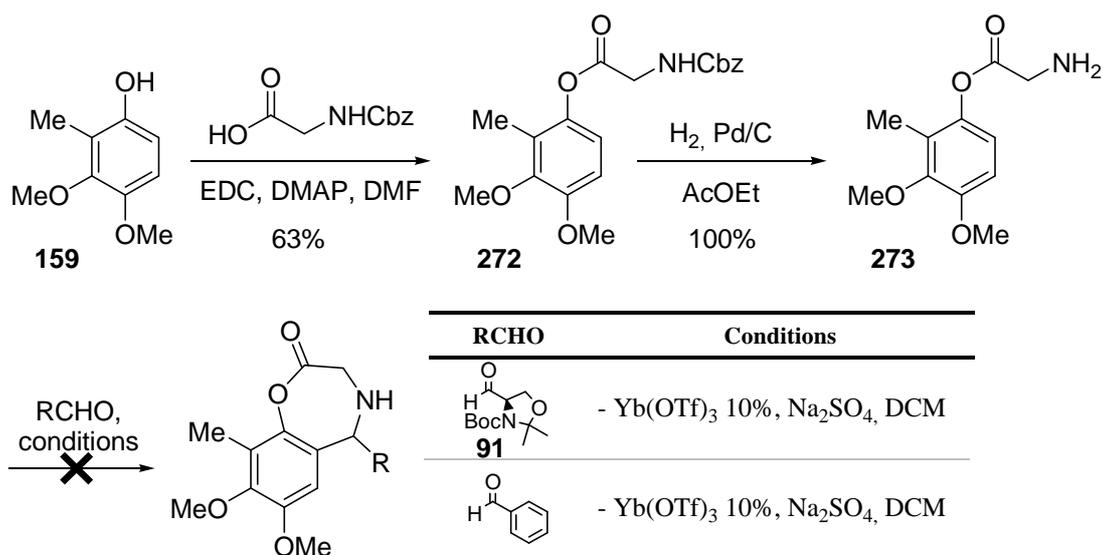


Schéma 144. Synthèse du précurseur amine 273 et tentative de réaction de Mannich phénolique.

III-C.2. Stratégie par appui sur le phénol avec les trichloroacétimides

Dans nos stratégies de cyclisation intramoléculaire, nous avons eu l'idée d'utiliser le phénol comme point d'accroche d'un nucléophile azoté (voir chapitre I-B.3.c).

Considérant les résultats obtenus avec la cyclisation des bis-trichloroacétimides, nous avons souhaité examiner cette réaction en utilisant le phénol comme point d'accroche d'un trichloroacétimide, qui cycliserait sur la position benzylique.

Bien qu'aucune condensation d'acétonitrile sur un phénol ne soit rapportée dans la littérature, nous avons placé le phénol **228** dans les conditions de formation des trichloroacétimides (Schéma 145). Cependant, une dégradation rapide des produits est observée, menant à un mélange complexe dont aucun composé majoritaire n'est extrait. Cette réaction n'a donc pas été examinée plus en détails.

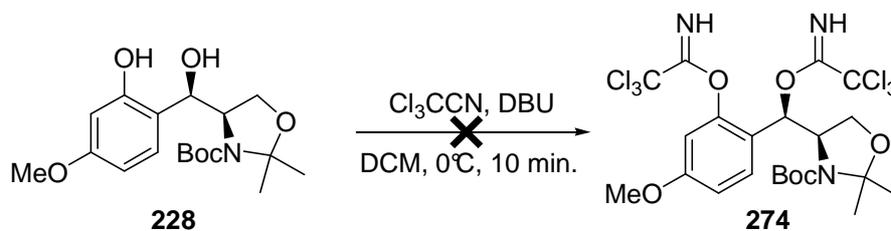


Schéma 145. Tentative de synthèse d'un bis-trichloroacétimide sur le phénol 228.

III-D. Conclusion

Lors de nos recherches de stratégies intramoléculaires pour la construction du motif **E**, nous avons notamment mis au point deux nouvelles réactions de cyclisation intramoléculaire de trichloroacétimidates.

La méthodologie, développée sur des dérivés bis-trichloroacétimidates de 2-amino-1,3-diols chiraux, permet l'accès au motif *trans*-5-amino-4-aryl-5,6-dihydro-4*H*-1,3-oxazine. Cette réaction procède par un mécanisme S_N1 avec élimination de trichloroacétamide en position benzylique, et attaque intramoléculaire du trichloroacétimidate positionnée sur la chaîne alkyle. Ce mécanisme a été déduit en observant la cyclisation *trans* avec rétention de configuration, du bis-trichloroacétimidate dérivé du diol *anti* **254**.

L'application de cette méthodologie sur un substrat plus avancé de type tétrahydroisoquinoléine **266** a permis d'obtenir la dihydrooxazine **267** avec la diamine vicinale de configuration *syn* présente dans le squelette des bioxalomycines. Cette structure a été confirmée par l'obtention d'un cliché de diffraction par rayons X de cristaux du composé **267**.

De plus, nous avons observé que la cyclisation de dérivés mono-trichloroacétimidates permettait l'accès à des structures de type (2*R*,4*R*,5*R*)-4-alkyl-2,5-diamino-2-trichlorométhyl-1,3-dioxane, par attaque nucléophile de l'alcool benzylique sur la liaison C=N de l'acétimidate. Cette structure a aussi été confirmée par diffraction de rayons X sur des cristaux du composé **202**.

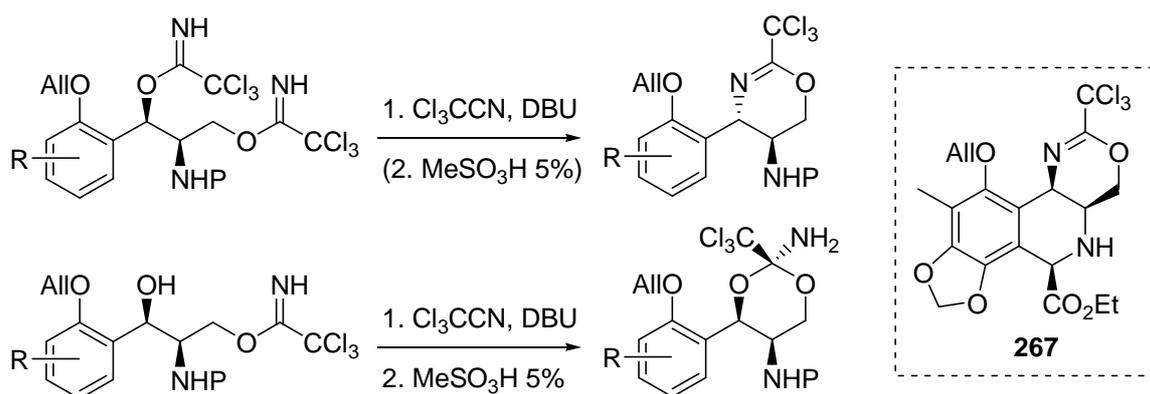


Schéma 146. Cyclisations intramoléculaires de trichloroacétimidates en dihydrooxazines et 2-amino-1,3-dioxanes.

CHAPITRE IV

**RÉACTION COMPÉTITIVE DE HECK SUR UNE SÉQUENCE *N*-ARYLATION
ACTIVATION-CH INTRAMOLÉCULAIRE POUR LA SYNTHÈSE DE
3-(*N*-MÉTHYLPHÉNYL)ACRYLATE BENZODIAZÉPINONES**

CHAPITRE IV. : RÉACTION COMPÉTITIVE DE HECK SUR UNE SÉQUENCE N-ARYLATION ACTIVATION-CH INTRAMOLÉCULAIRE POUR LA SYNTHÈSE DE 3-(N-MÉTHYLPHÉNYL)ACRYLATE BENZODIAZÉPINONES

IV-A. Synthèse de dérivés dihydroazaphénanthrène benzodiazépines par N-arylation activation C-H tandem

IV-A.1. Travaux du laboratoire, caractérisation structurale par diffraction X d'un intermédiaire réactionnel dipalladié

Depuis les travaux pionniers des équipes de Buchwald²¹⁵ et de Hartwig,²¹⁶ un intérêt considérable s'est développé autour des réactions d'amination et d'amidation d'halogénures et pseudo-halogénures d'aryles, catalysées par le palladium. Par une combinaison appropriée de la source de palladium, du ligand, de la base et du solvant, cette réaction de couplage est maintenant réalisée dans des conditions douces, pour une grande variété d'halogénures et pseudo-halogénures aromatiques non activés, ainsi que de nucléophiles.²¹⁷

Les *N*-arylations intramoléculaires, menant à des structures cycliques à cinq, six ou même sept chaînons par catalyse au palladium, ont été étudiées, et divers systèmes catalytiques très efficaces ont été développés.²¹⁸ Cependant, à notre connaissance, aucune synthèse de moyens cycles et de macrocycles directement par *N*-arylation n'a été rapportée avec succès.

L'intérêt du laboratoire pour le développement de nouvelles réactions de macrocyclisation,²¹⁹ a mené à étudier la cyclisation de composés bis-aryles diiodés. Une nouvelle méthode de synthèse, catalysée par le palladium, de moyens et grand cycles

²¹⁵ (a) Wolfe, J. P.; Wagaw, S.; Marcoux, J. F.; Buchwald, S. F. *Acc. Chem. Res.* **1998**, *31*, 805. (b) Yang, B. H.; Buchwald, S. L. *J. Organomet. Chem.* **1999**, *576*, 125.

²¹⁶ (a) Hartwig, J. F. *Angew. Chem., Int. Ed.* **1998**, *37*, 2046. (b) Hartwig, J. F. Dans *Modern Amination Methods*; Ricci, A., Ed.; Wiley-VCH: Weinheim, 2000; Chapitre 7.

²¹⁷ (a) Prim, D.; Campagne, J. M.; Joseph, D.; Andrioletti, B. *Tetrahedron* **2002**, *58*, 2041. (b) Littke, A. F.; Fu, G. C. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2002**, *41*, 4176. (c) Belfield, A. J.; Brown, G. R.; Foubister, A. J. *Tetrahedron* **1999**, *55*, 11399.

²¹⁸ (a) Wolfe, J. P.; Rennels, R. A.; Buchwald, S. L. *Tetrahedron* **1996**, *52*, 7525. (b) Wagaw, S.; Rennels, R. A.; Buchwald, S. L. *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, *119*, 8451. (c) Yang, B. H.; Buchwald, S. L. *Org. Lett.* **1999**, *1*, 35. (d) Abouabdellah, A.; Dodd, R. H. *Tetrahedron Lett.* **1998**, *39*, 2119. (e) Qadir, M.; Priestley, R. E.; Rising, T. W. D. F.; Gelbrich, T.; Coles, S. J.; Hursthouse, M. B.; Sheldrake, P. W.; Whittall, N.; Hii, K. K. *Tetrahedron Lett.* **2003**, *44*, 3675. (f) Evindar, G.; Batey, R. A. *Org. Lett.* **2003**, *5*, 133. (g) Margolis, B. J.; Swidorski, J. J.; Rogers, B. N. *J. Org. Chem.* **2003**, *68*, 644. (h) Nozaki, K.; Takahashi, K.; Nakano, K.; Hiyama, T.; Tang, H.-Z.; Fujiki, M.; Yamaguchi, S.; Tamao, K. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2003**, *42*, 2051. (i) Brain, C. T.; Steer, J. T. *J. Org. Chem.* **2003**, *68*, 6814. (j) Tietze, M.; Iglesias, A.; Merisor, E.; Conrad, J.; Klaiber, I.; Beifuss, U. *Org. Lett.* **2005**, *7*, 1549.

²¹⁹ (a) Zhu, J. *Synlett* **1997**, 133. (b) Carbonnelle, A. C.; Zhu, J. *Org. Lett.* **2000**, *2*, 3477. (c) Zhao, G.; Sun, X.; Bienaymé, H.; Zhu, J. *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, *123*, 6700. (d) Janvier, P.; Bois-Choussy, M.; Bienaymé, H.; Zhu, J. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2003**, *42*, 811.

fusionnés dihydroazaphénanthrènes et 1,4-benzodiazépin-2,5-diones hautement fonctionnalisées, a ainsi été développée.^{220,221} Cette réaction procède selon un nouveau processus domino de *N*-arylation intramoléculaire, activation de liaison C-H²²² et formation de liaison C_{aryl}-C_{aryl} (Schéma 147).

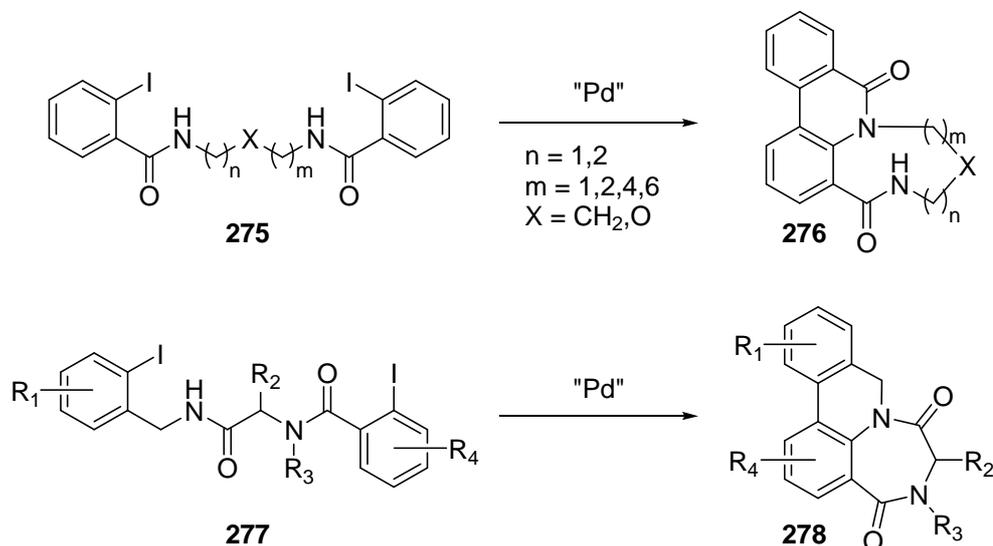


Schéma 147. Cyclisation de bis-aryles diiodés par séquence *N*-arylation activation C-H intramoléculaire.

En général, la synthèse de cycles à sept chaînons par *N*-arylation intramoléculaire utilise des systèmes catalytiques avec une source de palladium, une base et des ligands sur mesure. L'efficacité de cette réaction domino est donc très intrigante, car contrairement aux résultats connus dans la littérature, elle s'avère très peu dépendante du type de ligand utilisé. En effet, cette cyclisation tandem se déroule aussi en l'absence de ligands avec l'acétate de palladium (Schéma 148).

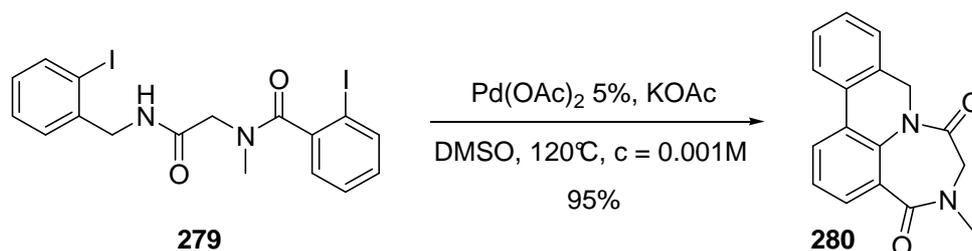


Schéma 148. Cyclisation de 279 par catalyse au palladium en l'absence de ligands.

²²⁰ Thèse de doctorat de Guylaine Cuny, 2004, Université Paris XI d'Orsay, France.

²²¹ (a) Cuny, G.; Bois-Choussy, M.; Zhu, J. *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 14475. (b) Cuny, G.; Bois-Choussy, M.; Zhu, J. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2003**, *42*, 4774.

²²² Pour des revues sur l'activation de liaisons C-H, voir : (a) Shilov, A. E.; Shul'pin, G. B. *Chem. Rev.* **1997**, *97*, 2879. (b) Dyker, G. *Angew. Chem., Int. Ed.* **1999**, *38*, 1698. (c) Jia, C.; Kitamura, T.; Fujiwara, Y. *Acc. Chem. Res.* **2001**, *34*, 633. (d) Ritleng, V.; Sirlin, C.; Pfeffer, M. *Chem. Rev.* **2002**, *102*, 1731. (e) Kakiuchi, F.; Murai, S. *Acc. Chem. Res.* **2002**, *35*, 826. (f) Catellani, M. *Synlett* **2003**, 298.

Il a donc été suggéré qu'une chélation du métal avec la chaîne amide permettait une préorganisation conformationnelle de **279**. Une expérience de contrôle a permis d'isoler l'adduit **281** bis- σ -arylpalladium stable, qui doit jouer un rôle important dans la réaction (Schéma 149).

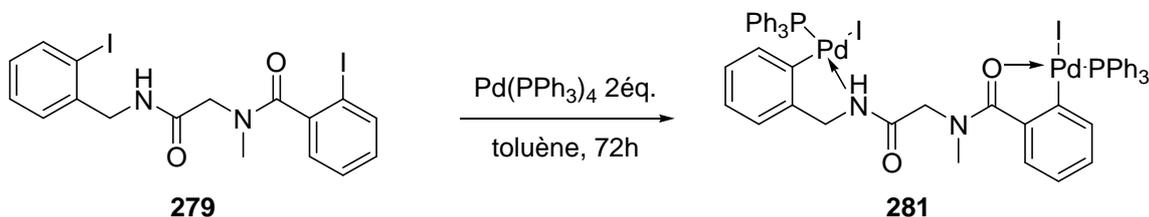


Schéma 149. Synthèse et isolation du complexe bis- σ -arylpalladium **281**.

De nouveaux résultats nous ont poussés à continuer l'étude de cette réaction domino. Le complexe bis- σ -arylpalladium **281** a pu être cristallisé, et un cliché de diffraction par rayons X a permis d'en comprendre la structure. Le composé **281** cristallise à partir d'un mélange de solvants acétone/pentane, selon une maille contenant quatre molécules, sous trois conformations : A (présent deux fois dans la maille), B1 et B2. Ces conformères diffèrent par la position spatiale des groupes phényles des ligands triphénylphosphines (A et B2) ou par la conformation de la chaîne amide (B1 et B2) (Figures 27 et 28).

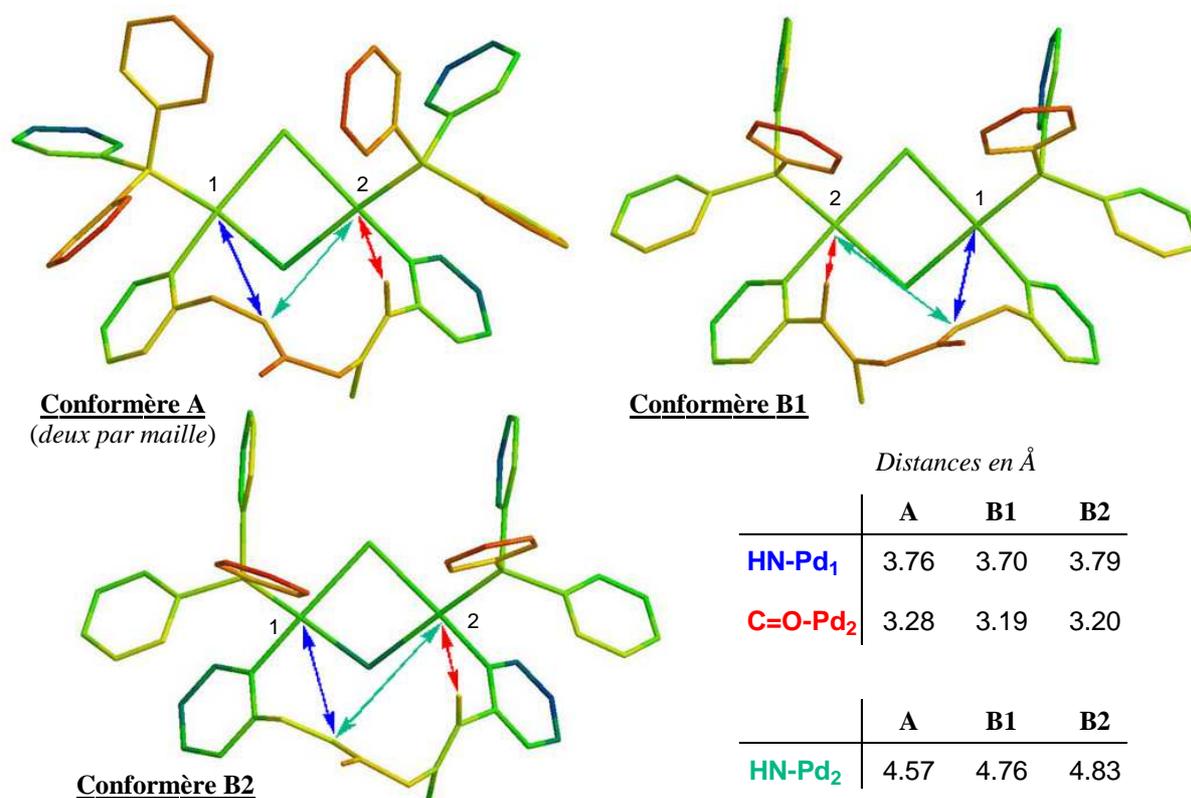
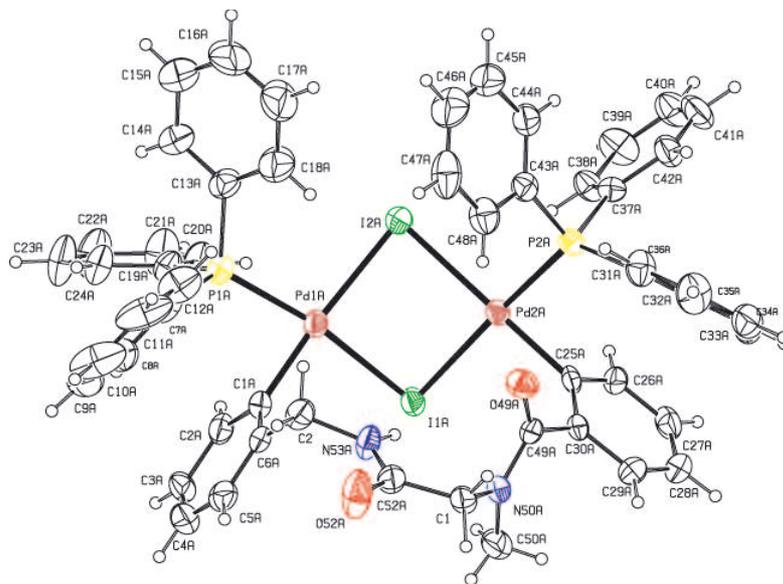
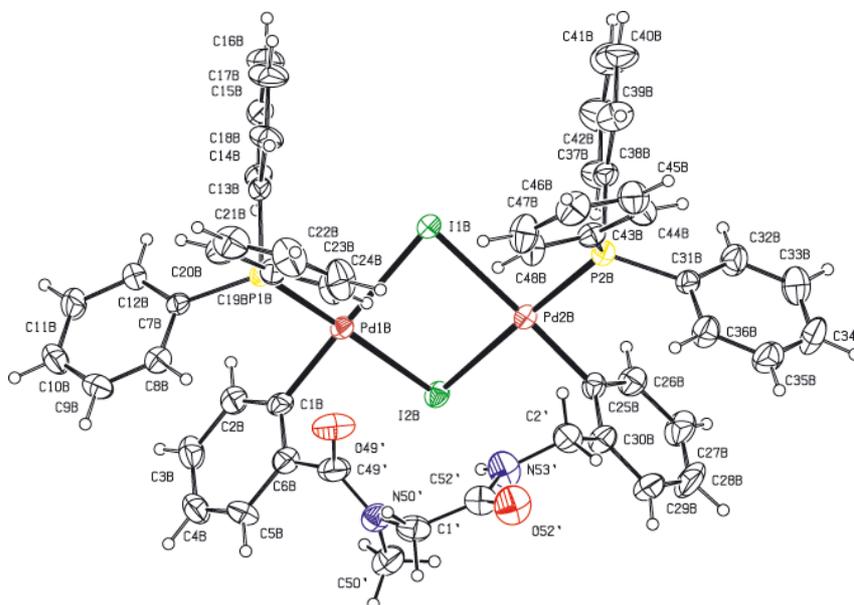


Figure 27. Conformations cristallines du bis- σ -arylpalladium **281**, et distances interatomiques.

Conformère A
(deux par maille)



Conformère B1



Conformère B2

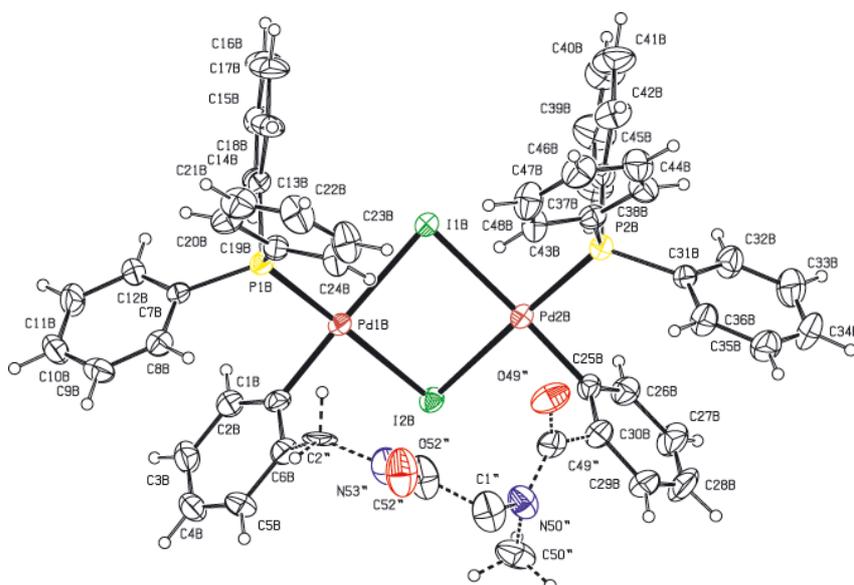


Figure 28. Structures cristallographiques de 281 par diffraction de rayons X.

Les distances interatomiques indiquées à la figure 27, suggèrent la chélation interne selon un palladacycle à cinq chaînons entre le carbonyle de l'amide tertiaire MeN-C=O-Pd₂ (d ~ 3.25Å). Cependant, bien que la coordination entre un atome d'azote et de palladium soit bien connue,^{223,224} la distance N-Pd₁ d'environ 3.75Å observée ici rend très délicate une conclusion sur une éventuelle coordination ou non O=C-N-Pd₁ selon un cycle à cinq chaînons.²²⁵ Plusieurs paramètres sont à prendre en compte, comme la rigidité de la structure cyclique, qui peut permettre à des interactions orbitales de faible énergie de s'établir, mais qui peut aussi imposer de manière stérique la conformation de la chaîne peptidique.

Par ailleurs, la proximité de l'atome d'azote de l'amide secondaire et de l'atome de palladium Pd₂ en position 7, notamment pour le conformère A, peuvent expliquer l'efficacité de la réaction de *N*-arylation. En effet, le passage de la conformation B2 à A, par une légère torsion de la chaîne amide et un réarrangement des triphénylphosphines, éloigne le carbonyle chélaté au palladium (3.20 à 3.28Å) mais permet le rapprochement de l'azote subissant la *N*-arylation (4.83 à 4.57Å).

Le rôle de l'intermédiaire palladié **281** dans le cycle catalytique menant au tétracycle **280** a été prouvé par une expérience de contrôle. Le simple chauffage à 120°C d'une solution de l'azapalladacycle **281** dans le DMSO en présence de KOAc déclenche le processus domino, et le produit **280** est isolé avec 60% de rendement (Schéma 150).

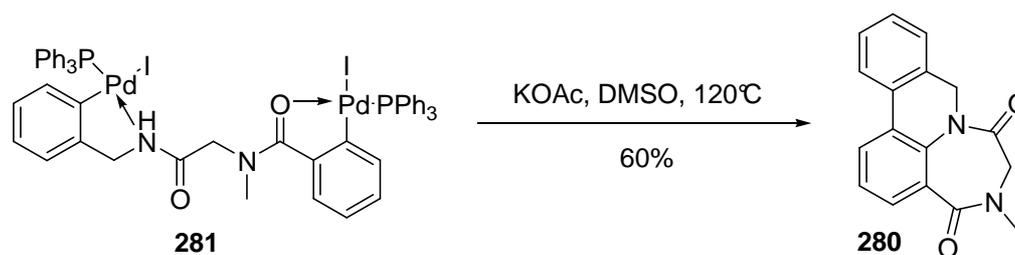


Schéma 150. Intervention de l'azapalladacycle **281** dans le cycle catalytique.

²²³ (a) Vicente, J.; Abad, J.-A.; Frankland, A. D.; Ramírez de Arellano, M. C. *Chem. Eur. J.* **1999**, *5*, 3066. (b) Ohff, M.; Ohff, A.; Milstein, D. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1999**, 357. (c) Gai, X.; Grigg, R.; Ramzan, M. I.; Sridharan, V.; Collard, S.; Muir, J. E. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **2000**, 2053. (d) Bedford, R. B.; Cazin, C. S. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **2001**, 1540. (e) Alonso, D. A.; Nájera, C.; Pacheco, M. C. *Org. Lett.* **2000**, *2*, 1823. (f) Viciu, M. S.; Kelly, R. A., III; Stevens, E. D.; Naud, F.; Studer, M.; Nolan, S. P. *Org. Lett.* **2003**, *5*, 1479. (g) Solé, D.; Vallverdú, L.; Solans, X.; Font-Bardiá, M.; Bonjoch, J. *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 1587.

²²⁴ Les palladacycles impliquant une fonction amide sont relativement peu communs, voir cependant: Oestreich, M.; Dennison, R. P.; Kodanko, J. J.; Overman, L. E. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2001**, *40*, 1439.

²²⁵ Les distances observées en général pour une coordination intramoléculaire N-Pd sont de l'ordre de 2.05-2.25Å. Cependant une distance de 3.42Å a déjà été rapportée: Camus, J.-M.; Roy Garcia, P.; Andrieu, J.; Richard, P.; Poli, R. *J. Organomet. Chem.* **2005**, *690*, 1659.

D'après ces nouveaux résultats, le cycle catalytique proposé a été révisé ainsi : après la double addition oxydante du palladium sur le bis-aryle diiodé **279**, probablement assistée par précoordination du Pd⁰ aux fonctions amides, l'espèce Pd^{II} résultante serait ainsi stabilisée sous forme d'azapalladacycle à cinq chaînons **282**. Elle correspondrait alors au composé **281** isolé dans le cas de ligands triphénylphosphines (Schéma 151).

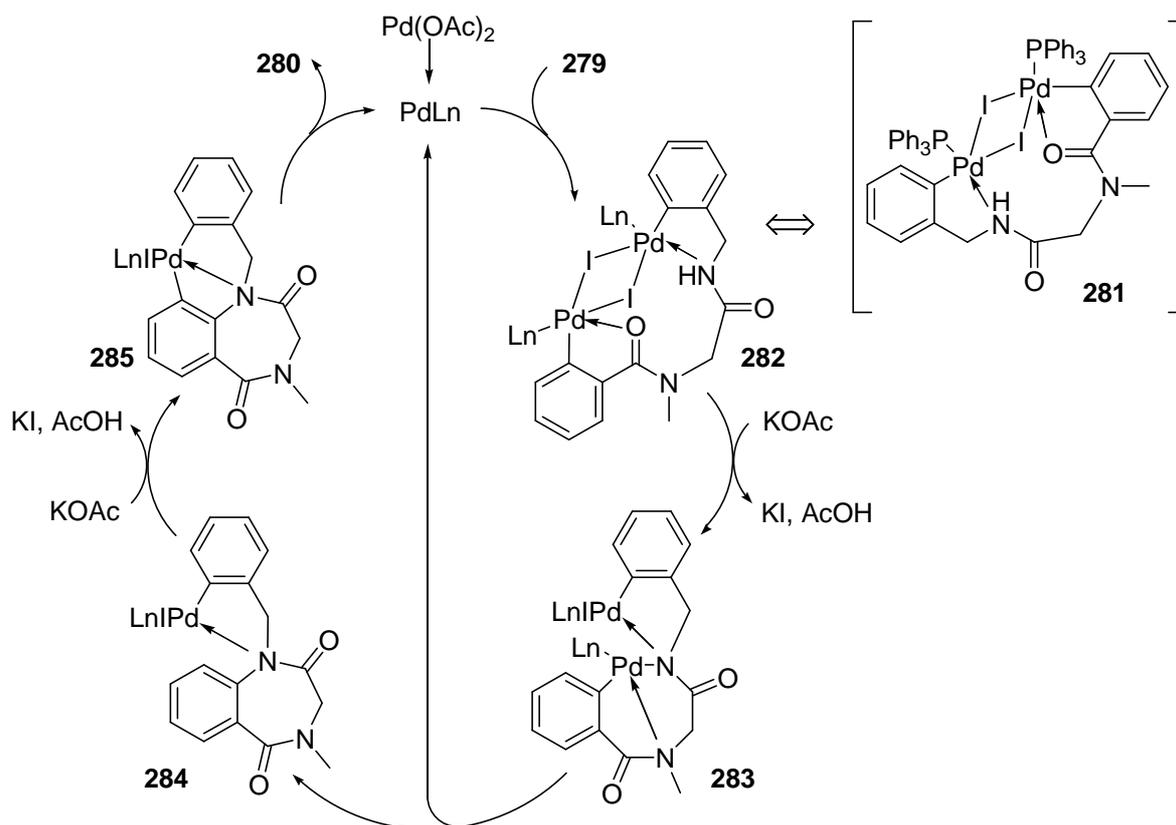


Schéma 151. Cycle catalytique de la réaction tandem *N*-arylation activation C-H.

La chélation interne de l'amide tertiaire au palladium devrait favoriser entropiquement la formation du complexe arylpalladium-amide **283** selon un cycle à cinq chaînons, au lieu de huit chaînons sans chélation. Une élimination réductrice de **283** fournirait l'intermédiaire **284**, avec la formation concurrente de la liaison C_{sp2}-N. **284** serait alors correctement fonctionnalisé pour l'activation de la liaison C-H subséquente. Bien qu'une addition oxydante du Pd^{II} dans la liaison aryle C-H pour donner un hydridopalladacycle (Pd^{IV}) soit possible, il semble probable que le mécanisme de la réaction procède plutôt par substitution aromatique suivie d'une élimination de HI pour donner le palladacycle à sept chaînons **285**.^{226,227} Une fois

²²⁶ (a) Martín-Mature, B.; Mateo, C.; Cárdenas, D. J.; Echavarren, A. M. *Chem. Eur. J.* **2001**, *7*, 2341. (b) Cámpora, J.; López, J. A.; Palma, P.; Valerga, P.; Spillner, E.; Carmona, E. *Angew. Chem., Int. Ed.* **1999**, *38*, 147. (c) Catellani, M.; Chiusoli, G. P. *J. Organomet. Chem.* **1992**, *425*, 151.

encore cette étape pourrait être accélérée entropiquement par la précoordination de l'atome d'azote sur l'espèce Pd^{II}. Une seconde élimination réductrice de **285** donnerait alors le produit **280** observé, avec régénération de l'espèce catalytique Pd⁰.²²⁸

Peu de macropalladacycles stables ont été rapportés dans la littérature (Schéma 152).²²⁹

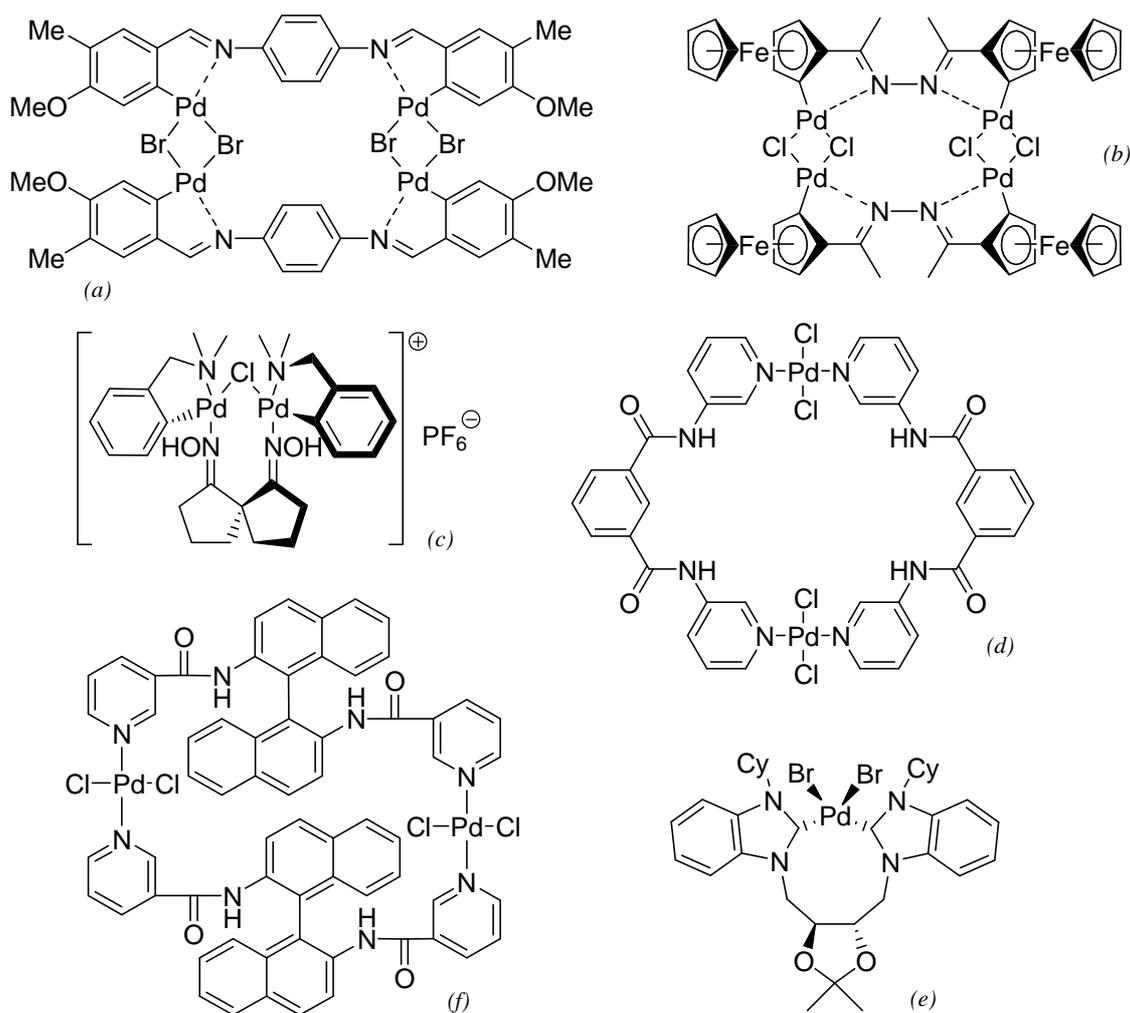


Schéma 152. Exemples de macropalladacycles rapportés dans la littérature.

²²⁷ Pour d'autres propositions de mécanismes, voir : (a) Pfeffer, M.; Sutter, J.-P.; Rotteveel, M. A.; De Cian, A.; Fischer, J. *Tetrahedron* **1992**, *48*, 2427. Pour une revue, voir: (b) Dyker, G. *Chem. Ber./Recueil* **1997**, *130*, 1567.

²²⁸ Pour des exemples récents d'activation de liaisons C-H, voir : (a) DeBoef, B.; Pastine, S. J.; Sames, D. *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 6556. (b) Huang, Q.; Fazio, A.; Dai, G.; Campo, M. A.; Larock, R. C. *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 7460 et références citées. Pour des revues récentes, voir : (c) Ritleng, V.; Sirlin, C.; Pfeffer, M. *Chem. Rev.* **2002**, *102*, 1731. (d) Catellani, M. *Synlett* **2003**, 298.

²²⁹ Pour quelques exemples de macropalladacycles isolés, voir : (a) Vila, J. M.; Gayoso, M.; Lopez, T. M.; Fernandez, J. J.; Fernandez, A.; Ortigueira, J. M.; Bailey, N. A.; Adams, H. *J. Organomet. Chem.* **1996**, *511*, 129. (b) Bosque, R.; Lopez, C.; Sales, J.; Solans, X.; Silver, J. *J. Chem. Soc., Dalton Trans.: Inorg. Chem.* **1996**, *15*, 3195. (c) Eberling, G.; Gruber, A. S.; Burrow, R. A.; Dupont, J.; Lough, A. J.; Farrar, D. H. *Inorg. Chem. Commun.* **2002**, *5*, 552. (d) Yue, N. L. S.; Eisler, D. J.; Jennings, M. C.; Puddephatt, R. *J. Inorg. Chem.* **2004**, *43*, 7671. (e) Marshall, C.; Ward, M. F.; Harrison, W. T. A. *Tetrahedron Lett.* **2004**, *45*, 5703. (f) Burchell, T. J.; Eisler, D. J.; Puddephatt, R. *J. Dalton Trans.* **2005**, *2*, 268.

Ces macropalladacycles (ici de 8, 9, 22, 28 et 30 chaînons) sont souvent bi- ou tétranucléaires. Ils peuvent être stabilisés par coordination du palladium avec des atomes d'azotes, notamment de manière intramoléculaire en position 5. Des pont halogénés participent aussi souvent à la stabilisation de la structure.

À notre connaissance, aucun macropalladacycle peptidique du type de notre composé **281** n'est répertorié dans la littérature, ce qui en fait un précédent remarquable.

Les tentatives pour isoler un autre intermédiaire palladacycle **287** à partir du dérivé amide **286** n'ont pas aboutit (Schéma 153).

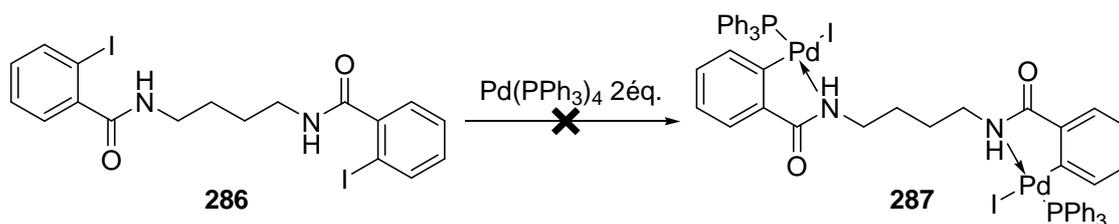


Schéma 153. Tentative de synthèse d'un autre intermédiaire bis-palladium-aryle .

IV-A.2. Stratégie d'interruption de la séquence *N*-arylation activation-CH intramoléculaire par une réaction pallado-catalysée

Deux liaisons chimiques sont créées durant le processus présenté, par une amidation de type Buchwald-Hartwig, et une séquence C-H activation / formation de liaisons C_{aryl}-C_{aryl}. Il est raisonnable de penser que les deux liaisons sont formées de manière séquentielle, la *N*-arylation précédant la création de liaison C-C.

Alors qu'il est impossible de stopper la réaction après l'étape de *N*-arylation intramoléculaire lorsque le palladium est utilisé comme catalyseur, le laboratoire a montré que l'iodure de cuivre peut interrompre le processus domino, en fournissant la benzodiazépinone **288** issue uniquement de la *N*-arylation sans activation de liaison C-H (Schéma 154).^{220,221}

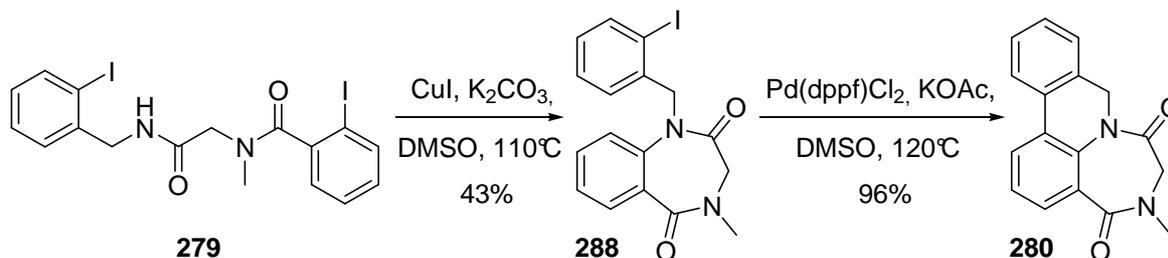


Schéma 154. Interruption de la séquence domino par catalyse au cuivre.

Si notre hypothèse est exacte, la cyclisation en second lieu de l'intermédiaire **284** par activation de la liaison C-H par le palladium doit donc être un processus très facile.

Nous avons donc souhaité examiner une nouvelle stratégie pour interrompre le processus domino en conservant la catalyse par le palladium, ce qui permettrait d'établir une méthodologie divergente aboutissant à des structures benzodiazépinones différentes selon les conditions opératoires.

En se basant sur l'existence de l'iodure **288** isolé, qui réagit dans le cycle catalytique après addition oxydante en **284**, il nous a paru intéressant d'essayer de piéger cet intermédiaire par une réaction palladocatalysée intermoléculaire compétitive de type Heck ou bien Suzuki (Schéma 155). Ce procédé mènerait ainsi à des nouveaux dérivés 1,4-benzodiazépin-2,5-ones *N*-fonctionnalisés du type **289**, ayant potentiellement une activité biologique.²³⁰

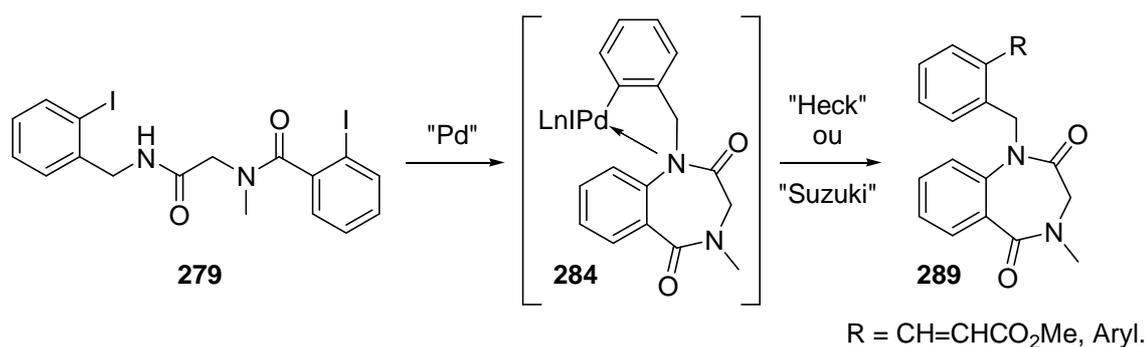


Schéma 155. Stratégies de divergence de la réaction domino par une réaction palladocatalysée.

Les 1,4-benzodiazépin-2,5-ones sont en effet connues pour leur importance en chimie thérapeutique, notamment en tant que ligands des récepteurs de benzodiazépines (BzR) situés sur les canaux ioniques du système nerveux central et des tissus périphériques. Elles ont ainsi des propriétés anticonvulsantes,²³¹ analgésiques,²³² anxiolytiques,²³³ antithrombotiques,²³⁴ ou

²³⁰ Evans, B. E.; Rittle, K. E.; Bock, M. G.; DiPardo, R. M.; Freidinger, R. M.; Whitter, W. L.; Lundell, G. F.; Veber, D. F.; Anderson, P. S.; Chang, R. S.; Lotti, V. J.; Cerino, D. J.; Chen, T. B.; Kling, P. J.; Kunkel, K. A.; Springer, J. P.; Hirshfield, J. *J. Med. Chem.* **1988**, *31*, 2235.

²³¹ (a) Martino, G. D.; Massa, S.; Corelli, F.; Pantaleoni, G.; Fanini, D.; Palumbo, G. *Eur. J. Med. Chem.-Chim. Ther.* **1983**, *18*, 347. (b) Cho, N.; Song, K. Y.; Parkanyi, C. *Heterocyclic Chem.* **1989**, *26*, 1807.

²³² Carabateas, P. M.; Harris, L. S. *J. Med. Chem.* **1966**, *9*, 6.

²³³ Wright, W. B.; Brabander, H. J.; Greenblatt, E. N.; Day, I. P.; Hardy Jr, R. A. *J. Med. Chem.* **1978**, *21*, 1087.

²³⁴ (a) McDowell, R. S.; Blackburn, B. K.; Gadek, T. R.; McGee, L. R.; Rawson, T.; Reynolds, M. E.; Robarge, K. D.; Somers, T. C.; Thorsett, E. D.; Tischler, M.; Webb, R. R.; Venuti, M. C. *J. Am. Chem. Soc.* **1994**, *116*, 5077. (b) McDowell, R. S.; Gadek, T. R.; Barker, P. L.; Burdick, D. J.; Chan, K. S.; Quan, C. L.; Skelton, N.; Struble, M.; Thorsett, E. D.; Tischler, M.; Tom, J. Y. K.; Webb, R. R.; Burnier, J. P. *J. Am. Chem. Soc.* **1994**,

encore herbicide,²³⁵ Et sont aussi des précurseurs synthétiques de nombreuses molécules antitumorales,²³⁶ et de médicaments comme le somnifère flurazépam (Dalmane®) et les tranquillisants diazépam (Valium®) et chlordiazépoxide (Librium®) (Figure 29).^{231b}

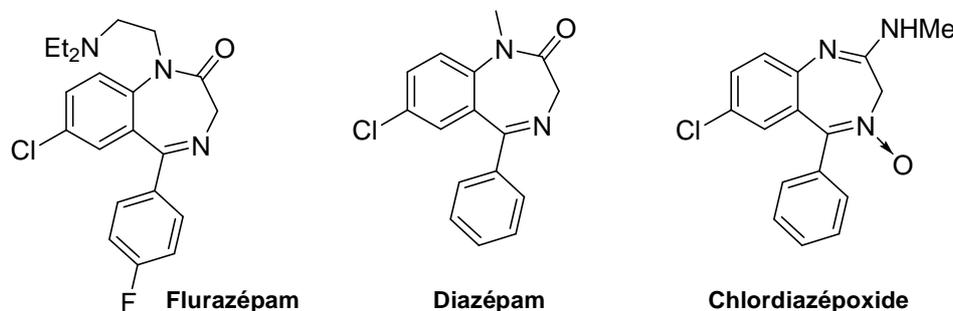


Figure 29. Principes actifs de structure 1,4-benzodiazépino de quelques médicaments.

On retrouve encore la structure 1,4-benzodiazépino-2,5-one dans quelques molécules naturelles, comme l'antramycine ayant des propriétés antitumorales,^{236f,h} ou l'antibiotique cyclopénine (Figure 30).²³⁷

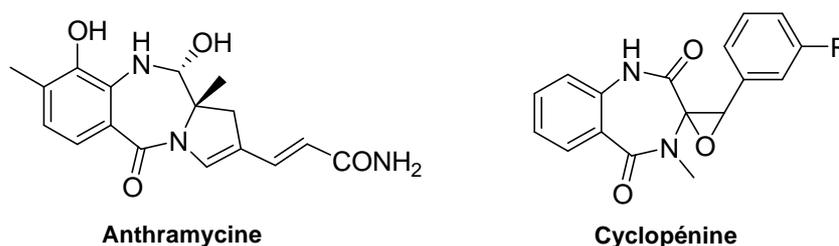


Figure 30. Molécules naturelles ayant un motif 1,4-benzodiazépino.

116, 5069. (c) Webb, R. R.; Barker, P. L.; Baier, M.; Reynolds, M. E.; Robarge, K. D.; Blackburn, B. K.; Tischler, M.; Weese, K. J. *Tetrahedron Lett.* **1994**, 35, 2113.

²³⁵ Karp, G. M. *J. Org. Chem.* **1995**, 60, 5814.

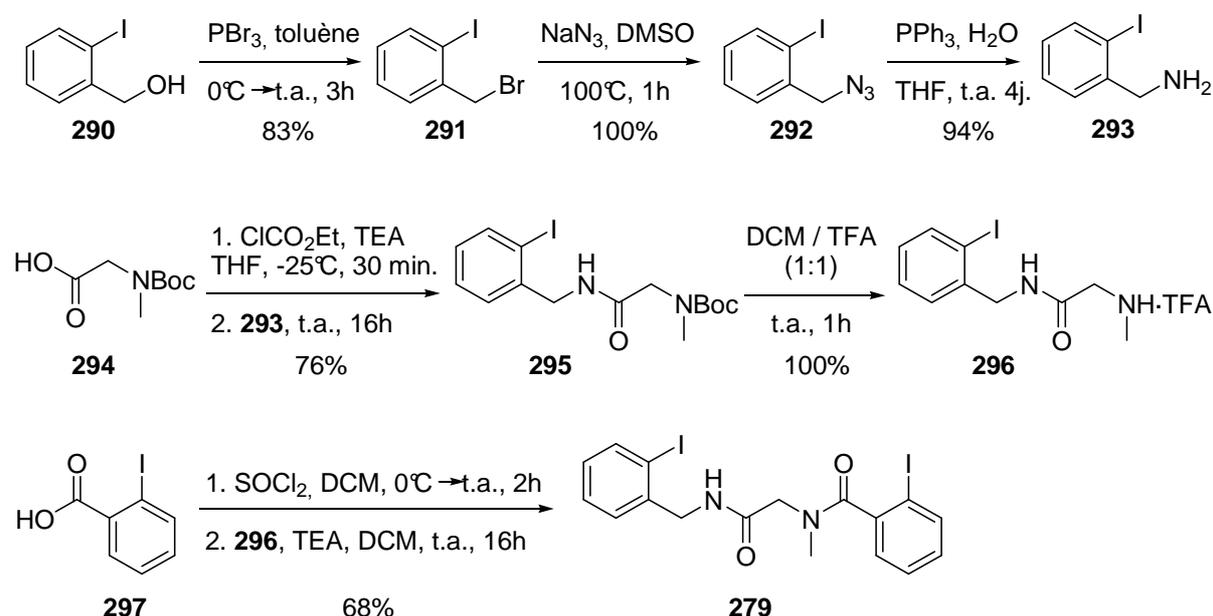
²³⁶ (a) Jones, G. B.; Davey, C. L.; Jenkins, T. C.; Kamal, A.; Kneale, G. G.; Neidle, S.; Webster, G. D.; Thurston, D. E. *Anti-Cancer Drug Des.* **1990**, 5, 249. (b) Ishikura, M.; Mori, M.; Terashima, M.; Ban, Y. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1982**, 741. (c) Mori, M.; Uozumi, Y.; Kimura, M.; Ban, Y. *Tetrahedron* **1986**, 42, 3793. (d) Kaneko, T.; Wong, H.; Doyle, T. W. *Tetrahedron Lett.* **1983**, 24, 5165. (e) Stevens, R. V.; Cory, R. M.; Rossen, S. J. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1975**, 742. (f) Confalone, P. N.; Huie, E. M.; Ko, S. S.; Cole, G. M. *J. Org. Chem.* **1988**, 53, 482. (g) Pena, M. R.; Stille, J. K. *Tetrahedron Lett.* **1987**, 28, 6573. (h) Pena, M. R.; Stille, J. K. *J. Am. Chem. Soc.* **1989**, 111, 5417.

²³⁷ Martin, P. K.; Rapoport, H.; Smith, H. W.; Wong, J. L. *J. Org. Chem.* **1969**, 34, 1359.

IV-B. Réaction compétitive de Heck sur l'activation de liaison C-H

IV-B.1. Synthèse de précurseurs *N*-((2-iodobenzylcarbamoyl)méthyl)-2-iodobenzamides

Le précurseur linéaire de cyclisation **279** est synthétisé en 6 étapes à partir de l'alcool 2-iodobenzyle **290** (schéma 156). La fonction hydroxyle est substituée par un brome avec 83 % de rendement, en utilisant PBr_3 dans le toluène. Puis le bromure benzylique **291** est transformé quantitativement en azoture correspondant **292** en présence de NaN_3 . Ce produit est alors réduit en amine benzylique **293** selon les conditions de Staudinger,²³⁸ avec 94% de rendement.

Schéma 156. Synthèse du précurseur bis-aryle diiodé linéaire **279**.

L'amine benzylique **293** est alors couplée avec la *N*-Boc sarcosine **294** par l'intermédiaire d'un anhydride carboxylique, puis le groupement *N*-Boc du composé **295** obtenu est déprotégé quantitativement en présence de TFA pour fournir le sel **296**. Après un couplage avec le chlorure d'acide 2-iodobenzoylique, le produit bis-aryle diiodé **279** est isolé avec 68% de rendement.

Il est à noter la possibilité très intéressante de synthétiser aussi les précurseurs bis-aryle diiodés par la réaction de Ugi à quatre composants,²³⁹ à partir d'un isonitrile, d'un aldéhyde, d'une amine et d'un acide carboxylique (Schéma 157).^{220,221}

²³⁸ Cossy, J.; Tresnard, L.; Gomez Pardo, D. *Eur. J. Org. Chem.* **1999**, 1925.

²³⁹ Dömling, A.; Ugi, I. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2000**, 39, 3168.

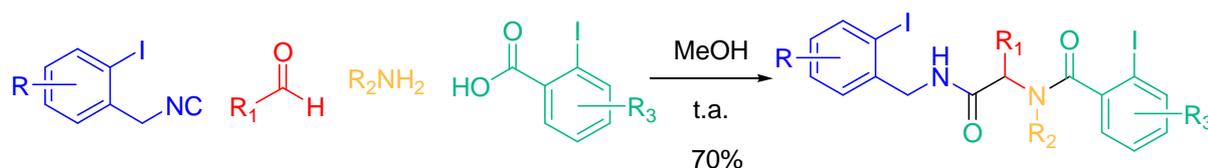


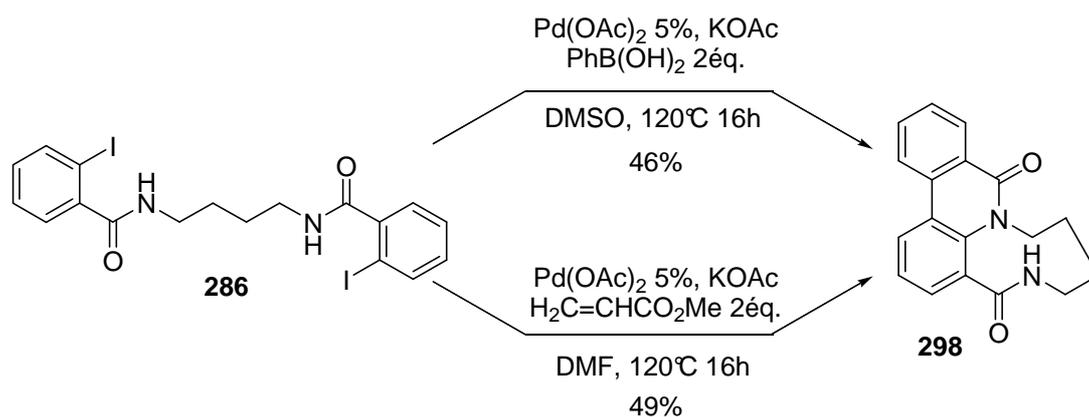
Schéma 157. Synthèse de précurseurs bis-aryle diiodé linéaire par réaction de Ugi-4CR.

IV-B.2. Réaction compétitive de Heck : synthèse de 3-(*N*-méthylphényl)acrylate benzodiazépines et d'isoindolines

Les essais préliminaires d'interruption de la séquence *N*-arylation / activation C-H ont été menés par compétition avec les réactions de Suzuki²⁴⁰ et de Heck.,^{241,242} sur les dérivés **279** et **286**. Ces deux réactions présentent l'avantage d'être compatibles avec nos conditions de cyclisation, en présence de Pd(OAc)₂ catalytique²⁴³ et de KOAc comme base.

Le bis-aryle diiodé **286** placé en présence de Pd(OAc)₂ catalytique, de KOAc et de deux équivalents d'acide phénylborique dans le DMSO à 120°C, n'a fourni que le composé diazaphénanthrène **298**, avec un rendement de 46% légèrement inférieur aux conditions sans PhB(OH)₂ (65%).

Dans les conditions de Heck en présence de deux équivalents d'acrylate de méthyle, de Pd(OAc)₂ catalytique, de KOAc dans la DMF à 120°C, le composé **298** a aussi été uniquement récupéré, avec 49% de rendement au lieu de 32% sans acrylate (Schéma 158).

Schéma 158. Réactions compétitives sur le bis-aryle diiodé **286**.

²⁴⁰ Suzuki, A.; Miyaura, N. *Chem. Rev.* **1995**, 95, 2457.

²⁴¹ Heck, R. F. Dans *Comprehensive Organic Synthesis*; Trost, B. M., Fleming, I., Eds; Pergamon Press: Oxford, 1991; Vol. 4.

²⁴² (a) Heck, R. F. *J. Am. Chem. Soc.* **1969**, 91, 6707. (b) Beletskaya, I. P.; Cheprakov, A. V. *Chem. Rev.* **2000**, 100, 3009. (c) Shibasaki, M.; Vogl, E. M. *J. Organomet. Chem.* **1999**, 576, 1.

²⁴³ (a) Amatore, C.; Jutand, A. *Acc. Chem. Res.* **2000**, 33, 314 et références citées. (b) Amatore, C.; Jutand, A.; Thuilliez, A. *Organometallics* **2001**, 20, 3241.

Le dérivé linéaire **279**, placé dans les mêmes conditions compétitives de Suzuki, fournit la benzodiazépinone **280** avec 89% de rendement. Cependant, dans les conditions compétitives de Heck, deux nouveaux produits sont observés en RMN ^1H , en plus de 17% de benzodiazépinone **280** (Schéma 159). Ces produits se sont avérés très difficiles à séparer, et nécessitent de réaliser deux chromatographies sur silice. Un système d'éluants toluène / méthanol 5:1 permet de séparer **280**. Les deux autres produits sont alors séparés en utilisant un système d'éluants heptane / acétate d'éthyle 1:3.

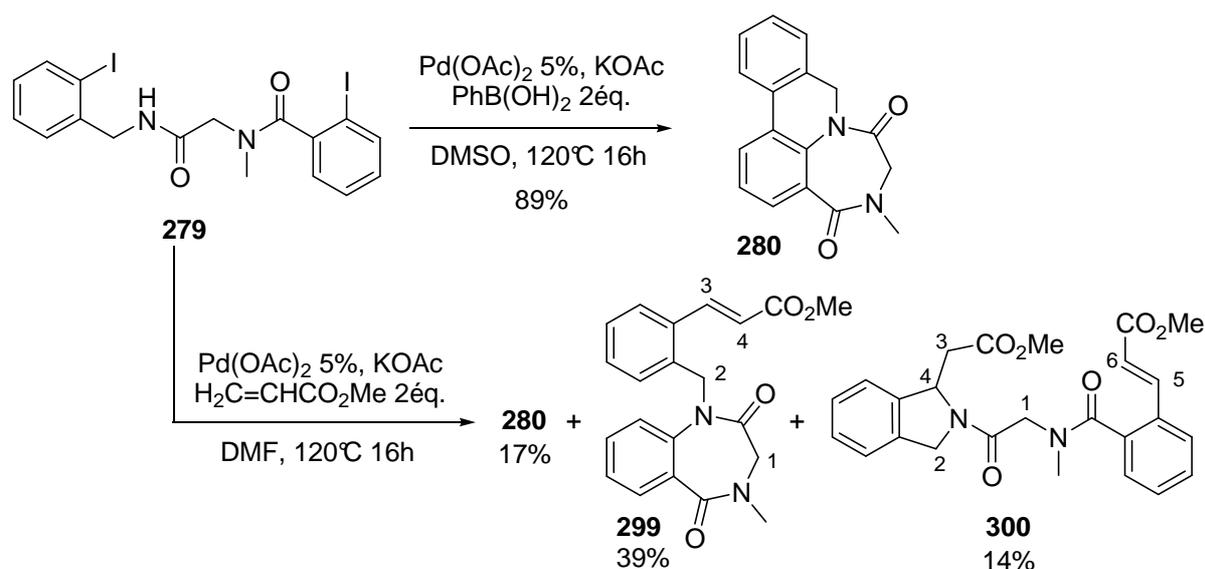


Schéma 159. Réactions compétitives sur le bis-aryle diiodé **279**.

Le produit majoritaire possède une masse équivalente à la création d'une insaturation et à une réaction de Heck sur **279**. En RMN ^1H , les signaux du système vinylique H3-H4 de configuration *E* ($J_{\text{H3-H4}} = 15.7\text{Hz}$) et d'un groupe ester méthylique sont visibles, ainsi qu'un système AB très éclaté caractéristique du cycle benzodiazépinone, correspondant aux protons du groupe méthylène H1.

Ces analyses nous ont permis d'identifier sans ambiguïté ce produit comme étant la 3-(*N*-méthylphényl)acrylate benzodiazépinone **299** désirée, et obtenue avec 39% de rendement. Ce produit serait alors issu de la séquence que nous souhaitons observer, à savoir une *N*-arylation suivie d'une réaction de Heck sur l'intermédiaire palladié **284** (Schéma 160).

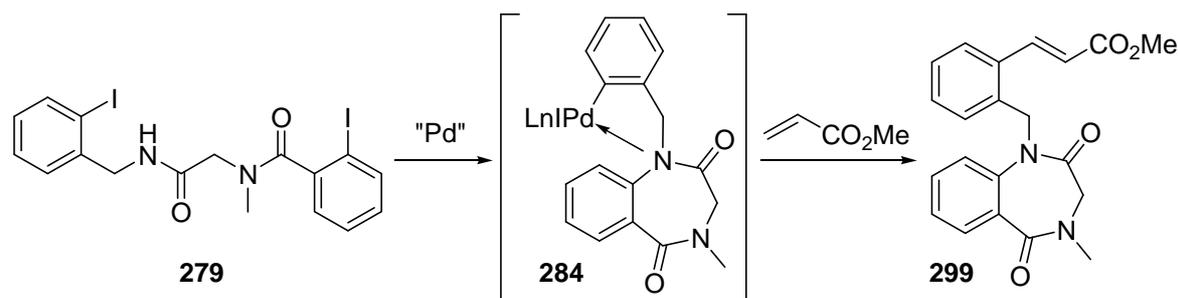


Schéma 160. Synthèse de 3-(*N*-méthylphényl)acrylate benzodiazépinone par séquence *N*-arylation / Heck.

L'identification du second produit minoritaire a posé plus de problèmes. Celui-ci possède une masse équivalente à deux additions de Heck, mais, alors que deux esters méthyliques sont observés en RMN ^1H , un seul système vinylique *E* est présent ($J_{\text{H}_5\text{-H}_6} = 15.9\text{Hz}$), et la structure cyclique des benzodiazépinones est absente. Néanmoins, les corrélations protons-carbones observées en RMN HMQC et HMBC ont permis d'identifier clairement ce composé comme étant l'isoindoline **300**, obtenue alors avec 14% de rendement.

Elle serait donc issue d'une séquence de deux réactions de Heck sur les deux aryles iodés, suivies d'une addition 1,4 de l'azote de l'amide secondaire sur l'acrylate en position 4 (Schéma 161). Aucune trace du produit **301** résultant simplement de la double réaction de Heck n'est observé.

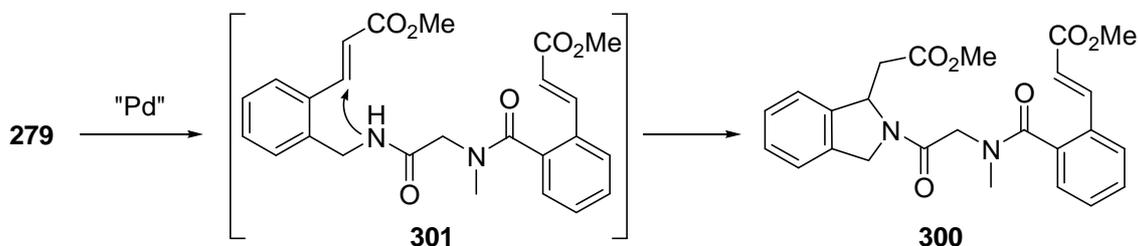
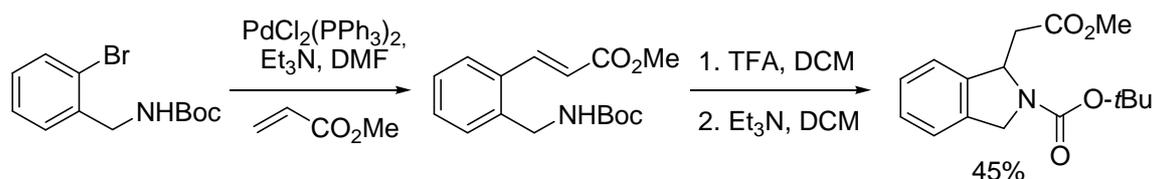


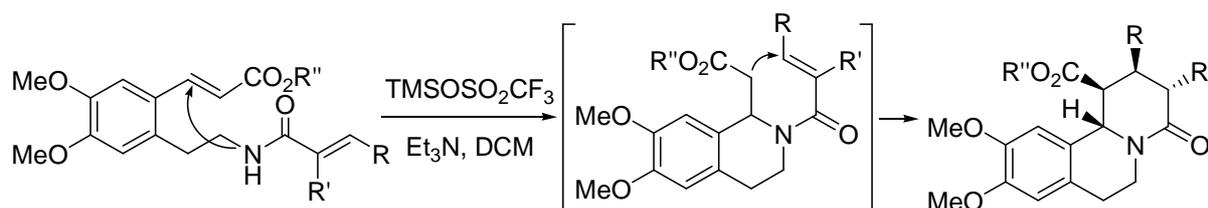
Schéma 161. Synthèse d'isoindolinones par séquence double Heck / addition 1,4 intramoléculaire.

À notre connaissance, la synthèse d'isoindolines par cette intéressante réaction n'est rapportée dans la littérature que dans deux brevets, concernant la synthèse de dérivés pipérazinyl- et pipéridinyl- aminoacides, agonistes des récepteurs de la mélanocortine.²⁴⁴ La réaction de Heck et l'addition 1,4 du *N*-acyle sont cependant effectuées en deux étapes distinctes, la dernière étant promue en milieu acide par le TFA (Schéma 162).

²⁴⁴ (a) Backer, R. T.; Collado Cano, I.; De Frutos-Garcia, O.; Doecke, C. W.; Fisher, M. J.; Kuklish, S. L.; Mancuso, V.; Martinelli, M. J.; Mullaney, J. T.; Ornstein, P. L.; Xie, C. Eli Lilly and Compagny, 2003; Brevet WO03061660, USA. (b) Backer, R. T.; Briner, K.; Doecke, C. W.; Fisher, M. J.; Kuklish, S. L.; Mancuso, V.; Martinelli, M. J.; Mullaney, J. T.; Xie, C. Eli Lilly and Compagny, 2002; Brevet WO02059107, USA.

Schéma 162. Synthèse d'isoindolines par réaction de Heck puis addition 1,4 de *N*-acyle.

Néanmoins une réaction similaire, comportant cependant une double addition de Michaël, a été rapportée pour la création de cycles azotés à six chaînons tétrahydropyrido[*a*]-isoquinolinones (Schéma 163).²⁴⁵

Schéma 163. Synthèse de tétrahydropyrido[2,1-*a*]isoquinolinones par double addition 1,4.

Le composé benzodiazépinone **299** ayant été obtenu accompagné de produit de départ et de l'isoindoline **300** en quantités non négligeables, nous avons cherché à mettre au point les conditions réactionnelles, pour faciliter notamment la compétition de la réaction de Heck sur l'activation de la liaison C-H, et éviter la double réaction de Heck avant l'étape de *N*-arylation.

Nous avons pour cela fait varier les paramètres de solvant, d'additifs, de température et de concentration. Les résultats des expériences menées avec un équivalent d'acrylate de méthyle et 5% de Pd(OAc)₂ pendant 16 heures sont présentés au tableau 12.

Les solvants aprotiques polaires comme le THF, l'acétonitrile, la DMF sont classiquement utilisés, bien que dans certains cas le toluène ou le dichloroéthane soient préférés.²⁴⁶ La réaction de *N*-arylation ne s'effectue qu'à haute température, et de manière plus efficace dans le DMSO. Le produit de départ n'évoluant presque pas à 80°C (entrées 4 vs 3, et 7 vs 8), une température d'au moins 90°C est nécessaire. Nous avons donc limité les solvants utilisés à la DMF et au DMSO, sur une plage de température de 90°C à 120°C.

²⁴⁵ (a) Ihara, M.; Yamada, M.; Ishida, Y.; Tokunaga, Y.; Fukumoto K. *Heterocycles* **1997**, *44*, 531. (b) Ihara, M.; Kirihara, T.; Kawaguchi, A.; Tsuruta, M.; Fukumoto K.; Kametani, T. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **1987**, 1719. (c) Ihara, M.; Tsuruta, M.; Fukumoto, K.; Kametani, T. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1985**, 1159.

²⁴⁶ Dounay, A. B.; Overman, L. E. *Chem. Rev.* **2003**, *103*, 2945.

Entrée	Solvant	Conc.	Base	Sels	Additif	T(°C)				
							279	280	299	300
1 ^a	DMF	0.02M	KOAc	-	-	120°C	0	17%	39%	14%
2	DMF	0.02M	KOAc	-	-	120°C	0	33%	31%	4%
3	DMSO	0.02M	KOAc	-	-	120°C	0	21%	32%	traces
4	DMSO	0.02M	KOAc	-	-	80°C	majo	0	0	0
5	DMF	0.02M	KOAc	Bu ₄ NHSO ₄	MS 3Å	120°C	0	31%	39%	traces
6 ^b	DMF	0.02M	KOAc	Bu ₄ NHSO ₄	MS 3Å	120°C	mino ^c	0	traces	traces
7	DMF	0.02M	KOAc	Bu ₄ NHSO ₄	MS 3Å	80°C	majo	0	traces	0
8	DMF	0.02M	KOAc	Bu ₄ NHSO ₄	MS 3Å	100°C	0	8%	34%	30%
9 ^d	DMF	0.02M	K ₂ CO ₃	Bu ₄ NHSO ₄	MS 3Å	100°C	traces ^c	0	traces	traces
10	DMF	0.02M	KOAc	Bu ₄ NHSO ₄	MS 3Å+PPh ₃	100°C	majo	0	0	0
11	DMF	0.02M	KOAc	Bu ₄ NHSO ₄	H ₂ O (70éq.)	100°C	0	30%	35%	10%
12	DMF	0.1M	KOAc	Bu ₄ NHSO ₄	MS 3Å	120°C	traces ^c	0	traces	traces
13	DMSO	0.1M	KOAc	Bu ₄ NHSO ₄	MS 3Å	120°C	traces	0	~15%	~15%
14	DMF	0.02M	KOAc	-	MS 3Å	100°C	0	17%	30%	15%
15	DMF	0.005M	KOAc	-	MS 3Å	100°C	0	~30%	~15%	traces
16	DMSO	0.02M	KOAc	-	MS 3Å	100°C	traces	9%	24%	traces
17	DMSO	0.02M	KOAc	-	MS 3Å	90°C	18%	traces	16%	traces
18	DMSO	0.005M	KOAc	-	MS 3Å	100°C	0	~15%	~15%	0
19	DMSO	0.01M	KOAc	-	MS 3Å	90°C	22%	traces	37%	traces
20	DMSO	0.02M	KOAc	-	MS 3Å	100°C(MW) ^e	traces	~15%	~15%	0
21	DMSO	0.01M	KOAc	-	MS 3Å+BINAP ^f	90°C	majo	0	0	0

^a : 2 équivalents d'acrylate de méthyle. ^b : 5 équivalents d'acrylate de méthyle. ^c : Autres produits non identifiés. ^d : catalyseur PdCl₂(PPh₃)₂ 5%. ^e : chauffage par micro-ondes, 1h20. ^f : Ligand BINAP 10%.

Tableau 12. Mise au point expérimentale pour la séquence N-arylation - Heck.

À 120°C, la N-arylation est fortement favorisée, et l'activation C-H est en compétition avec la réaction de Heck (entrées 1,2,3 et 5). Le DMSO favorise légèrement **299** sur **280** (entrée 3 vs 2), tout comme l'utilisation de sel d'ammonium quaternaire et de tamis moléculaire (entrée

5 vs 2).²⁴⁷ Le rendement en **299** reste cependant entre 30 et 40% (entrées 1,2,3 et 5), et la quantité de **280** n'est pas négligeable (17 à 31%).

Le produit **300** est minoritaire (entrée 2) sauf avec un excès d'acrylate de méthyle (14% entrée 1). Il est donc nécessaire d'œuvrer à plus basse température pour éviter une activation de liaison C-H trop importante.

Avec plus d'acrylate de méthyle (entrée 6) ou à plus haute concentration (entrées 12 et 13), le produit **280** n'est plus obtenu, et cède la place à un mélange complexe d'autres produits non identifiés.

À 100°C, le produit **299** souhaité reste présent, et la quantité de **280** diminue (entrées 8, 14 et 16), indiquant que l'activation de liaison C-H est moins facilitée (entrée 8 vs 5). Le rendement en produit **300** devient cependant plus important (entrées 8 et 14), indiquant que si la *N*-arylation n'est pas stoppée, elle entre désormais en compétition avec la double réaction de Heck sur **279**. La conversion de l'acrylate de méthyle peut ainsi atteindre 94% (entrée 8), ce qui est plutôt encourageant, mais doit encore être orientée dans le sens voulu.

L'utilisation de tamis sans sel d'ammonium, sans influencer la quantité de **299**, défavorise légèrement le produit **300**, mais favorise l'activation C-H (entrée 14 vs 8). Cela peut permettre cependant de contrebalancer l'effet du passage d'une température de 120°C à 100°C.

Un autre système employant PdCl₂(PPh₃)₂ comme catalyseur et K₂CO₃ comme base ne donne qu'un mélange complexe de produits non identifiés (entrée 9), tandis que l'utilisation de ligand triphénylphosphine inhibe complètement la réaction (entrée 10).

De manière surprenante, l'ajout d'eau à la réaction influence le rapport compétitif entre l'activation C-H et la réaction de Heck consécutifs à la *N*-arylation (entrée 11 vs 8). Le produit **300** devient moins important, mais le rendement en **280** augmente à 30%. Ce n'est donc pas un additif intéressant dans notre cas.

Cependant, comme à 120°C, le DMSO favorise à 100°C la *N*-arylation par rapport à la double réaction de Heck (entrée 16 vs 14), ainsi que le produit **299** souhaité par rapport à **280** (entrée 16 vs 14). Il se confirme donc comme un meilleur solvant pour notre étude, et la diminution de température permet enfin de rendre nettement majoritaire le produit **299** désiré (entrée 16 vs 3).

²⁴⁷ Les sels de tétraalkylammonium favorisent la réaction de Heck en présence d'acétate et d'hydrogénocarbonate de métaux alcalins comme base: Jeffery, T.; Galland, J.-C. *Tetrahedron Lett.* **1994**, *35*, 4103.

Une concentration plus faible de 0.005M (entrées 15 et 18) favorise le processus domino intramoléculaire par rapport aux réactions intermoléculaires de Heck (entrée 18 vs 16, et 15 vs 14).

En résumé, dans le DMSO, une diminution de température défavorise l'activation C-H, mais ralentie la réaction de *N*-arylation, tandis qu'une diminution de la concentration favorise les processus intramoléculaires, et donc diminue les réactions de Heck, notamment la double réaction menant à **300**. Un compromis doit être trouvé pour obtenir à la fois la *N*-arylation sans activation de liaison C-H, mais sans empêcher une réaction de Heck intermoléculaire.

Ainsi, en effectuant une expérience à plus basse température (90°C, entrée 17 vs 16), le produit **299** désiré devient quasiment le seul présent, et n'est accompagné que de produit de départ (entrée 17). À une concentration légèrement plus faible (0.01M, entrée 19 vs 17), le résultat est encore meilleur puisque le produit **299** est isolé avec 37% de rendement. Seul le produit de départ **279** est présent dans le milieu, avec des traces de produits **280** et **300**.

Afin d'améliorer encore la réaction, nous avons regardé l'influence du chauffage par micro-ondes²⁴⁸ (entrée 20 vs 16), mais sans amélioration vers le résultat souhaité.

L'utilisation d'un ligand basique comme le BINAP, connu pour favoriser l'addition oxydante lors des réactions de Heck,²⁴⁹ inhibe ici la réaction (entrée 21).

Les meilleures conditions sont donc obtenues dans le DMSO à 90°C, à une concentration de 0.01M, en présence d'un équivalent d'acrylate de méthyle, de trois équivalents de KOAc, de 5% de Pd(OAc)₂ et de tamis moléculaire, pendant 16 heures. Elles permettent d'isoler le composé **299** avec 37% de rendement, accompagné de 22% de produit de départ **279** qui peut être recyclé.

²⁴⁸ Les micro-ondes accélèrent les réactions de Heck intermoléculaires: Nilsson, P.; Gold, H.; Larhed, M.; Hallberg, A. *Synthesis* **2002**, 1611.

²⁴⁹ Amatore, C.; Broecker, G.; Jutand, A.; Khalil, F. *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, *119*, 5176.

IV-C. Conclusion

À partir de la cristallisation d'un nouveau composé macropalladacycle peptidique bis- σ -arylpalladium **281**, impliqué dans le cycle catalytique d'une réaction domino de *N*-arylation intramoléculaire / activation de liaison C-H / création de liaison C_{aryl}-C_{aryl} développée au laboratoire, nous avons cherché à interrompre la réaction après le stade de *N*-arylation.

Nous avons ainsi mis au point des conditions réactionnelles divergentes basées sur une compétition de l'activation de liaison C-H avec un couplage de Heck.

Le bis-aryle diiodé **279** placé à 0.01M dans le DMSO à 90°C en présence de Pd(OAc)₂ 5%, de KOAc, de tamis moléculaire et d'un équivalent d'acrylate de méthyle fournit la 3-(*N*-méthylphényl)acrylate benzodiazépinone **299**, résultant d'une séquence domino de *N*-arylation / couplage de Heck.

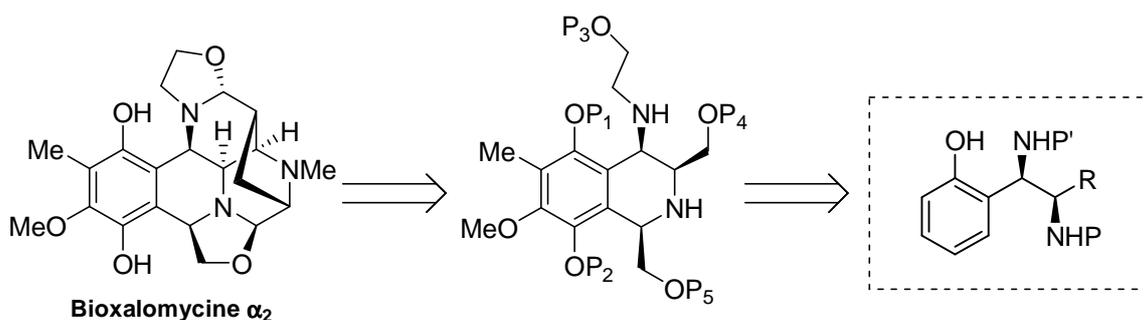
La réaction de Heck est compétitive de l'activation de la liaison C-H, et le simple changement des conditions expérimentales permet d'accéder, à partir du même précurseur linéaire **279**, à deux motifs hétérocycliques phénanthrène benzodiazépinone **280** ou bien 3-(*N*-méthylphényl)acrylate benzodiazépinone **299**.

Cette nouvelle réaction domino, qui n'a pas d'équivalent à notre connaissance, est particulièrement intéressante dans la perspective du développement de méthodes de synthèse divergentes.

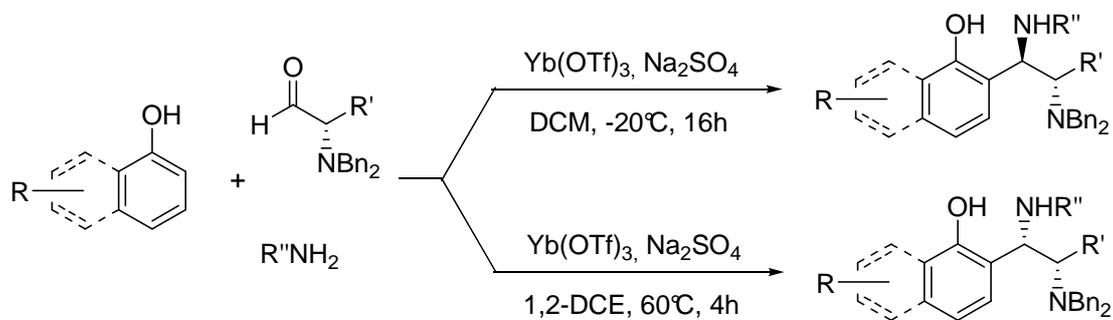
De plus, la mise au point des conditions expérimentales offre la perspective intéressante de pouvoir aussi accéder facilement, et de manière divergente, à un autre motif hétérocyclique isoindoline fonctionnalisée **300**.

CONCLUSION GÉNÉRALE

Nos travaux de thèse ont portés sur l'étude et le développement de nouvelles méthodologies de synthèse diastéréosélectives inter- et intramoléculaires d'amines benzyliques, pour accéder au motif chiral *o*-1,2-diamino-alkylphénol, dans l'idée de les appliquer à la synthèse totale des bioxalomycines.

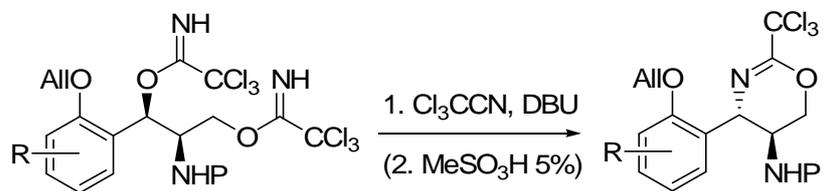


• Lors de nos recherches de stratégies intermoléculaires pour la construction du motif *o*-1,2-diamino-alkylphénol, nous avons mis au point une nouvelle **réaction de Mannich phénolique** à trois composants, catalysée par des acides de Lewis doux de type triflate d'ytterbium. Elle permet la synthèse de *o*-1,2-diaminoalkylphénols chiraux à partir d'un phénol, d'un *N,N*-dibenzyl- α -amino aldéhyde et d'une amine, produits de départ facilement accessibles.

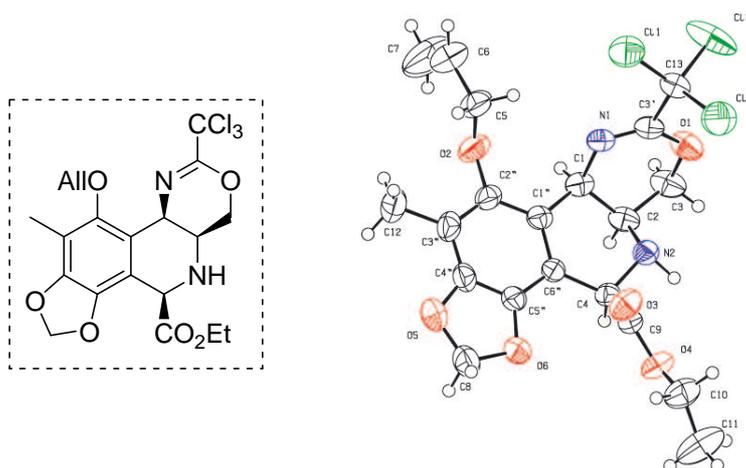


Cette synthèse est **diastéréosélective et stéréodivergente**, permettant l'accès aux quatre énantiomères possibles simplement en changeant la configuration absolue de l'aminoaldéhyde de départ et la température de réaction. La réaction menée à basse température (-20°C) fournit les adduits cinétiques de configuration relative *anti*, tandis qu'à plus haute température ($25-60^{\circ}\text{C}$) les adduits thermodynamiques de configuration relative *syn* sont obtenus. Aucune racémisation n'est observée durant ce processus. Une étude mécanistique a permis de montrer le processus de formation des deux isomères, et notamment d'isomérisation des composés cinétiques *anti* en adduits thermodynamiques *syn*. Cette réaction représente l'une des plus courtes voies d'accès à ce type d'entités chirales.

- Lors de nos recherches de stratégies intramoléculaires pour la construction du motif *o*-1,2-diamino-alkylphénol, nous avons mis au point une nouvelle réaction de cyclisation intramoléculaire de bis-trichloroacétimidates de 2-amino-1,3-diols chiraux, permettant l'accès au motif *trans*-5-amino-4-aryl-5,6-dihydro-4*H*-1,3-oxazine, par un mécanisme S_N1.



L'application de cette méthodologie sur un substrat plus avancé de type tétrahydroisoquinoléine a permis d'obtenir une dihydrooxazine avec le motif diamine vicinale de configuration *syn* présente dans le squelette des bioxalomycines. Cette structure a été confirmée par l'obtention d'un cliché de diffraction par rayons X de cristaux du composé.



- Par ailleurs, dans le cadre d'autres travaux du laboratoire sur une réaction domino de *N*-arylation / activation de liaison C-H catalysée au palladium pour la synthèse de phénanthrène benzodiazépinones, nous avons étudié la structure cristalline d'un intermédiaire macropalladacycle peptidique impliqué dans le cycle catalytique. Celui-ci représente le premier d'azapalladacycle de ce type isolé et caractérisé.

Nous avons étudié la compétitivité d'une réaction de Heck pour interrompre une séquence intramoléculaire *N*-arylation / activation de liaison C-H / formation de liaison C_{aryl}-C_{aryl}, et mis au point des conditions expérimentales divergentes pour accéder, par un processus domino compétitif de *N*-arylation / couplage de Heck, à des 3-(*N*-méthylphényl)acrylate benzodiazépinones.

BIBLIOGRAPHIE

- ¹ (a) Kluepfel, D.; Baker, H. A.; Piattoni, G.; Sehgal, S. N.; Sidorowicz, A.; Singh K.; Vezina, C. *J. Antibiot.* **1975**, *28*, 497. (b) Sygusch, J.; Brisse, F.; Hanessian, S. *Tetrahedron Lett.* **1974**, *15*, 4021. (c) erratum: Sygusch, J.; Brisse, F.; Hanessian, S. *Tetrahedron Lett.* **1975**, *16*, 170. (d) Hanessian, S.; Kluepfel, D. *Acta Crystallogr.* **1976**, *B32*, 1139.
- ² Scott, J. D.; Williams, R. M. *Chem. Rev.* **2002**, *102*, 1669.
- ³ Fukuyama, T. *Adv. Heterocycl. Nat. Prod. Synth.* **1992**, *2*, 189.
- ⁴ Gould, S. J.; He, W.; Cone, M. C. *J. Nat. Prod.* **1993**, *56*, 1239.
- ⁶ (a) Bernan, V. S.; Montenegro, D. A.; Korshalla, J. D.; Maiese, W. M.; Steinberg, D. A.; Greenstein, M. *J. Antibiot.* **1994**, *47*, 1417. (b) Zaccardi, J.; Alluri, M.; Ashcroft, J.; Bernan, V.; Korshalla, J. D.; Morton, G. O.; Siegel, M.; Tsao, R.; Williams, D. R.; Maiese, W.; Ellestad, G. A. *J. Org. Chem.* **1994**, *59*, 4045.
- ⁷ Zmijewski, M. J., Jr.; Mikolajczak, M.; Viswanatha, V.; Hruby, V. J. *J. Am. Chem. Soc.* **1982**, *104*, 4969.
- ⁸ (a) Zmijewski, M. J., Jr.; Palaniswamy, V. A.; Gould, S. J. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1985**, 1261. (b) Zmijewski, M. J., Jr. *J. Antibiot.* **1985**, *38*, 819.
- ⁹ Palaniswamy, V. A.; Gould, S. J. *J. Am. Chem. Soc.* **1986**, *108*, 5651.
- ¹⁰ Silver, L. L.; Bostian, K. A. *Antimicrob. Agents Chemother.* **1993**, *37*, 337.
- ¹¹ Bull, A. T.; Goodfellow, M.; Slater, J. W. *Annu. Rev. Microbiol.* **1992**, *46*, 219.
- ¹² Omura, S. *J. Ind. Microbiol.* **1992**, *10*, 135.
- ¹³ Singh, M. P.; Peterson, P. J.; Jacobus, N. V.; Maiese, W. M.; Greenstein, M.; Steinberg, D. A. *Antimicrob. Agents Chemother.* **1994**, *38*, 1808.
- ¹⁴ Pour une revue sur les mécanismes d'alkylation de l'ADN par les agents antitumoraux voir : Wolkenberg, S. E.; Boger, D. L. *Chem. Rev.* **2002**, *102*, 2477.
- ¹⁵ Singh, K.; Sun, S.; Kluepfel, D. *Dev. Ind. Microbiol.* **1976**, *17*, 209.
- ¹⁶ Zmijewski, M. J., Jr.; Miller-Hatch, K.; Mikolajczak, M. *Chem. Biol. Interact.* **1985**, *52*, 361.
- ¹⁷ Zmijewski, M. J., Jr.; Miller-Hatch, K.; Goebel, M. *Antimicrob. Agents Chemother.* **1982**, *21*, 787.
- ¹⁸ Lown, J. W.; Joshua, A. V.; Lee, J. S. *Biochemistry* **1982**, *21*, 419.
- ¹⁹ Hill, G. C.; Wunz, T. P.; MacKenzie, N. E.; Gooley, P. R.; Remers, W. A. *J. Med. Chem.* **1991**, *34*, 2079.
- ²¹ Williams, R. M.; Herberich, B. *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, *120*, 10272.
- ²² Hayashi, T.; Okutomi, T.; Suzuki, S.; Akazaki, H. *J. Antibiot.* **1983**, *36*, 1228.
- ²³ Tomita, F.; Takahashi, K.; Shimizu, K. *J. Antibiot.* **1983**, *36*, 463.
- ²⁴ Williams, R. M.; Glinka, T.; Gallegos, R.; Ehrlich, P. P.; Flanagan, M. E.; Coffman, H.; Park, G. *Tetrahedron* **1991**, *47*, 2629.
- ²⁵ (a) Evans, D. A.; Biller, S. A. *Tetrahedron Lett.* **1985**, *26*, 1907. (b) Evans, D. A.; Biller, S. A. *Tetrahedron Lett.* **1985**, *26*, 1911.
- ²⁶ Fukuyama, T.; Laird, A. A. *Tetrahedron Lett.* **1986**, *27*, 6173.
- ²⁷ Evans, D. A.; Illig, C. R.; Saddler, J. C. *J. Am. Chem. Soc.* **1986**, *108*, 2478.
- ²⁸ Fukuyama, T.; Laird, A. A.; Frank, R. K. *J. Am. Chem. Soc.* **1987**, *109*, 1587.

- 29 (a) Danishefsky, S.; O'Neill, B. T.; Taniyama, E.; Vaughan, K. *Tetrahedron Lett.* **1984**, 25, 4199. (b) Danishefsky, S.; O'Neill, B. T.; Springer, J. P. *Tetrahedron Lett.* **1984**, 25, 4203.
- 30 Herberich, B.; Kinugawa, M.; Vasquez, A.; Williams, R. M. *Tetrahedron Lett.* **2001**, 42, 543.
- 31 Matsui, S.; Hashimoto, Y.; Sago, K. *Synthesis* **1998**, 1161.
- 32 Jin, W.; Metobo, S.; Williams, R. M. *Org. Lett.* **2003**, 5, 2095.
- 33 Travaux réalisés en thèse par Cédric Couturier, 2002-2005, ICSN, Gif-sur-Yvette, France.
- 34 Saito, H.; Hirata, T. *Tetrahedron Lett.* **1987**, 28, 4065.
- 35 (a) Matsubara, R.; Nakamura, Y.; Kobayashi, S. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2004**, 43, 1679. (b) Matsubara, R.; Vital, P.; Nakamura, Y.; Kiyohara, H.; Kobayashi, S. *Tetrahedron* **2004**, 60, 9769.
- 36 Lucet, D.; Le Gall, T.; Mioskowski, C. *Angew. Chem. Int. Ed.* **1998**, 37, 2850.
- 37 Pour une revue récente sur les α,β -diaminoacides voir : Viso, A.; de la Pradilla, R. F.; García, A.; Flores, A. *Chem. Rev.* **2005**, à paraître.
- 38 Reedijk, J. *Chem. Soc., Chem. Commun.* **1996**, 801.
- 39 Yoon, T. P.; Jacobsen, E. N. *Science* **2003**, 299, 1691.
- 40 *Lewis Acids in Organic Synthesis*; Yamamoto, H., Ed.; Wiley-VCH: Weinheim, 2000; Vols 1 et 2.
- 41 Jacobsen, E. N. *Acc. Chem. Res.* **2000**, 33, 421.
- 42 Ruck, R. T.; Jacobsen, E. N. *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, 124, 2882.
- 43 Haack, K.-J.; Hashigushi, S.; Fujii, A.; Ikariya, R.; Noyori, R. *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.* **1997**, 36, 285.
- 44 (a) Aranda, V. G.; Barluenga, J.; Aznar, F. *Synthesis*, **1974**, 504. (b) Barluenga, J.; Alonso-Cires, L.; Asensio, G. *Synthesis* **1979**, 962. (c) Barluenga, J.; Aznar, F.; de Mattos, M. C. S.; Kover, W. B.; Garcia-Granda, S.; Pérez-Carreño, E. *J. Org. Chem.* **1991**, 56, 2930.
- 45 (a) Bäckvall, J.-E. *Tetrahedron Lett.* **1975**, 2225. (b) Bäckvall, J.-E. *Tetrahedron Lett.* **1978**, 163.
- 46 Chong, A.; Oshima, K.; Sharpless, K. B. *J. Am. Chem. Soc.* **1977**, 99, 3420.
- 47 Becker, P. N.; White, M. A.; Bergman, R. G. *J. Am. Chem. Soc.* **1980**, 102, 5676.
- 48 Fristad, W. E.; Brandvold, T. A.; Peterson, J. R.; Thompson, S. R. *J. Org. Chem.* **1985**, 50, 3647.
- 49 Moriarty, R. M.; Khosrowshahi, J. S. *Tetrahedron Lett.* **1986**, 27, 2809.
- 50 Zhang, W.; Jacobsen, E. N. *Tetrahedron Lett.* **1991**, 32, 1711.
- 51 Rossi, F. M.; Powers, E. T.; Yoon, R.; Rosenberg, L.; Meinwald, J. *Tetrahedron* **1996**, 52, 10279.
- 52 Liu, Q.; Marchington, P.; Boden, N.; Rayner, C. M. *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1* **1997**, 511.
- 53 (a) Swift, G.; Swern, D. *J. Org. Chem.* **1967**, 32, 511. (b) Nakajima, K.; Tanaka, T.; Morita, K.; Okawa, K. *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1980**, 53, 283. (c) Stamm, P.; Assithianakis, P.; Buchholz, B.; Weiß, R. *Tetrahedron Lett.* **1982**, 23, 5021. (d) Chamchaang, W.; Pinhas, A. R. *J. Org. Chem.* **1990**, 55, 2531. (e) Meguro, M.; Asao, N.; Yamamoto, Y. *Tetrahedron Lett.* **1994**, 35, 7395.
- 54 (a) Kemp, E. G. Dans *Comprehensive Organic Synthesis*; Trost, B. R., Fleming, I., Eds.; Pergamon: Oxford, 1991; Vol. 7, pp 469. (b) Tanner, D. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1994**, 33, 599. (c) Osborn, H. M. I.; Sweeney, J. *Tetrahedron: Asymmetry* **1997**, 11, 1693.
- 55 Bruni, E.; Cardillo, G.; Orena, M.; Sandri, S.; Tomasini, C. *Tetrahedron Lett.* **1989**, 30, 1679.
- 56 Van Benthem, R. A. T. M.; Hiemstra, H.; Longarela, G. R.; Speckamp, W. N. *Tetrahedron Lett.* **1994**, 35, 9281.
- 57 (a) Gonda, J.; Helland, A.-C.; Ernst, B.; Bellus, D. *Synthesis*, **1993**, 729. (b) Doherty, A. M.; Kornberg, B. E.; Reilly, M. D. *J. Org. Chem.* **1993**, 58, 795.

- 58 Schlichter, W. H.; Frahm, A. W. *Tetrahedron: Asymmetry* **1992**, *3*, 329.
- 59 Villacampa, M.; Martinez, M.; Gonzalez-Trigo, G.; Söllhuber, M. M. *Heterocycles* **1992**, *34*, 1885.
- 60 Reetz, M. T.; Jaeger, R.; Derwies, R.; Hübel, M. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1991**, *30*, 103.
- 61 Fujisawa, T.; Nagai, M.; Koike, Y.; Shimizu, M. *J. Org. Chem.* **1994**, *59*, 5865.
- 62 (a) Merino, P.; Castillo, E.; Merchan, F. L.; Tejero, T. *Tetrahedron: Asymmetry* **1997**, *8*, 1725. (b) Merino, P.; Castillo, E.; Franco, S.; Merchan, F. L.; Tejero, T. *J. Org. Chem.* **1998**, *63*, 2371.
- 63 Blaser, H.-U. *Chem. Rev.* **1992**, *92*, 935.
- 64 (a) Sardina, F. J.; Rapoport, H. *Chem. Rev.* **1996**, *96*, 1825. (b) Reetz, M. T. *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.* **1991**, *30*, 1531.
- 65 (a) Jurczak, J.; Golebiowski, A. *Chem. Rev. (Washington, D. C.)* **1989**, *89*, 149. (b) Reetz, M. T. *Chem. Rev.* **1999**, *99*, 1121 et références citées.
- 66 (a) Garner, P.; Park, J. M. *J. Org. Chem.* **1987**, *52*, 2361. (b) Garner, P.; Park, J. M. *Org. Synth.* **1991**, *70*, 18.
- 67 (a) Maurer, P. J.; Takahata, H.; Rapoport, H. *J. Am. Chem. Soc.* **1984**, *106*, 1095. (b) Roemmele, R. C.; Rapoport, H. *J. Org. Chem.* **1989**, *54*, 1866.
- 68 Lubell, W.; Rapoport, H. *J. Org. Chem.* **1989**, *54*, 3824.
- 69 Blaskovich, M. A.; Lajoie, G. A. *J. Am. Chem. Soc.* **1993**, *115*, 5021.
- 70 Pour une revue sur l'aldéhyde de Garner, voir : Liang, X.; Andersch, J.; Bols, M. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1*, **2001**, 2136.
- 71 Gruza, H.; Kiciak, K.; Krasiński, A.; Jurczak, J. *Tetrahedron: Asymmetry* **1997**, *8*, 2627.
- 72 (a) Williams, L.; Zhang, Z.; Ding, X.; Joullié, M. M. *Tetrahedron Lett.* **1995**, *36*, 7031. (b) Han, B. H.; Kim, Y. C.; Park, M. K.; Park, J. H. *Heterocycles* **1995**, 1909. (c) Williams, L.; Zhang, Z.; Shao, F.; Carroll, P. J.; Joullié, M. M. *Tetrahedron* **1996**, *52*, 11673.
- 73 (a) Reetz, M. T.; Drewes, M. W.; Schmitz, A. *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.* **1987**, *26*, 1141. (b) Miles, N. J.; Sammes, P. D.; Westwood, R. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **1985**, 2299. (c) Dellaria, J. F., Jr.; Maki, R. G. *Tetrahedron Lett.* **1986**, *27*, 2337.
- 74 (a) Laïb, T.; Chastanet, J.; Zhu, J. *J. Org. Chem.* **1998**, *63*, 1709. (b) Laïb, T.; Chastanet, J.; Zhu, J. *Tetrahedron Lett.* **1997**, *38*, 1771.
- 76 (a) Betti, M. *Gazz. Chim. Ital.* **1906**, *36*, 388. (b) Betti, M. *Organic Synthesis Coll.* **1941**, *1*, 381.
- 77 (a) Cardellichio, C.; Ciccarella, G.; Naso, G.; Schingaro, E.; Scordari, F. *Tetrahedron: Asymmetry* **1998**, *9*, 3667. (b) Cardellichio, C.; Ciccarella, G.; Naso, G.; Perna, F.; Tortorella, P. *Tetrahedron* **1999**, *55*, 14685. (c) Cardellichio, C.; Ciccarella, G.; Naso, G. Italian Patent MI 98 A 000159 (28/01/1998).
- 78 Casiraghi, G.; Cornia, M.; Rassu, G. *J. Org. Chem.* **1988**, *53*, 4919.
- 79 (a) Overman, L. E. *J. Am. Chem. Soc.* **1974**, *96*, 597. (b) Overman, L. E. *J. Am. Chem. Soc.* **1976**, *98*, 2901. (c) Overman, L. E. *Acc. Chem. Res.* **1980**, *13*, 218.
- 80 Schmidt, U.; Respondek, M.; Lieberknecht, A.; Werner, J.; Fischer, P. *Synthesis* **1989**, 256.
- 81 Schmidt, R. R. *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.* **1986**, *25*, 212.
- 82 (a) Link, J. T.; Raghavan, S.; Danishefsky, S. J. *J. Am. Chem. Soc.* **1995**, *117*, 552. (b) Link, J. T.; Raghavan, S.; Gallant, M.; Danishefsky, S. J.; Chou, T. C.; Ballas, L. M. *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, *118*, 2825.
- 83 Pour des revues récentes sur l'addition nucléophile sur les imines, voir : (a) Enders, D.; Reinhold, U. *Tetrahedron: Asymmetry* **1997**, *8*, 1895. (b) Kobayashi, S.; Ishitani, H. *Chem. Rev.* **1999**, *99*, 1069. (c) Bloch, R. *Chem. Rev.* **1998**, *98*, 1407. (d) Alvaro, G.; Savoia, D., 1407. (d) Alvaro, G.; Savoia, D. *Synlett* **2002**, 651. et références citées.

- 84 Voir: (a) Reetz, M. T. *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.* **1984**, *23*, 556 et références citées. (b) Chérest, M.; Felkin, H.; Prudent, N. *Tetrahedron Lett.* **1968**, 2199. (c) Chérest, M.; Felkin, H. *Tetrahedron Lett.* **1968**, 2205.
- 85 (a) Yamamoto, Y.; Komatsu, T.; Maruyama, K. *J. Am. Chem. Soc.* **1984**, *106*, 5031. (b) Yamamoto, Y.; Nishii, S.; Maruyama, K.; Komatsu, T.; Ito, W. *J. Am. Chem. Soc.* **1986**, *108*, 7778.
- 86 Yamamoto, Y. *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.* **1986**, *25*, 947.
- 87 Ishimaru, K.; Tsuru, K.; Yabuta, K.; Wada, M.; Yamamoto, Y.; Akiba, K. *Tetrahedron* **1996**, *52*, 13137.
- 88 Canelli, G.; Giacomini, D.; Walzl, M. *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.* **1995**, *34*, 2150.
- 89 Franz, T.; Hein, M.; Veith, U.; Jäger, V.; Peters, K.; Von Schnering, H. G. *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.* **1994**, *33*, 1298.
- 90 (a) Cativiela, C.; Diaz De Villegas, M. D.; Galvez, J. A. *Tetrahedron: Asymmetry* **1996**, *7*, 529. (b) Badorrey, R.; Cativiela, C.; Diaz De Villegas, M. D.; Galvez, J. A. *Tetrahedron* **1997**, *53*, 1411.
- 91 Mead, K.; MacDonald, T. L. *J. Org. Chem.* **1985**, *50*, 422.
- 92 Schinzer, D. Dans *Selectivities in Lewis Acid Promoted Reactions*; Kluwer Academic Publishers: Dordrecht, 1989.
- 93 Pour des revues récentes sur l'utilisation des [Ln(OTf)₃] en synthèse, voir : (a) Kobayashi, S. *Chem. Soc. Rev.* **1999**, *28*, 1. (b) Kobayashi, S.; Sugiura, M.; Kitagawa, H.; Lam, W. W.-L. *Chem. Rev.* **2002**, *102*, 2227.
- 94 *Advanced Inorganic Chemistry, 5th ed*; Cotton, F. A.; Wilkinson, G., Eds.; Wiley: New York, 1988; p 973.
- 95 Arend, M.; Westermann, B.; Risch, N. *Angew. Chem., Int. Ed.* **1998**, *37*, 1045.
- 96 Kobayashi, S.; Araki, M.; Ishitani, H.; Nagayama, S.; Hachiya, I. *Synlett* **1995**, 233.
- 97 Kobayashi, S.; Araki, M.; Yasuda, M. *Tetrahedron Lett.* **1995**, *36*, 5773
- 98 Yamamoto et son équipe ont aussi rapporté une allylation sélective des imines via une réaction palladocatalysée avec un allylstannane. (a) Nakamura, H.; Iwama, H.; Yamamoto, Y. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1996**, 1459. (b) Nakamura, H.; Iwama, H.; Yamamoto, Y. *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, *118*, 6641.
- 99 Kobayashi, S.; Nagayama, S. *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, *119*, 10049.
- 100 Kobayashi, S.; Busujima, T.; Nagayama, S. *Chem. Eur. J.* **2000**, *6*, 3491.
- 101 (a) De Paolis, M.; Blankenstein, J.; Bois-Choussy, M.; Zhu, J. *Org. Lett.* **2002**, *4*, 1235. (b) De Paolis, M.; Chiaroni, A.; Zhu, J. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **2003**, 2896.
- 102 Diastereoselective Passerini reaction with chiral *N,N*-dibenzylamino aldehyde: Cuny, G.; Gamez-Montano, R.; Zhu, J. *Tetrahedron* **2004**, *60*, 4879.
- 103 Pour une revue récente, voir : Bandini, M.; Melloni, A.; Umani-Ronchi, A. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2004**, *43*, 550.
- 104 McKillop, A.; Taylor, R. J. K.; Watson, R. J.; Lewis, N. *Synthesis*, **1994**, 31.
- 105 Omura, K.; Swern, D. *Tetrahedron*, **1978**, 1651.
- 106 Stojanovich, A.; Renaud, P. *Helv. Chim. Acta* **1998**, *81*, 353.
- 108 Pour une étude sur le rôle du tamis moléculaire, voir : Terada, M.; Matsumoto, Y.; Nakamura, Y.; Mikami, K. *Chem. Commun.* **1997**, 281.
- 109 Volg, E. M.; Gröger, H.; Shibasaki, M. *Angew. Chem., Int. Ed.* **1999**, *38*, 1570.
- 110 Verdaguer, X.; Lange, U. E. W.; Buchwald, S. L. *Angew. Chem., Int. Ed.* **1998**, *37*, 1103.
- 111 (a) Kobayashi, S.; Ishitani, H. *J. Am. Chem. Soc.* **1994**, *116*, 4083. (b) Kobayashi, S.; Ishitani, H.; Hachiya, I.; Araki, M. *Tetrahedron* **1994**, *50*, 11623.
- 112 Kobayashi, S.; Hachiya, I. *J. Org. Chem.* **1994**, *59*, 3590.

- ¹¹³ (a) Araki, S.; Shimizu, T.; Johar, P. S. *J. Org. Chem.* **1991**, *56*, 2538 et références citées. (b) Araki, S.; Jin, S.; Idou, Y.; Butsugan, Y. *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1992**, *65*, 1736.
- ¹¹⁴ Pour des revues sur les halogénures d'indium, voir : (a) Li, C.-J.; Chan, T.-H. *Tetrahedron* **1999**, *55*, 11149. (b) Ranu, B. C. *Eur. J. Org. Chem.* **2000**, 2347.
- ¹¹⁵ Pour des exemples de réactions, voir : (a) Chakraborti, A. K.; Gulhane, R. *Tetrahedron Lett.* **2003**, *44*, 6749. (b) Garzya, V.; Forbes, I. T.; Laurus, S.; Maragni, P. *Tetrahedron Lett.* **2004**, *45*, 1499. (c) Yadav, J. S.; Subba Reddy, B. V.; Sadashiv, K.; Harikishan, K. *Tetrahedron Lett.* **2002**, *43*, 2099. (d) Price, S.; Edwards, S.; Wu, T.; Minehan, T. *Tetrahedron Lett.* **2004**, *45*, 5197.
- ¹¹⁶ Akiyama, T.; Takaya, J.; Kagoshima, H. *Chem. Lett.* **1999**, 947.
- ¹¹⁷ (a) Ishizumi, K.; Koga, K.; Yamada, S.-I. *Chem. Pharm. Bull.* **1968**, *16*, 492. (b) Spaltenstein, A.; Carpino, P. A.; Miyake, F.; Hopkins, P. B. *J. Org. Chem.* **1987**, *52*, 3759.
- ¹¹⁸ Palomo, C.; Cossio, F. P.; Cuevas, C.; Lecea, B.; Mielgo, A.; Roman, P.; Luque, A.; Martinez-Ripoll, M. *J. Am. Chem. Soc.* **1994**, *114*, 9360.
- ¹¹⁹ Eric Hu, X.; Cassidy, J. M. *Synth. Commun.* **1995**, *25*, 907.
- ¹²⁰ Duhamel, P.; Duhamel, L.; Gralak, J. *Tetrahedron Lett.* **1972**, *13*, 2329.
- ¹²¹ Reetz, M. T.; Drewes, M. W.; Harmat, N.; Hübel, M.; Lennick, K.; Reif, W.; Schmitz, A.; Wehrsig, T.; Wünsch, T., résultats non publiés. Voir référence 64b.
- ¹²² Beaulieu, P. L.; Wernic, D. *J. Org. Chem.* **1996**, *61*, 3635.
- ¹²³ Abiko, A.; Masamune, S. *Tetrahedron Lett.* **1992**, *33*, 5517.
- ¹²⁴ (a) Littman, J. B.; Brode, W. R. *J. Am. Chem. Soc.* **1930**, *52*, 1655. (b) Brode, W. R.; Littman, J. B. *J. Am. Chem. Soc.* **1931**, *53*, 1531.
- ¹²⁵ Pour des travaux récents sur l'utilisation des bases de Betti chirales en catalyse asymétrique, voir : (a) Wang, X.; Dong, Y.; Sun, J.; Xu, X.; Li, R.; Hu, Y. *J. Org. Chem.* **2005**, *70*, 1897 et références citées. (b) Ji, J.-X.; Qiu, L.-Q.; Yip, C. W.; Chan, A. S. C. *J. Org. Chem.* **2003**, *68*, 1589. (c) Wang, Y.; Li, X.; Ding, K. *Tetrahedron: Asymmetry* **2002**, *13*, 1291.
- ¹²⁶ (a) Barlin, G. B.; Ireland, S. J.; Nguyen, T. M. T.; Kotecka, B.; Rieckmann, K. H. *Aust. J. Chem.* **1994**, *47*, 1143. (b) *ibid.* 1553. (c) Jurd, L. *J. Heterocycl. Chem.* **1985**, *22*, 993. (d) Komissariv, V. N.; Ukhin, L.; Yu, L.; Kharlanov, V. A.; Lokshin, V.; Bulgarevich, E.; Yu, E. *Bull. Acad. Sci. USSR, Div. Chem. Sci.* **1992**, *41*, 1875. (e) Wilson, J. G.; Katsifis, A. G. *Aust. J. Chem.* **2000**, *53*, 583.
- ¹²⁷ (a) Palmieri, G. *Tetrahedron: Asymmetry* **2000**, *11*, 3361. (b) Cimarelli, C.; Mazzanti, A.; Palmieri, G.; Volpini, E. *J. Org. Chem.* **2001**, *66*, 4759. (c) Cimarelli, C.; Palmieri, G.; Volpini, E. *Tetrahedron: Asymmetry* **2002**, *13*, 2417. (d) Liu, D.-X.; Zhang, L.-C.; Wang, Q.; Da, C.-S.; Xin, Z.-Q.; Wang, R.; Choi, M. C. K.; Chan, A. S. C. *Org. Lett.* **2001**, *3*, 2733.
- ¹²⁸ Scandium triflate-catalyzed three-component imino Friedel-Crafts reaction: Huang, T.; Li, C.-J. *Tetrahedron Lett.* **2000**, *41*, 6715.
- ¹³⁰ (a) Wright, W. B., Jr. *J. Heterocycl. Chem.* **1965**, *2*, 41. (b) *Encyclopedia of Reagents for Organic Synthesis*; Paquette, L. A., Ed.; J. Wiley & Sons: Chichester, 2002; Vol 2, pp 1006-1010.
- ¹³¹ (a) Eckert, H.; Foster, B. *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.* **1987**, *26*, 894. (b) *Encyclopedia of Reagents for Organic Synthesis*; Paquette, L. A., Ed.; J. Wiley & Sons: Chichester, 2002; Vol 1, pp 575-576.
- ¹³² Petasis, N. A. Multicomponent Reactions with Organoboron Compounds. Dans *Multicomponent Reactions*; Zhu, J.; Bienaymé, H., Eds.; Wiley-VCH: Weinheim, 2005; pp 199-223.
- ¹³³ Banfi, L.; Basso, A.; Guanti, G.; Riva, R. Asymmetric Isocyanide-based MCRs. Dans *Multicomponent Reactions*; Zhu, J.; Bienaymé, H., Eds.; Wiley-VCH: Weinheim, 2005; pp 1-32.
- ¹³⁴ Seayad, J.; List, B. Catalytic Asymmetric Multicomponent Reactions. Dans *Multicomponent Reactions*; Zhu, J.; Bienaymé, H., Eds.; Wiley-VCH: Weinheim, 2005; pp 277-299.

- ¹³⁵ Pour des exemples récents de formation/interception d'*ortho*-quinone méthylènes, voir : (a) Van de Water, R. W.; Magdziak, D. J.; Chau, J. N. C.; Pettus, T. R. R. *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 6502. (b) Lindsley, C. W.; Chan, L. K.; Goess, B. C.; Joseph, R.; Shair, M. D. *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 422. (c) Pande, P.; Shearer, J.; Yang, J.; Greenberg, W. A.; Rokita, S. E. *J. Am. Chem. Soc.* **1999**, *121*, 3773. (d) Angle, S. R.; Rainier, J. D.; Woytowicz, C. *J. Org. Chem.* **1997**, *62*, 5884.
- ¹³⁶ Soai, K.; Ookawa, A.; Hayashi, H. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1983**, 668.
- ¹³⁷ Novachek, K. A.; Meyers, A. I. *Tetrahedron Lett.* **1996**, *37*, 1743.
- ¹³⁸ Adia, M.; Hénaff, N.; Whiting, A. *Tetrahedron Lett.* **1997**, *38*, 3101.
- ¹³⁹ Cortes, S.; Kohn, H. *J. Org. Chem.* **1983**, *48*, 2246.
- ¹⁴⁰ (a) Trost, B. M.; Bunt, R. C.; Pulley, S. R. *J. Org. Chem.* **1994**, *59*, 4202. (b) Helmchen, G.; Ott, R.; Sauber, K. *Tetrahedron Lett.* **1972**, 3873. (c) Raban, M.; Mislow, K. *Top. Stereochem.* **1967**, *2*, 199.
- ¹⁴² (a) Winkle, M. R.; Ronald, R. D. *J. Org. Chem.* **1982**, *47*, 2101. (b) Winkle, M. R.; Ronald, R. C. *Tetrahedron* **1983**, *39*, 2031.
- ¹⁴³ Beyer, J.; Lang-Fugmann, S.; Mühlbauer, A.; Steglisch, W. *Synthesis* **1998**, *7*, 1047.
- ¹⁴⁴ Thèse de doctorat de Michaël De Paolis "Approche vers la synthèse totale de l'Ecteinascidine", 2003, Université Paris XI d'Orsay, France, n° d'ordre 7413.
- ¹⁴⁵ MOM en tant qu'oxonium latent, voir : Mailoi, A. T.; Civiolo, R. L.; Foxman, B. M.; Gordon, D. M. *J. Org. Chem.* **1997**, *62*, 7413.
- ¹⁴⁷ Lu, J.; Xu, X.; Wang, C.; He, J.; Hu, Y.; Hu, H. *Tetrahedron Lett.* **2002**, *43*, 8367.
- ¹⁴⁸ Rama Rao, A. V.; Laxma Reddy, K.; Srinivasa Rao, A. *Tetrahedron Lett.* **1994**, *35*, 5047.
- ¹⁵¹ Crossland, R. K.; Servis, K. L. *J. Org. Chem.* **1970**, *35*, 3195.
- ¹⁵³ Clive, D. L. J.; Hisaindee, S.; Coltart, D. M. *J. Org. Chem.* **2003**, *68*, 9247.
- ¹⁵⁴ (a) Kamal, A.; Ashwini Kumar, B.; Arifuddin, M. *Tetrahedron Lett.* **2003**, *44*, 8457. (b) Daley, L.; Meresse, P.; Bertounesque, E.; Monneret, C. *Tetrahedron Lett.* **1997**, *38*, 2673.
- ¹⁵⁵ (a) Xu, C.; Yuan, C. *Eur. J. Org. Chem.* **2004**, 4410. (b) Rama Rao, A. V.; Gurjar, M. K.; Rao Nallaganchu, B.; Bhandari, A. *Tetrahedron Lett.* **1993**, *34*, 7085. (c) Sahasrabudhe, K.; Gracias, V.; Furness, K.; Smith, B. T.; Katz, C. E.; Srinivasa Reddy, D.; Aubé, J. *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 7914.
- ¹⁵⁶ (a) Dauban, P.; Dodd, R. H. *Synlett.* **2003**, 1571. (b) Müller, P.; Fruit, C. *Chem. Rev.* **2003**, *103*, 2905. (c) Jacobsen, E. N. Dans *Comprehensive Asymmetric Catalysis*; Jacobsen, E. N., Pfaltz, A., Yamamoto, H., Eds.; Springer-Verlag: Berlin, 1999; Vol. 2, pp 607-618. (d) Au, S.-M.; Huang, J.-S.; Che, C.-M.; Yu, W.-Y. *J. Org. Chem.* **2000**, *65*, 7858. (e) Johannsen, M.; Jørgensen, K. A. *Chem. Rev.* **1998**, *98*, 1689. (f) Müller, P. Dans *Advances in Catalytic Processes*; Doyle, M. P., Ed.; JAI Press Inc. : Greenwich, 1997; Vol. 2, pp 113-151.
- ¹⁵⁷ Espino, C. G.; Du Bois, J. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2001**, *40*, 598.
- ¹⁵⁸ (a) Espino, C. G.; Wehn, P. M.; Chow, J.; Du Bois, J. *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, *123*, 6935. (b) Wehn, P. M.; Lee, J. Du Bois, J. *Org. Lett.* **2003**, *5*, 4823. (c) Fleming, J. J.; Williams, K.; Du Bois, J. *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 2028.
- ¹⁵⁹ Wehn, P. M.; Du Bois, J. *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 12950.
- ¹⁶⁰ Liang, J.-L.; Yuan, S.-X.; Huang, J.-S.; Yu, W.-Y.; Che, C.-M. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2002**, *41*, 3465.
- ¹⁶¹ (a) Atkins, G. M.; Burgess, E. M. *J. Am. Chem. Soc.* **1968**, *90*, 4744. (b) Atkins, G. M.; Burgess, E. M. *J. Am. Chem. Soc.* **1972**, *94*, 6135. (c) Burgess, E. M.; Penton, H. R.; Taylor, E. A. *J. Org. Chem.* **1973**, *38*, 26.
- ¹⁶² Pour des revues sur la chimie du réactif de Burgess, voir : (a) Taiben P.; Mobashery, S. Dans *Encyclopedia of Reagents for Organic Synthesis*; Paquette, L. A., Ed.; J. Wiley & Sons: Chichester, 1995; Vol 5, pp 3345-3347. (b) Burckhardt, S. *Synlett.* **2000**, 559.

- ¹⁶³ Pour des exemples choisis, voir : (a) McCague, R. *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1* **1987**, 1011. (b) Stadler, H. *Helv. Chim. Acta* **1986**, *69*, 1887. (c) Goldsmith, D. J., Kezar, H. S. *Tetrahedron Lett.* **1980**, *21*, 3543.
- ¹⁶⁴ Claremon, D. A.; Phillips, B. *Tetrahedron Lett.* **1988**, *29*, 2155.
- ¹⁶⁵ Pour des exemples choisis, voir : (a) Wipf, P.; Miller, C. P. *Tetrahedron Lett.* **1992**, *33*, 907. (b) Wipf, P.; Venkatraman, S. *Synlett* **1997**, 1.
- ¹⁶⁶ Brain, C. T.; Paul, J. M. *Synlett* **1999**, 1642.
- ¹⁶⁷ Nicolaou, K. C.; Huang, X.; Snyder, S. A.; Bheema Rao, P.; Bella, M.; Reddy, M. V. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2002**, *41*, 834.
- ¹⁶⁸ Rinner, U.; Adams, D. R.; Dos Santos, M. L.; Abboud, K. A.; Hudlicky, T. *Synlett* **2003**, 1247.
- ¹⁶⁹ (a) Nicolaou, K. C.; Snyder, S. A.; Longbottom, D. A.; Nalbandian, A. Z.; Huang, X. *Chem. Eur. J.* **2004**, *10*, 5581. (b) Nicolaou, K. C.; Snyder, S. A.; Nalbandian, A. Z.; Longbottom, D. A. *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 6234.
- ¹⁷⁰ Les réactions présentées ont aussi été étudiées avec les trifluoroacétimides, notamment par Nakajima et Ubukata: Nakajima, N.; Saito, M.; Kudo, M.; Ubukata, M. *Tetrahedron* **2002**, *58*, 3579.
- ¹⁷¹ Sandler, S. R.; Karo, W. Imidates. Dans *Organic Functionnal Group Preparations*; Wasserman, H. H. Ed.; Academic: San Diego, 1983; Vol. 12-III, pp 314-350.
- ¹⁷² Kantlehner, W. Synthesis of Iminium Salts, Orthoesters and Related Compounds. Dans *Comprehensive Organic Synthesis*; Trost, B. M.; Fleming, I., Eds.; Pergamon: Oxford, 1991; Vol. 6, pp 485-599.
- ¹⁷³ Pour une revue, voir : Ritter, K. Dans *Houben-Weyl. Stereoselective Synthesis*; Helmechen, G.; Hoffmann, R. W.; Mulzer, J.; Schaumann, E., Eds.; Thieme: Stuttgart, 1996; Vol. 9, pp 5677-5699.
- ¹⁷⁴ Pour une revue sur les réarrangements catalysés par Hg(II) et Pd(II), voir : Overman, L. E. *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.* **1984**, *23*, 579.
- ¹⁷⁵ Nishikawa, T.; Asai, M.; Ohyabu, N.; Isobe, M. *J. Org. Chem.* **1998**, *63*, 188.
- ¹⁷⁶ Bongini, A.; Cardillo, G.; Orena, M.; Sandri, S.; Tomasini, C. *J. Org. Chem.* **1986**, *51*, 4905.
- ¹⁷⁷ Baldwin, J. E. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1976**, 734.
- ¹⁷⁸ Kang, S. H.; Kim, J. S.; Youn, J.-H. *Tetrahedron Lett.* **1998**, *39*, 9047.
- ¹⁷⁹ Kang, S. H.; Kim, C. M.; Youn, J.-H. *Tetrahedron Lett.* **1999**, *40*, 3581.
- ¹⁸⁰ Kang, S. H.; Ryu, D. H. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **1995**, *5*, 2959.
- ¹⁸¹ Kang, S. H.; Choi, H.-W.; Kim, J. S.; Youn, J.-H. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **2000**, 227.
- ¹⁸² Kang, S. H.; Jun, H.-S. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1998**, 1929.
- ¹⁸³ Kang, S. H.; Lee, S. B. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1998**, 761.
- ¹⁸⁴ Bernet, B.; Vasella, A. *Tetrahedron Lett.* **1983**, *49*, 5491.
- ¹⁸⁵ (a) Hatakeyama, S.; Matsumoto, H.; Fukuyama, H.; Mukugin Y.; Irie, H. *J. Org. Chem.* **1997**, *62*, 2275. (b) Green, M. P.; Procter, J. C.; Hayes, C. J. *Tetrahedron Lett.* **2002**, *43*, 6609.
- ¹⁸⁶ Matsushima, Y.; Nakayama, T.; Tohyama, S.; Eguchi, T.; Kakinuma, K. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **2001**, 569.
- ¹⁸⁷ Wang, B.; Yu, X.-M.; Lin, G.-Q. *Synlett* **2001**, 904.
- ¹⁸⁸ Jacobsen, S. *Acta Chem. Scand. B* **40** **1986**, 493.
- ¹⁸⁹ Hanessian, S.; Plessas, N. R. *J. Org. Chem.* **1969**, *34*, 1035.
- ¹⁹⁰ Pour des revues sur la synthèse des carbohydrates, voir : (a) Koeller, K. M.; Wong, C.-H. *Chem. Rev.* **2000**, *100*, 4465. (b) Seeberger, P. H.; Haase, W.-C. *Chem. Rev.* **2000**, *100*, 4349.

- 191 Langner, M.; Laschat, S.; Grunenber, J. *Eur. J. Org. Chem.* **2003**, 1494.
- 194 Dondoni, A.; Perrone, D.; Merino, P. *Chem. Commun.* **1991**, 1313.
- 195 (a) Pour des revues sur l'effet anomérique, voir : Perron, F.; Albizati, K. F. *Chem. Rev.* **1989**, 89, 1617. (b) Alabugin, I. V. *J. Org. Chem.* **2000**, 65, 3910. (c) Kirby, A. J. *The Anomeric Effect and Related Stereoelectronic Effects at Oxygen*; Springer-Verlag: Berlin and Heidelberg, 1983.
- 196 (a) http://www.arkat-usa.org/ark/journal/2001/I12_Tee/307/307.asp. (b) Jones, P. G.; Kirby, A. J.; Komarov, I. V.; Wother, P. D. *J. Chem. Soc.; Chem. Commun.* **1998**, 1695.
- 197 Tachi, Y.; Nakagami, J.; Sawada, J. Jpn. Kokai Tokkyo Koho, 1979; Brevet JP54151958, Showa.
- 198 Tachi, Y.; Nakagami, J.; Sawada, J. Jpn. Kokai Tokkyo Koho, 1996; Brevet JP08053485, Heisei.
- 199 Watanabe, S.; Fujita, T.; Suga, K.; Nasuno, I. *Synthesis* **1984**, 31.
- 200 Hartmann, W.; Heine, H. G. *Tetrahedron Lett.* **1979**, 20, 513.
- 201 Kohn, H.; Bean, M. B.; Von Rohrscheidt, C.; Willcott, III, M. R. *Tetrahedron* **1981**, 37, 3195.
- 202 Rameshkumar, C.; Hsung, R. P. *Synlett* **2003**, 9, 1241.
- 203 Danishefsky, S. J.; Larson, E.; Springer, J. P. *J. Am. Chem. Soc.* **1985**, 107, 1274.
- 204 Pour une revue récente, voir : Hoffman, R. V.; Maslouh, N.; Cervantes-Lee, F. *J. Org. Chem.* **2002**, 67, 1045.
- 205 Benedetti, F.; Miertus, S.; Norbedo, S.; Tossi, A.; Zlatoidzky, P. *J. Org. Chem.* **1997**, 62, 9348.
- 206 (a) Dondoni, A.; Perrone, D.; Turturici, E. *J. Org. Chem.* **1999**, 64, 5557. (b) Harris, B. D.; Joullie, M. M. *Tetrahedron* **1988**, 44, 3489. (c) Chung, S.-K.; Lee, J.-M. *Tetrahedron: Asymmetry* **1999**, 10, 1441. (d) Hoffman, R. V.; Tao, J. *J. Org. Chem.* **1998**, 63, 3979. (e) Boutin, R. H.; Rapoport, H. *J. Org. Chem.* **1986**, 51, 5320.
- 207 Koskinen, A. M. P.; Koskinen, P. M. *Tetrahedron, Lett.* **1993**, 34, 6765.
- 208 Une méthode pour obtenir un amino alcool *syn* par contrôle stérique consiste à utiliser, à l'inverse, un groupement protecteur encombrant et ne possédant pas de site de coordination. C'est le cas par exemple des *N,N*-dibenzylamino aldéhydes étudiés par Reetz, voir référence 59, et : Reetz, M. T.; Drewes, M. W.; Matthews, B. R.; Lennick, K. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1989**, 1474.
- 209 Takahashi, T.; Tsukamoto, H.; Kurosaki, M.; Yamada, H. *Synlett* **1997**, 1065.
- 210 Sakaitani, M.; Ohfuné, Y. *J. Org. Chem.* **1990**, 55, 870.
- 211 Cox, E. D.; Cook, J. M. *Chem. Rev.* **1995**, 95, 1797.
- 212 Bois-Choussy, M.; De Paolis, M.; Zhu, J. *Tetrahedron Lett.* **2001**, 42, 3427.
- 214 Pour des travaux récents sur les énamides, voir : (a) Matsubara, R.; Nakamura, Y.; Kobayashi, S. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2004**, 43, 1679. (b) Matsubara, R.; Vital, P.; Nakamura, Y.; Kiyohara, H.; Kobayashi, S. *Tetrahedron* **2004**, 60, 9769. (c) Shen, R.; Porco, J. A. *Org. Lett.* **2000**, 2, 1333.
- 215 (a) Wolfe, J. P.; Wagaw, S.; Marcoux, J. F.; Buchwald, S. F. *Acc. Chem. Res.* **1998**, 31, 805. (b) Yang, B. H.; Buchwald, S. L. *J. Organomet. Chem.* **1999**, 576, 125.
- 216 (a) Hartwig, J. F. *Angew. Chem., Int. Ed.* **1998**, 37, 2046. (b) Hartwig, J. F. Dans *Modern Amination Methods*; Ricci, A., Ed.; Wiley-VCH: Weinheim, 2000; Chapitre 7.
- 217 (a) Prim, D.; Campagne, J. M.; Joseph, D.; Andrioletti, B. *Tetrahedron* **2002**, 58, 2041. (b) Littke, A. F.; Fu, G. C. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2002**, 41, 4176. (c) Belfield, A. J.; Brown, G. R.; Foubister, A. J. *Tetrahedron* **1999**, 55, 11399.
- 218 (a) Wolfe, J. P.; Rennels, R. A.; Buchwald, S. L. *Tetrahedron* **1996**, 52, 7525. (b) Wagaw, S.; Rennels, R. A.; Buchwald, S. L. *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, 119, 8451. (c) Yang, B. H.; Buchwald, S. L. *Org. Lett.* **1999**, 1, 35. (d) Abouabdellah, A.; Dodd, R. H. *Tetrahedron Lett.* **1998**, 39, 2119. (e) Qadir, M.; Priestley, R. E.; Rising, T. W. D. F.; Gelbrich, T.; Coles, S. J.; Hursthouse, M. B.; Sheldrake, P. W.; Whittall, N.; Hii, K. K. *Tetrahedron Lett.* **2003**, 44, 3675. (f) Evindar, G.; Batey, R. A. *Org. Lett.* **2003**, 5, 133. (g) Margolis, B. J.; Swidorski, J. J.;

Rogers, B. N. *J. Org. Chem.* **2003**, *68*, 644. (h) Nozaki, K.; Takahashi, K.; Nakano, K.; Hiyama, T.; Tang, H.-Z.; Fujiki, M.; Yamaguchi, S.; Tamao, K. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2003**, *42*, 2051. (i) Brain, C. T.; Steer, J. T. *J. Org. Chem.* **2003**, *68*, 6814. (j) Tietze, M.; Iglesias, A.; Merisor, E.; Conrad, J.; Klaiber, I.; Beifuss, U. *Org. Lett.* **2005**, *7*, 1549.

²¹⁹ (a) Zhu, J. *Synlett* **1997**, 133. (b) Carbonnelle, A. C.; Zhu, J. *Org. Lett.* **2000**, *2*, 3477. (c) Zhao, G.; Sun, X.; Bienaymé, H.; Zhu, J. *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, *123*, 6700. (d) Janvier, P.; Bois-Choussy, M.; Bienaymé, H.; Zhu, J. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2003**, *42*, 811.

²²⁰ Thèse de doctorat de Guylaine Cuny, 2004, Université Paris XI d'Orsay, France.

²²¹ (a) Cuny, G.; Bois-Choussy, M.; Zhu, J. *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 14475. (b) Cuny, G.; Bois-Choussy, M.; Zhu, J. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2003**, *42*, 4774.

²²² Pour des revues sur l'activation de liaisons C-H, voir : (a) Shilov, A. E.; Shul'pin, G. B. *Chem. Rev.* **1997**, *97*, 2879. (b) Dyker, G. *Angew. Chem., Int. Ed.* **1999**, *38*, 1698. (c) Jia, C.; Kitamura, T.; Fujiwara, Y. *Acc. Chem. Res.* **2001**, *34*, 633. (d) Ritleng, V.; Sirlin, C.; Pfeffer, M. *Chem. Rev.* **2002**, *102*, 1731. (e) Kakiuchi, F.; Murai, S. *Acc. Chem. Res.* **2002**, *35*, 826. (f) Catellani, M. *Synlett* **2003**, 298.

²²³ (a) Vicente, J.; Abad, J.-A.; Frankland, A. D.; Ramírez de Arellano, M. C. *Chem. Eur. J.* **1999**, *5*, 3066. (b) Ohff, M.; Ohff, A.; Milstein, D. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1999**, 357. (c) Gai, X.; Grigg, R.; Ramzan, M. I.; Sridharan, V.; Collard, S.; Muir, J. E. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **2000**, 2053. (d) Bedford, R. B.; Cazin, C. S. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **2001**, 1540. (e) Alonso, D. A.; Nájera, C.; Pacheco, M. C. *Org. Lett.* **2000**, *2*, 1823. (f) Viciu, M. S.; Kelly, R. A., III; Stevens, E. D.; Naud, F.; Studer, M.; Nolan, S. P. *Org. Lett.* **2003**, *5*, 1479. (g) Solé, D.; Vallverdú, L.; Solans, X.; Font-Bardiá, M.; Bonjoch, J. *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 1587.

²²⁴ Les palladacycles impliquant une fonction amide sont relativement peu communs, voir cependant: Oestreich, M.; Dennison, R. P.; Kodanko, J. J.; Overman, L. E. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2001**, *40*, 1439.

²²⁵ Les distances observées en général pour une coordination intramoléculaire N-Pd sont de l'ordre de 2.05-2.25Å. Cependant une distance de 3.42Å a déjà été rapportée: Camus, J.-M.; Roy Garcia, P.; Andrieu, J.; Richard, P.; Poli, R. *J. Organomet. Chem.* **2005**, *690*, 1659.

²²⁶ (a) Martín-Mature, B.; Mateo, C.; Cárdenas, D. J.; Echavarren, A. M. *Chem. Eur. J.* **2001**, *7*, 2341. (b) Cámpora, J.; López, J. A.; Palma, P.; Valerga, P.; Spillner, E.; Carmona, E. *Angew. Chem., Int. Ed.* **1999**, *38*, 147. (c) Catellani, M.; Chiusoli, G. P. *J. Organomet. Chem.* **1992**, *425*, 151.

²²⁷ Pour d'autres propositions de mécanismes, voir : (a) Pfeffer, M.; Sutter, J.-P.; Rotteveel, M. A.; De Cian, A.; Fischer, J. *Tetrahedron* **1992**, *48*, 2427. Pour une revue, voir : (b) Dyker, G. *Chem. Ber./Recueil* **1997**, *130*, 1567.

²²⁸ Pour des exemples récents d'activation de liaisons C-H, voir : (a) DeBoef, B.; Pastine, S. J.; Sames, D. J. *Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 6556. (b) Huang, Q.; Fazio, A.; Dai, G.; Campo, M. A.; Larock, R. C. *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 7460 et références citées. Pour des revues récentes, voir : (c) Ritleng, V.; Sirlin, C.; Pfeffer, M. *Chem. Rev.* **2002**, *102*, 1731. (d) Catellani, M. *Synlett* **2003**, 298.

²²⁹ Pour quelques exemples de macropalladacycles isolés, voir : (a) Vila, J. M.; Gayoso, M.; Lopez, T. M.; Fernandez, J. J.; Fernandez, A.; Ortigueira, J. M.; Bailey, N. A.; Adams, H. *J. Organomet. Chem.* **1996**, *511*, 129. (b) Bosque, R.; Lopez, C.; Sales, J.; Solans, X.; Silver, J. *J. Chem. Soc., Dalton Trans.: Inorg. Chem.* **1996**, *15*, 3195. (c) Eberling, G.; Gruber, A. S.; Burrow, R. A.; Dupont, J.; Lough, A. J.; Farrar, D. H. *Inorg. Chem. Commun.* **2002**, *5*, 552. (d) Yue, N. L. S.; Eisler, D. J.; Jennings, M. C.; Puddephatt, R. J. *Inorg. Chem.* **2004**, *43*, 7671. (e) Marshall, C.; Ward, M. F.; Harrison, W. T. A. *Tetrahedron Lett.* **2004**, *45*, 5703. (f) Burchell, T. J.; Eisler, D. J.; Puddephatt, R. J. *Dalton Trans.* **2005**, *2*, 268.

²³⁰ Evans, B. E.; Rittle, K. E.; Bock, M. G.; DiPardo, R. M.; Freidinger, R. M.; Whitter, W. L.; Lundell, G. F.; Veber, D. F.; Anderson, P. S.; Chang, R. S.; Lotti, V. J.; Cerino, D. J.; Chen, T. B.; Kling, P. J.; Kunkel, K. A.; Springer, J. P.; Hirshfield, J. *J. Med. Chem.* **1988**, *31*, 2235.

²³¹ (a) Martino, G. D.; Massa, S.; Corelli, F.; Pantaleoni, G.; Fanini, D.; Palumbo, G. *Eur. J. Med. Chem.-Chim. Ther.* **1983**, *18*, 347. (b) Cho, N.; Song, K. Y.; Parkanyi, C. *Heterocyclic Chem.* **1989**, *26*, 1807.

²³² Carabateas, P. M.; Harris, L. S. *J. Med. Chem.* **1966**, *9*, 6.

²³³ Wright, W. B.; Brabander, H. J.; Greenblatt, E. N.; Day, I. P.; Hardy Jr, R. A. *J. Med. Chem.* **1978**, *21*, 1087.

- ²³⁴ (a) McDowell, R. S.; Blackburn, B. K.; Gadek, T. R.; McGee, L. R.; Rawson, T.; Reynolds, M. E.; Robarge, K. D.; Somers, T. C.; Thorsett, E. D.; Tischler, M.; Webb, R. R.; Venuti, M. C. *J. Am. Chem. Soc.* **1994**, *116*, 5077. (b) McDowell, R. S.; Gadek, T. R.; Barker, P. L.; Burdick, D. J.; Chan, K. S.; Quan, C. L.; Skelton, N.; Struble, M.; Thorsett, E. D.; Tischler, M.; Tom, J. Y. K.; Webb, R. R.; Burnier, J. P. *J. Am. Chem. Soc.* **1994**, *116*, 5069. (c) Webb, R. R.; Barker, P. L.; Baier, M.; Reynolds, M. E.; Robarge, K. D.; Blackburn, B. K.; Tischler, M.; Weese, K. J. *Tetrahedron Lett.* **1994**, *35*, 2113.
- ²³⁵ Karp, G. M. *J. Org. Chem.* **1995**, *60*, 5814.
- ²³⁶ (a) Jones, G. B.; Davey, C. L.; Jenkins, T. C.; Kamal, A.; Kneale, G. G.; Neidle, S.; Webster, G. D.; Thurston, D. E. *Anti-Cancer Drug Des.* **1990**, *5*, 249. (b) Ishikura, M.; Mori, M.; Terashima, M.; Ban, Y. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1982**, 741. (c) Mori, M.; Uozumi, Y.; Kimura, M.; Ban, Y. *Tetrahedron* **1986**, *42*, 3793. (d) Kaneko, T.; Wong, H.; Doyle, T. W. *Tetrahedron Lett.* **1983**, *24*, 5165. (e) Stevens, R. V.; Cory, R. M.; Rossen, S. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1975**, 742. (f) Confalone, P. N.; Huie, E. M.; Ko, S. S.; Cole, G. M. *J. Org. Chem.* **1988**, *53*, 482. (g) Pena, M. R.; Stille, J. K. *Tetrahedron Lett.* **1987**, *28*, 6573. (h) Pena, M. R.; Stille, J. K. *J. Am. Chem. Soc.* **1989**, *111*, 5417.
- ²³⁷ Martin, P. K.; Rapoport, H.; Smith, H. W.; Wong, J. L. *J. Org. Chem.* **1969**, *34*, 1359.
- ²³⁸ Cossy, J.; Tresnard, L.; Gomez Pardo, D. *Eur. J. Org. Chem.* **1999**, 1925.
- ²³⁹ Dömling, A.; Ugi, I. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2000**, *39*, 3168.
- ²⁴⁰ Suzuki, A.; Miyaura, N. *Chem. Rev.* **1995**, *95*, 2457.
- ²⁴¹ Heck, R. F. Dans *Comprehensive Organic Synthesis*; Trost, B. M., Fleming, I., Eds; Pergamon Press: Oxford, 1991; Vol. 4.
- ²⁴² (a) Heck, R. F. *J. Am. Chem. Soc.* **1969**, *91*, 6707. (b) Beletskaya, I. P.; Cheprakov, A. V. *Chem. Rev.* **2000**, *100*, 3009. (c) Shibasaki, M.; Vogl, E. M. *J. Organomet. Chem.* **1999**, *576*, 1.
- ²⁴³ (a) Amatore, C.; Jutand, A. *Acc. Chem. Res.* **2000**, *33*, 314 et références citées. (b) Amatore, C.; Jutand, A.; Thuilliez, A. *Organometallics* **2001**, *20*, 3241.
- ²⁴⁴ (a) Backer, R. T.; Collado Cano, I.; De Frutos-Garcia, O.; Doecke, C. W.; Fisher, M. J.; Kuklish, S. L.; Mancuso, V.; Martinelli, M. J.; Mullaney, J. T.; Ornstein, P. L.; Xie, C. Eli Lilly and Compagny, 2003; Brevet WO03061660, USA. (b) Backer, R. T.; Briner, K.; Doecke, C. W.; Fisher, M. J.; Kuklish, S. L.; Mancuso, V.; Martinelli, M. J.; Mullaney, J. T.; Xie, C. Eli Lilly and Compagny, 2002; Brevet WO02059107, USA.
- ²⁴⁵ (a) Ihara, M.; Yamada, M.; Ishida, Y.; Tokunaga, Y.; Fukumoto K. *Heterocycles* **1997**, *44*, 531. (b) Ihara, M.; Kirihaara, T.; Kawaguchi, A.; Tsuruta, M.; Fukumoto K.; Kametani, T. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **1987**, 1719. (c) Ihara, M.; Tsuruta, M.; Fukumoto, K.; Kametani, T. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1985**, 1159.
- ²⁴⁶ Dounay, A. B.; Overman, L. E. *Chem. Rev.* **2003**, *103*, 2945.
- ²⁴⁷ Les sels de tétraalkylammonium favorisent la réaction de Heck en présence d'acétate et d'hydrogénocarbonate de métaux alcalins comme base: Jeffery, T.; Galland, J.-C. *Tetrahedron Lett.* **1994**, *35*, 4103.
- ²⁴⁸ Les micro-ondes accélèrent les réactions de Heck intermoléculaires: Nilsson, P.; Gold, H.; Larhed, M.; Hallberg, A. *Synthesis* **2002**, 1611.
- ²⁴⁹ Amatore, C.; Broecker, G.; Jutand, A.; Khalil, F. *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, *119*, 5176.

PARTIE EXPÉRIMENTALE

PARTIE EXPÉRIMENTALE

PARTIE EXPÉRIMENTALE

Liste des abréviations utilisées :

$[\alpha]_D^{20}$: Pouvoir rotatoire à 20°C
δ	: Déplacement chimique
Δ	: Chauffage à reflux
All	: Allyle
Bn	: Benzyle
Boc	: <i>tert</i> -Butyloxycarbonyle
cat.	: Catalytique
Cbz	: Benzyloxycarbonyle
CCM	: Chromatographie sur couche mince
CDI	: <i>N,N'</i> -Carbonyldiimidazole
CSA	: Acide camphorsulfonique
DBU	: 1,8-Diazabicyclo[5.4.0]undec-7-ène
1,2-DCE	: 1,2-Dichloroéthane
DCM	: Dichlorométhane
DMAP	: 4-Diméthylaminopyridine
DMF	: Diméthylformamide
DMSO	: Diméthylsulfoxyde
d.r.	: Rapport diastéréoisomérique
EDC	: Chlorhydrate de 1-(3-diméthylaminopropyl)-3-éthylcarbodiimide
ES ⁺	: Électrospray positif
HPLC	: Chromatographie liquide haute pression
HRMS	: Spectrométrie de masse haute résolution
IBX	: Acide 2-iodoxybenzoïque
IE	: Impact électronique
Im.	: Imidazole
IR	: Infrarouge
<i>J</i>	: Constante de couplage
MCR	: Réaction multi-composants
Ms	: Mésyle
MS	: Spectrométrie de masse
NOE	: Nuclear Overhauser Effect, spectre RMN à deux dimensions
Nu ⁻	: Nucléophile
Pht	: Phthalate
R _f	: Rapport frontal
RMN	: Spectrométrie par résonance magnétique nucléaire
Su	: Succinimide
t.a.	: Température ambiante
TBDMS ou TBS	: <i>tert</i> -Butyldiméthylsilyle
TBDPS	: <i>tert</i> -Butyldiphénylsilyle
TEA	: Triéthylamine
TfO ⁻	: Triflate
TFA	: Acide 2,2,2-trifluoroacétique
THF	: Tétrahydrofurane
TMEDA	: Tétraméthyléthylènediamine
TMS	: Triméthylsilyle
Ts	: Tosyle
Troc	: Trichloroéthylloxycarbonyle

PARTIE EXPÉRIMENTALE

Purification des solvants :

Les solvants utilisés sont purifiés et séchés sous atmosphère d'argon par :

- distillation sur hydrure de calcium finement broyé : dichlorométhane, toluène, DMF, DMSO, acétonitrile.
- distillation sur sodium / benzophénone : tétrahydrofurane, diéthyléther.
- distillation sur tournures de magnésium activés par une petite quantité d'iode : méthanol.
- distillation sur potasse : triéthylamine, pyridine.

Réactifs et expérimentations :

Toutes les réactions sont conduites sous atmosphère d'argon séché au CaCl_2 .

La verrerie est préalablement séchée à l'étuve et/ou à la flamme puis refroidie sous un flux d'argon.

Les seringues en verre sont stockées à l'étuve et refroidies sous un flux d'argon avant leur utilisation. Les micro-seringues sont séchées sous vide et stockées dans un dessinateur.

Les concentrations et évaporations sous vide sont réalisées avec un évaporateur rotatif Büchi.

Un appareil cryostat Kinetics FC100D01 est utilisé pour toutes les expériences conduites sous 0°C durant plus de 4 heures.

Purifications des produits :

Les chromatographies flash sur colonne de silice sont réalisées sur SDS silicagel 60 (35-70 μm), et les chromatographies sur couche mince (préparatives ou non) sur des plaques de SDS silicagel 60 (60F254).

Spectroscopie RMN :

Les spectres RMN ^1H sont enregistrés à 250, 300, 400 et/ou 500 MHz sur des spectromètres Bruker AC-250, AC-300, AC-400 et AC-500. Les spectres RMN ^{13}C sont enregistrés à 62.5, 75, 100 et/ou 125 MHz sur ces mêmes appareils. Les déplacements chimiques δ des spectres RMN ^1H et RMN ^{13}C sont donnés en ppm relatifs au signal des protons résiduels des solvants CDCl_3 ($\delta = 7.26, 77.16$), $\text{DMSO}-d_6$ ($\delta = 2.50, 39.52$), CD_3CN ($\delta = 1.94, 1.32$), CD_3OD ($\delta = 3.31, 49.00$). Les constantes de couplage des spectres RMN ^1H sont données en Hertz, et se réfèrent aux multiplicités apparentes.

Spectroscopie IR :

Les spectres infrarouge sont enregistrés sur un spectromètre Perkin Elmer Spectrum BX, en réalisant un film avec un solvant entre deux parois d'une cuve en chlorure de sodium, ou à sec sur pointe de diamant.

Spectroscopie de masse :

Les spectres de masse ont été enregistrés sur les appareils :

- en IE sur un spectromètre Automass Thermo Electron.
- en ES^+ sur un spectromètre LCT Micromass.

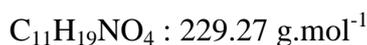
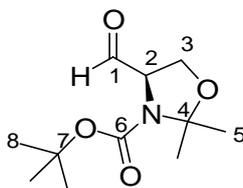
Autres analyses :

- Les pouvoirs rotatoires ($[\alpha]_D^{20}$) sont mesurés à 20°C sur un polarimètre Jasco P-1010.
- Les clichés de diffraction par rayons X sont obtenus sur un diffractomètre Nonius KappaCCD avec la raie monochromatique $\text{K}\alpha$ du molybdène. Les structures sont résolues par des méthodes directes avec le programme *SHELXS86* et affinées par *SHELXL93*. Les données cristallographiques sont déposées (fichiers CIF) au Cambridge Crystallographic Data Centre, U. K.
- Le nom des molécules est attribué d'après le logiciel ChemDraw Ultra 8.0 et 9.0 de CambridgeSoft.

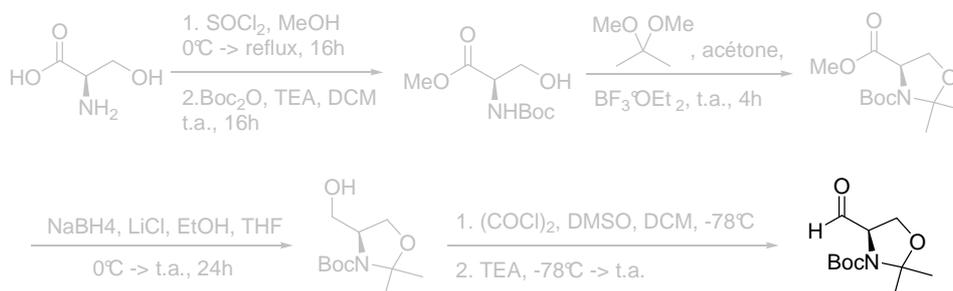
PARTIE EXPÉRIMENTALE

PARTIE EXPÉRIMENTALE : CHAPITRE II

Synthèse de l'aldéhyde de Garner (91)
(R)-tert-Butyl 4-formyl-2,2-diméthoxyazolidine-3-carboxylate



Mode opératoire :



À une suspension de *D*-sérine (10.0 g, 95 mmol, 1.0 équivalent) dans le méthanol anhydre (120.0 mL) est ajouté à 0°C le chlorure de thionyle fraîchement distillé (6.94 mL, 95 mmol, 1.0 équivalent). Le mélange est agité à température ambiante pendant 2 heures puis mis à reflux pendant 16 heures. Le solvant est alors évaporé sous pression réduite et du méthanol (3 x 50 mL) est ajouté puis évaporé. Le résidu blanc est trituré dans le diéthyléther anhydre pour donner l'ester méthylique de la sérine brut.

Au sérinate de méthyle dans le dichlorométhane anhydre (250.0 mL) sont ajoutés la triéthylamine (29.0 mL, 286 mmol, 3.0 équivalents), et le di-*tert*-butyl dicarbonate (22.87 g, 105 mmol, 1.1 équivalents) à température ambiante. Le mélange est agité à température ambiante pendant 16 heures. La solution est alors lavée successivement avec des solutions aqueuses de KHSO₄ 1M (100 mL), NaHCO₃ à 5% (100 mL), acide citrique à 10% (100 mL) et une solution aqueuse de NaCl saturée (100 mL). La phase organique est séchée sur Na₂SO₄ anhydre, filtrée puis concentrée pour donner l'amine protégée sous forme d'une huile incolore.

L'amine protégée (20.8 g, 95 mmol, 1.0 équivalent) est dissoute dans un mélange d'acétone anhydre (340.0 mL) et de 2,2-diméthoxypropane (100.0 mL, 81 mmol, 8.5 équivalents), auquel est ajouté BF₃-OEt₂ (0.7 mL, 5.7 mmol, 0.06 équivalents). La solution est agitée pendant 4 heures à température ambiante, jusqu'à disparition du produit de départ en CCM. Le solvant est évaporé sous vide, et l'huile résiduelle est reprise dans le dichlorométhane (350 mL). La solution est lavée avec une solution aqueuse de NaHCO₃ saturée (150 mL), puis de NaCl saturée (150 mL), séchée sur Na₂SO₄ anhydre, filtrée puis concentrée pour donner l'oxazolidine sous forme d'une huile jaune pâle.

À une suspension de chlorure de lithium (2.42 g, 57.1 mmol, 2.1 équivalents) et de borohydrure de sodium (2.16 g, 57.1 mmol, 2.1 équivalents) dans l'éthanol (40.0 mL) à 0°C est ajoutée goutte à goutte l'oxazolidine (7.08 g, 27.3 mmol, 1.0 équivalent) en solution dans le THF anhydre (30.0 mL). Le mélange est agité à température ambiante pendant 24 heures, puis le

précipité formé est filtré et lavé à l'éthanol (3 x 20 mL). Le filtrat et les lavages sont concentrés pour donner un résidu blanc qui est extrait à l'acétate d'éthyle (70 mL). La phase organique est lavée avec une solution de NaCl saturée (70 mL), séchée sur Na₂SO₄ anhydre, filtrée puis concentrée pour donner l'alcool de Garner sous forme d'une huile incolore.

À une solution de chlorure d'oxalyle (891 µL, 10.38 mmol, 1.2 équivalents), dans le dichlorométhane anhydre (21.0 mL) à -78 °C sous argon est ajoutée goutte à goutte une solution de DMSO distillé (1.54 mL, 21.62 mmol, 2.5 équivalents) dans le dichlorométhane (4.0 mL). Le mélange est agité 15 minutes à -78 °C, puis une solution l'alcool de Garner (2.0 g, 8.65 mmol, 1.0 équivalent) dans le dichlorométhane anhydre (9.0 mL) est ajoutée goutte à goutte. L'agitation est poursuivie pendant 20 minutes à -78 °C, puis la triéthylamine (6.1 mL, 43.23 mmol, 5.0 équivalents) est ajoutée goutte à goutte. Le milieu réactionnel est laissé remonter à température ambiante pendant 1 heure, puis 25 mL d'eau sont ajoutés. Après 10 minutes d'agitation la phase organique est séparée et la phase aqueuse est extraite avec du dichlorométhane (3 x 10 mL). Les phases organiques sont réunies, lavées avec une solution d'HCl_{aq.} 0.3M (150 mL), une solution aqueuse de NaCl saturée (50 mL), séchées sur Na₂SO₄ anhydre, filtrées puis concentrées. Le résidu est purifié par chromatographie flash sur colonne de silice (éluant : heptane / AcOEt 10%) pour donner l'aldéhyde de Garner **91**.

Rendement : 85% (5 étapes).

Caractéristiques physico-chimiques :

Aspect : huile incolore

$[\alpha]_D^{20}$ (CHCl₃, *c* 0.93) = +67.2

R_f = 0.49, éluant heptane / AcOEt 30%

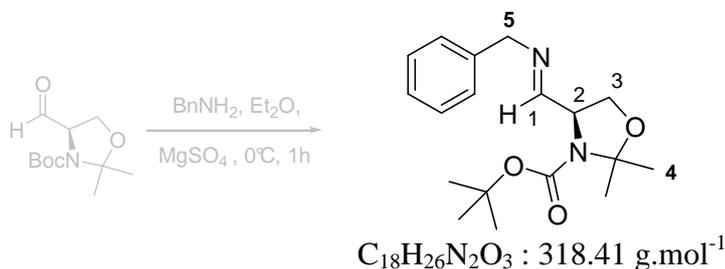
Données spectrales :

RMN ¹H (250 MHz, CDCl₃, 293K) δ 1.30-1.70 (m, 15H) 6H5+9H8, 3.90-4.30 (m, 3H) H2+H3, 9.47 (d, 1H, *J* = 8.0 Hz) H1.

RMN ¹³C (75 MHz, CDCl₃, 293K) δ 23.7 (C5), 25.6 (C5), 28.1 (3C8), 63.8 (C3), 64.6 (C2), 80.9 (C7), 94.9 (C4), 156.0 (C6), 200.5 (C1).

Masse (ES⁺) *m/z* 230 (M+Na)⁺.

Composé 114

(S,E)-tert-Butyl 4-((benzylimino)methyl)-2,2-diméthylloxazolidine-3-carboxylate**Mode opératoire :**

À une solution d'aldéhyde de Garner **91** (1.587 g, 6.92 mmol, 1.0 équivalent) dans le diéthyléther anhydre (6.8 mL) à 0°C sont ajoutés du sulfate de magnésium anhydre (excès) puis goutte à goutte la benzylamine (756 µL, 6.92 mmol, 1.0 équivalent). La solution est agitée à 0°C pendant 1 heure puis filtrée et évaporée à sec. Le résidu huileux est alors trituré dans l'hexane, et le précipité d'imine **114** est récupéré par filtration.

Rendement : 94%

Caractéristiques physico-chimiques :

Aspect : poudre blanche

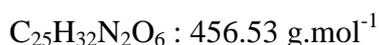
$[\alpha]_D^{20}$ (CHCl₃, c 1.0) = +57

Données spectrales :

RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃, 293K) 2 rotamères δ 1.36 (s, 9H) Boc, 1.50-1.65 (m, 6H) 6H4, 4.10 (m, 2H) H3, 4.19 (+4.40) (m, 1H) H2, 4.55-4.65 (m, 2H) 2H5, 7.30 (m, 5H) Ph, 7.70 (+7.81) (m, 1H) H1.

Masse (ES⁺) *m/z* 341 (M+Na)⁺.

HRMS (ES⁺) *m/z* calculée pour C₁₈H₂₆N₂O₃Na (M+Na)⁺ 341.1841, trouvée 341.1848.

Composé **115** *syn***(S)-tert-Butyl 4-((R)-(benzylamino)(5-hydroxybenzo[d][1,3]dioxol-6-yl)methyl)-2,2-diméthylloxazolidine-3-carboxylate****Mode opératoire :**

À une solution d'imine **114** (50.0 mg, 157 μmol , 1.0 équivalent) dans 320 μL de dichlorométhane anhydre sont ajoutés successivement à 0 °C du sésamol (21.7 mg, 157 μmol , 1.0 équivalent) et du triflate d'ytterbium (9.7 mg, 16 μmol , 0.1 équivalents). Le milieu réactionnel est agité pendant 20 heures à 0°C. Après disparition du phénol de départ en CCM, le mélange est dilué avec 5 mL de dichlorométhane, puis lavé avec 5 mL d'une solution aqueuse saturée de NaHCO_3 . La phase aqueuse est séparée puis extraite avec du dichlorométhane (3 x 3 mL). Les phases organiques sont rassemblées, lavées avec une solution aqueuse saturée de NaCl (10 mL), séchées sur sulfate de sodium anhydre, filtrées et évaporées sous vide. Le résidu est purifié par chromatographie flash sur colonne de silice (éluant : heptane/acétone 3%) pour donner un mélange des deux diastéréoisomères **115** *syn* et *anti*. Ceux-ci sont séparés par plaque préparatives de silice (éluant : DCM / AcOEt 2.5%).

Rendement global : 79%, d.r._{*syn/anti*} = 7:3

Caractéristiques physico-chimiques :

Aspect : laque jaune

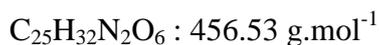
R_f = 0.74, éluant DCM / AcOEt 2.5%

Données spectrales :

RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3 , 293K) δ 1.25 (s, 6H) 6H4, 1.49 (s, 9H) Boc, 3.48 (d, J = 13.4 Hz, 1H) H5, 3.64 (d, J = 9.2 Hz, 1H) H3, 3.71 (m, 2H) H3'+H5', 3.89 (m, 1H) H2, 4.29 (m, 1H) H1, 5.89 (s, 2H) 2H8, 6.46 (s, 2H) H6+H7, 7.29 (m, 5H) Ph.

RMN ^{13}C (75 MHz, CDCl_3 , 293K) δ 28.5 (Boc), 29.9 (2C4), 50.6 (C5), 59.8 (C1), 65.0 (C3), 66.2 (C2), 81.4 (Boc), 98.5, 99.7, 101.3 (C8), 106.8, 108.3, 109.9, 128.6, 128.8, 148.4 ($\text{C}_{\text{ar-O}}$), 151.2 ($\text{C}_{\text{ar-O}}$), 153.4 ($\text{C}_{\text{ar-O}}$).

Masse (ES^+) m/z 457 ($\text{M}+\text{Na}$) $^+$.

Composé 115 anti**(S)-tert-Butyl 4-((S)-(benzylamino)(5-hydroxybenzo[d][1,3]dioxol-6-yl)methyl)-2,2-diméthylloxazolidine-3-carboxylate****Mode opératoire :**

Voir protocole page 169.

Caractéristiques physico-chimiques :

Aspect : laque jaune

$R_f = 0.81$, éluant DCM / AcOEt 2.5%

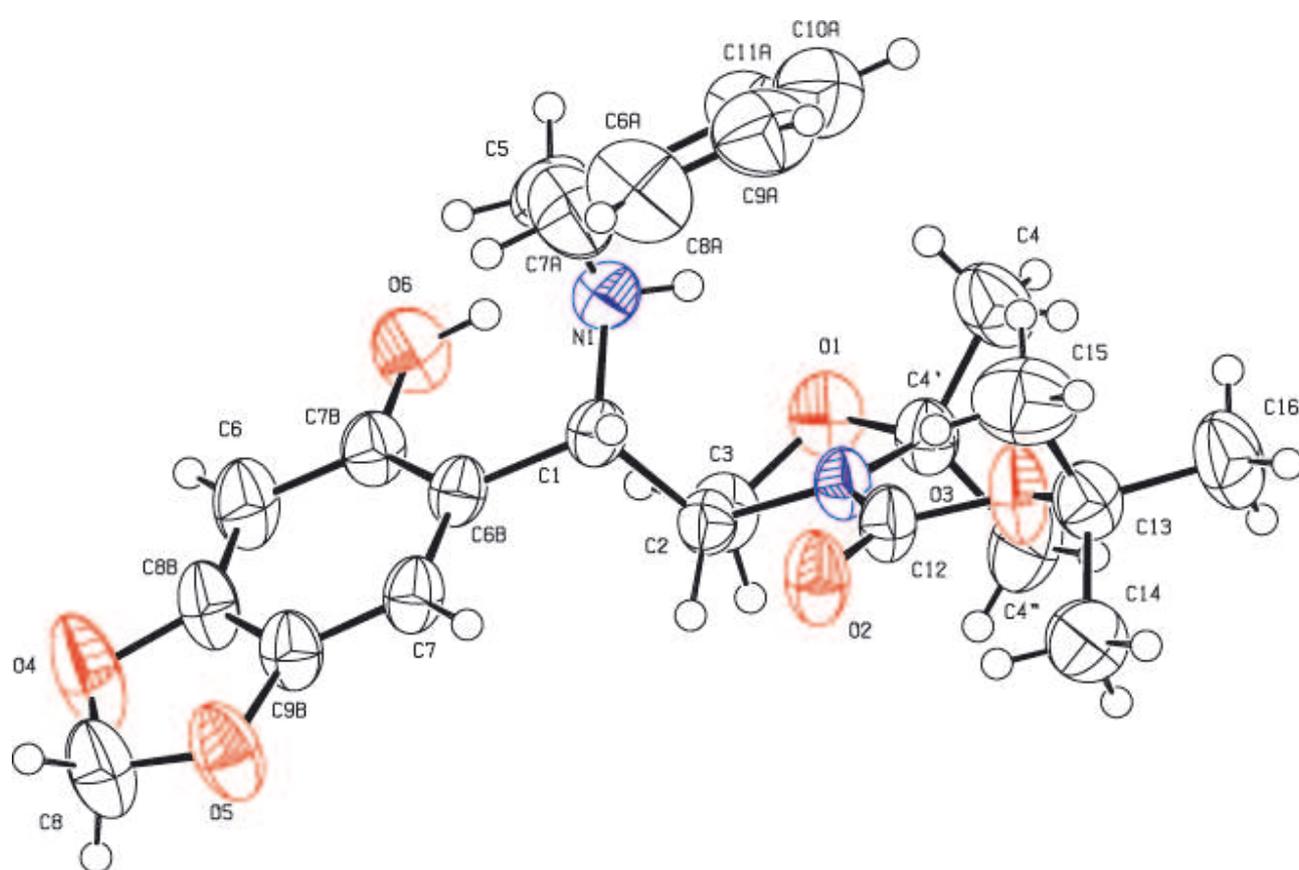
Données spectrales :

RMN 1H (300 MHz, $CDCl_3$, 293K) δ 1.26 (s, 6H) 6H4, 1.43 (s, 9H) Boc, 3.58 (d, $J = 13.2$ Hz, 1H) H5, 3.86 (m, 1H) H3, 3.96 (d, $J = 13.2$ Hz, 1H) H5', 4.12 (m, 1H) H2, 4.31 (m, 2H) H2+H3', 5.86 (s, 1H) H8, 5.88 (s, 1H) H8', 6.40 (s, 1H) H6, 6.42 (s, 1H) H7, 7.28 (m, 5H) Ph.

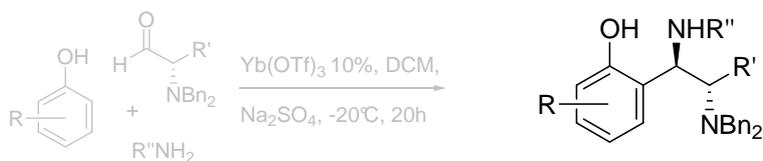
RMN ^{13}C (75 MHz, $CDCl_3$, 293K) δ 28.6 (Boc), 29.9 (2C4), 52.1 (C5), 63.1 (C1), 64.1 (C3), 64.2 (C2), 99.4, 101.8 (C8), 127.9, 128.6, 129.0, 148.0 (C_{ar-O}).

Masse (ES^+) m/z 457 ($M+Na$) $^+$.

Rayons X voir données p. 171-172.



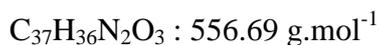
Identification code	115 anti
Empirical formula	C ₂₅ H ₃₂ N ₂ O ₆
Formula weight	456.53
Temperature	293(2) K
Wavelength	.71073 Å
Crystal system, space group	Triclinic, P -1
Unit cell dimensions	a = 9.788(9) Å α = 78.03(4) ° b = 10.919(8) Å β = 84.42(4) ° c = 11.676(10) Å γ = 87.38(4) °
Volume	1214.5(18) Å ³
Z, Calculated density	2, 1.248 Mg/m ³
Absorption coefficient	0.089 mm ⁻¹
F(000)	488
Crystal size	0.40 x 0.30 x 0.20 mm
Theta range for data collection	2.09 to 30.15 °
Limiting indices	-13 ≤ h ≤ 13 -15 ≤ k ≤ 15 -16 ≤ l ≤ 16
Reflections collected / unique	10753 / 5313 [R(int) = 0.0172]
Completeness to theta = 27.47 °	73.9 %
Absorption correction	None
Refinement method	Full-matrix least-squares on F ²
Data / restraints / parameters	5315 / 0 / 299
Goodness-of-fit on F ²	1.136
Final R indices [I > 2σ(I)]	R1 = 0.0568, wR2 = 0.1491
R indices (all data)	R1 = 0.0730, wR2 = 0.1607
Absolute structure parameter	No absolute structure determination
Largest diff. peak and hole	.268 and -.264 e. Å ⁻³

Procédé général pour la synthèse des adduits *anti* :

À une solution de *N,N*-dibenzyl- α -amino aldéhyde (1.0 mmol) dans 2.0 mL de dichlorométhane anhydre sont ajoutés successivement à $-20\text{ }^{\circ}\text{C}$ du sulfate de sodium anhydre (en excès), l'amine (1.1 mmol), une quantité catalytique de triflate d'ytterbium (0.1 mmol) et le phénol (1.1 mmol). Le milieu réactionnel est agité pendant 20 heures à $-20\text{ }^{\circ}\text{C}$. Après disparition du phénol de départ en CCM, le mélange est dilué avec 8 mL de dichlorométhane, puis lavé avec 8 mL d'une solution aqueuse saturée de NaHCO_3 . La phase aqueuse est séparée puis extraite avec du dichlorométhane (3 x 6 mL). Les phases organiques sont rassemblées, lavées avec une solution aqueuse saturée de NaCl (8 mL), séchées sur sulfate de sodium anhydre, filtrées et évaporées sous vide. Le résidu est purifié par chromatographie flash sur colonne de silice pour donner l'adduit *anti* désiré.

Procédé général pour la synthèse des adduits *syn* :

À une solution de *N,N*-dibenzyl- α -amino aldéhyde (1.0 mmol) dans 2.0 mL de 1,2-dichloroéthane sont ajoutés successivement à température ambiante du sulfate de sodium anhydre (en excès), l'amine (1.1 mmol), une quantité catalytique de triflate d'ytterbium (0.1 mmol) et le phénol (1.1 mmol). Le milieu réactionnel est agité pendant 4 heures à $60\text{ }^{\circ}\text{C}$. Après disparition du phénol de départ en CCM, le mélange est dilué avec 8 mL de dichlorométhane, puis lavé avec 8 mL d'une solution aqueuse saturée de NaHCO_3 . La phase aqueuse est séparée puis extraite avec du dichlorométhane (3 x 6 mL). Les phases organiques sont rassemblées, lavées avec une solution aqueuse saturée de NaCl (8 mL), séchées sur sulfate de sodium anhydre, filtrées et évaporées sous vide. Le résidu est purifié par chromatographie flash sur colonne de silice pour donner l'adduit *syn* désiré.

Composé 123 *anti***(1'R,2'S)-6-(1'-Benzylamino-2'-dibenzylamino-3'-phenyl-propyl)-benzo[1,3]dioxol-5-ol**

Rendement : 70%

Caractéristiques physico-chimiques :

Aspect : huile jaune

$[\alpha]_{\text{D}}^{20}$ (CH₂Cl₂, *c* 1.0) = +1.7

R_f = 0.44, éluant heptane / AcOEt 20%

Données spectrales :

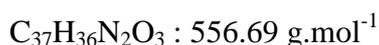
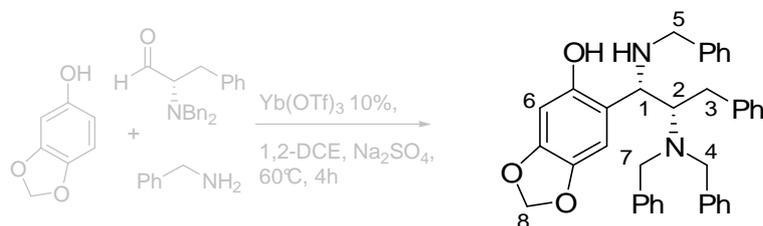
RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃, 293K) δ 2.82 (dd, *J* = 7.3, 14.7 Hz, 1H) H3, 3.20 (dd, *J* = 6.6, 14.7 Hz, 1H) H3', 3.35 (m, 1H) H2, 3.39 (d, *J* = 13.2 Hz, 1H) H5, 3.50 (d, *J* = 13.2 Hz, 2H) 2H4, 3.65 (d, *J* = 13.2 Hz, 2H) 2H4', 3.74 (d, *J* = 13.2 Hz, 1H) H5', 3.83 (d, *J* = 5.1 Hz, 1H) H1, 5.89 (s, 2H) 2H8, 6.27 (s, 1H) H6, 6.38 (s, 1H) H7, 7.0-7.35 (m, 20H).

RMN ¹³C (75 MHz, CDCl₃, 293K) δ 32.6 (C3), 51.7 (C5), 55.1 (2C4), 64.2 (C2), 65.0 (C1), 99.2 (C6), 100.8 (C8), 109.1 (C7), 113.5, 126.3, 127.2, 127.3, 127.6, 128.4, 128.5, 128.7, 128.7, 128.9, 129.3, 138.2, 139.6, 140.0, 147.6, 153.8 (C-OH).

IR (film CHCl₃) ν 3683, 3031, 3018, 3011, 2928, 2856, 1633, 1602, 1476, 1410, 1234, 1181, 1151, 1041, 939, 909 cm⁻¹

Masse (ES⁺) *m/z* 557 (M+H)⁺

HRMS (ES⁺) *m/z* calculée pour C₃₇H₃₇N₂O₃ (M+H)⁺ 557.2804, trouvée 557.2795.

Composé 123 *syn***(1'S,2'S)-6-(1'-Benzylamino-2'-dibenzylamino-3'-phenyl-propyl)-benzo[1,3]dioxol-5-ol**

Rendement : 25%

Caractéristiques physico-chimiques :

Aspect : huile jaune

$[\alpha]_{\text{D}}^{20}$ (CH_2Cl_2 , c 1.0) = +19.0

R_f = 0.47, éluant heptane / AcOEt 20%

Données spectrales :

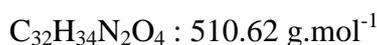
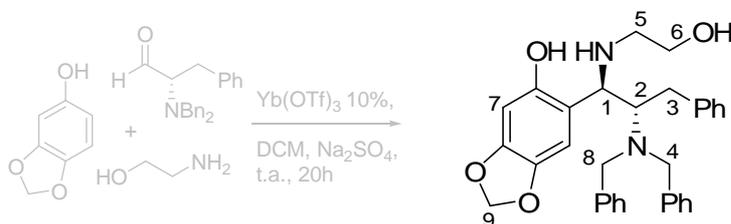
RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3 , 293K) δ 2.64 (dd, J = 4.3, 14.4 Hz, 1H) H3, 2.98 (dd, J = 7.0, 14.4 Hz, 1H) H3', 3.30-3.75 (m, 8H) H1+H2+4H4+2H5, 5.80 (d, J = 1.32 Hz, 1H) H8, 5.83 (d, J = 1.32 Hz, 1H) H8', 6.23 (s, 1H) H6, 6.41 (s, 1H) H7, 6.95-7.35 (m, 20H).

RMN ^{13}C (75 MHz, CDCl_3 , 293K) δ 34.0 (C3), 51.4 (2C4), 53.9 (C5), 61.9 (C2), 65.6 (C1), 99.3 (C6), 100.8 (C8), 110.0 (C7), 114.0, 126.0, 127.4, 128.4, 128.5, 129.1, 129.3, 139.0, 139.4, 140.0, 140.6, 147.8, 153.3 (C-OH).

IR (film CHCl_3) ν 3674, 3285, 3065, 3032, 3018, 3011, 2930, 2850, 1702, 1632, 1603, 1477, 1406, 1388, 1183, 1153, 1041 cm^{-1}

Masse (ES^+) m/z 557 ($\text{M}+\text{H}^+$)

HRMS (ES^+) m/z calculée pour $\text{C}_{37}\text{H}_{37}\text{N}_2\text{O}_3$ ($\text{M}+\text{H}^+$) 557.2804, trouvée 557.2811.

Composé **124 anti****(1'R,2'S)-6-[2'-Dibenzylamino-1'-(2''-hydroxyethylamino)-3'-phényl-propyl]-benzo[1,3]dioxol-5-ol****Mode opératoire :**

Le produit **124 anti** est préparé selon le procédé général pour la synthèse des adduits *anti* à température ambiante. Le résidu est purifié par chromatographie flash sur colonne de silice (éluant : heptane / AcOEt 20-40%) pour donner les deux diastéréoisomères séparés dans un rapport 3:1.

Rendement global : 52%, d.r.*anti/syn* = 3:1

Caractéristiques physico-chimiques :

Aspect : huile jaune

$[\alpha]_{\text{D}}^{20}$ (CH₂Cl₂, *c* 1.0) = +1.7

R_f = 0.23, éluant heptane / AcOEt 40%

Données spectrales :

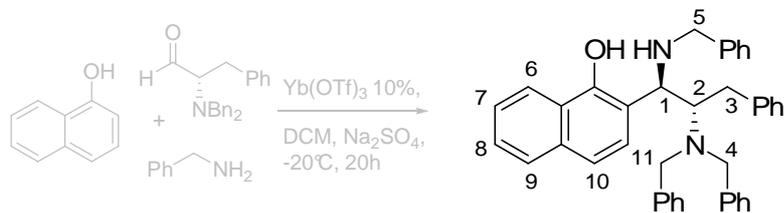
RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃, 293K) δ 2.60 (m, 2H) 2H5, 2.87 (dd, *J* = 7.0, 14.7 Hz, 1H) H3, 3.24 (dd, *J* = 7.2, 14.7 Hz, 1H) H3', 3.38 (m, 1H) H2, 3.57 (m, 2H) 2H6, 3.59 (d, *J* = 13.6 Hz, 2H) 2H4, 3.76 (d, *J* = 13.6 Hz, 2H) 2H4', 3.82 (m, 1H) H1, 5.85 (m, 2H) H9, 6.28 (s, 1H) H7, 6.31 (s, 1H) H8, 7.10-7.40 (m, 15H).

RMN ¹³C (75 MHz, CDCl₃, 293K) δ 32.7 (C3), 49.9 (C5), 55.2 (2C4), 61.3 (C6), 64.6 (C2), 66.0 (C1), 99.1 (C7), 100.9 (C9), 108.9 (C8), 114.0, 128.4, 127.2, 127.3, 127.6, 127.8, 128.4, 128.6, 128.7, 129.0, 129.2, 129.6, 139.6, 140.0, 140.2, 147.5, 153.6 (C-OH).

IR (film CHCl₃) ν 3688, 3028, 3019, 3011, 2928, 2856, 1710, 1635, 1477, 1363, 1232, 1199, 1040, 939 cm⁻¹

Masse (ES⁺) *m/z* 511 (M+H)⁺

HRMS (ES⁺) *m/z* calculée pour C₃₂H₃₅N₂O₄ (M+H)⁺ 511.2585, trouvée 511.2597.

Composé 125 *anti***(1*R*,2'*S*)-2-(1'-Benzylamino-2'-dibenzylamino-3'-phenyl-propyl)-naphthalen-1-ol**

$$C_{40}H_{38}N_2O : 562.74 \text{ g}\cdot\text{mol}^{-1}$$

Rendement : 88%

Caractéristiques physico-chimiques :

Aspect : huile jaune

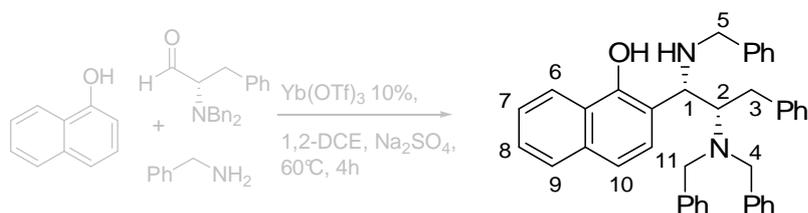
 $[\alpha]_D^{20}$ (CH₂Cl₂, *c* 1.5) = +11.5R_f = 0.45, éluant heptane / AcOEt 10%Données spectrales :

RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃, 293K) δ 2.85 (dd, 1H, *J* = 7.3, 14.7 Hz) H3, 3.26 (dd, 1H, *J* = 6.6, 14.7 Hz) H3', 3.46 (d, 1H, *J* = 13.2 Hz) H5, 3.49 (m, 1H) H2, 3.52 (d, 2H, *J* = 13.2 Hz) 2H4, 3.67 (d, 2H, *J* = 13.2 Hz) 2H4', 3.79 (d, 1H, *J* = 13.2 Hz) H5', 4.15 (d, 1H, *J* = 5.1 Hz) H1, 6.93 (d, 1H, *J* = 8.8 Hz), 7.0-7.35 (m, 21H), 7.45 (m, 2H) H7 et H8, 7.77 (m, 1H) H9, 8.25 (m, 1H) H6.

RMN ¹³C (75 MHz, CDCl₃, 293K) δ 32.7 (C3), 51.9 (C5), 55.0 (2C4), 64.0 (C2), 65.1 (C1), 115.4, 117.9, 122.7, 124.7, 125.7, 126.1, 126.3, 127.1, 127.3, 127.6, 127.8, 128.1, 128.3, 128.5, 128.8, 128.9, 129.0, 129.1, 133.9, 138.3, 139.5, 140.1, 154.3 (C-OH).

IR (film CHCl₃) ν 3343, 3065, 3033, 3013, 2959, 2927, 2854, 1742, 1632, 1601, 1578, 1495, 1454, 1394, 1313, 1261, 1094, 1027, 868 cm⁻¹

Masse (ES⁺) *m/z* 563 (M+H)⁺**HRMS** (ES⁺) *m/z* calculée pour C₄₀H₃₉N₂O (M+H)⁺ 563.3062, trouvée 563.3037.

Composé 125 *syn***(1'S,2'S)-2-(1'-Benzylamino-2'-dibenzylamino-3'-phenyl-propyl)-naphthalen-1-ol**

Rendement : 44%

Caractéristiques physico-chimiques :

Aspect : huile jaune

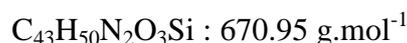
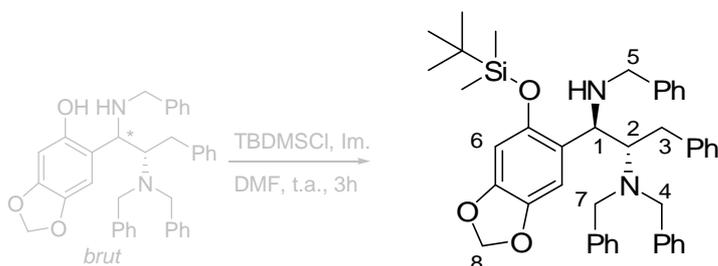
 $[\alpha]_{\text{D}}^{20}$ (CH₂Cl₂, *c* 1.5) = +5.6R_f = 0.51, éluant heptane / AcOEt 10%Données spectrales :

RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃, 293K) δ 2.62 (dd, 1H, *J* = 3.7, 14.7 Hz) H3, 3.01 (dd, 1H, *J* = 8.8, 14.7 Hz) H3', 3.37 (m, 2H) 2H4, 3.6-3.75 (m, 6H) H1 H2 2H4' 2H5, 6.95-7.45 (m, 24H), 7.71 (m, 1H) H9, 8.17 (m, 1H) H6.

RMN ¹³C (75 MHz, CDCl₃, 293K) δ 34.4 (C3), 51.5 (2C4), 51.9 (C5), 62.9 (C1 ou C2), 66.0 (C2 ou C1), 118.0, 122.6, 124.6, 126.0, 126.1, 126.3, 127.2, 127.3, 128.2, 128.5, 128.7, 128.9, 129.1, 129.3, 134.1, 138.9, 139.6, 140.4 (C-OH).

IR (film CHCl₃) ν 3435, 3065, 3017, 2926, 2854, 1742, 1632, 1602, 1495, 1453, 1392, 1312, 1264, 1096, 1022, 871 cm⁻¹.

Masse (ES⁺) *m/z* 563 (M+H)⁺**HRMS** (ES⁺) *m/z* calculée pour C₄₀H₃₉N₂O (M+H)⁺ 563.3062, trouvée 563.3058.

Composé **126 anti****(1R,2S)-N¹,N²,N²-Tribenzyl-1-(6-(tert-butyl dimethylsilyloxy)-benzo[d][1,3]dioxol-5-yl)-3-phenylpropane-1,2-diamine****Mode opératoire :**

Le mélange brut des deux diastéréoisomères **123 anti** et *syn* issus de la réaction p. 173 effectuée à température ambiante à partir du sésamol (26.0 mg, 188 μmol , 1.0 équivalent) est dissous dans la DMF anhydre (160 μL). Sont ensuite ajoutés TBDMSCl (34.0 mg, 226 μmol , 1.2 équivalents) et de l'imidazole (32.0 mg, 471 μmol , 2.5 équivalents). Le milieu réactionnel est agité 3 heures à température ambiante avant d'être hydrolysé par 1 mL d'eau et extrait au dichlorométhane (3 x 3 mL). Les phases organiques sont rassemblées, lavées avec une solution aqueuse saturée de NaCl (5 mL), séchées sur sulfate de sodium anhydre, filtrées et évaporées sous vide. Le résidu est purifié par chromatographie flash sur colonne de silice (éluant : heptane / AcOEt 3 à 8%) pour donner les deux diastéréoisomères **126 anti** et *syn* séparés.

Rendement global : 68% (2 étapes), d.r.*anti/syn* = 7:3

Caractéristiques physico-chimiques :

Aspect : laque incolore

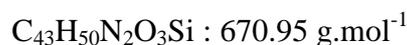
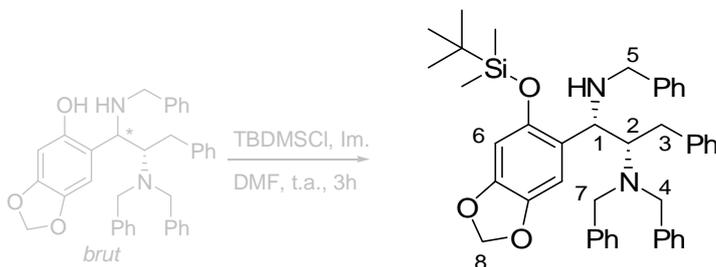
$R_f = 0.58$, éluant heptane / AcOEt 10%

Données spectrales :

RMN ¹H (300 MHz, DMSO-*d*₆, 293K) δ -0.05 (s, 3H) Me, 0.08 (s, 3H) Me, 0.79 (s, 9H) tBu, 2.25 (m, 1H) H2, 3.04 (m, 1H) H3, 3.16 (dd, $J = 6.6, 13.2$ Hz, 1H) H3', 3.40 (m, 2H) 2H5, 3.45 (d, $J = 13.2$ Hz, 2H) 2H4, 3.55 (d, $J = 13.2$ Hz, 2H) 2H4', 4.32 (m, 1H) H1, 6.01 (s, 1H) H8, 6.08 (s, 1H) H8', 6.38 (s, 1H) H6, 6.67 (s, 1H) H7, 6.80-7.25 (m, 20H).

RMN ¹³C (75 MHz, DMSO-*d*₆, 293K) δ -4.5 (Me), -3.3 (Me), 17.8 (tBu), 25.5 (tBu), 33.8 (C3), 50.5 (C5), 53.5 (2C4), 57.2 (C1), 64.1 (C2), 98.8 (C7), 100.8 (C8), 107.8 (C6), 125.3, 126.4, 127.4, 127.7, 127.7, 127.9, 128.0, 128.4, 129.2, 129.4, 139.6, 139.9, 141.3, 145.6, 147.7.

Masse (ES⁺) m/z 671 (M+H)⁺

Composé 126 *syn***(1*S*,2*S*)-*N*¹,*N*²,*N*²-Tribenzyl-1-(6-(*tert*-butyldimethylsilyloxy)-benzo[d][1,3]dioxol-5-yl)-3-phenylpropane-1,2-diamine****Mode opératoire :**

Voir protocole page 179.

Caractéristiques physico-chimiques :

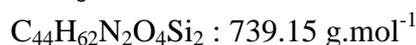
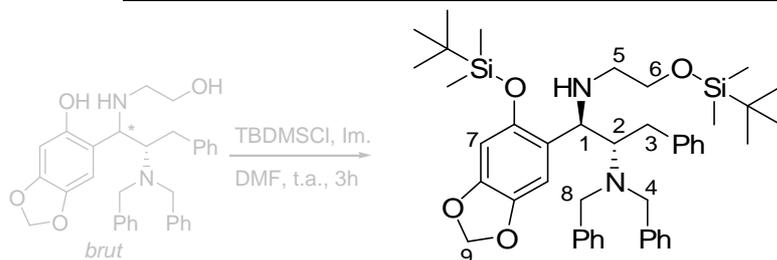
Aspect : laque incolore

$R_f = 0.46$, éluant heptane / AcOEt 10%

Données spectrales :

RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃, 293K) δ 0.23 (s, 3H) Me, 0.28 (s, 3H) Me, 1.04 (s, 9H) tBu, 2.57 (dd, $J = 4.4, 14.7$ Hz, 1H) H3, 2.97 (dd, $J = 7.4, 14.7$ Hz, 1H) H3', 3.10 (m, 1H) H2, 3.44 (m, 4H) 2H4 et 2H5, 3.89 (d, $J = 13.3$ Hz, 2H) 2H4', 4.36 (d, $J = 9.5$ Hz, 1H) H1, 5.78 (s, 1H) H8, 5.80 (s, 1H) H8', 6.28 (s, 1H) H6, 6.76 (s, 1H) H7, 6.95-7.20 (m, 20H).

Masse (ES⁺) m/z 693 (M+Na)⁺

Composé 127 anti**(1R,2S)-N²,N²-Dibenzyl-1-(6'-(tert-butylidimethylsilyloxy)-benzo[d][1,3]dioxol-5-yl)-N¹-(2-(tert-butylidimethylsilyloxy)ethyl)-3-phénylpropane-1,2-diamine****Mode opératoire :**

Le mélange brut des deux diastéréoisomères **124 anti** et *syn* issus de la réaction p. 173 effectuée à température ambiante à partir du sésamol (16.6 mg, 120 μmol , 1.0 équivalent) est dissous dans la DMF anhydre (100 μL). Sont ensuite ajoutés TBDMSCl (18.4 mg, 288 μmol , 2.4 équivalents) et de l'imidazole (13.9 mg, 480 μmol , 4.0 équivalents). Le milieu réactionnel est agité 3 heures à température ambiante avant d'être hydrolysé par 1 mL d'eau et extrait au dichlorométhane (3 x 3 mL). Les phases organiques sont rassemblées, lavées avec une solution aqueuse saturée de NaCl (5 mL), séchées sur sulfate de sodium anhydre, filtrées et évaporées sous vide. Le résidu est purifié par chromatographie flash sur colonne de silice (éluant : heptane / Et₂O 5 à 12%) pour donner les deux diastéréoisomères **127 anti** et *syn* séparés dans un rapport 1.3:1.

Rendement global : 42% (sur 2 étapes), d.r.*anti/syn* = 1.3:1

Caractéristiques physico-chimiques :

Aspect : laque incolore

R_f = 0.74, éluant heptane / AcOEt 20%

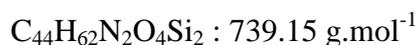
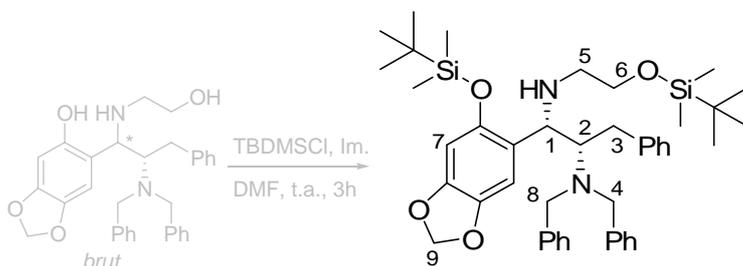
Données spectrales :

RMN ¹H (300 MHz, DMSO-*d*₆, 293K) δ -0.08 (s, 6H) 2Me, -0.07 (s, 3H) Me, -0.06 (s, 3H) Me, 0.77 (s, 9H) tBu, 0.84 (s, 9H) tBu, 2.32 (t, *J* = 5.7 Hz, 2H) H5, 2.91 (m, 1H) H2, 3.09 (dd, *J* = 6.6, 13.7 Hz, 1H) H3, 3.23 (dd, *J* = 2.8, 13.7 Hz, 1H) H3', 3.44 (m, 2H) 2H6, 3.43 (d, *J* = 13.7 Hz, 2H) 2H4, 3.51 (d, *J* = 13.7 Hz, 2H) 2H4', 4.21 (d, *J* = 8.5 Hz, 1H) H1, 5.96 (s, 1H) H9, 6.06 (s, 1H) H9', 6.36 (s, 1H) H7, 6.39 (s, 1H) H8, 6.75-6.85 (m, 4H), 7.05-7.15 (m, 6H), 7.2, 7.3 (m, 5H).

RMN ¹³C (75 MHz, DMSO-*d*₆, 293K) δ -5.4 (Me), -5.4 (Me), -4.8 (Me), -4.7 (Me), 17.7 (tBu), 17.8 (tBu), 25.5 (tBu), 25.6 (tBu), 33.7 (C3), 49.1 (C5), 53.4 (2C4), 56.9 (C1), 62.3 (C6), 64.0 (C2), 98.7 (C8), 100.7 (C9), 107.5 (C7), 125.3, 126.4, 127.5, 127.9, 128.3, 129.4, 139.4, 141.1, 142.8, 145.4, 147.4.

IR (film CHCl₃) ν 3689, 3596, 3027, 2930, 2858, 2402, 1602, 1482, 1425, 1230, 1220, 1175, 1123, 908 cm⁻¹

Masse (ES⁺) *m/z* 739 (M+H)⁺

Composé 127 *syn***(1*S*,2*S*)-*N*²,*N*²-Dibenzyl-1-(6'-(*tert*-butyldimethylsilyloxy)-benzo[d][1,3]dioxol-5-yl)-*N*¹-(2-(*tert*-butyldimethylsilyloxy)ethyl)-3-phenylpropane-1,2-diamine****Mode opératoire :**

Voir protocole page 181.

Caractéristiques physico-chimiques :

Aspect : laque incolore

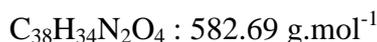
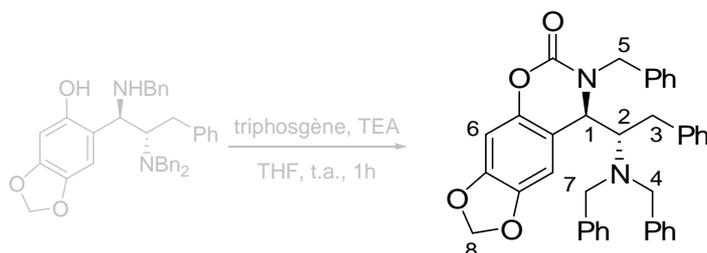
$R_f = 0.67$, éluant heptane / AcOEt 20%

Données spectrales :

RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃, 293K) δ 0.09 (s, 6H) 2Me, 0.18 (s, 3H) Me, 0.25 (s, 3H) Me, 0.93 (s, 9H) tBu, 1.00 (s, 9H) tBu, 2.33 (m, 1H) H5, 2.51 (dd, $J = 5.5, 14.9$ Hz, 1H) H3, 2.60 (m, 1H) H5', 2.94 (dd, $J = 6.8, 14.5$ Hz, 1H) H3', 3.06 (m, 1H) H2, 3.46 (m, 2H) 2H4, 3.61 (m, 2H) 2H4', 3.94 (m, 2H) 2H6, 4.28 (d, $J = 9.4$ Hz, 1H) H1, 5.75 (s, 1H) H9, 5.77 (s, 1H) H9', 6.24 (s, 1H) H7, 6.66 (s, 1H) H8, 6.85-7.25 (m, 15H).

IR (film CHCl₃) ν 3689, 3601, 3026, 2930, 2857, 2400, 1602, 1479, 1424, 1230, 1173, 1118, 930 cm⁻¹

Masse (ES⁺) m/z 739 (M+H)⁺

Composé **128 anti****(8*R*,1'*S*)-7-Benzyl-8-(1'-dibenzylamino-2'-phenyl-ethyl)-7,8-dihydro-1,3,5-trioxa-7-aza-cyclopenta[*b*]naphthalen-6-one****Mode opératoire :**

Du triphosgène (16.2 mg, 54.7 μmol , 0.4 équivalents) et de la triéthylamine (38 μL , 273.4 μmol , 2.0 équivalents) sont successivement ajoutés à une solution d'adduit **123 anti** (76.1 mg, 136.7 μmol , 1.0 équivalent) dans le THF anhydre (2.75 mL). Le mélange est agité à température ambiante pendant 1 heure, puis est dilué avec 10 mL d'acétate d'éthyle. La solution est filtrée, évaporée sous vide, et le résidu obtenu est purifié par chromatographie flash sur colonne de silice (éluant : heptane / AcOEt 10%) pour donner le composé **128 anti**.

Rendement : 75%

Caractéristiques physico-chimiques :

Aspect : poudre blanche

$[\alpha]_{\text{D}}^{20}$ (MeOH, c 1.0) = -6.2

R_f = 0.32, éluant heptane / AcOEt 20%

Données spectrales :

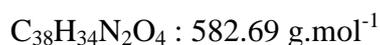
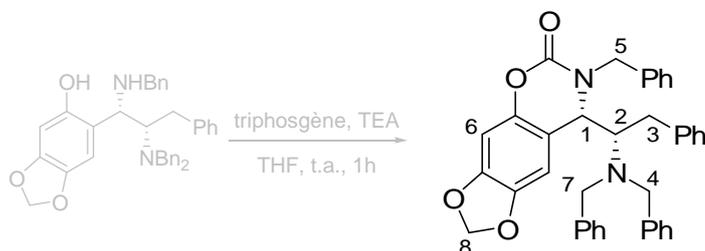
RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3 , 293K) δ 2.36 (d, J = 14.7 Hz, 1H) H5, 2.70 (dd, J = 11.8, 13.2 Hz, 1H) H3, 3.23 (d, J = 13.2 Hz, 2H) 2H4, 3.27 (dd, J = 2.9, 13.2 Hz, 1H) H3', 3.44 (m, 3H) H2+2H4', 3.78 (d, J = 2.1 Hz, 1H) H1, 4.47 (d, J = 14.7 Hz, 1H) H5, 5.89 (s, 1H) H8, 5.90 (s, 1H) H8', 6.49 (s, 1H) H6, 6.55 (s, 1H) H7, 7.01 (m, 3H), 7.20-7.50 (m, 17H).

RMN ^{13}C (75 MHz, CDCl_3 , 293K) δ 30.5 (C3), 48.2 (C5), 56.0 (C2), 56.4 (2C4), 60.9 (C1), 99.3 (C7), 101.8 (C8), 105.0 (C6), 126.8, 127.3, 127.5, 127.7, 128.3, 128.5, 128.6, 128.8, 129.2, 129.4, 135.7, 139.4, 144.0, 146.1, 148.0, 152.1 (C-OH).

IR (film CHCl_3) ν 3014, 1715, 1487, 1453, 1261, 1220, 1159, 1098, 1039 cm^{-1}

Masse (ES^+) m/z 605 ($\text{M}+\text{Na}$) $^+$

HRMS (ES^+) m/z calculée pour $\text{C}_{38}\text{H}_{34}\text{N}_2\text{O}_4\text{Na}$ ($\text{M}+\text{Na}$) $^+$ 605.2416, trouvée 605.2408.

Composé 128 *syn***(8*S*,1'*S*)-7-Benzyl-8-(1'-dibenzylamino-2'-phenyl-ethyl)-7,8-dihydro-1,3,5-trioxa-7-aza-cyclopenta[*b*]naphthalen-6-one****Mode opératoire :**

Protocole p. 183 à partir de l'adduit **123** *syn* (105 mg, 189 μmol).

Rendement : 38%

Caractéristiques physico-chimiques :

Aspect : poudre blanche

$[\alpha]_{\text{D}}^{20}$ (CH_2Cl_2 , c 0.5) = -14.8

R_f = 0.30, éluant heptane / AcOEt 20%

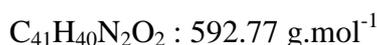
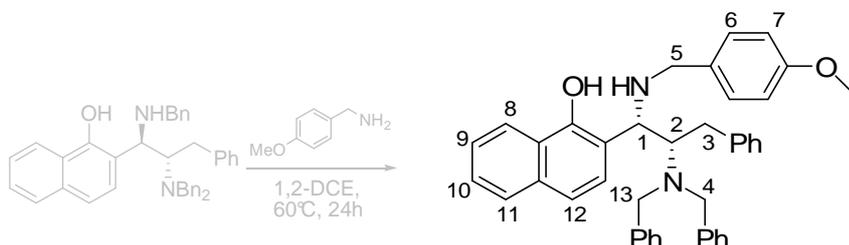
Données spectrales :

RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3 , 293K) δ 2.79 (dd, J = 6.8, 14.6 Hz, 1H) H3, 3.02 (dd, J = 7.8, 14.6 Hz, 1H) H3', 3.46 (d, J = 13.7 Hz, 2H) 2H4, 3.53 (m, 1H) H2, 3.84 (d, J = 13.7 Hz, 2H) 2H4', 3.96 (d, J = 15.6 Hz, 1H) H5, 4.27 (d, J = 3.9 Hz, 1H) H1, 5.09 (d, J = 15.6 Hz, 1H) H5', 5.88 (s, 2H) 2H8, 6.31 (s, 1H) H6, 6.52 (s, 1H) H7, 6.90-7.35 (m, 20H).

IR (film CHCl_3) ν 3069, 3043, 1721, 1487, 1453, 1282, 1247, 1159, 1039 cm^{-1}

Masse (ES^+) m/z 605 ($\text{M}+\text{Na}$) $^+$

HRMS (ES^+) m/z calculée pour $\text{C}_{38}\text{H}_{35}\text{N}_2\text{O}_4$ ($\text{M}+\text{H}$) $^+$ 583.2597, trouvée 583.2598.

Composé **130** *syn***(1'S,2'S)-2-[2'-Dibenzylamino-1'-(4''-methoxy-benzylamino)-3'-phenyl-propyl]-naphthalen-1-ol****Mode opératoire :**

À une solution de *N,N*-dibenzylaminoalkyl naphthol **125** *anti* (45.0 mg, 80.0 μmol , 1.0 équivalent) dans 160 μL de 1,2-dichloroéthane est ajoutée la *p*-méthoxybenzylamine (21 μL , 160.0 μmol , 2.0 équivalents). Le mélange est agité pendant 24 heures à 60°C. Après disparition du produit de départ en CCM, le mélange est dilué avec 5 mL de dichlorométhane, puis une solution aqueuse saturée de NaHCO_3 (5 mL) est ajoutée. La phase aqueuse est extraite avec du dichlorométhane (3 x 4 mL). Les phases organiques combinées sont lavées avec une solution aqueuse saturée de NaCl (5 mL), séchées sur sulfate de sodium anhydre, filtrées et évaporées sous vide. Le résidu est purifié par chromatographie flash sur colonne de silice (éluant : heptane / AcOEt 3%) pour donner le produit attendu **130** *syn* (44%) et l'adduit **125** *syn* (22%).

Rendement : 44%

Caractéristiques physico-chimiques :

Aspect : huile jaune

$[\alpha]_{\text{D}}^{20}$ (CH_2Cl_2 , c 1.0) = +2.6

R_f = 0.38, éluant heptane / AcOEt 10%

Données spectrales :

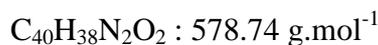
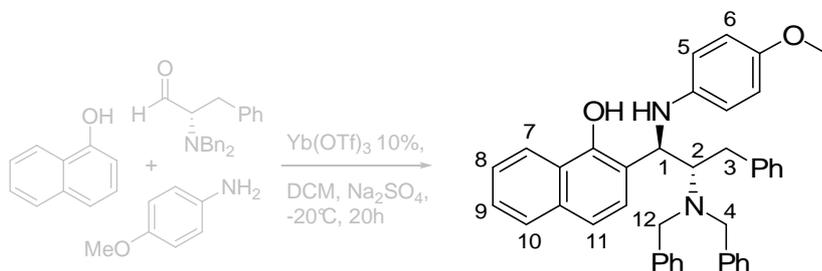
RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3 , 293K) δ 2.62 (dd, J = 3.7, 14.7 Hz, 1H) H3, 3.01 (dd, J = 8.8, 14.7 Hz, 1H) H3', 3.32 (m, 2H) 2H4, 3.60-3.75 (m, 6H) H1+H2+2H4'+2H5, 3.83 (s, 3H) MeO, 6.87 (m, 2H) 2H7, 6.95-7.30 (m, 19H), 7.41 (m, 2H) H9 et H10, 7.71 (m, 1H) H11, 8.16 (m, 1H) H8.

RMN ^{13}C (75 MHz, CDCl_3 , 293K) δ 34.5, 50.9, 55.5, 62.9, 65.8, 77.3, 114.0, 115.5, 117.9, 122.6, 124.6, 126.0, 126.1, 127.2, 127.4, 128.3, 128.5, 128.8, 129.1, 129.3, 129.4, 129.8, 131.2, 134.1, 139.7, 140.5, 154.1, 159.0.

IR (film CH_2Cl_2) ν 3650, 3582, 3003, 2951, 2840, 1612, 1513, 1495, 1455, 1313, 1177 cm^{-1}

Masse (ES^+) m/z 593 ($\text{M}+\text{H}^+$)

HRMS (ES^+) m/z calculée pour $\text{C}_{41}\text{H}_{41}\text{N}_2\text{O}_2$ ($\text{M}+\text{H}^+$)⁺ 593.3168, trouvée 593.3154.

Composé 136 *anti***(1'R,2'S)-2-[2'-Dibenzylamino-1'-(4''-methoxy-phenylamino)-3'-phenyl-propyl]-naphthalen-1-ol**

Rendement : 64%

Caractéristiques physico-chimiques :

Aspect : huile jaune

 $[\alpha]_D^{20}$ (CH₂Cl₂, c 0.25) = -9.5R_f = 0.28, éluant heptane / AcOEt 10%Données spectrales :

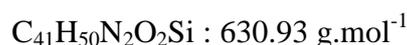
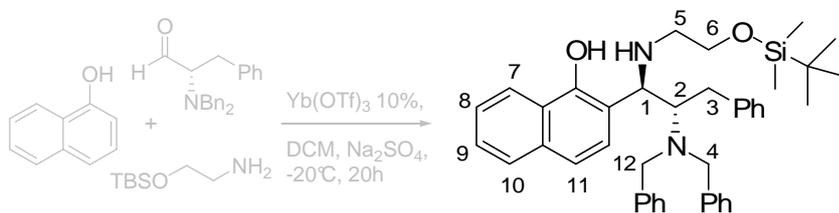
RMN ¹H (250 MHz, CDCl₃, 293K) δ 2.79 (dd, *J* = 3.4, 14.6 Hz, 1H) H3, 3.06 (dd, *J* = 9.3, 14.6 Hz, 1H) H3', 3.42 (m, 2H) 2H4, 3.68 (s, 3H) MeO, 3.6-3.7 (m, 1H) H2, 3.7-3.9 (m, 2H) 2H4', 4.13 (d, *J* = 9.8 Hz, 1H) H1, 6.64 (m, 4H) 2H5+2H6, 7.0-7.45 (m, 19H), 7.71 (m, 1H) H10, 8.09 (m, 1H) H7.

RMN ¹³C (75 MHz, CDCl₃, 293K) δ 34.2 (C3), 54.2 (2C4), 55.6 (MeO), 62.4 (C2), 63.5 (C1), 114.6, 115.0, 116.9, 118.0, 121.0, 122.5, 124.8, 125.6, 126.2, 127.2, 127.6, 128.0, 128.2, 128.4, 128.6, 128.9, 129.4, 129.5, 134.0, 139.3, 140.3, 140.7, 153.2 (C-OMe), 154.1 (C-OH).

IR (film CHCl₃) ν 3688, 3585, 3020, 3008, 2936, 2839, 1602, 1512, 1455, 1242, 1201, 909, 804 cm⁻¹

Masse (ES⁺) *m/z* 579 (M+H)⁺

HRMS (ES⁺) *m/z* calculée pour C₃₃H₃₂N₂O₂ (M-C₇H₇+H)⁺ 488.2464, trouvée 488.2490.

Composé 137 *anti***(1'R,2'S)-2-{1'-[2''-(*tert*-Butyl-dimethyl-silyloxy)-ethylamino]-2''-dibenzylamino-3'-phenyl-propyl}-naphthalen-1-ol**

Rendement : 95%

Caractéristiques physico-chimiques :

Aspect : huile jaune

 $[\alpha]_{\text{D}}^{20}$ (CH_2Cl_2 , c 1.0) = +9.5 R_f = 0.57, éluant heptane / AcOEt 10%**Données spectrales :**

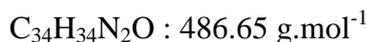
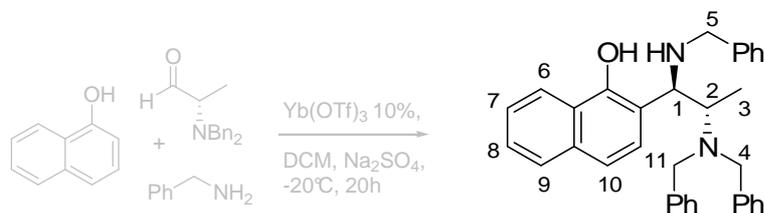
RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3 , 293K) δ 0.10 (s, 3H) Me, 0.11 (s, 3H) Me, 0.94 (s, 9H) tBu, 2.76 (m, 2H) 2H5, 2.99 (dd, J = 5.6, 15.0 Hz, 1H) H3, 3.25 (dd, J = 9.2, 15.0 Hz, 1H) H3', 3.50 (m, 1H) H2, 3.65-3.95 (m, 6H) 4H4+2H6, 4.32 (d, J = 3.9 Hz, 1H) H1, 6.85-7.5 (m, 19H), 7.75 (m, 1H) H10, 8.21 (m, 1H) H7.

RMN ^{13}C (75 MHz, CDCl_3 , 293K) δ -5.2 (2Me), 18.0 (tBu), 26.0 (tBu), 33.8 (C3), 50.2 (C5), 54.4 (2C4), 61.6 (C6), 64.2 (C2), 64.7 (C1), 117.9, 122.3, 124.4, 124.6, 125.7, 125.9, 126.0, 126.9, 127.0, 127.1, 127.2, 127.5, 128.0, 128.1, 128.3, 128.4, 128.6, 129.1, 129.2, 133.6, 139.2, 139.4, 139.9, 153.8 (C-OH).

IR (film CHCl_3) ν 3636, 3576, 3052, 3010, 2952, 2856, 1603, 1495, 1419, 1208 cm^{-1}

Masse (ES^+) m/z 631 ($\text{M}+\text{H}^+$)

HRMS (ES^+) m/z calculée pour $\text{C}_{41}\text{H}_{51}\text{N}_2\text{O}_2\text{Si}$ ($\text{M}+\text{H}^+$)⁺ 631.3720, trouvée 631.3753.

Composé 139 *anti***(1'R,2'S)-2-(1'-Benzylamino-2'-dibenzylamino-propyl)-naphthalen-1-ol**

Rendement : 52%

Caractéristiques physico-chimiques :

Aspect : huile jaune

 $[\alpha]_{\text{D}}^{20}$ (CH_2Cl_2 , $c = 0.5$) = +12.5 $R_f = 0.45$, éluant heptane / AcOEt 10%Données spectrales :

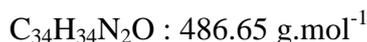
RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3 , 293K) δ 1.19 (d, 3H, $J = 6.8$ Hz) H3, 3.25 (m, 1H) H2, 3.39 (d, 1H, $J = 12.8$ Hz) H5, 3.55 (d, 2H, $J = 14.1$ Hz) 2H4, 3.81 (d, 2H, $J = 14.1$ Hz) 2H4', 3.84 (m, 1H) H5', 4.03 (d, 1H, $J = 5.8$ Hz) H1, 7.01 (m, 1H) H11, 7.2-7.55 (m, 16H), 7.81 (m, 2H) H7 et H8, 8.25 (m, 2H) H6 et H9.

RMN ^{13}C (75 MHz, CDCl_3 , 293K) δ 9.9 (C3), 52.0 (C5), 55.3 (2C4), 59.9 (C2), 65.7 (C1), 108.6, 111.7, 119.7, 122.0, 122.5, 125.6, 125.9, 126.0, 126.1, 126.2, 126.8, 127.1, 127.2, 127.5, 127.7, 127.8, 128.2, 128.3, 128.3, 128.5, 128.5, 128.6, 128.6, 128.8, 128.9, 129.5, 133.8, 134.8, 138.5, 139.8, 152.4, 153.9 (C-OH).

IR (film CHCl_3) ν 3683, 3581, 3031, 1692, 1599, 1578, 1495, 1454, 1386, 1272 cm^{-1}

Masse (ES^+) m/z 487 ($\text{M}+\text{H}^+$)

HRMS (ES^+) m/z calculée pour $\text{C}_{34}\text{H}_{35}\text{N}_2\text{O}$ ($\text{M}+\text{H}^+$) 487.2749, trouvée 487.2730.

Composé 139 *syn***(1'S,2'S)-2-(1'-Benzylamino-2'-dibenzylamino-propyl)-naphthalen-1-ol****Mode opératoire :**

Le composé **139** *anti* en solution dans le chloroforme deutéré à température ambiante évolue spontanément en isomère **139** *syn* en 48 heures.

Rendement : 100%

Caractéristiques physico-chimiques :

Aspect : huile jaune

$[\alpha]_{\text{D}}^{20}$ (CH_2Cl_2 , c 0.5) = +31.3

R_f = 0.52, éluant heptane / AcOEt 10%

Données spectrales :

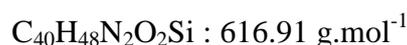
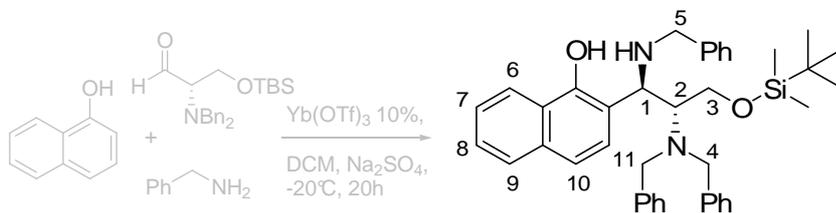
RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3 , 293K) δ 0.89 (d, J = 6.8 Hz, 3H) H3, 3.21 (m, 1H) H2, 3.42 (m, 3H) 2H4+H5, 3.67 (d, J = 10.2 Hz, 1H) H5', 3.78 (m, 3H) H1+2H4', 7.01 (m, 1H) H11, 7.20-7.45 (m, 19H), 7.74 (m, 1H) H6.

RMN ^{13}C (75 MHz, CDCl_3 , 293K) δ 9.8 (C3), 51.2 (C5), 54.0 (2C4), 56.4 (C2), 65.8 (C1), 115.3, 117.4, 122.4, 122.5, 124.5, 125.4, 125.9, 127.1, 127.2, 127.3, 128.4, 128.5, 128.9, 133.8, 138.8, 139.3, 153.8 (C-OH).

IR (film CHCl_3) ν 3686, 3596, 3279, 3026, 2929, 2846, 1721, 1603, 1573, 1493, 1454, 1392, 1271, 1253 cm^{-1} .

Masse (ES^+) m/z 487 ($\text{M}+\text{H}^+$)

HRMS (ES^+) m/z calculée pour $\text{C}_{34}\text{H}_{35}\text{N}_2\text{O}$ ($\text{M}+\text{H}^+$) 487.2749, trouvée 487.2729.

Composé 140 *anti***(1'R,2'R)-2-[1'-Benzylamino-3'-(tert-butyl-dimethyl-silyloxy)-2'-dibenzylamino-propyl]-naphthalen-1-ol**

Rendement : 31%

Caractéristiques physico-chimiques :

Aspect : huile jaune

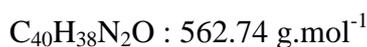
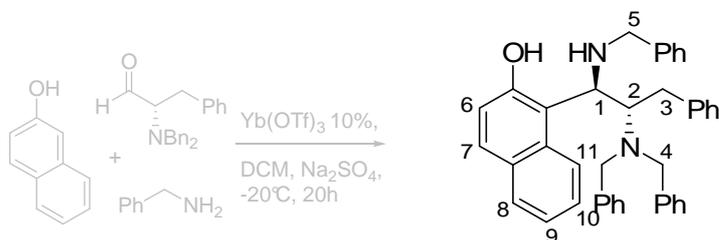
 $[\alpha]_D^{20}$ (CH₂Cl₂, *c* 1.0) = +5.2 R_f = 0.58, éluant heptane / AcOEt 10%**Données spectrales :**

RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃, 293K) δ 0.01 (s, 3H) Me, 0.08 (s, 3H) Me, 0.86 (s, 9H) tBu, 3.20 (m, 1H) H2, 3.46 (d, *J* = 14.5 Hz, 2H) 2H4, 3.52 (d, *J* = 13.2 Hz, 1H) H5, 3.82 (d, *J* = 13.2 Hz, 1H) H5', 3.87 (d, *J* = 14.5 Hz, 2H) 2H4', 4.01 (m, 2H) 2H3, 4.23 (d, *J* = 8.3 Hz, 1H) H1, 7.0-7.5 (m, 19H), 7.83 (m, 1H) H9, 8.21 (m, 1H) H6.

RMN ¹³C (75 MHz, CDCl₃, 293K) δ -5.4 (2Me), 18.0 (tBu), 25.9 (tBu), 52.1 (C1), 55.2 (C5), 60.9 (2C4), 61.5 (C3), 64.6 (C2), 116.4, 117.4, 122.8, 124.5, 126.0, 126.9, 127.3, 127.5, 128.2, 128.5, 128.6, 129.0, 129.4, 134.1, 138.8, 139.5, 154.0 (C-OH).

IR (film CHCl₃) ν 3683, 3318, 3066, 2958, 2930, 2857, 1633, 1600, 1576, 1493, 1454, 1392, 1277, 1093, 838 cm⁻¹

Masse (ES⁺) *m/z* 617 (M+H)⁺**HRMS** (ES⁺) *m/z* calculée pour C₄₀H₄₉N₂O₂Si (M+H)⁺ 617.3563, trouvée 617.3551.

Composé 143 anti**(1'R,2'S)-1-(1'-Benzylamino-2'-dibenzylamino-3'-phenyl-propyl)-naphthalen-2-ol**

Rendement : 51%

Caractéristiques physico-chimiques :

Aspect : huile jaune

$[\alpha]_{\text{D}}^{20}$ (CH₂Cl₂, c 1.0) = +8.6

R_f = 0.37, éluant heptane / AcOEt 10%

Données spectrales :

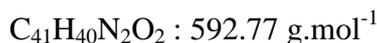
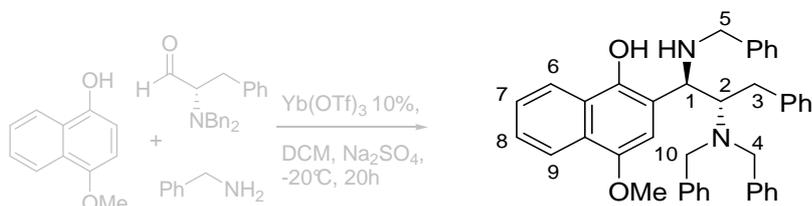
RMN ¹H (250 MHz, CDCl₃, 293K) δ 2.95 (dd, $J = 4.4, 15.1$ Hz, 1H) H3, 3.28 (dd, $J = 10.7, 15.1$ Hz, 1H) H3', 3.45 (d, $J = 12.7$ Hz, 1H) H5, 3.54 (d, $J = 14.1$ Hz, 2H) 2H4, 3.7-3.9 (m, 4H) H2+2H4'+H5', 4.79 (d, $J = 4.9$ Hz, 1H) H1, 6.85 (m, 1H) H6, 6.95-7.4 (m, 23H), 7.67 (m, 2H) H8 et H11.

RMN ¹³C (75 MHz, CDCl₃, 293K) δ 32.6 (C3), 52.2 (C5), 56.4 (2C4), 62.8 (C1 ou C2), 63.0 (C2 ou C1), 109.6, 112.6, 118.1, 119.9, 121.1, 122.3, 123.5, 126.2, 126.5, 127.3, 127.9, 128.4, 128.6, 128.7, 128.8, 128.9, 129.0, 129.2, 129.3, 129.7, 129.8, 132.9, 138.0, 139.7, 140.4, 157.3 (C-OH).

IR (film CHCl₃) ν 3594, 3065, 3031, 3011, 2933, 2854, 1674, 1631, 1601, 1495, 1454, 1269, 1235, 1201, 1171, 1029, 909 cm⁻¹

Masse (ES⁺) m/z 563 (M+H)⁺

HRMS (ES⁺) m/z calculée pour C₄₀H₃₉N₂O (M+H)⁺ 563.3062, trouvée 563.3048.

Composé 144 anti**(1'R,2'S)-2-(1'-Benzylamino-2'-dibenzylamino-3'-phenyl-propyl)-4-methoxy-naphthalen-1-ol**

Rendement : 43%

Caractéristiques physico-chimiques :

Aspect : huile jaune

$[\alpha]_D^{20}$ (CH₂Cl₂, c 0.1) = +28.6

R_f = 0.38, éluant heptane / AcOEt 10%

Données spectrales :

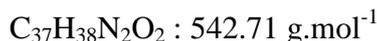
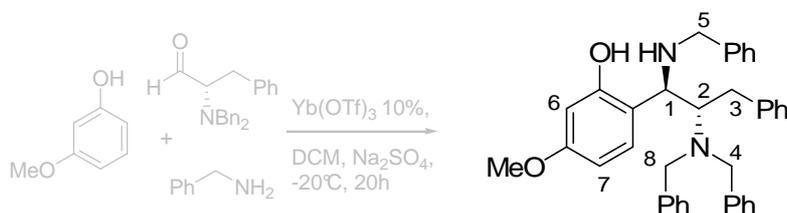
RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃, 293K) δ 2.93 (dd, *J* = 7.0, 14.9 Hz, 1H) H3, 3.25 (dd, *J* = 8.1, 14.9 Hz, 1H) H3', 3.53 (m, 1H) H2, 3.55 (d, *J* = 13.0 Hz, 1H) H5, 3.65 (s, 4H) 4H4, 3.76 (s, 3H) MeO, 3.88 (d, *J* = 12.8 Hz, 1H) H5', 4.19 (d, *J* = 4.5 Hz, 1H) H1, 6.09 (s, 1H) H8, 7.0-7.5 (m, 22H), 8.1-8.25 (m, 2H) H6+H9.

RMN ¹³C (75 MHz, CDCl₃, 293K) δ 32.3 (C3), 52.2 (C6), 55.0 (2C4), 55.9 (MeO), 63.8 (C2), 65.2 (C1), 105.7, 114.3, 121.5, 122.4, 125.5, 126.3, 126.4, 127.0, 127.1, 127.3, 127.7, 128.0, 128.4, 128.6, 128.8, 128.9, 129.0, 129.1, 129.3, 129.6, 138.4, 139.4, 140.0, 147.6 (C-OH ou C-OMe), 148.0 (C-OH ou C-OMe).

IR (film CHCl₃) ν 3690, 3027, 3018, 2937, 2839, 1636, 1599, 1495, 1455, 1367, 1324, 1221, 1100, 1016 cm⁻¹

Masse (ES⁺) *m/z* 593 (M+H)⁺

HRMS (ES⁺) *m/z* calculée pour C₄₁H₄₁N₂O₂ (M+H)⁺ 593.3168, trouvée 593.3167.

Composé 145 *anti***(1'R,2'S)-2-(1'-Benzylamino-2'-dibenzylamino-3'-phenyl-propyl)-5-methoxyphenol**

Rendement : 14%

Caractéristiques physico-chimiques :

Aspect : huile jaune

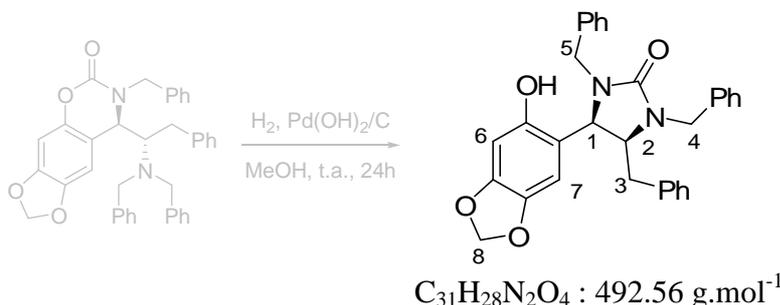
 $R_f = 0.28$, éluant heptane / AcOEt 10%Données spectrales :

RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3 , 293K) δ 2.79 (dd, $J = 7.5, 14.7$ Hz, 1H) H3, 3.20 (dd, $J = 6.2, 14.6$ Hz, 1H) H3', 3.33 (m, 1H) H2, 3.39 (d, $J = 13.2$ Hz, 1H) H5, 3.47 (d, $J = 13.6$ Hz, 2H) 2H4, 3.65 (d, $J = 13.6$ Hz, 2H) 2H4', 3.67 (d, $J = 13.3$ Hz, 1H) H5', 3.75 (s, 3H) MeO, 3.91 (d, $J = 4.8$ Hz, 1H) H1, 6.35 (dd, $J = 2.8, 8.1$ Hz, 1H) H7, 6.37 (d, $J = 2.8$ Hz, 1H) H6, 6.72 (d, $J = 8.1$ Hz, 1H) H8, 7.03 (m, 4H), 7.15-7.30 (m, 16H).

RMN ^{13}C (75 MHz, CDCl_3 , 293K) δ 32.5 (C3), 51.6 (C5), 54.9 (2C4), 55.2 (MeO), 64.1 (C1 ou C2), 64.4 (C2 ou C1), 102.0, 105.0, 114.7, 126.2, 126.8, 127.0, 127.4, 128.0, 128.2, 128.5, 128.6, 128.9, 129.1, 129.4, 130.5, 139.1, 139.5, 140.0, 159.7 (C-OMe), 160.2 (C-OH).

IR (film CH_2Cl_2) ν 3336, 3025, 2923, 2851, 1692, 1619, 1509, 1453, 1378, 1199, 1158, 1028 cm^{-1}

Masse (ES^+) m/z 543 ($\text{M}+\text{H}^+$)

Composé 148 cis**(4S, 5R)-1,3,4-Tribenzyl-5-(6'-hydroxy-benzo[1',3']dioxol-5'-yl)-imidazolidin-2-one****Mode opératoire :**

À une solution de **128 anti** (25.0 mg, 43.0 μmol , 1.0 équivalent) dans le méthanol anhydre (1.0 mL) est ajouté $\text{Pd}(\text{OH})_2/\text{C}$ (2.0 mg, 20% en poids). Cette solution est agitée sous atmosphère d'hydrogène (1 bar) pendant 1 à 2 jours à température ambiante, jusqu'à disparition du produit de départ observé en CCM. Le mélange réactionnel est filtré sur Celite® avec plusieurs lavages au méthanol (3 x 2 mL), puis évaporé sous vide. Le résidu est purifié par chromatographie flash sur colonne de silice (éluant : heptane / AcOEt 20 à 50%) pour donner les imidazolidinones **148 cis** (53%) et **149 cis** (30%) sous forme de poudres blanches.

Rendement : 53%

Caractéristiques physico-chimiques :

Aspect : poudre blanche

$[\alpha]_D^{20}$ (CH_2Cl_2 , c 1.0) = +2.7

R_f = 0.58, éluant heptane / AcOEt 50%

Données spectrales :

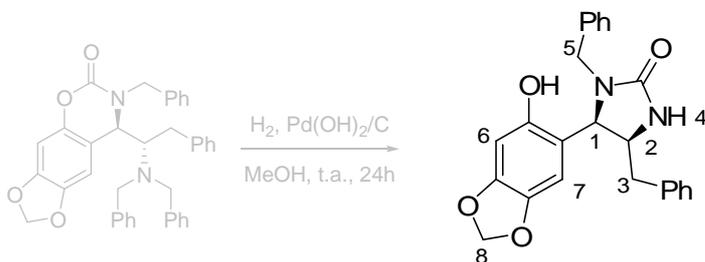
RMN ^1H (300 MHz, $\text{DMSO-}d_6$, 293K) δ 2.36 (dd, J = 6.6, 14.0 Hz, 1H) H3, 2.62 (dd, J = 6.6, 14.0 Hz, 1H) H3', 3.57 (d, J = 15.4 Hz, 1H) H4 ou H5, 3.81 (d, J = 15.4 Hz, 1H) H4 ou H5, 3.82 (m, 1H) H2, 4.66 (d, J = 15.4 Hz, 1H) H4' ou H5', 4.71 (d, J = 8.8 Hz, 1H) H1, 4.80 (d, J = 15.4 Hz, 1H) H4' ou H5', 5.96 (s, 1H) H8, 5.98 (s, 1H) H8', 6.36 (s, 1H) H6, 6.66 (s, 1H) H7, 6.80 (m, 2H), 6.98 (m, 2H), 7.05-7.35 (m, 11H), 9.14 (sL, 1H) OH.

RMN ^{13}C (75 MHz, $\text{DMSO-}d_6$, 293K) δ 35.7 (C3), 45.1 (C4 ou C5), 45.6 (C5 ou C4), 53.2 (C1 ou C2), 57.5 (C2 ou C1), 97.5 (C6), 100.9 (C8), 106.8 (C7), 113.0, 126.0, 127.2, 127.6, 127.8, 128.1, 128.4, 128.7, 137.2, 137.7, 138.1, 140.0, 147.1, 150.8 (C-OH), 160.9 (C=O).

IR (film CH_2Cl_2) ν 3685, 3590, 3330, 3066, 3045, 2985, 1690, 1485, 1449, 1233, 1173, 1039 cm^{-1}

Masse (ES^+) m/z 515 ($\text{M}+\text{Na}$)⁺

HRMS (ES^+) m/z calculée pour $\text{C}_{31}\text{H}_{28}\text{N}_2\text{O}_4\text{Na}$ ($\text{M}+\text{Na}$)⁺ 515.1947, trouvée 515.1936.

Composé 149 *cis***(4*S*, 5*R*)-1,4-Dibenzyl-5-(6'-hydroxy-benzo[1',3']dioxol-5'-yl)-imidazolidin-2-one****Mode opératoire :**

Voir le protocole en page 194.

Rendement : 30%

Caractéristiques physico-chimiques :

Aspect : poudre blanche

$[\alpha]_{\text{D}}^{20}$ (CH₂Cl₂, *c* 1.0) = -4.8

R_f = 0.31, éluant heptane / AcOEt 50%

Données spectrales :

RMN ¹H (300 MHz, DMSO-*d*₆, 293K) δ 2.27 (dd, *J* = 8.7, 13.7 Hz, 1H) H3, 2.38 (dd, *J* = 4.7, 13.7 Hz, 1H) H3', 3.53 (d, *J* = 15.3 Hz, 1H) H5, 4.05 (m, 1H) H2, 4.72 (d, *J* = 15.3 Hz, 1H) H5', 4.87 (d, *J* = 8.5 Hz, 1H) H1, 5.95 (s, 1H) H8, 5.97 (s, 1H) H8', 6.41 (s, 1H) H6, 6.49 (sL, 1H) H4, 6.59 (s, 1H) H7, 6.99 (m, 2H), 7.10-7.35 (m, 8H), 9.23 (sL, 1H) OH.

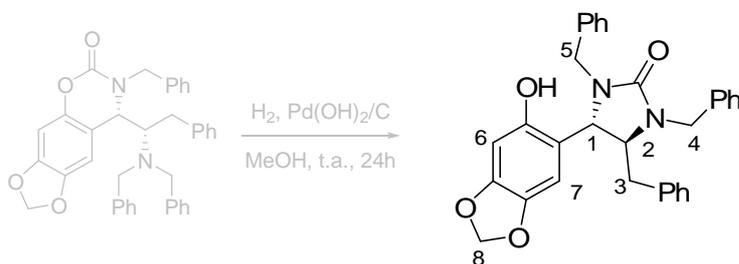
NOESY (400 MHz, DMSO-*d*₆, 293K) H1-H2, H1-H3', H1-H5, H2-H3, H2-H3', H2-H4, H3-H3', H3-H4, H3'-H7, H5-H5', H5-H7, H6-OH.

RMN ¹³C (75 MHz, DMSO-*d*₆, 293K) δ 37.7 (C3), 44.3 (C5), 54.6 (C1 ou C2), 54.8 (C2 ou C1), 97.6 (C6), 100.8 (C8), 106.7 (C7), 113.4, 125.9, 127.0, 127.7, 128.1, 128.4, 128.8, 137.5, 138.1, 140.0, 146.9, 150.4 (C-OH), 161.4 (C=O).

IR (film CH₂Cl₂) ν 3686, 3087, 2966, 1713, 1606, 1433, 1411, 1276, 1252, 1013 cm⁻¹

Masse (ES⁺) *m/z* 425 (M+Na)⁺

HRMS (ES⁺) *m/z* calculée pour C₂₄H₂₂N₂O₄Na (M+Na)⁺ 425.1477, trouvée 425.1476.

Composé 148 trans**(4S, 5S)-1,3,4-Tribenzyl-5-(6'-hydroxy-benzo[1',3']dioxol-5'-yl)-imidazolidin-2-one****Mode opératoire :**

Les imidazolidinones **148 trans** et **149 trans** sont obtenues selon le protocole en page 194, à partir de l'isomère *syn* du composé **128 syn** (25.0 mg, 43.0 μmol , 1.0 équivalent), avec un rendement respectivement de 60% et 20%

Rendement : 60%

Caractéristiques physico-chimiques :

Aspect : poudre blanche

$[\alpha]_D^{20}$ (CH_2Cl_2 , c 1.0) = +14.7

R_f = 0.53, éluant heptane / AcOEt 50%

Données spectrales :

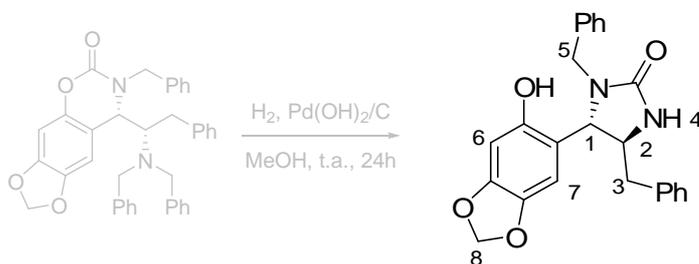
RMN ^1H (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$, 293K) δ 2.78 (dd, J = 4.4, 14.0 Hz, 1H) H3, 2.89 (dd, J = 5.1, 14.0 Hz, 1H) H3', 3.34 (m, 1H) H2, 3.50 (d, J = 16.2 Hz, 1H) H4 ou H5, 4.06 (d, J = 14.7 Hz, 1H) H4 ou H5, 4.55 (d, J = 5.9 Hz, 1H) H1, 4.61 (d, J = 16.2 Hz, 1H) H4' ou H5', 4.82 (d, J = 14.7 Hz, 1H) H4' ou H5', 5.85 (s, 1H) H8, 5.87 (s, 1H) H8', 6.19 (s, 1H) H6, 6.33 (s, 1H) H7, 6.82 (m, 2H), 7.05-7.35 (m, 13H), 9.26 (sL, 1H) OH.

RMN ^{13}C (75 MHz, $\text{DMSO}-d_6$, 293K) δ 38.1 (C3), 45.8 (C4 ou C5), 46.5 (C5 ou C4), 60.5 (C1 ou C2), 60.7 (C2 ou C1), 99.1 (C6), 101.2 (C8), 108.0 (C7), 126.8, 127.5, 127.6, 128.3, 128.5, 128.7, 129.0, 129.2, 129.6, 136.3, 136.8, 141.2, 148.0, 150.3 (C-OH), 160.8 (C=O).

IR (film CH_2Cl_2) ν 3685, 3591, 3064, 2986, 2919, 1687, 1485, 1450, 1359, 1239, 1173, 1039 cm^{-1}

Masse (ES^+) m/z 515 ($\text{M}+\text{Na}$) $^+$

HRMS (ES^+) m/z calculée pour $\text{C}_{31}\text{H}_{28}\text{N}_2\text{O}_4\text{Na}$ ($\text{M}+\text{Na}$) $^+$ 515.1947, trouvée 515.1949.

Composé 149 *trans***(4S, 5S)-1,4-Dibenzyl-5-(6'-hydroxy-benzo[1',3']dioxol-5'-yl)-imidazolidin-2-one****Mode opératoire :**

Voir le protocole en page 196.

Rendement : 20%

Caractéristiques physico-chimiques :

Aspect : poudre blanche

$[\alpha]_{\text{D}}^{20}$ (CH₂Cl₂, *c* 1.0) = +12.3

R_f = 0.27, éluant heptane / AcOEt 50%

Données spectrales :

RMN ¹H (400 MHz, CD₃CN, 293K) δ 2.67 (dd, *J* = 7.5, 13.7 Hz, 1H) H3, 2.84 (dd, *J* = 4.6, 13.7 Hz, 1H) H3', 3.60 (d, *J* = 15.4 Hz, 1H) H5, 3.81 (m, 1H) H2, 4.51 (d, *J* = 6.2 Hz, 1H) H1, 4.58 (d, *J* = 15.4 Hz, 1H) H5', 5.06 (bs, 1H) H4, 5.87 (s, 1H) H8, 5.87 (s, 1H) H8', 6.41 (s, 1H) H6, 6.62 (s, 1H) H7, 7.01 (m, 2H), 7.12 (m, 2H), 7.20-7.30 (m, 6H).

NOESY (400 MHz, DMSO-*d*₆, 293K) H1-H3, H1-H3', H1-H7, H2-H3, H2-H3', H2-H4, H3-H3', H3-H4, H5-H5', H5-H7.

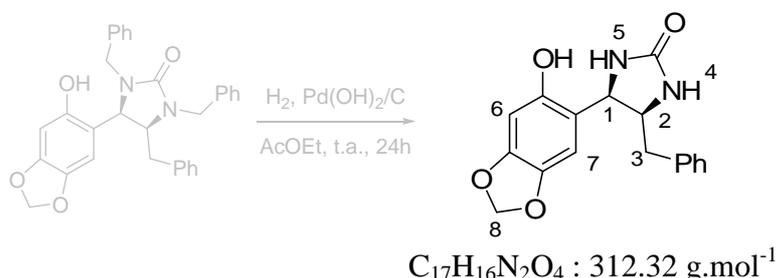
RMN ¹³C (75 MHz, CDCl₃, 293K) δ 40.0 (C3), 44.3 (C5), 57.7 (C1 ou C2), 59.4 (C2 ou C1), 98.1 (C6), 100.3 (C8), 107.0 (C7), 125.9, 126.6, 127.5, 127.6, 127.7, 128.1, 128.3, 135.0, 135.9, 140.3, 147.3, 149.3 (C-OH), 160.2 (C=O).

IR (film CH₂Cl₂) ν 3432, 2927, 1702, 1504, 1485, 1450, 1172, 1039 cm⁻¹

Masse (ES⁺) *m/z* 425 (M+Na)⁺

HRMS (ES⁺) *m/z* calculée pour C₂₄H₂₂N₂O₄Na (M+Na)⁺ 425.1477, trouvée 425.1484.

Composé 150

(4S, 5R)-4-Benzyl-5-(6'-hydroxy-benzo[1',3']dioxol-5'-yl)-imidazolidin-2-one**Mode opératoire :**

À une solution d'imidazolidinone **148** *cis* (26.4 mg, 49.0 μmol , 1.0 équivalent) dans l'acétate d'éthyle (1.1 mL) est ajouté Pd(OH)₂/C (2.0 mg, 20% en poids). Cette solution est agitée sous atmosphère d'hydrogène (1 bar) pendant 1 à 2 jours à température ambiante, jusqu'à disparition du produit de départ observé en CCM. Le mélange réactionnel est filtré sur Celite® avec plusieurs lavages à l'acétate d'éthyle (3 x 2 mL), puis évaporé sous vide. Le résidu est purifié par chromatographie flash sur colonne de silice (éluant : heptane / AcOEt 50 à 100%) pour donner l'imidazolidinone débenzylée **150**.

Rendement : 92%

Caractéristiques physico-chimiques :

Aspect : laque incolore

$[\alpha]_D^{20}$ (MeOH, *c* 1.0) = -75.0

R_f = 0.10, éluant heptane / AcOEt 75%

Données spectrales :

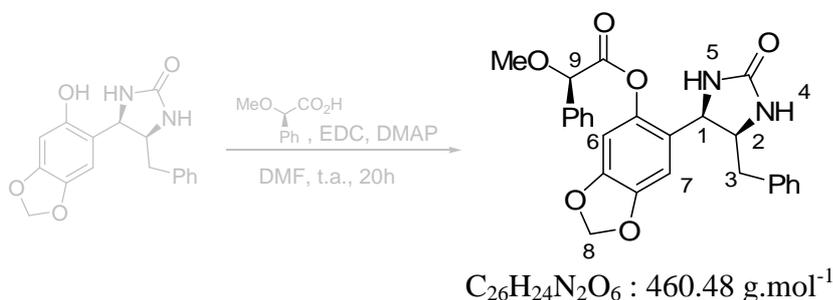
RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃, 293K) δ 2.26 (dd, *J* = 11.0, 14.0 Hz, 1H) H3, 2.39 (dd, *J* = 3.7, 14.0 Hz, 1H) H3', 4.19 (m, 1H) H2, 4.59 (sL, 1H) H4 ou H5, 5.25 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H) H1, 5.43 (sL, 1H) H5 ou H4, 5.87 (s, 2H) 2H8, 6.41 (s, 1H) H6, 6.80 (s, 1H) H7, 7.00-7.35 (m, 5H), 7.90 (sL, 1H) OH.

RMN ¹³C (75 MHz, CDCl₃, 293K) δ 37.0 (C3), 55.3 (C1 ou C2), 57.7 (C2 ou C1), 98.3 (C6), 101.3 (C8), 106.9 (C7), 115.3, 123.8, 128.9, 129.2, 138.1, 141.3, 147.7, 149.1 (C-OH), 163.6 (C=O).

IR (film CH₂Cl₂) ν 3668, 3598, 3443, 3292, 3029, 2926, 1702, 1636, 1505, 1486, 1449, 1233, 1171, 1078, 1041, 938, 909 cm⁻¹

Masse (ES⁺) *m/z* 335 (M+Na)⁺

HRMS (ES⁺) *m/z* calculée pour C₁₇H₁₆N₂O₄Na (M+Na)⁺ 335.1008, trouvée 335.1013.

Composé 151**(R)-Methoxy-phenyl-acetic acid (4'R,5'S)-6-(5'-benzyl-2'-oxo-imidazolidin-4'-yl)-benzo[1,3]dioxol-5-yl ester****Mode opératoire :**

À une solution d'imidazolidinone **150** (10.4 mg, 33.3 μmol , 1.0 équivalent) dans la DMF anhydre (1.1 mL) sont successivement ajoutés de la DMAP (1.6 mg, 13.3 μmol , 0.4 équivalents), de l'EDC (9.6 mg, 49.9 μmol , 1.5 équivalents) puis de l'acide (R)- α -méthoxyphénylacétique (6.7 mg, 40.0 μmol , 1.2 équivalents). Le mélange réactionnel est agité pendant 20 heures à température ambiante, puis est dilué avec 10 mL d'eau, et extraite à l'acétate d'éthyle (4 x 10 mL). Les phases organiques sont rassemblées, lavées avec une solution aqueuse saturée de NaCl (25 mL), séchées sur sulfate de sodium anhydre, filtrées et évaporées sous vide. Le résidu est purifié par chromatographie flash sur colonne de silice (éluant : heptane / AcOEt 80%) pour donner le produit **151** attendu.

Rendement de 100%

Caractéristiques physico-chimiques :

Aspect : huile incolore

$[\alpha]_D^{20}$ (CH_2Cl_2 , c 1.0) = -86.5

R_f = 0.16, éluant heptane / AcOEt 75%

Données spectrales :

RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3 , 293K) δ 2.08 (d, J = 6.6 Hz, 2H) 2H3, 3.04 (dt, J = 6.6, 8.1 Hz, 1H) H2, 3.52 (s, 3H) MeO, 4.15 (s, 1H) H4 ou H5, 4.46 (s, 1H) H5 ou H4, 4.56 (d, J = 8.1 Hz, 1H) H1, 5.05 (s, 1H) H9, 6.00 (s, 1H) H8, 6.01 (s, 1H) H8', 6.60 (s, 1H) H6, 6.93 (m, 2H), 7.00 (s, 1H) H7, 7.20-7.60 (m, 8H).

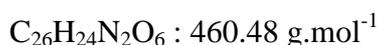
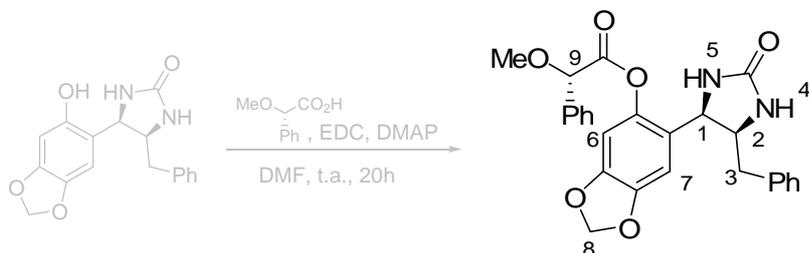
RMN ^{13}C (75 MHz, CDCl_3 , 293K) δ 36.6 (C3), 52.7 (C1 ou C2), 55.7 (C2 ou C1), 56.4 (MeO), 81.2 (C9), 101.1 (C8), 102.9 (C6 ou C7), 105.7 (C7 ou C6), 121.3, 125.7, 126.0, 127.7, 128.0, 128.2, 128.5, 134.4, 136.4, 140.7, 145.2, 146.8, 161.1 (C=O), 168.2 (C=O).

IR (film CH_2Cl_2) ν 3686, 3433, 3060, 2928, 1770, 1719, 1609, 1504, 1484, 1422, 1249, 1149, 1105, 1039, 909 cm^{-1}

Masse (ES^+) m/z 483 ($\text{M}+\text{Na}$) $^+$

HRMS (ES^+) m/z calculée pour $\text{C}_{26}\text{H}_{24}\text{N}_2\text{O}_6\text{Na}$ ($\text{M}+\text{Na}$) $^+$ 483.1532, trouvée 483.1507.

Composé 152

(S)-Methoxy-phenyl-acetic acid (4'R,5'S)-6-(5'-benzyl-2'-oxo-imidazolidin-4'-yl)-benzo[1,3]dioxol-5-yl ester**Mode opératoire :**

Protocole p. 199 à partir du produit **150** (6.3 mg, 20.2 μmol) et de l'acide (S)- α -méthoxyphénylacétique.

Rendement : 100%

Caractéristiques physico-chimiques :

Aspect : huile incolore

$[\alpha]_D^{20}$ (CH_2Cl_2 , c 1.0) = -10.7

R_f = 0.18, éluant heptane / AcOEt 75%

Données spectrales :

RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3 , 293K) δ 2.07 (m, 2H) 2H3, 3.18 (m, 1H) H2, 3.49 (s, 3H) MeO, 4.15 (s, 1H) H4 ou H5, 4.44 (m, 2H) H1 et H5 ou H4, 5.03 (s, 1H) H9, 6.00 (s, 2H) 2H8, 6.53 (s, 1H) H6, 6.91 (m, 2H), 6.98 (s, 1H) H7, 7.05-7.55 (m, 8H).

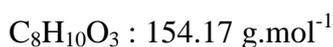
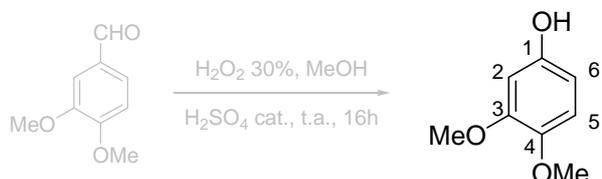
RMN ^{13}C (75 MHz, CDCl_3 , 293K) δ 37.7 (C3), 54.0 (C1 ou C2), 57.0 (C2 ou C1), 57.6 MeO, 82.6 (C9), 102.3 (C8), 104.0 (C6 ou C7), 106.8 (C7 ou C6), 119.3, 124.1, 124.6, 126.9, 127.4, 128.9, 129.0, 129.1, 129.3, 129.4, 129.7, 137.6, 141.9, 146.4, 147.2, 148.0, 162.1 (C=O), 169.4 (C=O).

IR (film CH_2Cl_2) ν 3687, 3435, 3064, 2963, 2928, 2856, 1772, 1719, 1607, 1484, 1421, 1274, 1149, 1101, 1013, 909 cm^{-1}

Masse (ES^+) m/z 483 ($\text{M}+\text{Na}$) $^+$

HRMS (ES^+) m/z calculée pour $\text{C}_{26}\text{H}_{24}\text{N}_2\text{O}_6\text{Na}$ ($\text{M}+\text{Na}$) $^+$ 483.1532, trouvée 483.1529

Composé 156

3,4-Diméthoxyphénol**Mode opératoire :**

Le 3,4-diméthoxybenzaldéhyde (20.00 g, 120 mmol) est dissous dans 335.0 mL de méthanol, auquel sont ajoutés H₂O₂ 30% (23.0 mL, 660 mmol, 5.5 équivalents) puis 500 µL de H₂SO₄ concentré. La solution est agitée pendant 16 heures à température ambiante, jusqu'à disparition du produit de départ en CCM. Le solvant est évaporé sous vide, et l'huile résiduelle est reprise dans le diéthyléther (250 mL). La solution est lavée avec de l'eau (200 mL), puis une solution de NaCl saturée (200 mL), séchée sur Na₂SO₄ anhydre, filtrée puis concentrée. Le résidu rouge sang est purifié par chromatographie flash sur colonne de silice (éluant : heptane / AcOEt 30%) pour donner le phénol **156** attendu.

Rendement : 76%

Caractéristiques physico-chimiques :

Aspect : cristaux beiges

R_f = 0.38, éluant heptane / AcOEt 40%

Données spectrales :

RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃, 293K) δ 3.76 (s, 3H) MeO, 3.79 (s, 3H) MeO, 6.35 (dd, *J* = 2.8, 8.7 Hz, 1H) H6, 6.46 (d, *J* = 2.8 Hz, 1H) H2, 6.71 (d, *J* = 8.7 Hz) H5

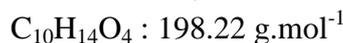
RMN ¹³C (75 MHz, CDCl₃, 293K) δ 56.2 (MeO), 57.1 (MeO), 101.1 (C2), 106.4 (C6), 113.0 (C5), 143.5 (C3 ou C4), 150.3 (C4 ou C3), 150.7 (C1).

IR (film CH₂Cl₂) ν 3418, 2934, 2836, 1607, 1506, 1458, 1433, 1288, 1220, 1125, 1019, 947, 803 cm⁻¹

Masse (ES⁺) *m/z* 177 (M+Na)⁺

HRMS (ES⁺) *m/z* calculée pour C₈H₁₀O₃Na (M+Na)⁺ 177.0528, trouvée 177.0542.

Composé 157

1,2-Dimethoxy-4-(methoxymethoxy)benzene**Mode opératoire :**

À une suspension de NaH à 50% dans l'huile minérale (3.70 g, 77 mmol, 1.1 équivalents) dans un mélange de THF anhydre (26.0 mL) et de DMF anhydre (14.0 mL) refroidi à 0°C est ajouté goutte à goutte par une ampoule de coulée une solution de phénol **156** (10.79 g, 70 mmol, 1.0 équivalent) dans le THF anhydre (30.0 mL). Le mélange est agité 30 minutes à température ambiante, puis MOMCl à 80% (10.45 mL, 105 mmol, 1.5 équivalents) est additionné lentement à 0°C. Le milieu réactionnel est laissé remonter à température ambiante pendant 1 heure. Après disparition du phénol de départ en CCM, 100 mL d'eau sont ajoutés et le mélange est extrait avec de l'acétate d'éthyle (3 x 100 mL). Les phases organiques sont rassemblées, lavées avec une solution aqueuse saturée de NaCl (200 mL), séchées sur sulfate de sodium anhydre, filtrées et évaporées sous vide. Le résidu est purifié par chromatographie flash sur colonne de silice (éluant : heptane / AcOEt 10%) pour donner le phénol protégé **157** désiré.

Rendement : 83%

Caractéristiques physico-chimiques :

Aspect : huile incolore

R_f = 0.66, éluant heptane / AcOEt 40%

Données spectrales :

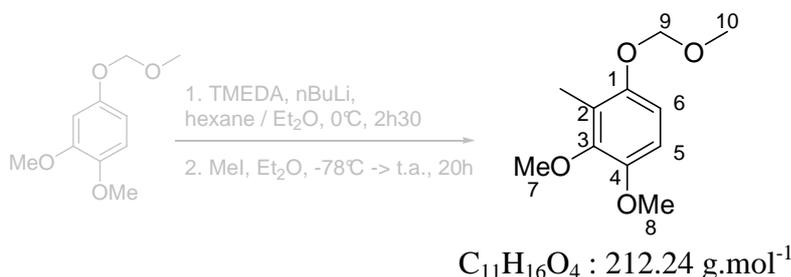
RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃, 293K) δ 3.49 (s, 3H) H10, 3.84 (s, 3H) H7 ou H8, 3.86 (s, 3H) H8 ou H7, 5.12 (s, 2H) H9, 6.59 (dd, *J* = 2.9, 8.8 Hz, 1H) H6, 6.63 (d, *J* = 2.9 Hz, 1H) H2, 6.77 (d, *J* = 8.8 Hz) H5

RMN ¹³C (75 MHz, CDCl₃, 293K) δ 55.9 (C7 ou C8 ou C10), 56.0 (C8 ou C7 ou C10), 56.3 (C10 ou C7 ou C8), 95.2 (C9), 102.1 (C2), 106.8 (C6), 111.8 (C5), 144.3 (C3 ou C4), 149.7 (C4 ou C3), 151.7 (C1).

IR (film CH₂Cl₂) ν 2961, 2833, 1593, 1507, 1468, 1443, 1407, 1284, 1219, 1182, 1151, 1124, 985, 929 cm⁻¹

Masse (ES⁺) *m/z* 221 (M+Na)⁺

HRMS (ES⁺) *m/z* calculée pour C₁₀H₁₄O₄Na (M+Na)⁺ 221.0790, trouvée 221.0797.

Composé 158**1,2-Dimethoxy-4-(methoxymethoxy)-3-methylbenzene****Mode opératoire :**

Le phénol protégé **157** (11.30 g, 57 mmol, 1.0 équivalent) est placé dans un mélange diéther anhydre (15.0 mL) / hexane (42.0 mL) à 0°C. Après ajout de TMEDA (25.8 mL, 171 mmol, 3.0 équivalents), une solution de *n*BuLi 1.6M dans l'hexane (71.0 mL, 114 mmol, 2.0 équivalents) est additionnée goutte à goutte. Le mélange est agité 2h30 à 0°C, puis une solution de MeI (17.7 mL, 285 mmol, 5.0 équivalents) dans le diéther anhydre (10.0 mL) est ajoutée à -78°C. Le milieu réactionnel est laissé remonter à température ambiante et est agité pendant 20 heures, avant d'être hydrolysé par 50 mL d'eau. Les solvants sont évaporés sous vide puis le résidu est extrait à l'acétate d'éthyle (3 x 50 mL). Les phases organiques sont rassemblées, lavées avec une solution aqueuse saturée de NaCl (100 mL), séchées sur sulfate de sodium anhydre, filtrées et évaporées sous vide. Le résidu est purifié par chromatographie flash sur colonne de silice (éluant : heptane / AcOEt 10%) pour donner le produit **158** attendu.

Rendement : 79%

Caractéristiques physico-chimiques :

Aspect : huile incolore

$R_f = 0.78$, éluant heptane / AcOEt 40%

Données spectrales :

RMN 1H (300 MHz, $CDCl_3$, 293K) δ 2.19 (s, 3H) Me, 3.49 (s, 3H) H10, 3.80 (s, 3H) H7 ou H8, 3.81 (s, 3H) H8 ou H7, 5.12 (s, 2H) H9, 6.51 (d, $J = 8.8$ Hz, 1H) H6, 6.64 (d, $J = 8.8$ Hz) H5

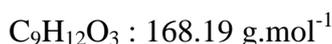
RMN ^{13}C (75 MHz, $CDCl_3$, 293K) δ 9.2 (Me), 55.9 (C7 ou C8), 56.1 (C8 ou C7), 60.3 (C10), 95.3 (C9), 109.5 (C2 ou C6), 109.8 (C6 ou C2), 122.4 C5, 148.1 (C3 et C4), 150.0 (C1).

IR (film CH_2Cl_2) ν 2961, 2833, 1593, 1507, 1468, 1443, 1407, 1284, 1219, 1182, 1151, 1124, 985, 929 cm^{-1}

Masse (ES^+) m/z 235 ($M+Na$) $^+$

HRMS (ES^+) m/z calculée pour $C_{11}H_{16}O_4Na$ ($M+Na$) $^+$ 235.0946, trouvée 235.0946.

Composé 159

3,4-Dimethoxy-2-methylphenol**Mode opératoire :**

Au produit **158** (5.73 g, 27.0 mmol, 1.0 équivalent) dissous dans l'acétonitrile anhydre (270.0 mL) sont ajoutés à -30 °C NaI (20.23 g, 135.0 mmol, 5.0 équivalents) puis goutte à goutte TMSCl (4.11 mL, 32.4 mmol, 1.2 équivalents). Le mélange est agité pendant 2 heures à -30°C. Après disparition du produit de départ en CCM, la réaction est hydrolysée à température ambiante par un ajout de NaOH 1M dans MeOH (27.0 mL, 27.0 mmol, 1.0 équivalent) et l'agitation est poursuivie 30 minutes. L'acétonitrile est alors évaporé sous vide, puis une solution aqueuse de Na₂S₂O₄ (50 mL) est ajoutée. La solution obtenue se décolore et le phénol produit précipite. Les cristaux blancs formés sont récupérés par filtration et lavés à l'eau (3 x 30 mL), et la solution mère est extraite à l'acétate d'éthyle (3 x 30 mL). Les phases organiques sont rassemblées, lavées avec une solution aqueuse saturée de NaCl (70 mL), séchées sur sulfate de sodium anhydre, filtrées et évaporées sous vide. Les cristaux blancs de phénol libre **159** obtenus sont rassemblés. Ils sont d'une pureté suffisante pour être utilisés tels quels par la suite.

Rendement : 97%

Caractéristiques physico-chimiques :

Aspect : cristaux blancs

R_f = 0.32, éluant heptane / AcOEt 20%

Données spectrales :

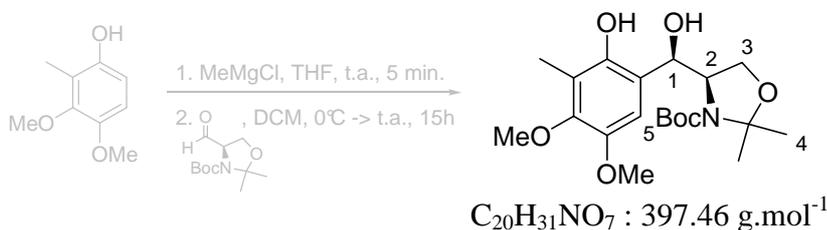
RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃, 293K) δ 2.18 (s, 3H) Me, 3.80 (s, 3H) MeO, 3.80 (s, 3H) MeO, 4.71 (sL, 1H) OH, 6.51 (d, J = 8.7 Hz, 1H) H6, 6.64 (d, J = 8.7 Hz) H5

RMN ¹³C (75 MHz, CDCl₃, 293K) δ 9.0 (Me), 56.4 (MeO), 60.5 (MeO), 109.7 (C2 ou C6), 110.3 (C6 ou C2), 119.1 C5, 147.1 (C3 ou C4), 148.2 (C4 ou C3), 148.5 (C1).

IR (film CH₂Cl₂) ν 3350, 3001, 1495, 1457, 1421, 1265, 1212, 1071, 993, 870, 793 cm⁻¹

Masse (ES⁺) m/z 191 (M+Na)⁺

HRMS (ES⁺) m/z calculée pour C₉H₁₂O₃Na (M+Na)⁺ 191.0684, trouvée 191.0658.

Composé 163**(R)-tert-Butyl 4-((R)-hydroxy(2-hydroxy-4,5-dimethoxy-3-methylphenyl)methyl)-2,2-dimethylloxazolidine-3-carboxylate****Mode opératoire :**

Au phénol **159** (52.1 mg, 310 μmol , 1.0 équivalent) dans le THF anhydre (3.1 mL) est ajoutée une solution de MeMgCl dans le THF dosée à 1.54 M (221 μL , 341 μmol , 1.1 équivalents). Le THF est évaporé sous vide et le résidu est ensuite placé sous argon en évitant tout contact avec l'air, avant d'être repris dans le dichlorométhane anhydre (665 μL). L'aldéhyde de Garner (92.3 mg, 372 μmol , 1.2 équivalents) dans le dichlorométhane anhydre (220 μL) est alors ajouté à 0°C. Le milieu réactionnel est agité à température ambiante pendant 15 heures, puis est hydrolysé par 1 mL d'une solution aqueuse saturée de NH_4Cl . Le mélange est extrait au dichlorométhane (3 x 5 mL). Les phases organiques sont rassemblées, lavées avec une solution aqueuse saturée de NaCl (10 mL), séchées sur sulfate de sodium anhydre, filtrées et évaporées sous vide. Le résidu est purifié par chromatographie flash sur colonne de silice (éluant : heptane / AcOEt 10%) pour donner le produit **163** désiré sous la forme d'un seul diastéréoisomère.

Rendement : 84%

Caractéristiques physico-chimiques :

Aspect : huile incolore

$[\alpha]_D^{20}$ (CHCl_3 , c 1.0) = -25.6

R_f = 0.26, éluant heptane / AcOEt 20%

Données spectrales :

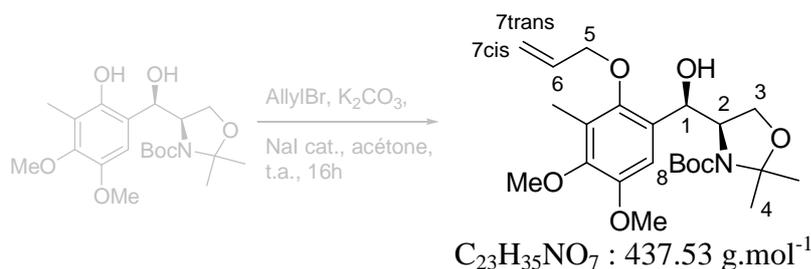
RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3 , 293K) δ 1.49 (m, 6H) 6H4, 1.54 (s, 9H) Boc, 2.15 (s, 3H) Me, 3.68 (m, 2H) 2H3 + rotamères, 3.78 (s, 3H) MeO, 3.79 (s, 3H) MeO, 4.37 (m, 1H) H2, 4.74 (d, J = 8.4 Hz, 1H) H1, 6.41 (s, 1H) H5, 6.57 (sL, 1H) OH, 8.19 (sL, 1H) OH phénol.

RMN ^{13}C (75 MHz, CDCl_3 , 293K) δ 9.0 (Me), 27.3 (2C4), 28.5 (Boc), 56.7 (MeO), 60.5 (MeO), 62.6 (C2), 65.5 (C3), 80.8 (Boc), 82.6 (C1), 95.0 (CMe₂), 110.8 (C5), 118.5, 121.3, 146.0 (C_{ar}-OMe), 148.5 (C_{ar}-OMe), 149.0 (C_{ar}-OH), 156.2 (C=O).

IR (film CH_2Cl_2) ν 3353, 2977, 2934, 1693, 1666, 1477, 1390, 1364, 1250, 1167, 1080, 1050 cm^{-1}

Masse (ES^+) m/z 420 ($\text{M}+\text{Na}$)⁺

HRMS (ES^+) m/z calculée pour $\text{C}_{20}\text{H}_{31}\text{NO}_7\text{Na}$ ($\text{M}+\text{Na}$)⁺ 420.1998, trouvée 420.2006.

Composé 164**(R)-tert-Butyl 4-((R)-(2-(allyloxy)-4,5-dimethoxy-3-methylphenyl)(hydroxy)methyl)-2,2-dimethylloxazolidine-3-carboxylate****Mode opératoire :**

Au produit **163** (4.697 g, 11.8 mmol, 1.0 équivalent) dans l'acétone (39.0 mL) sont ajoutés K₂CO₃ (3.27 g, 23.6 mmol, 2.0 équivalents), NaI (177 mg, 1.2 mmol, 0.1 équivalents) puis le bromure d'allyle (1.22 mL, 14.2 mmol, 1.2 équivalents). Le mélange est agité à température ambiante pendant 16 heures. Le milieu réactionnel est hydrolysé avec 250 mL d'une solution d'HCl_{aq.} 0.1M jusqu'à pH = 7, puis extrait au diéthyléther (3 x 100 mL). Les phases organiques sont rassemblées, lavées avec une solution aqueuse saturée de NaCl (100 mL), séchées sur sulfate de sodium anhydre, filtrées et évaporées sous vide. Le résidu est purifié par chromatographie flash sur colonne de silice (éluant : heptane / AcOEt 10%) pour donner le phénol **164** protégé.

Rendement : 93%

Caractéristiques physico-chimiques :

Aspect : huile incolore

R_f = 0.19, éluant heptane / AcOEt 20%

Données spectrales :

RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃, 293K) δ 1.52 (s, 9H) Boc, 1.48 (s, 3H) 3H₄, 1.49 (s, 3H) 3H₄', 2.19 (s, 3H) Me, 3.64 (m, 2H) 2H₃, 3.77 (s, 3H) MeO, 3.82 (s, 3H) MeO, 4.23 (m, 2H) H₂+H₅, 4.40 (ddt, *J* = 1.4, 5.4, 12.5 Hz, 1H) H₅', 5.02 (m, 1H) H₁, 5.23 (ddd, *J* = 1.3, 2.8, 10.4 Hz, 1H) H₇cis, 5.45 (ddd, *J* = 2.0, 2.9, 17.2 Hz, 1H) H₇trans, 5.52 (m, 1H) NH, 6.08 (ddt, *J* = 5.3, 10.5, 17.2 Hz, 1H) H₆, 6.82 (s, 1H) H₈.

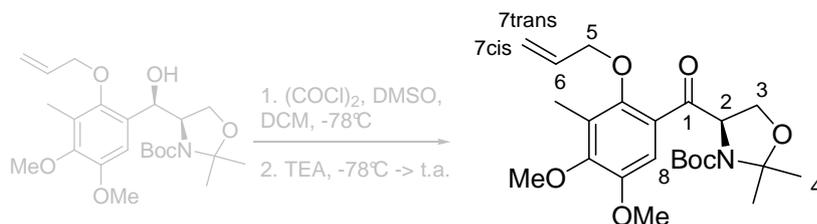
RMN ¹³C (75 MHz, CDCl₃, 293K) δ 10.3 (Me), 24.9 (C₄), 27.8 (C₄), 28.9 (Boc), 56.3 (MeO), 60.6 (MeO), 64.4 (C₁), 65.4 (C₃), 73.6 (C₂), 74.9 (C₅), 82.3 (Boc), 95.1 (CMe₂), 108.5 (C₈), 117.4 (C₇), 126.1, 134.3 (C₆), 147.9 (C_{ar}-O), 149.4 (C_{ar}-O), 150.1 (C_{ar}-O), 156.6 (C=O).

IR (film CH₂Cl₂) ν 3421, 2976, 2934, 1694, 1659, 1480, 1455, 1392, 1364, 1244, 1169, 1082, 1051, 991, 851, 768 cm⁻¹

Masse (ES⁺) *m/z* 460 (M+Na)⁺

HRMS (ES⁺) *m/z* calculée pour C₂₃H₃₅NO₇Na (M+Na)⁺ 460.2311, trouvée 460.2302.

Composé 173

(R)-tert-Butyl 4-(2-(allyloxy)-4,5-dimethoxy-3-methylbenzoyl)-2,2-dimethyloxazolidine-3-carboxylate**Mode opératoire :**

Le produit **164** (42.2 mg, 95.5 μmol) est oxydé par le protocole de Swern p. 167. Le résidu est purifié par chromatographie flash sur colonne de silice (éluant : heptane / AcOEt 10%).

Rendement : 74%

Caractéristiques physico-chimiques :

Aspect : huile incolore

$R_f = 0.40$, éluant heptane / AcOEt 20%

Données spectrales :

RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3 , 293K) 2 rotamères δ 1.51 (s, 9H) Boc, 1.69 (m, 6H) 6H4, 2.19 (s, 3H) Me, 3.85 (m, 3H) MeO, 3.87 (s, 3H) MeO, 3.95 (m, 1H) H3, 4.19 (m, 1H) H3', 4.27 (m, 2H) H2+H5, 4.47 (+4.41) (dd, $J = 5.6, 12.7$ Hz, 1H) H5, 5.28 (d, $J = 11.0$ Hz, 1H) H7cis, 5.29 (+5.40) (m, 1H) H1, 5.46 (d, $J = 18.5$ Hz, 1H) H7trans, 6.07 (m, 1H) H6, 7.24 (+7.22) (s, 1H) H8.

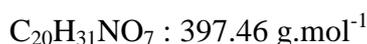
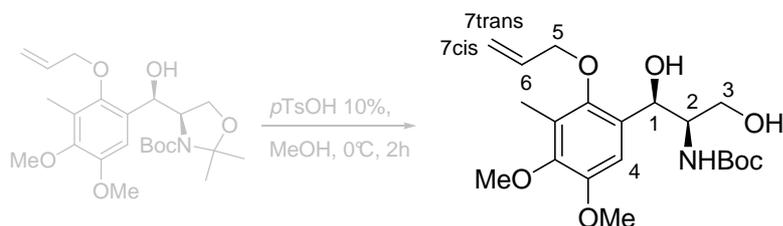
RMN ^{13}C (75 MHz, CDCl_3 , 293K) 2 rotamères δ 9.9 (Me), 24.2 (C4), 25.1 (C4), 28.4 (+28.3) (Boc), 55.8 (MeO), 60.3 (+60.2) (MeO), 65.3 (+65.4) (C2), 66.0 (+66.3) (C3), 75.3 (+75.5) (C5), 79.8 (+80.2) (Boc), 94.9 (+94.9) (CMe₂), 110.7 (C8), 117.9 (+118.0) (C7), 124.8, 125.3, 126.0, 126.1, 132.8 (+133.1) (C6), 149.4 (+149.5) (C_{ar}-O), 151.3 (+151.4) (C_{ar}-O), 151.7 (C_{ar}-O), 152.1 (+152.3) (C=O), 196.2 (+196.5) (C1).

Masse (ES⁺) m/z 458 (M+Na)⁺

HRMS (ES⁺) m/z calculée pour $\text{C}_{23}\text{H}_{33}\text{NO}_7\text{Na}$ (M+Na)⁺ 458.2155, trouvée 458.2156.

PARTIE EXPÉRIMENTALE : CHAPITRE III

Composé 198

tert-Butyl (1R,2R)-1-(2-(allyloxy)-4,5-dimethoxy-3-methylphenyl)-1,3-dihydroxypropan-2-ylcarbamate**Mode opératoire :**

Au produit **164** (3.71 g, 8.48 mmol, 1.0 équivalent) dans le méthanol (85.0 mL) à 0°C puis *p*TsOH (161 mg, 848 μmol, 0.1 équivalents) est ajouté. Le mélange est agité pendant 2 heures à 0°C. Il est ensuite hydrolysé par 50 mL d'une solution aqueuse saturée de NH₄Cl et extrait au dichlorométhane (3 x 50 mL). Les phases organiques sont rassemblées, lavées avec une solution aqueuse saturée de NaCl (100 mL), séchées sur sulfate de sodium anhydre, filtrées et évaporées sous vide. Le résidu est purifié par chromatographie flash sur colonne de silice (éluant : heptane / AcOEt 50%) pour donner le produit désiré.

Rendement : 100%

Caractéristiques physico-chimiques :

Aspect : huile incolore

R_f = 0.18, éluant heptane / AcOEt 50%

Données spectrales :

RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃, 293K) δ 1.45 (s, 9H) Boc, 2.20 (s, 3H) Me, 3.05 (m, 1H) OH, 3.48 (m, 2H) 2H₃, 3.64 (m, 1H) H₂, 3.78 (s, 3H) MeO, 3.84 (s, 3H) MeO, 3.98 (m, 1H) OH, 4.27 (dd, *J* = 5.9, 12.3 Hz, 1H) H₅, 4.36 (dd, *J* = 5.3, 12.3 Hz, 1H) H_{5'}, 5.07 (d, *J* = 6.3 Hz, 1H) H₁, 5.30 (dd, *J* = 1.1, 10.4 Hz, 1H) H_{7cis}, 5.42 (dd, *J* = 1.5, 17.2 Hz, 1H) H_{7trans}, 5.55 (d, *J* = 7.4 Hz, 1H) NH, 6.06 (ddt, *J* = 5.7, 10.4, 17.2 Hz, 1H) H₆, 6.94 (s, 1H) H₄.

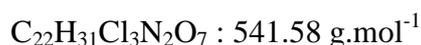
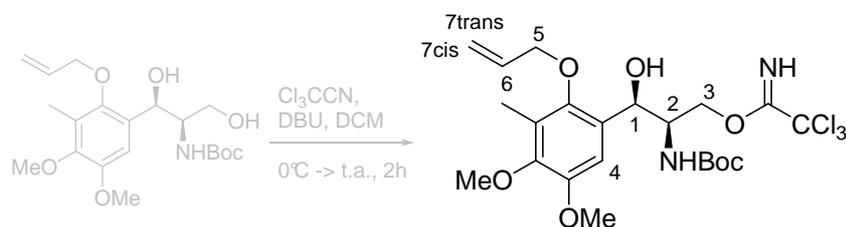
RMN ¹³C (75 MHz, CDCl₃, 293K) δ 9.8 (Me), 28.3 (Boc), 55.8 (MeO), 58.1 (C₁), 60.2 (MeO), 63.4 (C₃), 70.2 (C₂), 74.5 (C₅), 80.0 (Boc), 107.4 (C₄), 118.2 (C₇), 125.0, 129.4, 133.1 (C₆), 147.2 (C_{ar}-O), 147.8 (C_{ar}-O), 149.8 (C_{ar}-O), 157.5 (C=O).

IR (film CH₂Cl₂) ν 3448, 2975, 2934, 1689, 1486, 1365, 1236, 1164, 1121, 1083, 985 cm⁻¹

Masse (ES⁺) *m/z* 420 (M+Na)⁺

HRMS (ES⁺) *m/z* calculée pour C₂₀H₃₁NO₇Na (M+Na)⁺ 420.1998, trouvée 420.1991.

Composé 199

(2R,3R)-3-(2-(Allyloxy)-4,5-dimethoxy-3-methylphenyl)-2-(tert-butoxycarbonylamino)-3-hydroxypropyl 2,2,2-trichloroacetimidate**Mode opératoire :**

Au produit **198** (102 mg, 257 μmol , 1.0 équivalent) dans le dichlorométhane anhydre (1.7 mL) sont ajoutés du DBU (46 μL , 308 μmol , 1.2 équivalents) puis Cl_3CCN (39 μL , 385 μmol , 1.5 équivalents) lentement à 0°C. Le mélange est agité pendant 1 heure de 0°C à température ambiante, puis est hydrolysé par 2 mL d'une solution aqueuse saturée de NH_4Cl . Après extraction au dichlorométhane (3 x 3 mL) les phases organiques sont rassemblées, lavées avec une solution aqueuse saturée de NaCl (8 mL), séchées sur Na_2SO_4 anhydre, filtrées puis évaporées sous vide. Le résidu obtenu est purifié par chromatographie flash sur colonne de silice (éluant : heptane / AcOEt 10 à 30%) pour donner un mélange de monoacétimidate **199** désiré (60%) et de bis-acétimidate **200** (18%).

Rendement : 60%

Caractéristiques physico-chimiques :

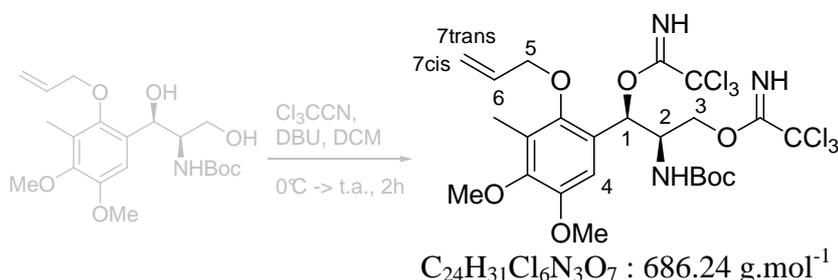
Aspect : huile jaune pâle, dégradation rapide.

$R_f = 0.48$, éluant heptane / AcOEt 50%

Données spectrales :

RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3 , 293K) δ 1.37 (s, 9H) Boc, 2.20 (s, 3H) Me, 3.78 (s, 3H) MeO, 3.85 (s, 3H) MeO, 4.34 (m, 3H) 2H5+H2, 4.39 (m, 1H) H3, 4.50 (m, 1H) H3', 5.15 (m, 2H) H1+NH, 5.25 (ddt, $J = 1.3, 2.8, 10.4$ Hz, 1H) H7cis, 5.41 (ddt, $J = 1.6, 3.7, 17.2$ Hz, 1H) H7trans, 6.07 (ddt, $J = 5.3, 10.4, 17.2$ Hz, 1H) H6, 6.88 (s, 1H) H4, 8.39 (s, 1H) C=NH.

Masse (ES^+) m/z 563 ($\text{M}+\text{Na}$)⁺

Composé 200**(1R,2R)-1-(2-(Allyloxy)-4,5-dimethoxy-3-methylphenyl)-2-(tert-butoxycarbonylamino)propane-1,3-diyl bis(2,2,2-trichloroacetimidate)****Mode opératoire :**

Au produit **198** (121.4 mg, 305 μ mol, 1.0 équivalent) dans le dichlorométhane anhydre (2.0 mL) sont ajoutés du DBU (4.5 μ L, 30.5 μ mol, 0.1 équivalents) puis Cl_3CCN (64.3 μ L, 641 μ mol, 2.1 équivalents) lentement à 0°C. Le mélange est agité pendant 2 heures de 0°C à température ambiante, puis est dilué avec 2 mL de dichlorométhane et hydrolysé par 2 mL d'une solution aqueuse saturée de NH_4Cl . Après extraction au dichlorométhane (3 x 3 mL) les phases organiques sont rassemblées, lavées avec une solution aqueuse saturée de $NaCl$ (8 mL), séchées sur Na_2SO_4 anhydre, filtrées puis évaporées sous vide. Le résidu obtenu est purifié par chromatographie flash sur colonne de silice (éluant : heptane / AcOEt 20%) pour donner le produit désiré.

Rendement : 50%

Caractéristiques physico-chimiques :

Aspect : huile incolore, dégradation en quelques jours.

R_f = 0.76, éluant heptane / AcOEt 50%

Données spectrales :

RMN ¹H (300 MHz, $CDCl_3$, 293K) 2 rotamères δ 1.30 (s, 9H) Boc, 2.20 (+2.22) (s, 3H) Me, 3.75 (s, 3H) MeO, 3.78 (s, 3H) MeO, 4.36 (m, 3H) 2H3+H5, 4.61 (m, 2H) H2+H5', 4.89 (d, J = 10.2 Hz, 1H) NH, 5.25 (m, 1H) H7cis, 5.45 (d, J = 17.2 Hz, 1H) H7trans, 6.14 (ddt, J = 5.2, 10.4, 17.2 Hz, 1H) H6, 6.41 (+6.34), (d, J = 3.6 Hz, 1H) H1, 6.78 (+6.81) (s, 1H) H4, 8.35 (+8.38) (s, 1H) C=NH, 8.41 (s, 1H) C=NH.

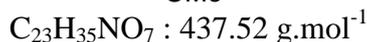
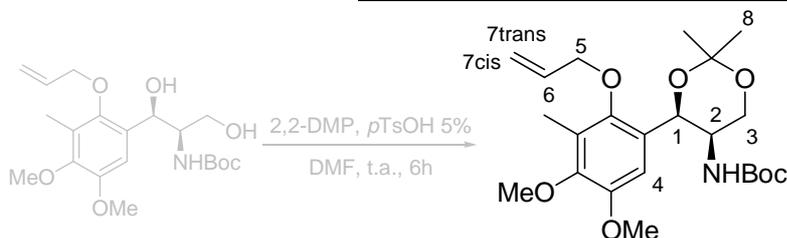
RMN ¹³C (75 MHz, $CDCl_3$, 293K) 2 rotamères δ 10.1 (Me), 28.4 (+27.9) (Boc), 52.8 (+54.2) (C2), 55.8 (+55.9) (MeO), 60.2 (MeO), 67.6 (+67.9) (C3), 74.0 (C5), 74.5 (C1), 79.8 (Boc), 91.1 (CCl_3), 91.5 (CCl_3), 107.1 (C4), 117.1 (+117.2) (C7), 124.6, 126.0, 134.2 (C6), 147.9 (C_{ar-O}), 148.8 (C_{ar-O}), 149.3 (C_{ar-O}), 155.0 (C=O), 160.7 (C=N), 162.6 (C=N).

IR (air) ν 3330, 2920, 1710, 1672, 1492, 1302, 1075, 984, 816, 795 cm^{-1}

Masse (ES^+) m/z 708 ($M+Na$)⁺

HRMS (ES^+) m/z calculée pour $C_{24}H_{31}Cl_6N_3O_7Na$ ($M+Na$)⁺ 708.0161, trouvée 708.0177.

Composé 201

tert-Butyl (4R,5R)-4-(2-(allyloxy)-4,5-dimethoxy-3-methylphenyl)-2,2-dimethyl-1,3-dioxan-5-ylcarbamate**Mode opératoire :**

Au produit **198** (1.570 g, 3.95 mmol, 1.0 équivalent) dans la DMF anhydre (20.0 mL) est ajouté le 2,2-diméthoxypropane (980 μL , 7.90 mmol, 2.0 équivalents) puis *pTsOH* (37 mg, 197 μmol , 0.05 équivalents). Le mélange est agité 6 heures puis il est basifié par 20 mL d'une solution aqueuse saturée de NaHCO_3 avant d'être extrait au diéthyléther (3 x 50 mL). Les phases organiques sont rassemblées, lavées avec une solution aqueuse saturée de NaCl (100 mL), séchées sur sulfate de sodium anhydre, filtrées et évaporées sous vide. Le résidu obtenu est purifié par chromatographie flash sur colonne de silice (éluant : heptane / AcOEt 8 à 10%) pour donner le produit **201** ainsi que le produit **164** (20%) qui peut être recyclé.

Rendement : 75%

Caractéristiques physico-chimiques :

Aspect : huile incolore

$R_f = 0.79$, éluant heptane / AcOEt 50%

Données spectrales :

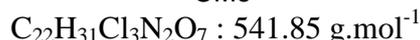
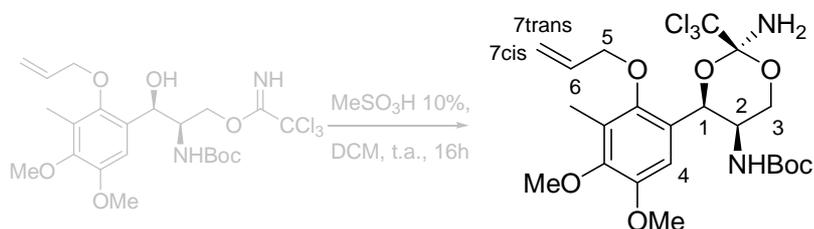
RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3 , 293K) 2 rotamères δ 1.45 (+1.09) (s, 9H) Boc, 1.45-1.55 (m, 6H) 6H8, 2.19 (s, 3H) Me, 3.72 (+3.76) (m, 3H) MeO, 3.74 (+3.79) (m, 1H) H2, 3.78 (+3.83) (m, 1H) H3, 3.87 (+3.83) (m, 3H) MeO, 4.21 (+4.26) (m, 1H) H3', 4.27-4.47 (m, 2H) H5, 5.23-5.35 (m, 2H) NH+ H7cis, 5.41 (d, $J = 1.5$ Hz, 1H) H1, 5.43-5.51 (m, 1H) H7trans, 6.07 (m, 1H) H6, 6.78 (+6.84) (s, 1H) H4.

RMN ^{13}C (75 MHz, CDCl_3 , 293K) 2 rotamères δ 9.9 (+9.8) (Me), 18.5 (C8), 28.1 (+27.7) (Boc), 29.8 (+28.1) (C8), 48.0 (+49.3) (C2), 55.8 (+56.0) (MeO), 60.0 (+60.3) (MeO), 65.1 (C3), 68.4 (C1), 73.8 (C5), 79.2 (+79.3) (Boc), 99.6 (+99.8) (CMe_2), 108.3 (+108.7) (C4), 116.3 (+116.6) (C7), 124.9 (+124.4), 126.6 (+127.0), 134.2 (+134.0) (C6), 147.3 (+148.0) ($\text{C}_{ar}\text{-O}$), 148.5 (+149.5) ($\text{C}_{ar}\text{-O}$), 148.9 ($\text{C}_{ar}\text{-O}$), 155.1 (+154.7) (C=O).

IR (film CH_2Cl_2) ν 2977, 1711, 1488, 1364, 1165, 1124, 1084, 986, 843 cm^{-1}

Masse (ES^+) m/z 460 ($\text{M}+\text{Na}$) $^+$

HRMS (ES^+) m/z calculée pour $\text{C}_{23}\text{H}_{35}\text{NO}_7\text{Na}$ ($\text{M}+\text{Na}$) $^+$ 460.2311, trouvée 460.2349.

Composé 202**tert-Butyl (2R,4R,5R)-4-(2-(allyloxy)-4,5-dimethoxy-3-methylphenyl)-2-amino-2-(trichloromethyl)-1,3-dioxan-5-ylcarbamate****Mode opératoire :**

Au produit **199** (27.3 mg, 50.4 μmol , 1.0 équivalent) dans le dichlorométhane anhydre (505 μL) est ajouté MeSO_3H (0.33 μL , 5.0 μmol , 0.1 équivalents). Le milieu réactionnel est agité pendant 16 heures à température ambiante, puis est hydrolysé par 2 mL d'eau. Le mélange est extrait au dichlorométhane (3 x 3 mL), puis les phases organiques sont rassemblées, lavées avec une solution aqueuse saturée de NaCl (8 mL), séchées sur Na_2SO_4 anhydre, filtrées et évaporées sous vide. Le résidu obtenu est purifié par chromatographie flash sur colonne de silice (éluant : heptane / AcOEt 10 à 20%) pour donner le produit **202**.

Rendement : 84%

Caractéristiques physico-chimiques :

Aspect : huile incolore

$[\alpha]_{\text{D}}^{20}$ (CHCl_3 , c 1.0) = -3.5

R_f = 0.77, éluant heptane / AcOEt 50%

Données spectrales :

RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3 , 293K) δ 1.23 (s, 9H) Boc, 2.20 (s, 3H) Me, 3.74 (s, 3H) MeO, 3.84 (s, 3H) MeO, 3.94 (m, 1H) H2, 4.00 (dd, J = 1.8, 11.0 Hz, 1H) H3, 4.42 (m, 2H) 2H5, 4.68 (dd, J = 1.8, 11.0 Hz, 1H) H3', 5.28 (ddt, J = 1.4, 1.6, 10.6 Hz, 1H) H7cis, 5.40 (d, J = 10.2 Hz, 1H) NH, 5.49 (ddt, J = 1.6, 1.7, 17.2 Hz, 1H) H7trans, 5.82 (d, J = 1.7 Hz, 1H) H1, 6.09 (ddt, J = 5.0, 10.4, 17.2 Hz, 1H) H6, 6.85 (s, 1H) H4.

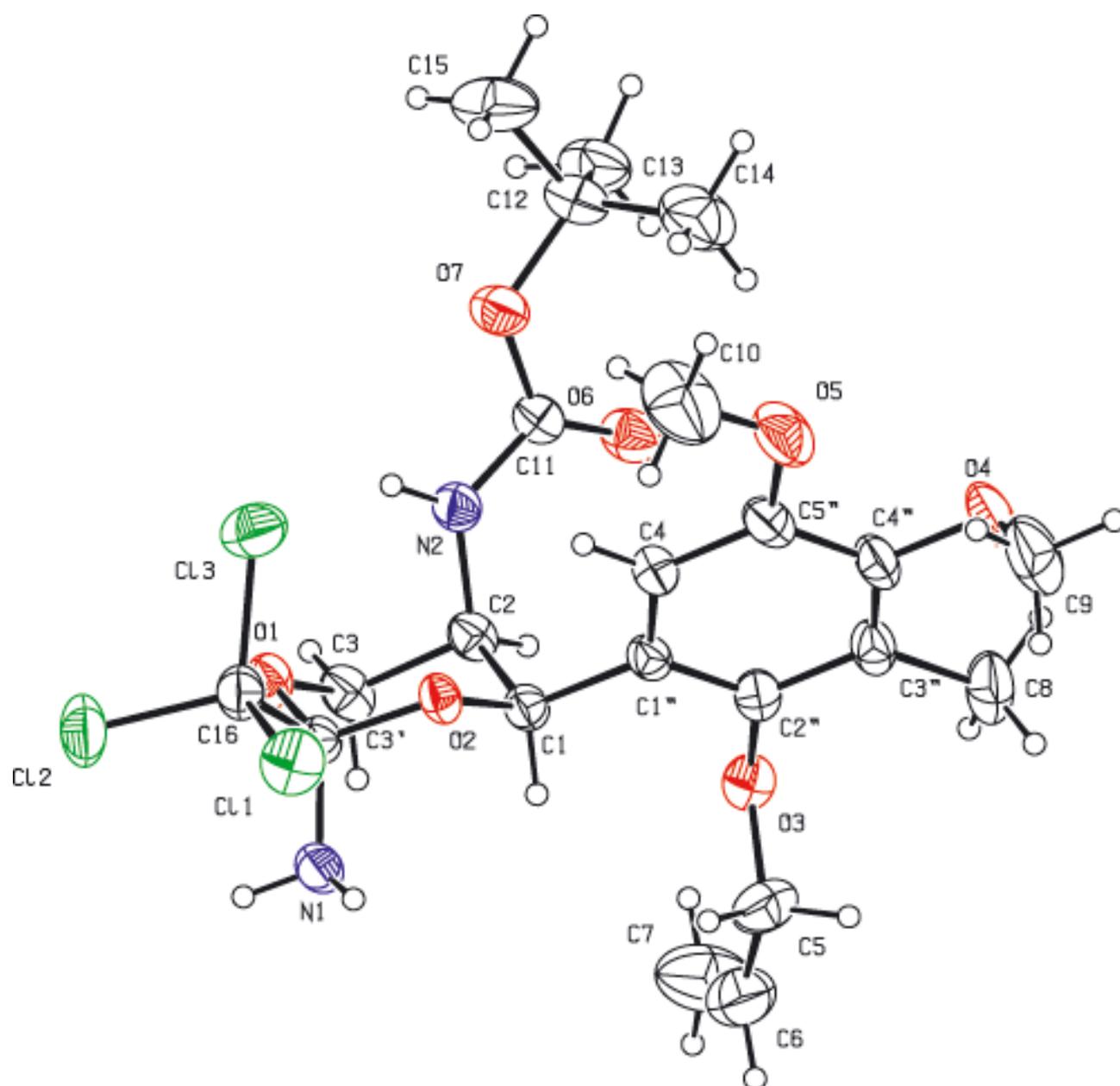
RMN ^{13}C (75 MHz, CDCl_3 , 293K) δ 10.1 (Me), 28.3 (Boc), 47.2 (C2), 55.7 (MeO), 60.3 (MeO), 67.1 (C3), 71.1 (C1), 74.0 (C5), 79.3 (Boc), 106.1 (CCl_3), 108.2 (C4), 116.6 (C7), 125.1, 125.6, 134.2 (C6), 147.6 ($\text{C}_{\text{ar-O}}$), 148.6 ($\text{C}_{\text{ar-O}}$), 149.1 ($\text{C}_{\text{ar-O}}$), 155.2 (C=O).

IR (air) ν 3436, 3387, 3319, 2933, 1715, 1503, 1452, 1365, 1220, 1143, 1122, 1084, 991, 926, 799, 772 cm^{-1}

Masse (ES^+) m/z 563 ($\text{M}+\text{Na}$) $^+$

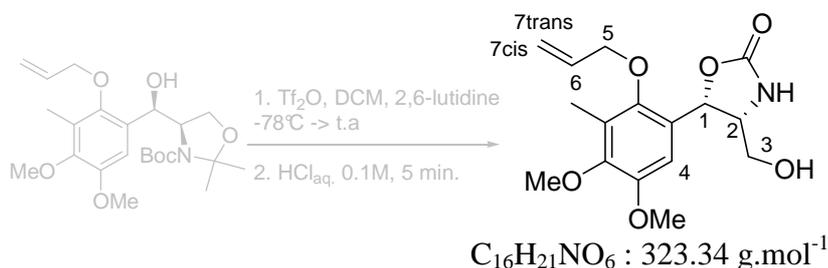
HRMS (ES^+) m/z calculée pour $\text{C}_{22}\text{H}_{31}\text{Cl}_3\text{N}_2\text{O}_7\text{Na}$ ($\text{M}+\text{Na}$) $^+$ 563.1095, trouvée 563.1061.

Rayons X voir données p. 215-216.



Identification code	202
Empirical formula	C ₂₂ H ₃₁ Cl ₃ N ₂ O ₇
Formula weight	541.84
Temperature	293(2) K
Wavelength	.71073 Å
Crystal system, space group	Orthorhombic, P 2 ₁ 2 ₁ 2 ₁
Unit cell dimensions	a = 11.204(4) Å α = 90 ° b = 11.864(3) Å β = 90 ° c = 21.420(4) Å γ = 90 °
Volume	2847.2(14) Å ³
Z, Calculated density	4, 1.264 Mg/m ³
Absorption coefficient	0.361 mm ⁻¹
F(000)	1136
Crystal size	0.50 x 0.25 x 0.10 mm
Theta range for data collection	1.96 to 27.47 °
Limiting indices	-14 ≤ h ≤ 14 -15 ≤ k ≤ 15 -27 ≤ l ≤ 27
Reflections collected / unique	27497 / 6498 [R(int) = 0.0193]
Completeness to theta = 27.47 °	99.5 %
Absorption correction	None
Refinement method	Full-matrix least-squares on F ²
Data / restraints / parameters	6496 / 0 / 313
Goodness-of-fit on F ²	1.045
Final R indices [I > 2σ(I)]	R1 = 0.0391, wR2 = 0.0873
R indices (all data)	R1 = 0.0596, wR2 = 0.0974
Absolute structure parameter	-.03(5)
Largest diff. peak and hole	.139 and -.211 e. Å ⁻³

Composé 203

(4R,5S)-5-(2-(Allyloxy)-4,5-dimethoxy-3-methylphenyl)-4-(hydroxymethyl)oxazolidin-2-one**Mode opératoire :**

Au produit **164** (76.0 mg, 174 μmol , 1.0 équivalent) dans le dichlorométhane anhydre (1.15 mL) sont ajoutés la 2,6-lutidine (40.5 μL , 347 μmol , 2.0 équivalents) à température ambiante puis Tf_2O (35.2 μL , 208 μmol , 1.2 équivalents) à -78°C . La solution vire au jaune vif, et est laissée remonter à température ambiante sous agitation. Elle est ensuite hydrolysée par 2 mL d'une solution d' HCl_{aq} 0.1M pendant 5 minutes avant d'être extraite au dichlorométhane (3 x 3 mL). Les phases organiques sont rassemblées, lavées avec une solution aqueuse saturée de NaCl (8 mL), séchées sur Na_2SO_4 anhydre, filtrées et évaporées sous vide. Le résidu obtenu est purifié par chromatographie flash sur colonne de silice (éluant : heptane / AcOEt 80%) pour donner le produit **203**.

Rendement : 32%

Caractéristiques physico-chimiques :

Aspect : huile incolore

$[\alpha]_D^{20}$ (CHCl_3 , c 1.0) = +46.5

R_f = 0.30, éluant heptane / AcOEt 1:4

Données spectrales :

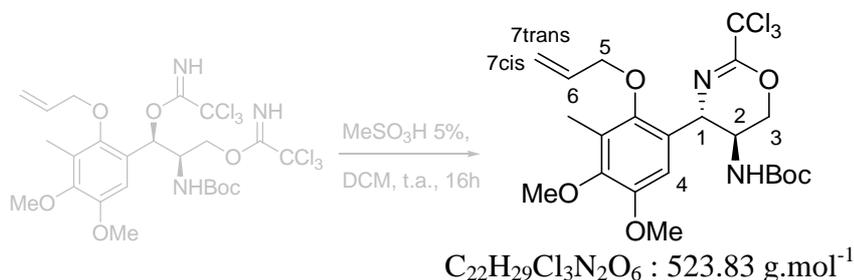
RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3 , 293K) δ 2.19 (s, 3H) Me, 3.75 (m, 1H) H3, 3.80-3.85 (m, 2H) H2+H3', 3.79 (s, 3H) MeO, 3.83 (s, 3H) MeO, 4.24 (ddd, $J = 1.3, 5.7, 12.3$ Hz, 1H) H5, 4.33 (ddd, $J = 1.3, 5.5, 12.3$ Hz, 1H) H5', 5.27 (dd, $J = 1.3, 10.5$ Hz, 1H) H7cis, 5.41 (dd, $J = 1.3, 17.2$ Hz, 1H) H7trans, 5.57 (d, $J = 5.3$ Hz, 1H) H1, 6.06 (ddt, $J = 5.7, 10.5, 17.2$ Hz, 1H) H6, 6.57 (s, 1H) H4.

RMN ^{13}C (75 MHz, CDCl_3 , 293K) δ 10.0 (Me), 56.2 (MeO), 60.4 (MeO), 62.2 (C2), 63.8 (C3), 74.5 (C5), 76.5 (C1), 106.9 (C4), 118.4 (C7), 126.2, 126.7, 133.3 (C6), 148.2 ($\text{C}_{\text{ar-O}}$), 148.5 ($\text{C}_{\text{ar-O}}$), 150.0 ($\text{C}_{\text{ar-O}}$), 159.5 (C=O).

IR (air) ν 3362, 2927, 1737, 1420, 1223, 1169, 1082, 1031, 987 cm^{-1}

Masse (ES^+) m/z 346 ($\text{M}+\text{Na}$) $^+$

HRMS (ES^+) m/z calculée pour $\text{C}_{16}\text{H}_{21}\text{NO}_6\text{Na}$ ($\text{M}+\text{Na}$) $^+$ 346.1267, trouvée 346.1219.

Composé 204**tert-Butyl (4S,5S)-4-(2-(allyloxy)-4,5-dimethoxy-3-methylphenyl)-2-(trichloromethyl)-5,6-dihydro-4H-1,3-oxazin-5-ylcarbamate****Mode opératoire :**

Au produit **200** (21 mg, 30.6 μ mol, 1.0 équivalent) dans le dichlorométhane anhydre (1.0 mL) est ajouté MeSO₃H (0.10 μ L, 1.53 μ mol, 0.05 équivalents). Le milieu réactionnel est agité pendant 16 heures à température ambiante, puis est hydrolysé par 2 mL d'eau. Le mélange est extrait au dichlorométhane (3 x 3 mL), puis les phases organiques sont rassemblées, lavées avec une solution aqueuse saturée de NaCl (8 mL), séchées sur Na₂SO₄ anhydre, filtrées et évaporées sous vide. Le résidu obtenu est purifié par chromatographie flash sur colonne de silice (éluant : heptane / AcOEt 10 à 20%) pour donner le produit **204**.

Rendement : 71%

Caractéristiques physico-chimiques :

Aspect : poudre blanche

$[\alpha]_D^{20}$ (CHCl₃, *c* 1.0) = -20.6

R_f = 0.47, éluant heptane / AcOEt 20%

Données spectrales :

RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃, 293K) δ 1.41 (s, 9H) Boc, 2.22 (s, 3H) Me, 3.79 (s, 3H) MeO, 3.80 (s, 3H) MeO, 3.89 (m, 1H) H2, 4.17 (dd, *J* = 7.0, 10.3 Hz, 1H) H3, 4.31 (ddt, *J* = 1.5, 5.1, 13.0 Hz, 1H) H5, 4.41 (ddt, *J* = 1.6, 5.0, 13.0 Hz, 1H) H5', 4.46 (dd, *J* = 3.2, 10.8 Hz, 1H) H3', 4.87 (d, *J* = 5.6 Hz, 1H) H1, 5.26 (dd, *J* = 1.6, 10.6 Hz, 1H) H7_{cis}, 5.31 (m, 1H) NH, 5.46 (dd, *J* = 1.6, 17.2 Hz, 1H) H7_{trans}, 6.08 (ddt, *J* = 4.9, 10.6, 17.2 Hz, 1H) H6, 6.47 (s, 1H) H4.

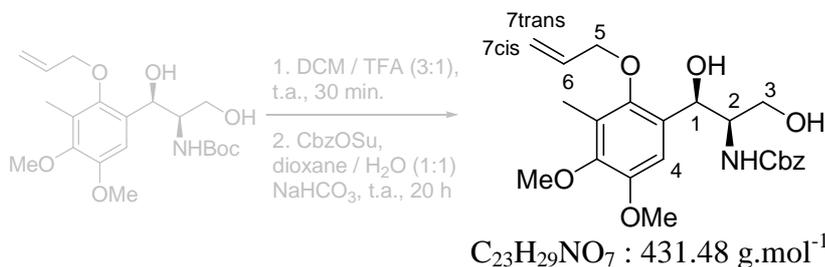
RMN ¹³C (75 MHz, CDCl₃, 293K) δ 10.1 (Me), 28.4 (Boc), 48.5 (C2), 55.9 (MeO), 56.0 (C1), 60.4 (MeO), 68.1 (C3), 74.0 (C5), 80.2 (Boc), 99.0 (CCl₃), 108.4 (C4), 117.0 (C7), 125.8, 127.7, 133.7 (C6), 147.8 (C_{ar}-O), 148.6 (C_{ar}-O), 149.8 (C_{ar}-O), 155.1, 155.4 (C=O, C=N).

IR (air) ν 3341, 2966, 2932, 1712, 1678, 1486, 1365, 1233, 1161, 1082, 984, 825, 789 cm⁻¹

Masse (ES⁺) *m/z* 545 (M+Na)⁺

HRMS (ES⁺) *m/z* calculée pour C₂₂H₂₉Cl₃N₂O₆Na (M+Na)⁺ 545.0989, trouvée 545.1002.

Composé 205

Benzyl (1R,2R)-1-(2-(allyloxy)-4,5-dimethoxy-3-methylphenyl)-1,3-dihydroxypropan-2-ylcarbamate**Mode opératoire :**

Au produit **198** (200 mg, 502 μ mol, 1.0 équivalent) dans le dichlorométhane anhydre (2.5 mL) est ajouté du TFA distillé (837 μ L). Le mélange est agité à température ambiante pendant 30 minutes puis est évaporé à sec sous vide. Le résidu est repris dans un mélange dioxane (1.0 mL) / NaHCO₃ aqueux saturé (1.0 mL), et CbzOSu est ajouté (150 mg, 603 μ mol, 1.2 équivalents). Le milieu réactionnel est laissé agiter à température ambiante pendant 20 heures, puis est acidifié par une solution d'HCl_{aq}. 3M jusqu'à pH = 3 avant d'être extrait à l'acétate d'éthyle (3 x 5 mL). Les phases organiques sont rassemblées, lavées avec une solution aqueuse saturée de NaCl (10 mL), séchées sur sulfate de sodium anhydre, filtrées et évaporées sous vide. Le résidu est purifié par chromatographie flash sur colonne de silice (éluant : heptane / AcOEt 50%) pour donner le produit désiré.

Rendement : 61%

Caractéristiques physico-chimiques :

Aspect : huile incolore

R_f = 0.13, éluant heptane / AcOEt 50%

Données spectrales :

RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃, 293K) δ 2.21 (s, 3H) Me, 3.54 (m, 2H) 2H3, 3.75 (m, 1H) H2, 3.80 (s, 3H) MeO, 3.83 (s, 3H) MeO, 4.27 (dd, J = 5.5, 12.3 Hz, 1H) H5, 4.38 (dd, J = 5.3, 11.7 Hz, 1H) H5', 5.13 (s, 2H) Cbz, 5.31 (dd, J = 0.9, 10.7 Hz, 1H) H7_{cis}, 5.42 (dd, J = 1.3, 17.2 Hz, 1H) H7_{trans}, 5.76 (d, J = 8.5 Hz, 1H) H1, 6.06 (ddt, J = 5.6, 10.7, 17.2 Hz, 1H) H6, 6.94 (s, 1H) H4, 7.18 (m, 1H) Cbz, 7.29 (m, 4H) Cbz.

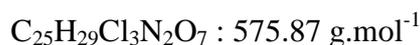
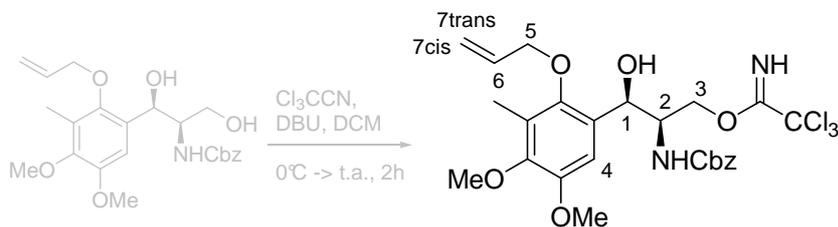
RMN ¹³C (75 MHz, CDCl₃, 293K) δ 10.0 (Me), 56.0 (MeO), 58.7 (C1), 60.3 (MeO), 63.5 (C3), 67.2 (Cbz), 70.4 (C2), 74.7 (C5), 107.5 (C4), 118.5 (C7), 125.3, 128.1, 128.3, 128.6, 129.1, 133.1 (C6), 136.2, 147.6 (C_{ar}-O), 147.9 (C_{ar}-O), 150.0 (C_{ar}-O), 157.9 (C=O).

IR (air) ν 3352, 2932, 1697, 1488, 1338, 1220, 1118, 1080, 987 cm⁻¹

Masse (ES⁺) m/z 454 (M+Na)⁺

HRMS (ES⁺) m/z calculée pour C₂₃H₂₉NO₇Na (M+Na)⁺ 454.1842, trouvée 454.1819.

Composé 206

(2R,3R)-3-(2-(Allyloxy)-4,5-dimethoxy-3-methylphenyl)-2-(benzyloxycarbonylamino)-3-hydroxypropyl 2,2,2-trichloroacetimidate**Mode opératoire :**

Au produit **205** (16.9 mg, 39.1 μmol , 1.0 équivalent) dans le dichlorométhane anhydre (260 μL) sont ajoutés du DBU (6.1 μL , 41.1 μmol , 1.05 équivalents) puis Cl_3CCN (4.1 μL , 41.1 μmol , 1.05 équivalents) lentement à 0°C. Le mélange est agité pendant 1 heure de 0°C à température ambiante, puis est dilué avec 2 mL de dichlorométhane et hydrolysé par 2 mL d'une solution aqueuse saturée de NH_4Cl . Après extraction au dichlorométhane (3 x 3 mL) les phases organiques sont rassemblées, lavées avec une solution aqueuse saturée de NaCl (8 mL), séchées sur Na_2SO_4 anhydre, filtrées puis évaporées sous vide. Le résidu obtenu est purifié par chromatographie flash sur colonne de silice (éluant : heptane / AcOEt 20%) pour donner un mélange de monoacétimidate **206** désiré (47%) et de bis-acétimidate **207** (20%).

Rendement : 47%

Caractéristiques physico-chimiques :

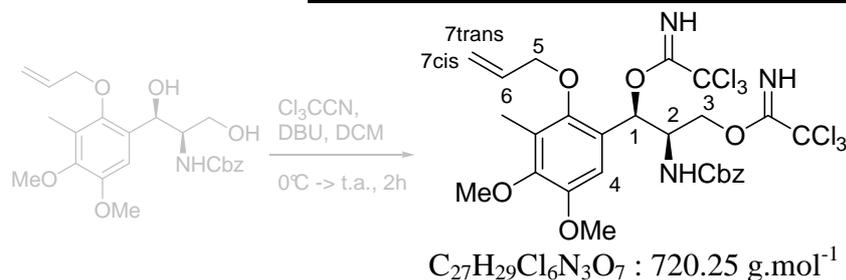
Aspect : huile jaune pâle, dégradation rapide.

$R_f = 0.42$, éluant heptane / AcOEt 50%

Données spectrales :

RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3 , 293K) 2 rotamères δ 2.20 (s, 3H) Me, 3.56 (m, 1H) OH, 3.75 (s, 3H) MeO, 3.80 (s, 3H) MeO, 4.34 (m, 3H) 2H5+H2, 4.40 (m, 1H) H3, 4.51 (m, 1H) H3', 5.05 (m, 2H) Cbz, 5.18 (m, 1H) H1 ou NH, 5.25 (m, 1H) H7cis, 5.41 (m, 2H) H7trans+H1 ou NH, 6.07 (m, 1H) H6, 6.84 (+6.81) (m, 1H) H4, 7.32 (m, 5H) Cbz, 8.40 (s, 1H) C=NH.

Masse (ES $^+$) m/z 597 (M+Na) $^+$

Composé 207**(1R,2R)-1-(2-(Allyloxy)-4,5-dimethoxy-3-methylphenyl)-2-(benzyloxycarbonylamino)propane-1,3-diyl bis(2,2,2-trichloroacetimidate)****Mode opératoire :**

Au produit **205** (20.7 mg, 48.0 μmol , 1.0 équivalent) dans le dichlorométhane anhydre (640 μL) sont ajoutés du DBU (21 μL , 105 μmol , 2.2 équivalents) puis Cl_3CCN (32 μL , 240 μmol , 5.0 équivalents) lentement à 0°C . Le mélange est agité pendant 2 heures de 0°C à température ambiante, puis est dilué avec 2 mL de dichlorométhane et hydrolysé par 2 mL d'une solution aqueuse saturée de NH_4Cl . Après extraction au dichlorométhane (3 x 3 mL) les phases organiques sont rassemblées, lavées avec une solution aqueuse saturée de NaCl (8 mL), séchées sur Na_2SO_4 anhydre, filtrées puis évaporées sous vide. Le résidu obtenu est purifié par chromatographie flash sur colonne de silice (éluant : heptane / AcOEt 10 à 20%) pour donner le produit désiré.

Rendement : 70%

Caractéristiques physico-chimiques :

Aspect : huile incolore, dégradation en quelques jours.

$R_f = 0.66$, éluant heptane / AcOEt 50%

Données spectrales :

RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3 , 293K) δ 2.21 (s, 3H) Me, 3.70 (s, 3H) MeO, 3.80 (s, 3H) MeO, 4.37 (m, 3H) 2H3+H5, 4.61 (dd, $J = 5.7, 12.6$ Hz, 1H) H5', 4.69 (m, 1H) H2, 5.00 (s, 2H) Cbz, 5.17 (d, $J = 10.1$ Hz, 1H) NH, 5.24 (d, $J = 10.1$ Hz, 1H) H7cis, 5.44 (d, $J = 16.9$ Hz, 1H) H7trans, 6.13 (ddt, $J = 5.3, 10.4, 16.9$ Hz, 1H) H6, 6.45 (d, $J = 4.2$ Hz, 1H) H1, 6.78 (s, 1H) H4, 7.25-7.35 (m, 5H) Cbz, 8.35 (s, 1H) C=NH, 8.42 (s, 1H) C=NH.

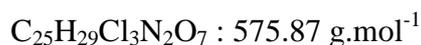
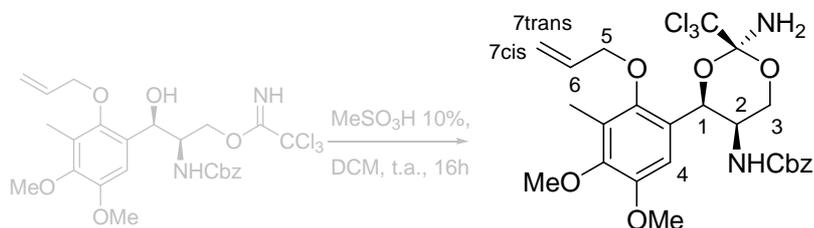
RMN ^{13}C (75 MHz, CDCl_3 , 293K) δ 10.4 (Me), 54.0 (C2), 56.2 (MeO), 60.5 (MeO), 67.3 (Cbz), 67.7 (C3), 74.7 (C5), 74.6 (C1), 91.3 (CCl_3), 91.6 (CCl_3), 107.6 (C4), 117.5 (C7), 124.6, 126.3, 128.6, 128.6, 128.9, 134.4 (C6), 136.5, 148.4 ($\text{C}_{\text{ar-O}}$), 149.2 ($\text{C}_{\text{ar-O}}$), 149.6 ($\text{C}_{\text{ar-O}}$), 156.0 (C=O), 161.1 (C=N), 162.8 (C=N).

IR (air) ν 3336, 2936, 1714, 1666, 1487, 1299, 1079, 984, 826, 792, 696 cm^{-1}

Masse (ES^+) m/z 740 ($\text{M}+\text{Na}$) $^+$

HRMS (ES^+) m/z calculée pour $\text{C}_{27}\text{H}_{29}\text{Cl}_6\text{N}_3\text{O}_7\text{Na}$ ($\text{M}+\text{Na}$) $^+$ 740.0034, trouvée 739.9990.

Composé 208

Benzyl (2R,4R,5R)-4-(2-(allyloxy)-4,5-dimethoxy-3-methylphenyl)-2-amino-2-(trichloromethyl)-1,3-dioxan-5-ylcarbamate**Mode opératoire :**

Protocole p. 214, à partir du produit **206** (25 mg, 43.4 μmol).

Rendement : 43%

Caractéristiques physico-chimiques :

Aspect : huile incolore

$[\alpha]_{\text{D}}^{20}$ (CHCl_3 , c 1.0) = -8.9

R_f = 0.68, éluant heptane / AcOEt 50%

Données spectrales :

RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3 , 293K) δ 2.21 (s, 3H) Me, 2.36 (sL, 2H) NH_2 , 3.74 (s, 3H) MeO, 3.79 (s, 3H) MeO, 4.05 (m, 2H) H2+H3, 4.41 (d, J = 4.9 Hz, 2H) 2H5, 4.67 (dd, J = 1.5, 10.9 Hz, 1H) H3', 4.90 (s, 2H) Cbz, 5.29 (dd, J = 1.5 10.5 Hz, 1H) H7cis, 5.49 (dd, J = 1.5, 17.3 Hz, 1H) H7trans, 5.60 (d, J = 5.6 Hz, 1H) NH, 5.86 (d, J = 1.5 Hz, 1H) H1, 6.09 (ddt, J = 5.5, 10.5, 17.3 Hz, 1H) H6, 6.85 (s, 1H) H4, 7.18 (m, 1H) Cbz, 7.29 (m, 4H) Cbz.

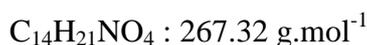
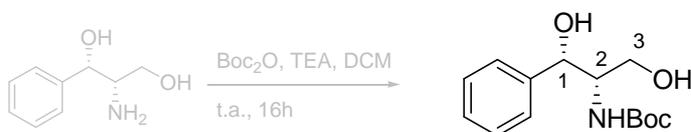
RMN ^{13}C (75 MHz, CDCl_3 , 293K) δ 10.2 (Me), 48.5 (C2), 55.9 (MeO), 60.4 (MeO), 66.7 (C3), 66.9 (Cbz), 71.0 (C1), 74.0 (C5), 103.2 (CCl_3), 108.3 (C4), 116.8 (C7), 128.0, 128.2, 128.6, 134.1 (C6), 148.6 ($\text{C}_{\text{ar-O}}$), 149.2 ($\text{C}_{\text{ar-O}}$), 149.5 ($\text{C}_{\text{ar-O}}$), 155.2 (C=O).

IR (air) ν 3428, 3333, 2927, 2852, 1715, 1488, 1453, 1357, 1218, 1121, 1082, 985, 811, 796 cm^{-1}

Masse (ES^+) m/z 597 ($\text{M}+\text{Na}$)⁺

HRMS (ES^+) m/z calculée pour $\text{C}_{25}\text{H}_{29}\text{Cl}_3\text{N}_2\text{O}_7\text{Na}$ ($\text{M}+\text{Na}$)⁺ 597.0938, trouvée 597.0939.

Composé 209

tert-Butyl (1S,2S)-1,3-dihydroxy-1-phenylpropan-2-ylcarbamate**Mode opératoire :**

Au (1S,2S)-2-amino-1-phényl-1,3-propanediol (200 mg, 1.20 mmol, 1.0 équivalent) dans le dichlorométhane anhydre (5.0 mL) sont ajoutés la triéthylamine (504 μL , 3.59 mmol, 3.0 équivalents), et le di-*tert*-butyl dicarbonate (287 mg, 1.32 mmol, 1.1 équivalents). Le mélange est agité à température ambiante pendant 16 heures. La solution est alors lavée successivement avec des solutions aqueuses de KHSO_4 1N (5 mL), NaHCO_3 à 5% (5 mL), acide citrique à 10% (5 mL) et une solution de NaCl saturée (5 mL). La phase organique est séchée sur Na_2SO_4 anhydre, filtrée puis évaporée sous vide. Le résidu obtenu est purifié par chromatographie flash sur colonne de silice (éluant : heptane / AcOEt 50%) pour donner le produit désiré.

Rendement : 95%

Caractéristiques physico-chimiques :

Aspect : poudre blanche

$R_f = 0.19$, éluant heptane / AcOEt 50%

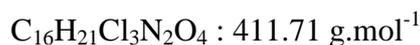
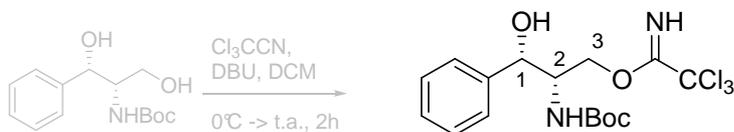
Données spectrales :

RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3 , 293K) δ 1.35 (s, 9H) Boc, 2.68 (sL, 1H) OH(3), 3.36 (sL, 1H) OH(1), 3.77 (m, 3H) H2+2H3, 4.98 (dd, $J = 3.4, 3.4$ Hz, 1H) H1, 5.20 (m, 1H) NH, 7.36 (m, 5H) Ph.

RMN ^{13}C (75 MHz, CDCl_3 , 293K) δ 28.4 (Boc), 57.3 (C2), 64.1 (C3), 74.7 (C1), 80.0 (Boc), 126.2, 127.9, 128.6, 141.3, 156.6 (C=O).

IR (air) ν 3373, 2976, 1681, 1495, 1453, 1391, 1365, 1247, 1162, 1057, 1025 cm^{-1}

Masse (ES^+) m/z 290 ($\text{M}+\text{Na}$) $^+$

Composé 210**(2S,3S)-2-(tert-Butoxycarbonylamino)-3-hydroxy-3-phenylpropyl 2,2,2-trichloroacetimidate****Mode opératoire :**

Au produit **209** (118.9 mg, 445 μmol , 1.0 équivalent) dans le dichlorométhane anhydre (3.0 mL) sont ajoutés du DBU (6.6 μL , 44.5 μmol , 0.1 équivalents) puis Cl_3CCN (44.6 μL , 445 μmol , 1.0 équivalents) lentement à 0°C. Le mélange est agité pendant 1 heure de 0°C à température ambiante, puis est dilué avec 2 mL de dichlorométhane et hydrolysé par 2 mL d'une solution aqueuse saturée de NH_4Cl . Après extraction au dichlorométhane (3 x 3 mL) les phases organiques sont rassemblées, lavées avec une solution aqueuse saturée de NaCl (8 mL), séchées sur Na_2SO_4 anhydre, filtrées puis évaporées sous vide. Le résidu obtenu est purifié par chromatographie flash sur colonne de silice (éluant : heptane / AcOEt 20%) pour donner un mélange de monoacétimidate **210** désiré (84%) et de bis-acétimidate **211** (8%).

Rendement : 84%

Caractéristiques physico-chimiques :

Aspect : laque incolore, dégradation en quelques jours.

$R_f = 0.70$, éluant heptane / AcOEt 50%

Données spectrales :

RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3 , 293K) δ 1.36 (s, 9H) Boc, 3.45 (sL, 1H) OH(1), 4.20 (m, 1H) H2, 4.28 (dd, $J = 4.4, 10.8$ Hz, 1H) H3, 4.52 (dd, $J = 7.4, 10.8$ Hz, 1H) H3', 4.92 (d, $J = 4.0$ Hz, 1H) H1, 5.08 (d, $J = 7.8$, Hz, 1H) NH, 7.25-7.45 (m, 5H) Ph, 8.40 (s, 1H) C=NH.

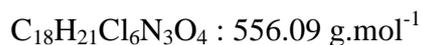
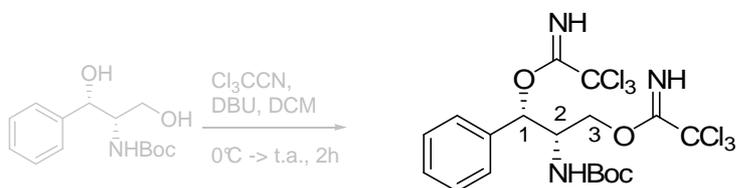
RMN ^{13}C (75 MHz, CDCl_3 , 293K) δ 28.4 (Boc), 55.2 (C2), 68.3 (C3), 72.5 (C1), 77.4 (Boc), 80.1 (CCl_3), 126.2, 127.9, 128.6, 140.6, 156.2 (C=O).

IR (air) ν 3339, 2977, 1680, 1503, 1366, 1247, 1162, 1058, 824, 698 cm^{-1}

Masse (ES^+) m/z 433 ($\text{M}+\text{Na}^+$)

HRMS (ES^+) m/z calculée pour $\text{C}_{16}\text{H}_{21}\text{Cl}_3\text{N}_2\text{O}_4\text{Na}$ ($\text{M}+\text{Na}^+$) $^+$ 433.0465, trouvée 433.0467.

Composé 211

**(1S,2S)-2-(tert-Butoxycarbonylamino)-1-phenylpropane-1,3-diyl
bis(2,2,2-trichloroacetimidate)****Mode opératoire :**

Protocole p. 212, à partir du produit **209** (161.4 mg, 604 μmol).

Rendement : 99%

Caractéristiques physico-chimiques :

Aspect : poudre blanche, dégradation en quelques jours.

$R_f = 0.83$, éluant heptane / AcOEt 50%

Données spectrales :

RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3 , 293K) δ 1.35 (s, 9H) Boc, 3.45 (m, 1H) H2, 4.18 (dd, $J = 5.0, 10.8$ Hz, 1H) H3, 4.39 (dd, $J = 6.0, 10.8$ Hz, 1H) H3', 4.56 (m, 1H) H2, 4.96 (d, $J = 9.8$ Hz, 1H) NH, 6.10 (d, $J = 5.7$, Hz, 1H) H1, 7.37 (m, 5H) Ph, 8.38 (m, 2H) 2 C=NH.

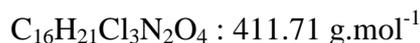
RMN ^{13}C (75 MHz, CDCl_3 , 293K) δ 28.3 (Boc), 53.8 (C2), 67.9 (C3), 78.9 (C1), 80.1 (Boc), 91.1 (CCl_3), 126.6, 128.3, 128.7, 136.4, 155.1 (C=O), 161.3 (C=NH), 162.4 (C=NH).

IR (air) ν 3404, 3337, 2974, 2934, 1697, 1664, 1511, 1364, 1291, 1160, 1048, 988 cm^{-1}

Masse (ES^+) m/z 575 ($\text{M}+\text{Na}$) $^+$

HRMS (ES^+) m/z calculée pour $\text{C}_{18}\text{H}_{21}\text{Cl}_6\text{N}_3\text{O}_4\text{Na}$ ($\text{M}+\text{Na}$) $^+$ 575.9561, trouvée 575.9604.

Composé 212

tert-Butyl (2S,4S,5S)-2-amino-2-(trichloromethyl)-4-phenyl-1,3-dioxan-5-ylcarbamate**Mode opératoire :**

Protocole p. 214, à partir du produit **210** (35 mg, 85.0 μmol).

Rendement : 69%

Caractéristiques physico-chimiques :

Aspect : laque incolore

$[\alpha]_{\text{D}}^{20}$ (CHCl_3 , c 1.0) = -9.3

R_f = 0.35, éluant heptane / AcOEt 20%

Données spectrales :

RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3 , 293K) δ 1.22 (s, 9H) Boc, 2.38 (sL, 2H) NH_2 , 3.98 (ddd, J = 1.5, 1.5, 9.8 Hz, 1H) H2, 4.05 (dd, J = 1.5, 10.9 Hz, 1H) H3, 4.70 (dd, J = 1.5, 10.9 Hz, 1H) H3', 5.29 (d, J = 9.8 Hz, 1H) NH, 5.63 (d, J = 1.5, Hz, 1H) H1, 7.35 (m, 5H) Ph.

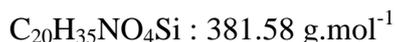
RMN ^{13}C (75 MHz, CDCl_3 , 293K) δ 28.3 (Boc), 48.2 (C2), 67.2 (C3), 74.8 (C1), 79.6 (Boc), 106.1 (CCl_3), 125.8, 127.8, 128.4, 128.8, 137.3, 155.4 (C=O).

IR (air) ν 3429, 3345, 2980, 2930, 1709, 1682, 1500, 1367, 1249, 1161, 1138, 1069, 982, 933, 808, 734, 698 cm^{-1}

Masse (ES^+) m/z 433 ($\text{M}+\text{Na}$) $^+$

HRMS (ES^+) m/z calculée pour $\text{C}_{16}\text{H}_{21}\text{Cl}_3\text{N}_2\text{O}_4\text{Na}$ ($\text{M}+\text{Na}$) $^+$ 433.0465, trouvée 433.0457.

Composé 216

tert-Butyl (1S,2S)-3-(tert-butyldimethylsilyloxy)-1-hydroxy-1-phenylpropan-2-ylcarbamate**Mode opératoire :**

Au produit **209** (267 mg, 1.00 mmol, 1.0 équivalent) dans le dichlorométhane anhydre (4.0 mL) sont ajoutés la triéthylamine (155 μL , 1.10 mmol, 1.1 équivalents), la DMAP (24.4 mg, 0.20 mmol, 0.2 équivalents) et TBDMSCl (158 mg, 1.05 mmol, 1.05 équivalents). Le mélange est agité à température ambiante pendant 1h30. La solution est alors lavée avec une solution aqueuse de NH_4Cl 10% (5 mL) puis une solution de NaCl saturée (5 mL). La phase organique est séchée sur Na_2SO_4 anhydre, filtrée puis évaporée sous vide. Le résidu est purifié par chromatographie flash sur colonne de silice (éluant : heptane / AcOEt 20%) pour donner le produit désiré.

Rendement : 81%

Caractéristiques physico-chimiques :

Aspect : poudre blanche

$R_f = 0.88$, éluant heptane / AcOEt 50%

Données spectrales :

RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3 , 293K) δ 0.09 (s, 6H) 2SiMe, 0.94 (s, 9H) Si-*t*Bu, 1.37 (s, 9H) Boc, 3.78 (m, 3H) H₂+2H₃, 5.01 (m, 1H) H₁, 5.17 (m, 1H) NH, 7.25-7.40 (m, 5H) Ph.

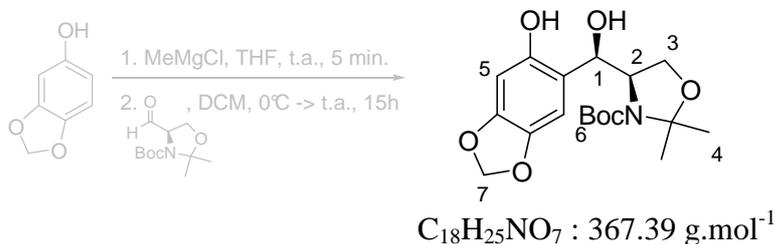
RMN ^{13}C (75 MHz, CDCl_3 , 293K) δ -5.5 (SiMe), -5.2 (SiMe), 18.2 (Si-*t*Bu), 25.8 (Si-*t*Bu), 28.3 (Boc), 56.6 (C₂), 64.8 (C₃), 74.7 (C₁), 79.6 (Boc), 126.1, 127.5, 128.2, 141.3, 156.3 (C=O).

IR (air) ν 3441, 2928, 2856, 1691, 1365, 1251, 1167, 1113, 833, 774, 698 cm^{-1}

Masse (ES^+) m/z 404 ($\text{M}+\text{Na}$)⁺

HRMS (ES^+) m/z calculée pour $\text{C}_{20}\text{H}_{35}\text{NO}_4\text{SiNa}$ ($\text{M}+\text{Na}$)⁺ 404.2233, trouvée 404.2193.

Composé 219

(R)-tert-Butyl 4-((R)-hydroxy(6-hydroxybenzo[d][1,3]dioxol-5-yl)methyl)-2,2-dimethyloxazolidine-3-carboxylate**Mode opératoire :**

Protocole p. 205, à partir du sésamol (46.3 mg, 335 μmol).

Rendement : 99%

Caractéristiques physico-chimiques :

Aspect : mousse blanche

$[\alpha]_D^{20}$ (CHCl_3 , c 1.0) = -35.8

R_f = 0.14, éluant heptane / AcOEt 20%

Données spectrales :

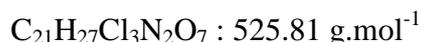
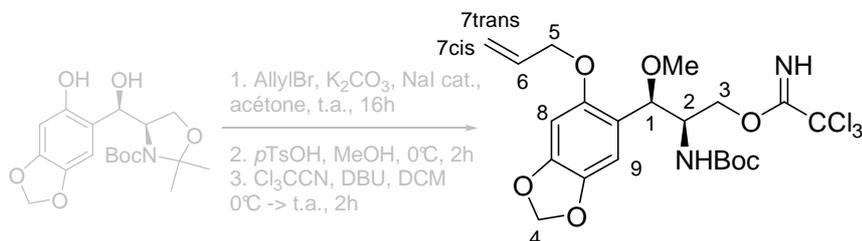
RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3 , 293K) δ 1.54 (s, 9H) Boc, 1.55 (s, 6H) 6H4, 3.69 (m, 2H) 2H3, 4.34 (m, 1H) H2, 4.70 (d, $J = 7.9$ Hz, 1H) H1, 5.88 (d, $J = 1.5$ Hz, 1H) H7, 5.90 (d, $J = 1.5$ Hz, 1H) H7', 6.44 (s, 1H) H5, 6.48 (s, 1H) H6, 6.65 (sL, 1H) OH, 8.33 (sL, 1H) OH.

RMN ^{13}C (75 MHz, CDCl_3 , 293K) δ 27.1 (2C4), 28.5 (Boc), 62.6 (C1), 65.2 (C3), 79.7 (C2), 82.5 (Boc), 94.9 (CMe₂), 99.7 (C5), 101.2 (C7), 108.3 (C6), 115.8, 140.8 (C_{ar}-O), 148.3 (C_{ar}-O), 151.5 (C_{ar}-OH), 156.0 (C=O).

IR (air) ν 3317, 2978, 2933, 2881, 1659, 1479, 1443, 1391, 1364, 1249, 1166, 1035, 936, 845 cm^{-1}

Masse (ES^+) m/z 390 ($\text{M}+\text{Na}$)⁺

HRMS (ES^+) m/z calculée pour $\text{C}_{18}\text{H}_{25}\text{NO}_7\text{Na}$ ($\text{M}+\text{Na}$)⁺ 390.1529, trouvée 390.1555.

Composé **222** *syn***tert-Butyl (1R,2R)-3-(2,2,2-trichloroacetoxy)-1-(5-(allyloxy)benzo[d][1,3]dioxol-6-yl)-1-methoxypropan-2-ylcarbamate****Mode opératoire :**

Protocole d'allylation p. 206, de déprotection p. 210 avec 0.5 équivalents de *p*TsOH, puis de condensation p. 220, à partir du produit **219** (117.2 mg, 319 μmol). Obtention des deux diastéréoisomères **222** *syn* et *anti* séparés par chromatographie flash sur colonne de silice (éluant : DCM / AcOEt 1 à 2% + 0.5% TEA).

Rendement : 52 % (3 étapes), d.r.*syn/anti* = 2:1

Caractéristiques physico-chimiques :

Aspect : huile jaune, dégradation rapide.

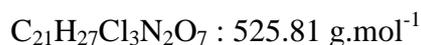
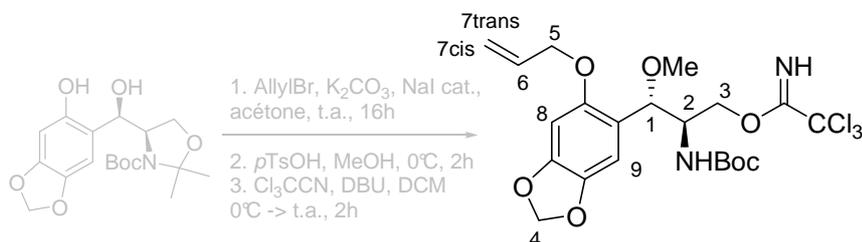
R_f = 0.48, éluant heptane / acétate d'éthyle 7:3

Données spectrales :

RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃, 293K) δ 1.31 (s, 9H) Boc, 3.27 (s, 3H) MeO, 4.24 (m, 1H) H3, 4.35 (m, 2H) H3'+H2, 4.49 (m, 2H) 2H5, 4.89 (m, 1H) H1, 5.24 (d, *J* = 11.2 Hz, 1H) H7_{cis}, 5.38 (ddt, *J* = 1.5, 3.0, 17.3 Hz, 1H) H7_{trans}, 5.84 (d, *J* = 1.3 Hz, 1H) H4, 5.92 (d, *J* = 1.3 Hz, 1H) H4', 6.02 (ddt, *J* = 5.2, 11.2, 17.3 Hz, 1H) H6, 6.50 (s, 1H) H8, 6.82 (s, 1H) H9, 8.34 (s, 1H) C=NH.

RMN ¹³C (75 MHz, CDCl₃, 293K) δ 28.3 (Boc), 52.5 (C2), 57.6 (MeO), 68.1 (C3), 70.1 (C1), 75.2 (C7), 79.4 (Boc), 95.8 (CCl₃), 101.1 (C8), 107.0 (C9), 117.7 (C7), 119.3, 141.4, 147.4 (C_{ar}-O), 151.3 (C_{ar}-O), 155.4 (C=O), 162.8 (C=N).

Masse (ES⁺) *m/z* 547 (M+Na)⁺

Composé 222 *anti***tert-Butyl (1S,2R)-3-(2,2,2-trichloroacetoxy)-1-(5-(allyloxy)benzo[d][1,3]dioxol-6-yl)-1-methoxypropan-2-ylcarbamate****Mode opératoire :**

Voir protocole page 229.

Rendement : 52 % (3 étapes), d.r.*anti/syn* = 1:2

Caractéristiques physico-chimiques :

Aspect : huile jaune, dégradation rapide.

R_f = 0.48, éluant heptane / acétate d'éthyle 7:3

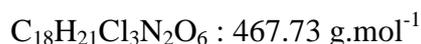
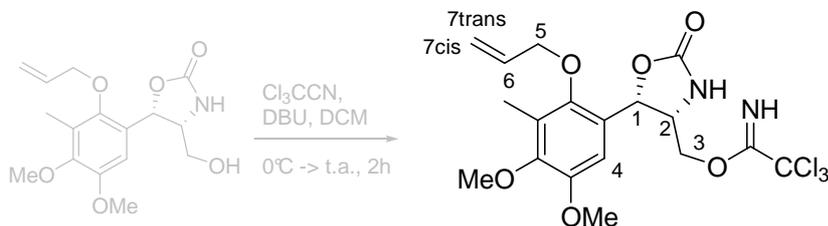
Données spectrales :

RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃, 293K) δ 1.31 (s, 9H) Boc, 3.23 (s, 3H) MeO, 4.11 (m, 1H) H2, 4.35 (dd, *J* = 2.9, 10.8 Hz, 1H) H3, 4.49 (m, 2H) 2H5, 4.54 (dd, *J* = 4.5, 10.8 Hz, 1H) H3', 4.77 (d, *J* = 7.7 Hz, 1H) H1, 5.03 (d, *J* = 9.9 Hz, 1H) NH, 5.28 (d, *J* = 11.2 Hz, 1H) H7cis, 5.43 (d, *J* = 16.9 Hz, 1H) H7trans, 5.88 (s, 1H) H4, 5.93 (s, 1H) H4', 6.04 (ddt, *J* = 5.1, 11.2, 16.9 Hz, 1H) H6, 6.50 (s, 1H) H8, 6.89 (s, 1H) H9, 8.29 (s, 1H) C=NH.

RMN ¹³C (75 MHz, CDCl₃, 293K) δ 28.4 (Boc), 54.1 (C2), 57.5 (MeO), 68.9 (C3), 70.2 (C1), 76.1 (C7), 79.2 (Boc), 95.6 (CCl₃), 101.3 (C8), 106.9 (C9), 117.9 (C7), 119.5, 133.3 (C6), 141.9, 147.7 (C_{ar}-O), 151.7 (C_{ar}-O), 151.9 (C_{ar}-O), 155.1 (C=O), 162.9 (C=N).

Masse (ES⁺) *m/z* 547 (M+Na)⁺

Composé 223

((4R,5S)-5-(2-(Allyloxy)-4,5-dimethoxy-3-methylphenyl)-2-oxooxazolidin-4-yl)methyl 2,2,2-trichloroacetimidate**Mode opératoire :**

Protocole p. 224, à partir du produit **203** (19.3 mg, 59.7 μmol). Le résidu est purifié par chromatographie flash sur colonne de silice (éluant : heptane / AcOEt 50%).

Rendement : 64%

Caractéristiques physico-chimiques :

Aspect : huile incolore, dégradation rapide.

$R_f = 0.70$, éluant heptane / AcOEt 1:4

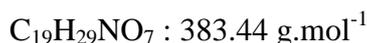
Données spectrales :

RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3 , 293K) δ 2.21 (s, 3H) Me, 3.81 (m, 1H) H3, 3.85 (s, 3H) MeO, 4.10 (ddd, $J = 2.8, 6.0, 6.0$ Hz, 1H) H2, 4.25 (ddt, $J = 1.2, 5.9, 12.3$ Hz, 1H) H5, 4.40 (m, 2H) H3+H5', 4.63 (dd, $J = 2.8, 11.4$ Hz, 1H) H3', 5.29 (ddt, $J = 1.1, 2.5, 10.4$ Hz, 1H) H7cis, 5.38 (sL, 1H) NH, 5.43 (ddt, $J = 1.5, 3.0, 17.0$ Hz, 1H) H7trans, 5.59 (d, $J = 5.9$ Hz, 1H) H1, 6.08 (ddt, $J = 5.8, 10.4, 17.0$ Hz, 1H) H6, 6.81 (s, 1H) H4, 8.46 (s, 1H) C=NH.

IR (air) ν 3235, 2922, 1758, 1725, 1653, 1337, 1220, 1080, 996, 926, 832, 814, 676 cm^{-1}

Masse (ES^+) m/z 489 ($\text{M}+\text{Na}$) $^+$

Composé 224

(R)-tert-Butyl 4-((R)-hydroxy(2-hydroxy-4,5-dimethoxyphenyl)methyl)-2,2-dimethylloxazolidine-3-carboxylate**Mode opératoire :**

Protocole p. 205, à partir du 3,4-diméthoxyphénol (51.7 mg, 335 μmol).

Rendement : 91%

Caractéristiques physico-chimiques :

Aspect : huile incolore

$[\alpha]_D^{20}$ (CHCl_3 , c 1.0) = -34.8

R_f = 0.11, éluant heptane / AcOEt 30%

Données spectrales :

RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3 , 293K) δ 1.54 (s, 9H) Boc, 1.61 (s, 3H) 3H4, 1.62 (s, 3H) 3H4', 3.69 (m, 2H) 2H3, 3.80 (s, 3H) MeO, 3.83 (s, 3H) MeO, 4.34 (m, 1H) H2, 4.76 (d, J = 8.7 Hz, 1H) H1, 6.48 (s, 1H) H5, 6.50 (s, 1H) H6, 6.59 (sL, 1H) OH, 8.23 (sL, 1H) OH.

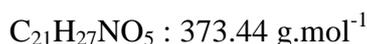
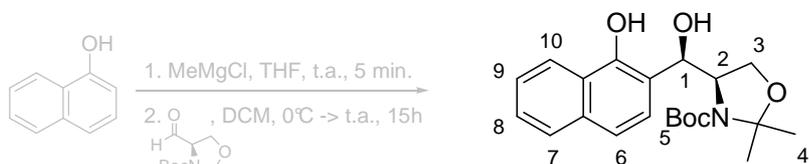
RMN ^{13}C (75 MHz, CDCl_3 , 293K) δ 27.3 (2C4), 28.5 (Boc), 56.0 (MeO), 56.9 (MeO), 62.8 (C1), 65.3 (C3), 80.2 (C2), 82.5 (Boc), 95.0 (CMe₂), 102.2 (C5), 112.8 (C6), 114.6, 142.3 (C_{ar}-O), 150.1 (C_{ar}-O), 150.8 (C_{ar}-OH).

IR (air) ν 3331, 2977, 2933, 1659, 1511, 1453, 1391, 1364, 1247, 1199, 1166, 1107, 1034, 849 cm^{-1}

Masse (ES^+) m/z 406 ($\text{M}+\text{Na}^+$)

HRMS (ES^+) m/z calculée pour $\text{C}_{19}\text{H}_{29}\text{NO}_7\text{Na}$ ($\text{M}+\text{Na}^+$)⁺ 406.1842, trouvée 406.1827.

Composé 225

(R)-tert-Butyl 4-((R)-hydroxy(1-hydroxynaphthalen-2-yl)methyl)-2,2-diméthylloxazolidine-3-carboxylate**Mode opératoire :**

Protocole p. 205, à partir du naphth-1-ol (48.4 mg, 336 μmol).

Rendement : 89%

Caractéristiques physico-chimiques :

Aspect : mousse blanche

$[\alpha]_{\text{D}}^{20}$ (CHCl_3 , c 1.0) = -25.9

R_f = 0.28, éluant heptane / AcOEt 20%

Données spectrales :

RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3 , 293K) δ 1.55 (s, 3H) 3H₄, 1.56 (s, 9H) Boc, 1.65 (s, 3H) 3H₄', 3.67 (m, 2H) 2H₃, 4.45 (m, 1H) H₂, 5.01 (d, J = 8.7 Hz, 1H) H₁, 6.93 (sL, 1H) OH, 7.09 (d, J = 8.7 Hz, 1H) H₅, 7.33 (d, J = 8.7 Hz, 1H) H₆, 7.74 (m, 2H) H₈+H₉, 7.75 (m, 1H) H₇, 8.28 (m, 1H) H₁₀, 9.45 (sL, 1H) OH.

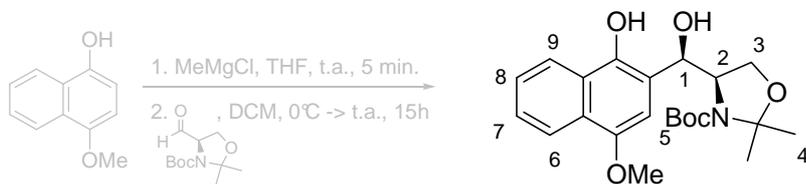
RMN ^{13}C (75 MHz, CDCl_3 , 293K) δ 27.1 (2C₄), 28.5 (Boc), 63.0 (C₁), 65.3 (C₃), 81.2 (C₂), 82.6 (Boc), 95.0 (CMe₂), 116.5 (C₆ ou C₁₀), 119.1 (C₁₀ ou C₆), 122.5, 125.3, 125.7, 126.7, 126.8, 127.3, 134.4, 152.5 (C_{ar}-OH), 156.3 (C=O).

IR (air) ν 3317, 2978, 2928, 1673, 1576, 1455, 1391, 1365, 1248, 1164, 1075, 908, 846 cm^{-1}

Masse (ES⁺) m/z 396 (M+Na)⁺

HRMS (ES⁺) m/z calculée pour $\text{C}_{21}\text{H}_{27}\text{NO}_5\text{Na}$ (M+Na)⁺ 396.1787, trouvée 396.1801.

Composé 226

(R)-tert-Butyl 4-((R)-hydroxy(1-hydroxy-4-methoxynaphthalen-2-yl)methyl)-2,2-diméthylloxazolidine-3-carboxylate**Mode opératoire :**

Protocole p. 205, à partir du 4-méthoxynaphth-1-ol (253 mg, 1.452 mmol).

Rendement : 70%

Caractéristiques physico-chimiques :

Aspect : laque incolore

$[\alpha]_D^{20}$ (CHCl₃, *c* 1.0) = -30.2

R_f = 0.28, éluant heptane / AcOEt 20%

Données spectrales :

RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃, 293K) δ 1.52 (s, 3H) 3H₄, 1.56 (s, 9H) Boc, 1.66 (s, 3H) 3H₄', 3.68 (dd, *J* = 6.2, 9.9 Hz, 1H) H₃, 3.77 (dd, *J* = 1.7, 9.9 Hz, 1H) H₃', 3.94 (s, 3H) MeO, 4.47 (ddd, *J* = 2.2, 6.2, 8.4 Hz, 1H) H₂, 4.96 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H) H₁, 6.42 (s, 1H) H₅, 6.80 (sL, 1H) OH, 7.49 (m, 2H) H₇+H₈, 8.16 (m, 1H) H₆, 8.23 (m, 1H) H₉, 8.84 (sL, 1H) OH.

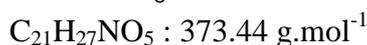
RMN ¹³C (75 MHz, CDCl₃, 293K) δ 27.1 (2C₄), 28.6 (Boc), 56.0 (MeO), 62.9 (C₁), 65.4 (C₃), 81.3 (C₂), 82.7 (Boc), 95.0 (CMe₂), 104.9, 115.8, 121.7, 122.3, 126.1, 126.2, 126.7, 146.1 (C_{ar}-OMe), 148.8 (C_{ar}-OH).

IR (air) ν 3326, 2977, 2936, 1660, 1598, 1456, 1365, 1162, 1095, 847, 764 cm⁻¹

Masse (ES⁺) *m/z* 426 (M+Na)⁺

HRMS (ES⁺) *m/z* calculée pour C₂₂H₂₉NO₆Na (M+Na)⁺ 426.1893, trouvée 426.1878.

Composé 227

(R)-tert-Butyl 4-((R)-hydroxy(2-hydroxynaphthalen-1-yl)methyl)-2,2-diméthylloxazolidine-3-carboxylate**Mode opératoire :**

Protocole p. 205, à partir du naphth-2-ol (48.4 mg, 336 μmol).

Rendement : 90%

Caractéristiques physico-chimiques :

Aspect : poudre blanche

$[\alpha]_{\text{D}}^{20}$ (CHCl_3 , c 1.0) = -34.9

R_f = 0.26, éluant heptane / AcOEt 20%

Données spectrales :

RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3 , 293K) δ 1.58 (m, 12H) Boc+3H₄, 1.74 (s, 3H) 3H₄', 3.42 (dd, J = 1.9, 10.2 Hz, 1H) H₃, 3.61 (dd, J = 6.8, 10.2 Hz, 1H) H₃', 4.56 (ddd, J = 1.9, 6.8, 8.7 Hz, 1H) H₂, 5.83 (d, J = 8.7 Hz, 1H) H₁, 7.03 (sL, 1H) OH, 7.13 (d, J = 9.0 Hz, 1H) H₅, 7.31 (dd, J = 7.2, 8.7 Hz, 1H) H₈, 7.48 (dd, J = 7.2, 8.7 Hz, 1H) H₉, 7.72 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 7.74 (d, J = 8.7 Hz, 1H) H₇, 7.83 (d, J = 8.7 Hz, 1H) H₁₀, 9.70 (sL, 1H) OH.

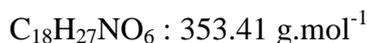
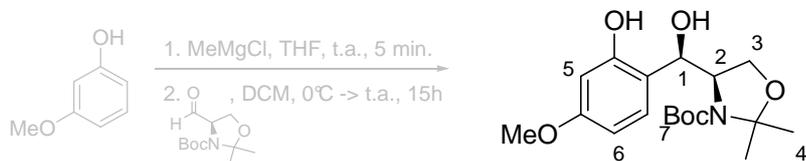
RMN ^{13}C (75 MHz, CDCl_3 , 293K) δ 27.7 (2C₄), 28.6 (Boc), 63.3 (C₁), 65.0 (C₃), 120.1, 121.6, 123.2, 127.2, 129.0, 130.6, 132.9, 161.7 (C=O).

IR (air) ν 3151, 2985, 2933, 1644, 1623, 1600, 1469, 1401, 1365, 1224, 1161, 1109, 1055 cm^{-1}

Masse (ES^+) m/z 396 ($\text{M}+\text{Na}$)⁺

HRMS (ES^+) m/z calculée pour $\text{C}_{21}\text{H}_{27}\text{NO}_5\text{Na}$ ($\text{M}+\text{Na}$)⁺ 396.1787, trouvée 396.1752.

Composé 228

(R)-tert-Butyl 4-((R)-hydroxy(2-hydroxy-4-methoxyphenyl)methyl)-2,2-dimethylloxazolidine-3-carboxylate**Mode opératoire :**

Protocole p. 205, à partir du 3-méthoxyphénol (184 μL , 1,676 μmol).

Rendement : 100%

Caractéristiques physico-chimiques :

Aspect : laque incolore

$[\alpha]_{\text{D}}^{20}$ (CHCl_3 , c 1.0) = -37.2

R_f = 0.14, éluant heptane / AcOEt 20%

Données spectrales :

RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3 , 293K) δ 1.49 (s, 3H) 3H₄, 1.50 (s, 3H) 3H_{4'}, 1.54 (s, 9H) Boc, 3.66 (m, 2H) 2H₃, 3.76 (s, 3H) MeO, 4.33 (m, 1H) H₂, 4.80 (d, J = 8.7 Hz, 1H) H₁, 6.39 (dd, J = 2.6, 8.3 Hz, 1H) H₆, 6.44 (d, J = 2.6 Hz, 1H) H₅, 6.67 (sL, 1H) OH, 6.89 (d, J = 8.3 Hz, 1H) H₇, 8.68 (sL, 1H) OH.

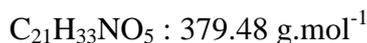
RMN ^{13}C (75 MHz, CDCl_3 , 293K) δ 27.1 (2C₄), 28.4 (Boc), 55.2 (MeO), 62.7 (C₁), 65.2 (C₃), 80.1 (C₂), 82.4 (Boc), 94.9 (CMe₂), 102.7 (C₅), 105.8 (C₆), 116.4, 129.8 (C₇), 156.0 (C_{ar}-O), 157.5 (C_{ar}-OH), 160.9 (C=O).

IR (air) ν 3303, 2977, 2933, 2881, 1659, 1618, 1592, 1510, 1394, 1365, 1253, 1200, 1161, 1100, 847 cm^{-1}

Masse (ES^+) m/z 376 ($\text{M}+\text{Na}$)⁺

HRMS (ES^+) m/z calculée pour $\text{C}_{18}\text{H}_{27}\text{NO}_6\text{Na}$ ($\text{M}+\text{Na}$)⁺ 376.1736, trouvée 376.1732.

Composé 229

(R)-tert-Butyl 4-((R)-hydroxy(2-hydroxy-5-tert-butylphenyl)methyl)-2,2-dimethyloxazolidine-3-carboxylate**Mode opératoire :**

Protocole p. 205, à partir du 4-*tert*-butylphénol (218 mg, 1.451 mmol).

Rendement : 56%

Caractéristiques physico-chimiques :

Aspect : huile incolore

$[\alpha]_{\text{D}}^{20}$ (CHCl₃, *c* 1.0) = -27.9

R_f = 0.30, éluant heptane / AcOEt 20%

Données spectrales :

RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃, 293K) δ 1.27 (s, 9H) tBu, 1.51 (s, 3H) 3H₄, 1.54 (s, 9H) Boc, 1.61 (s, 3H) 3H₄', 3.66 (m, 2H) 2H₃, 4.37 (m, 1H) H₂, 4.83 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H) H₁, 6.54 (sL, 1H) OH, 6.81 (d, *J* = 8.5 Hz, 1H) H₅, 6.98 (d, *J* = 2.4 Hz, 1H) H₇, 7.21 (dd, *J* = 2.4, 8.5 Hz, 1H) H₆, 8.33 (sL, 1H) OH.

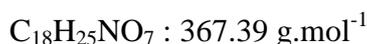
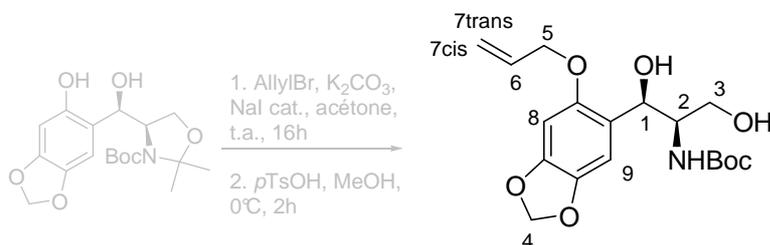
RMN ¹³C (75 MHz, CDCl₃, 293K) δ 27.3 (2C₄), 28.6 (Boc), 31.7 (tBu), 34.1 (tBu), 62.2 (C₁), 65.4 (C₃), 81.0 (C₂), 82.4 (Boc), 95.0 (CMe₂), 117.1 (C₅), 123.4, 126.2 (C₆), 126.5 (C₇), 142.5 (C_{ar}-OH), 154.0 (C=O).

IR (air) ν 3341, 2964, 1694, 1665, 1390, 1364, 1249, 1167, 1096, 1059, 824 cm⁻¹

Masse (ES⁺) *m/z* 402 (M+Na)⁺

HRMS (ES⁺) *m/z* calculée pour C₂₁H₃₃NO₅Na (M+Na)⁺ 402.2256, trouvée 402.2242.

Composé 230

tert-Butyl (1R,2R)-1-(5-(allyloxy)benzo[d][1,3]dioxol-6-yl)-1,3-dihydroxypropan-2-ylcarbamate**Mode opératoire :**

Protocole d'allylation p. 206 puis de déprotection p. 210 à partir du produit **219** (522 mg, 1.42 mmol).

Rendement : 51% (sur 2 étapes).

Caractéristiques physico-chimiques :

Aspect : huile incolore

R_f = 0.34, éluant heptane / AcOEt 50%

Données spectrales :

RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃, 293K) δ 1.40 (s, 9H) Boc, 3.55 (sL, 1H) OH, 3.67 (m, 2H) 2H3, 3.74 (m, 1H) H2, 4.50 (m, 2H) 2H5, 5.17 (dd, *J* = 3.8, 5.7 Hz, 1H) H1, 5.30 (ddt, *J* = 1.2, 2.6, 10.5 Hz, 1H) H7cis, 5.40 (ddt, *J* = 1.5, 2.6, 17.3 Hz, 1H) H7trans, 5.90 (m, 2H) 2H4, 6.02 (ddt, *J* = 5.3, 10.5, 17.3 Hz, 1H) H6, 6.51 (s, 1H) H8, 6.97 (s, 1H) H9.

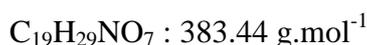
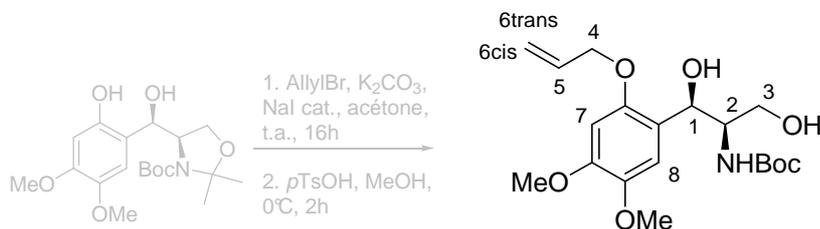
RMN ¹³C (75 MHz, CDCl₃, 293K) δ 28.5 (Boc), 57.2 (C3), 64.3 (C1), 70.2 (C2), 70.6 (C5), 80.0 (Boc), 95.9 (C8), 101.2 (C4), 107.2, 118.5 (C7), 122.6, 132.8 (C6), 142.1 (C_{ar}-O), 147.5 (C_{ar}-O), 150.2 (C_{ar}-O), 150.4 (C=O).

IR (air) ν 3388, 2976, 2886, 1681, 1502, 1482, 1365, 1245, 1161, 1036, 930 cm⁻¹

Masse (ES⁺) *m/z* 390 (M+Na)⁺

HRMS (ES⁺) *m/z* calculée pour C₁₈H₂₅NO₇Na (M+Na)⁺ 390.1529, trouvée 390.1514.

Composé 231

tert-Butyl (1R,2R)-1-(2-(allyloxy)-4,5-dimethoxyphenyl)-1,3-dihydroxypropan-2-ylcarbamate**Mode opératoire :**

Protocole d'allylation p. 206 puis de déprotection p. 210 à partir du produit **224** (101.7 mg, 265 μmol).

Rendement : 54% (sur 2 étapes).

Caractéristiques physico-chimiques :

Aspect : laque incolore

R_f = 0.25, éluant heptane / AcOEt 50%

Données spectrales :

RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃, 293K) δ 1.40 (s, 9H) Boc, 2.79 (sL, 1H) OH, 3.65 (m, 2H) 2H3, 3.77 (m, 1H) H2, 3.85 (s, 3H) MeO, 3.85 (s, 3H) MeO, 4.50 (ddd, $J = 1.3, 5.5, 13.8$ Hz, 1H) H4, 4.58 (ddd, $J = 1.4, 5.5, 13.8$ Hz, 1H) H4', 5.18 (dd, $J = 3.6, 5.9$ Hz, 1H) H1, 5.31 (ddt, $J = 1.3, 2.6, 10.5$ Hz, 1H) H6cis, 5.41 (ddt, $J = 1.4, 3.0, 17.3$ Hz, 1H) H6trans, 5.42 (m, 1H) NH, 6.04 (ddt, $J = 5.5, 10.5, 17.3$ Hz, 1H) H5, 6.51 (s, 1H) H7, 7.02 (s, 1H) H8.

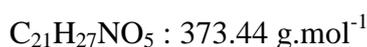
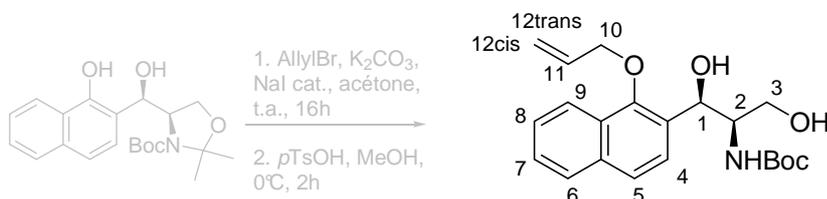
RMN ¹³C (75 MHz, CDCl₃, 293K) δ 28.4 (Boc), 56.3, (MeO), 56.5 (MeO), 57.5 (C3), 64.1 (C1), 70.1 (C2 ou C4), 70.7 (C4 ou C2), 80.1 (Boc), 98.9 (C7), 110.5 (C8), 118.5 (C6), 121.6, 133.0 (C5), 144.0 (C_{ar}-O), 149.0 (C_{ar}-O), 149.3 (C_{ar}-O), 157.4 (C=O).

IR (air) ν 3379, 2977, 2929, 1681, 1613, 1506, 1450, 1393, 1365, 1249, 1193, 1164, 1115, 1010, 865 cm^{-1}

Masse (ES⁺) m/z 406 (M+Na)⁺

HRMS (ES⁺) m/z calculée pour C₁₉H₂₉NO₇Na (M+Na)⁺ 406.1842, trouvée 406.1834.

Composé 232

tert-Butyl (1R,2R)-1-(1-(allyloxy)naphthalen-2-yl)-1,3-dihydroxypropan-2-ylcarbamate**Mode opératoire :**

Protocole d'allylation p. 206 puis de déprotection p. 210 à partir du produit **225** (108.4 mg, 290 μmol).

Rendement : 57% (sur 2 étapes).

Caractéristiques physico-chimiques :

Aspect : laque incolore

$R_f = 0.37$, éluant heptane / AcOEt 50%

Données spectrales :

RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3 , 293K) δ 1.45 (s, 9H) Boc, 2.98 (sL, 1H) OH, 3.52 (m, 2H) 2H3, 3.78 (m, 1H) H2, 4.10 (sL, 1H) OH, 4.53 (dd, $J = 5.6, 12.4$ Hz, 1H) H10, 4.67 (dd, $J = 5.6, 12.4$ Hz, 1H) H10', 5.33 (d, $J = 8.7$ Hz, 1H) H1, 5.37 (dd, $J = 1.5, 10.5$ Hz, 1H) H12cis, 5.53 (dd, $J = 1.5, 17.3$ Hz, 1H) H12trans, 5.58 (m, 1H) NH, 6.20 (ddt, $J = 5.6, 10.5, 17.3$ Hz, 1H) H11, 7.51 (m, 2H) H7+H8, 7.63 (m, 2H) H4+H5, 7.85 (m, 1H) H6, 8.04 (m, 1H) H9.

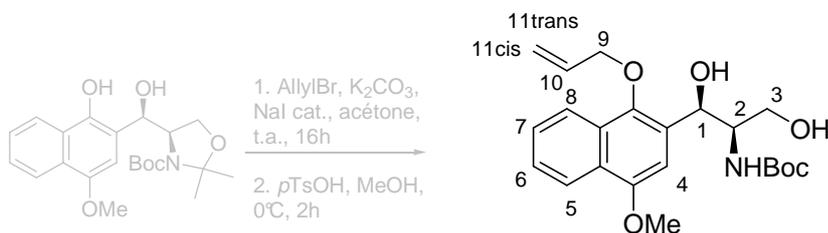
RMN ^{13}C (75 MHz, CDCl_3 , 293K) δ 28.5 (Boc), 58.5 (C3), 63.4 (C1), 70.8 (C2), 80.4 (Boc), 118.7 (C12), 122.2, 124.3, 125.4, 126.4, 126.5, 127.4, 128.4, 130.1, 133.1 (C11), 134.8, 151.3 ($\text{C}_{\text{ar-O}}$), 157.9 (C=O).

IR (air) ν 3380, 2962, 2925, 2870, 1681, 1504, 1390, 1365, 1246, 1165, 1069, 975, 922, 817 cm^{-1}

Masse (ES^+) m/z 396 ($\text{M}+\text{Na}$) $^+$

HRMS (ES^+) m/z calculée pour $\text{C}_{21}\text{H}_{27}\text{NO}_5\text{Na}$ ($\text{M}+\text{Na}$) $^+$ 396.1787, trouvée 396.1766.

Composé 233

tert-Butyl (1R,2R)-1-(1-(allyloxy)-4-methoxynaphthalen-2-yl)-1,3-dihydroxypropan-2-ylcarbamate**Mode opératoire :**

Protocole d'allylation p. 206 puis de déprotection p. 210 à partir du produit **226** (386 mg, 957 μmol).

Rendement : 40% (sur 2 étapes).

Caractéristiques physico-chimiques :

Aspect : laque incolore

$R_f = 0.44$, éluant heptane / AcOEt 50%

Données spectrales :

RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3 , 293K) δ 1.47 (s, 9H) Boc, 3.11 (sL, 1H) OH, 3.47 (m, 2H) 2H3, 3.76 (m, 1H) H2, 4.00 (s, 3H) MeO, 4.13 (sL, 1H) OH, 4.47 (ddt, $J = 1.3, 5.8, 12.4$ Hz, 1H) H9, 4.63 (ddt, $J = 1.3, 5.4, 12.4$ Hz, 1H) H9', 5.31 (d, $J = 8.2$ Hz, 1H) H1, 5.36 (ddt, $J = 1.1, 2.4, 10.5$ Hz, 1H) H11cis, 5.51 (ddt, $J = 1.5, 3.0, 17.3$ Hz, 1H) H11trans, 5.61 (m, 1H) NH, 6.18 (ddt, $J = 5.5, 10.5, 17.2$ Hz, 1H) H10, 6.98 (s, 1H) H4, 7.52 (m, 2H) H6+H7, 7.97 (m, 1H) H5 ou H8, 8.25 (m, 1h) H8 ou H58.

RMN ^{13}C (75 MHz, CDCl_3 , 293K) δ 28.5 (Boc), 55.9, (MeO), 58.8 (C3), 63.3 (C1), 71.2 (C2), 76.0 (C9), 80.6 (Boc), 101.3 (C4), 118.3 (C10), 121.9, 122.7, 125.9, 126.5, 127.0, 128.1, 129.7, 133.2 (C11), 144.7 ($\text{C}_{\text{ar}}\text{-OMe}$), 153.1 ($\text{C}_{\text{ar}}\text{-OAllyl}$), 158.2 (C=O).

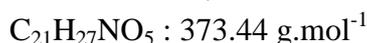
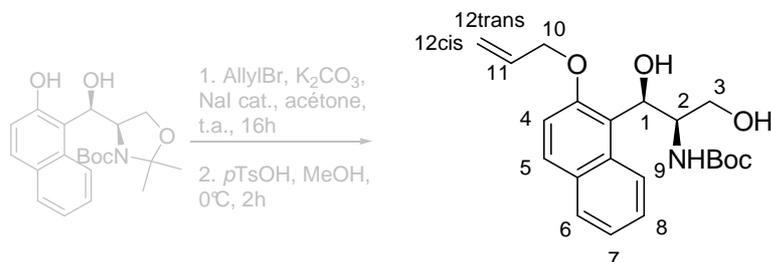
IR (air) ν 3376, 2928, 1681, 1504, 1455, 1364, 1162, 1057, 988, 767 cm^{-1}

Masse (ES^+) m/z 426 ($\text{M}+\text{Na}$) $^+$

HRMS (ES^+) m/z calculée pour $\text{C}_{22}\text{H}_{29}\text{NO}_6\text{Na}$ ($\text{M}+\text{Na}$) $^+$ 426.1893, trouvée 426.1871.

Composé 234

tert-Butyl (1R,2R)-1-(2-(allyloxy)naphthalen-1-yl)-1,3-dihydroxypropan-2-ylcarbamate

**Mode opératoire :**

Protocole d'allylation p. 206 puis de déprotection p. 210 à partir du produit **227** (99.4 mg, 266 μmol).

Rendement : 67% (sur 2 étapes).

Caractéristiques physico-chimiques :

Aspect : laque incolore

$R_f = 0.41$, éluant heptane / AcOEt 50%

Données spectrales :

RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3 , 293K) δ 1.45 (s, 9H) Boc, 2.83 (sL, 1H) OH, 3.49 (m, 1H) H3, 3.56 (m, 1H) H3', 4.19 (sL, 1H) OH, 4.29 (m, 1H) H2, 4.71 (ddd, $J = 1.2, 5.5, 12.6$ Hz, 1H) H10, 4.78 (ddd, $J = 1.4, 5.5, 12.6$ Hz, 1H) H10', 5.37 (ddt, $J = 1.2, 2.5, 10.5$ Hz, 1H) H12cis, 5.48 (ddt, $J = 1.4, 2.7, 17.3$ Hz, 1H) H12trans, 5.55 (m, 1H) NH, 5.70 (dd, $J = 7.8, 7.8$ Hz, 1H) H1, 6.13 (ddt, $J = 5.5, 10.5, 17.3$ Hz, 1H) H11, 7.25 (m, 1H) H4, 7.37 (ddd, $J = 1.4, 6.8, 8.4$ Hz, 1H) H7, 7.50 (ddd, $J = 1.4, 6.8, 8.4$ Hz, 1H) H8, 7.79 (m, 2H) H5+H6, 8.31 (m, 1H) H9.

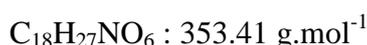
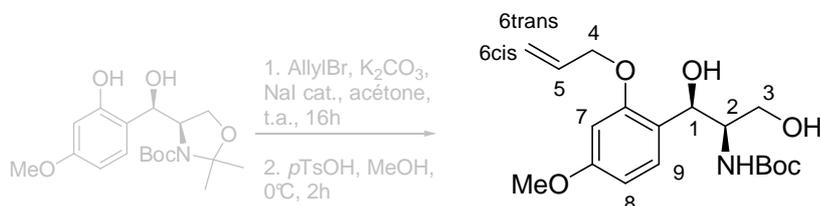
RMN ^{13}C (75 MHz, CDCl_3 , 293K) δ 28.5 (Boc), 57.2 (C3), 63.7 (C1), 70.8 (C2), 79.9 (Boc), 114.3, 119.2 (C12), 121.5, 124.0, 124.3, 127.2, 128.8, 130.0, 130.4, 132.2, 132.6 (C11), 154.0 ($\text{C}_{\text{ar-O}}$).

IR (air) ν 3373, 2975, 2928, 1692, 1623, 1596, 1510, 1391, 1364, 1215, 1162, 1015, 922 cm^{-1}

Masse (ES^+) m/z 396 ($\text{M}+\text{Na}$) $^+$

HRMS (ES^+) m/z calculée pour $\text{C}_{21}\text{H}_{27}\text{NO}_5\text{Na}$ ($\text{M}+\text{Na}$) $^+$ 396.1787, trouvée 396.1768.

Composé 235

tert-Butyl (1R,2R)-1-(2-(allyloxy)-4-methoxyphenyl)-1,3-dihydroxypropan-2-ylcarbamate**Mode opératoire :**

Protocole d'allylation p. 206 puis de déprotection p. 210 à partir du produit **228** (584 mg, 1.65 mmol).

Rendement : 68% (sur 2 étapes).

Caractéristiques physico-chimiques :

Aspect : laque incolore

R_f = 0.28, éluant heptane / AcOEt 50%

Données spectrales :

RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃, 293K) δ 1.39 (s, 9H) Boc, 2.67 (sL, 1H) OH, 3.41 (sL, 1H) OH, 3.69 (m, 2H) 2H3, 3.79 (s, 3H) MeO, 3.81 (m, 1H) H2, 4.55 (ddt, *J* = 1.4, 5.3, 12.6 Hz, 2H) 2H4, 5.15 (dd, *J* = 4.8, 4.8 Hz, 1H) H1, 5.31 (ddt, *J* = 1.2, 2.6, 10.7 Hz, 1H) H6cis, 5.35 (m, 1H) NH, 5.42 (ddt, *J* = 1.5, 3.0, 17.3 Hz, 1H) H6trans, 6.04 (ddt, *J* = 5.3, 10.7, 17.3 Hz, 1H) H5, 6.45 (d, *J* = 2.3 Hz, 1H) H7, 6.52 (dd, *J* = 2.3, 8.5 Hz, 1H) H8, 7.34 (d, *J* = 8.5 Hz, 1H) H9.

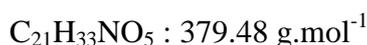
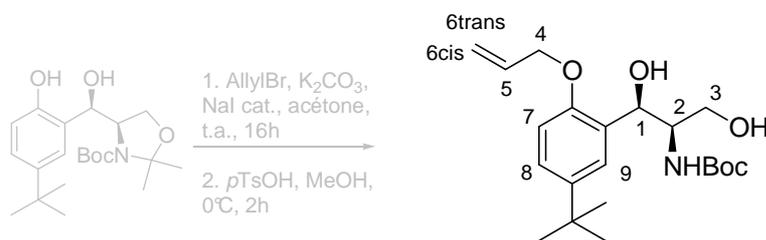
RMN ¹³C (75 MHz, CDCl₃, 293K) δ 28.4 (Boc), 55.5, (MeO), 56.8 (C3), 64.3 (C1), 69.2 (C2), 70.1 (C4), 79.8 (Boc), 99.6 (C7), 105.1 (C8), 118.3 (C6), 122.2, 128.0 132.7 (C5), 156.0 (C_{ar}-O), 157.1 (C_{ar}-O), 160.3 (C=O).

IR (air) ν 3387, 2976, 2928, 1681, 1611, 1588, 1503, 1365, 1249, 1161, 1040, 926, 830 cm⁻¹

Masse (ES⁺) *m/z* 376 (M+Na)⁺

HRMS (ES⁺) *m/z* calculée pour C₁₈H₂₇NO₆Na (M+Na)⁺ 376.1736, trouvée 376.1742.

Composé 236

tert-Butyl (1R,2R)-1-(5-tert-butyl-2-(allyloxy)phenyl)-1,3-dihydroxypropan-2-ylcarbamate**Mode opératoire :**

Protocole d'allylation p. 206 puis de déprotection p. 210 à partir du produit **229** (288 mg, 759 μmol).

Rendement : 67% (sur 2 étapes).

Caractéristiques physico-chimiques :

Aspect : laque incolore

R_f = 0.44, éluant heptane / AcOEt 50%

Données spectrales :

RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃, 293K) δ 1.30 (s, 9H) tBu, 1.40 (s, 9H) Boc, 2.78 (sL, 1H) OH, 3.53 (sL, 1H) OH, 3.68 (m, 2H) 2H3, 3.86 (m, 1H) H2, 4.56 (m, 2H) 2H4, 5.21 (d, $J = 5.4$ Hz, 1H) H1, 5.30 (ddt, $J = 1.3, 2.7, 10.5$ Hz, 1H) H6cis, 5.41 (ddt, $J = 1.5, 3.0, 17.3$ Hz, 1H) H6trans, 6.05 (ddt, $J = 5.3, 10.5, 17.2$ Hz, 1H) H5, 6.80 (d, $J = 8.6$ Hz, 1H) H7, 7.24 (dd, $J = 2.5, 8.6$ Hz, 1H) H8, 7.47 (d, $J = 2.5$ Hz, 1H) H9.

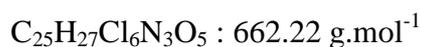
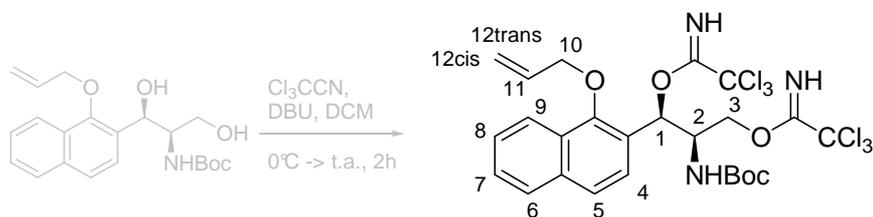
RMN ¹³C (75 MHz, CDCl₃, 293K) δ 28.5 (Boc), 31.7 (tBu), 34.3 (tBu), 57.1 (C3), 64.5 (C1), 69.4 (C2), 70.7 (C4), 79.9 (Boc), 111.4 (C7), 118.3 (C6), 124.5, 125.4, 128.9 (C9), 133.0 (C5), 144.3 (C_{ar}-tBu), 153.1 (C_{ar}-OAllyl), 157.2 (C=O).

IR (air) ν 3397, 2962, 2870, 1681, 1496, 1364, 1242, 1166, 1059, 922, 807 cm^{-1}

Masse (ES⁺) m/z 402 (M+Na)⁺

HRMS (ES⁺) m/z calculée pour C₂₁H₃₃NO₅Na (M+Na)⁺ 402.2256, trouvée 402.2266.

Composé 237

(1R,2R)-1-(1-(Allyloxy)naphthalen-2-yl)-2-(tert-butoxycarbonylamino)propane-1,3-diyl bis(2,2,2-trichloroacetimidate)**Mode opératoire :**

Protocole p. 221, à partir du produit **232** (222 mg, 58.9 μmol).

Rendement : 85%

Caractéristiques physico-chimiques :

Aspect : huile incolore, dégradation en quelques jours.

$R_f = 0.41$, éluant heptane / AcOEt 20%

Données spectrales :

RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3 , 293K) δ 1.28 (s, 9H) Boc, 4.41 (m, 2H) 2H3, 4.65 (m, 1H) H10, 4.72 (m, 1H) H2, 4.87 (ddd, $J = 1.4, 5.1, 12.7$ Hz, 1H) H10', 4.99 (d, $J = 10.3$ Hz, 1H) NH, 5.33 (d, $J = 10.5$ Hz, 1H) H12cis, 5.57 (d, $J = 17.2$ Hz, 1H) H12trans, 6.27 (ddt, $J = 5.2, 10.5, 17.2$ Hz, 1H) H11, 6.69 (d, $J = 4.1$ Hz, 1H) H1, 7.51 (m, 3H) H4+H7+H8, 7.61 (m, 1H) H5, 7.82 (m, 1H) H6, 8.09 (m, 1H) H9, 8.37 (m, 2H) 2 C=NH

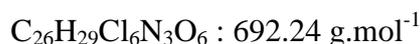
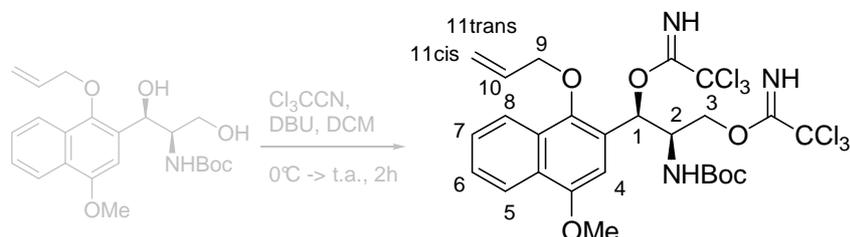
RMN ^{13}C (75 MHz, CDCl_3 , 293K) δ 28.4 (Boc), 53.1 (C2), 67.6 (C3), 74.4 (C1 ou C10), 75.4 (C10 ou C1), 79.9 (Boc), 91.2 (CCl_3), 91.4 (CCl_3), 117.4 (C12), 122.8, 123.7, 124.4, 125.4, 126.2, 126.6, 128.1, 134.1 (C11), 135.0, 152.6 ($\text{C}_{\text{ar}}\text{-O}$), 155.0 (C=O), 161.1 (C=N), 162.6 (C=N).

IR (air) ν 3342, 2966, 2926, 1707, 1664, 1500, 1455, 1365, 1342, 1292, 1164, 1070, 988, 792, 644 cm^{-1}

Masse (ES^+) m/z 682 ($\text{M}+\text{Na}^+$)

HRMS (ES^+) m/z calculée pour $\text{C}_{25}\text{H}_{27}\text{Cl}_6\text{N}_3\text{O}_5\text{Na}$ ($\text{M}+\text{Na}^+$) 681.9980, trouvée 681.9952.

Composé 238

(1R,2R)-1-(1-(Allyloxy)-4-methoxynaphthalen-2-yl)-2-(tert-butoxycarbonylamino)propane-1,3-diyl bis(2,2,2-trichloroacetimidate)**Mode opératoire :**

Protocole p. 221, à partir du produit **233** (134.7 mg, 334 μmol).

Rendement : 70%

Caractéristiques physico-chimiques :

Aspect : huile incolore, dégradation en quelques jours.

$R_f = 0.80$, éluant heptane / AcOEt 50%

Données spectrales :

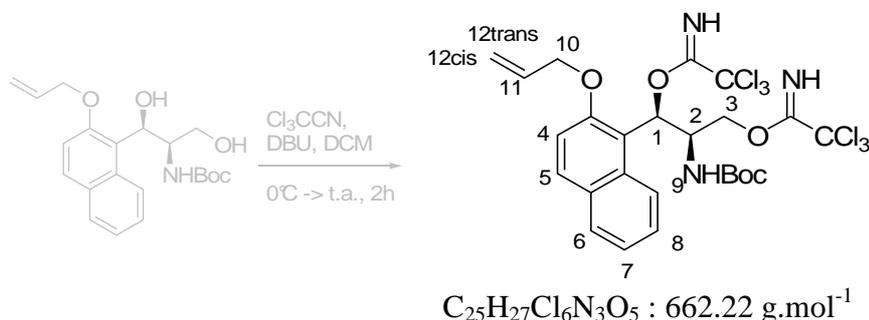
RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3 , 293K) 2 rotamères δ 1.29 (s, 9H) Boc, 3.94 (s, 3H) MeO, 4.43 (m, 2H) 2H3, 4.59 (ddd, $J = 1.4, 5.4, 12.7$ Hz, 1H) H9, 4.73 (m, 1H) H2, 4.84 (ddd, $J = 1.5, 5.2, 12.7$ Hz, 1H) H9', 5.01 (d, $J = 10.1$ Hz, 1H) NH, 5.31 (d, $J = 10.9$ Hz, 1H) H11cis, 5.55 (ddt, $J = 1.5, 3.2, 17.2, 17.2$ Hz, 1H) H11trans, 6.26 (ddt, $J = 5.5, 10.9, 17.2$ Hz, 1H) H10, 6.65 (+6.59) (d, $J = 4.4$ Hz, 1H) H1, 6.84 (s, 1H) H4, 7.50 (m, 2H) H6+H7, 8.04 (d, $J = 7.7$ Hz, 1H) H5 ou H8, 8.21 (d, $J = 7.7$ Hz, 1H) H8 ou H5.

RMN ^{13}C (75 MHz, CDCl_3 , 293K) 2 rotamères δ 28.4 (+27.5) (Boc), 53.2 (C2), 55.7 (MeO), 67.6 (C3), 74.6 (C1), 75.2 (C9), 79.9 (+80.2) (Boc), 91.2 (CCl_3), 91.6 (CCl_3), 101.1 (+101.3) (C4), 117.2 (C11), 122.4, 122.6, 124.7, 126.0, 126.8, 128.5, 134.4 (C10), 146.1 ($\text{C}_{\text{ar}}\text{-OMe}$), 152.2 ($\text{C}_{\text{ar}}\text{-OAllyl}$), 155.0 (C=O), 161.0 (C=N), 162.6 (C=N).

IR (air) ν 3341, 2982, 2936, 1704, 1665, 1597, 1503, 1364, 1299, 1163, 1068, 989, 822, 792 cm^{-1}

Masse (ES^+) m/z 714 ($\text{M}+\text{Na}^+$)

Composé 239

(1R,2R)-1-(2-(Allyloxy)naphthalen-1-yl)-2-(tert-butoxycarbonylamino)propane-1,3-diyl bis(2,2,2-trichloroacetimidate)**Mode opératoire :**

Protocole p. 221, à partir du produit **234** (49.8 mg, 133 μmol).

Rendement : 83%

Caractéristiques physico-chimiques :

Aspect : huile incolore, dégradation rapide.

$R_f = 0.80$, éluant heptane / AcOEt 20%

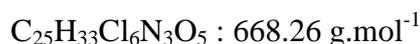
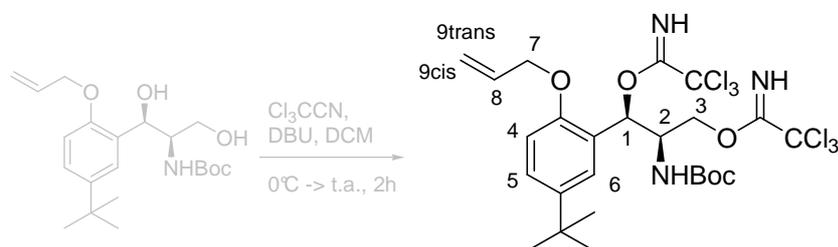
Données spectrales :

RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3 , 293K) δ 1.36 (s, 9H) Boc, 4.22 (m, 2H) 2H3, 4.75 (m, 2H) 2H10, 5.14 (m, 1H) H2, 5.29 (dd, $J = 1.4, 10.6$ Hz, 1H) H12cis, 5.47 (d, $J = 17.4$ Hz, 1H) H12trans, 6.12 (m, 1H) H11, 7.10 (d, $J = 8.5$ Hz, 1H) H1, 7.24 (m, 1H) H4, 7.34 (m, 1H) H5, 7.46 (m, 1H) H7, 7.78 (m, 3H) H6+H8+H9, 8.24 (sL, 1H) C=NH, 8.29 (sL, 1H) C=NH.

IR (air) ν 3341, 2977, 2926, 1693, 1666, 1511, 1365, 1304, 1237, 1160, 1073, 1002, 925, 792, 743 cm^{-1}

Masse (ES^+) m/z 682 ($\text{M}+\text{Na}$) $^+$

Composé 240

(1R,2R)-1-(2-(Allyloxy)-5-tert-butylphenyl)-2-(tert-butoxycarbonylamino)propane-1,3-diyl bis(2,2,2-trichloroacetimidate)**Mode opératoire :**

Protocole p. 221, à partir du produit **236** (175 mg, 461 μmol).

Rendement : 67%

Caractéristiques physico-chimiques :

Aspect : huile incolore, dégradation en quelques jours.

$R_f = 0.85$, éluant heptane / AcOEt 50%

Données spectrales :

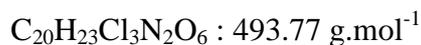
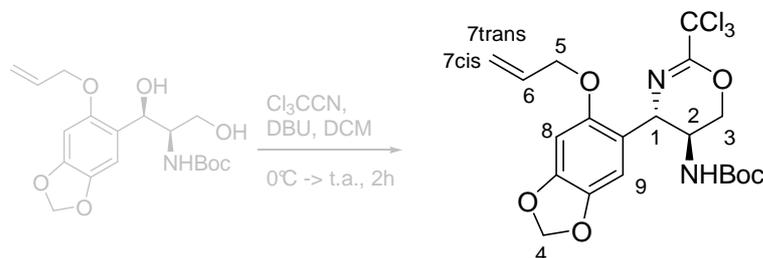
RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3 , 293K) 2 rotamères δ 1.26 (s, 9H) tBu, 1.29 (s, 9H) Boc, 4.39 (m, 2H) 2H3, 4.60 (m, 2H) 2H7, 4.69 (m, 1H) H2, 4.91 (d, $J = 10.0$ Hz, 1H) NH, 5.25 (m, 1H) H9cis, 5.44 (ddt, $J = 1.6, 3.2, 17.3$ Hz, 1H) H9trans, 6.07 (ddt, $J = 5.1, 10.3, 17.1$ Hz, 1H) H8, 6.59 (+6.51) (d, $J = 3.2$ Hz, 1H) H1, 6.79 (d, $J = 8.6$ Hz, 1H) H4, 7.23 (dd, $J = 2.3, 8.6$ Hz, 1H) H5, 7.39 (+7.42) (d, $J = 2.3$ Hz, 1H) H6, 8.38 (+8.34) (s, 2H) 2 C=NH

RMN ^{13}C (75 MHz, CDCl_3 , 293K) 2 rotamères δ 28.4 (Boc), 31.7 (tBu), 34.3 (tBu), 51.9 (+53.1) (C2), 67.8 (+68.0) (C3), 69.2 (+69.1) (C7), 74.3 (+74.3) (C1), 79.6 (+79.8) (Boc), 91.3 (CCl_3), 91.6 (CCl_3), 111.5 (+110.8) (C4), 117.3 (+117.4) (C9), 123.7 (+123.9), 124.2 (+124.4), 125.7 (+125.6) (C6), 133.6 (C8), 143.1 (C-tBu), 153.1 ($\text{C}_{\text{ar-O}}$), 155.1 (C=O), 160.7 (C=N), 162.1 (C=N).

IR (air) ν 3341, 2964, 1710, 1666, 1499, 1363, 1290, 1165, 1069, 997, 829, 791 cm^{-1}

Masse (ES^+) m/z 690 ($\text{M}+\text{Na}$) $^+$

Composé 241

tert-Butyl (4S,5S)-4-(5-(allyloxy)benzo[d][1,3]dioxol-6-yl)-2-(trichloromethyl)-5,6-dihydro-4H-1,3-oxazin-5-ylcarbamate**Mode opératoire :**

Protocole p. 221, à partir du produit **230** (248 mg, 675 μmol).

Rendement : 78%

Caractéristiques physico-chimiques :

Aspect : poudre blanche

$[\alpha]_{\text{D}}^{20}$ (CHCl_3 , c 1.0) = -5.2

R_f = 0.80, éluant heptane / AcOEt 50%

Données spectrales :

RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3 , 293K) δ 1.41 (s, 9H) Boc, 3.80 (m, 1H) H2, 4.17 (dd, J = 6.9, 10.8 Hz, 1H) H3, 4.45 (dd, J = 3.5, 10.7 Hz, 1H) H3', 4.53 (m, 2H) 2H5, 4.98 (d, J = 6.0 Hz, 1H) H1, 5.18 (m, 1H) NH, 5.29 (dd, J = 1.3, 10.5 Hz, 1H) H7cis, 5.41 (dd, J = 1.3, 17.3 Hz, 1H) H7trans, 5.92 (s, 2H) 2H4, 6.04 (ddt, J = 5.2, 10.5, 17.3 Hz, 1H) H6, 6.53 (s, 1H) H8 ou H9, 6.54 (s, 1H) H9 ou H8.

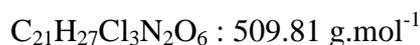
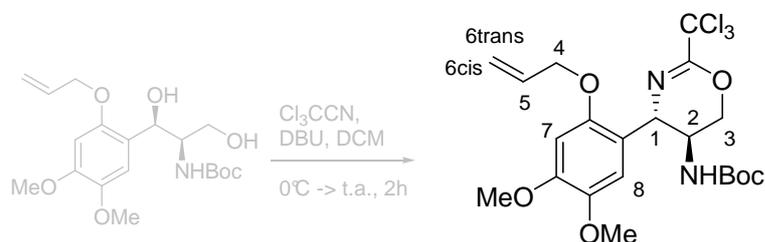
RMN ^{13}C (75 MHz, CDCl_3 , 293K) δ 28.4 (Boc), 48.7 (C2), 55.0 (C1), 68.0 (C3), 70.3 (C5), 80.1 (Boc), 95.7 (C8), 101.5 (C4), 107.7 (C9), 117.9 (C7), 118.9, 120.7, 132.9 (C6), 142.0 ($\text{C}_{\text{ar-O}}$), 147.8 ($\text{C}_{\text{ar-O}}$), 150.6 ($\text{C}_{\text{ar-O}}$), 155.2 (C=O), 155.2 (C=N).

IR (air) ν 3392, 2971, 2906, 1689, 1503, 1480, 1233, 1167, 1038, 1018, 927, 830, 793 cm^{-1}

Masse (ES^+) m/z 515 ($\text{M}+\text{Na}$) $^+$

HRMS (ES^+) m/z calculée pour $\text{C}_{20}\text{H}_{23}\text{Cl}_3\text{N}_2\text{O}_6\text{Na}$ ($\text{M}+\text{Na}$) $^+$ 515.0519, trouvée 515.0515.

Composé 242

tert-Butyl (4S,5S)-4-(2-(allyloxy)-4,5-dimethoxyphenyl)-2-(trichloromethyl)-5,6-dihydro-4H-1,3-oxazin-5-ylcarbamate**Mode opératoire :**

Protocole p. 221, à partir du produit **231** (35.6 mg, 92.8 μmol).

Rendement : 73%

Caractéristiques physico-chimiques :

Aspect : poudre blanche

$[\alpha]_{\text{D}}^{20}$ (CHCl_3 , c 1.0) = -11.0

R_f = 0.68, éluant heptane / AcOEt 50%

Données spectrales :

RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3 , 293K) δ 1.42 (s, 9H) Boc, 3.80 (s, 3H) MeO, 3.84 (m, 1H) H2, 3.87 (s, 3H) MeO, 4.20 (dd, J = 6.2, 10.7 Hz, 1H) H3, 4.44 (dd, J = 3.4, 10.7 Hz, 1H) H3', 4.57 (m, 2H) 2H4, 5.01 (d, J = 5.7 Hz, 1H) H1, 5.21 (m, 1H) NH, 5.29 (ddt, J = 1.5, 2.7, 10.6 Hz, 1H) H6cis, 5.43 (ddt, J = 1.5, 3.1, 17.2 Hz, 1H) H6trans, 6.07 (ddt, J = 5.2, 10.6, 17.2 Hz, 1H) H5, 6.55 (s, 1H) H7, 6.59 (s, 1H) H8.

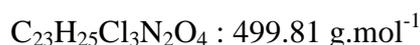
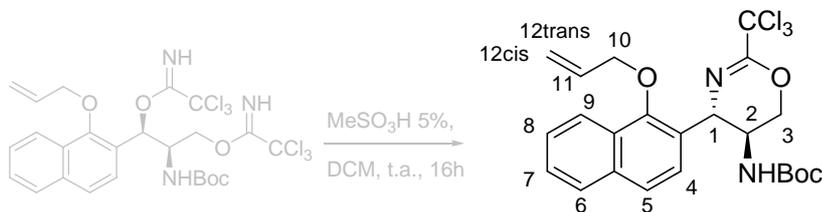
RMN ^{13}C (75 MHz, CDCl_3 , 293K) δ 28.4 (Boc), 48.4 (C2), 54.8 (C1), 56.3 (MeO), 56.4 (MeO), 67.9 (C3), 70.2 (C4), 80.2 (Boc), 91.9 (CCl_3), 98.6 (C7), 111.4, 117.7 (C6), 119.7, 133.2 (C5), 143.7 ($\text{C}_{\text{ar-O}}$), 149.2 ($\text{C}_{\text{ar-O}}$), 149.6 ($\text{C}_{\text{ar-O}}$), 155.2 (C=O), 163.7 (C=N).

IR (air) ν 3367, 3241, 2924, 1692, 1615, 1507, 1457, 1383, 1365, 1162, 1108, 1017, 829 cm^{-1}

Masse (ES^+) m/z 531 ($\text{M}+\text{Na}^+$)

HRMS (ES^+) m/z calculée pour $\text{C}_{21}\text{H}_{27}\text{Cl}_3\text{N}_2\text{O}_6\text{Na}$ ($\text{M}+\text{Na}^+$) 531.0832, trouvée 531.0867.

Composé 243

tert-Butyl (4S,5S)-4-(1-(allyloxy)naphthalen-2-yl)-2-(trichloromethyl)-5,6-dihydro-4H-1,3-oxazin-5-ylcarbamate**Mode opératoire :**

Protocole p. 218, à partir du produit **237** (322 mg, 486 μmol).

Rendement : 58%

Caractéristiques physico-chimiques :

Aspect : poudre blanche

$[\alpha]_D^{20}$ (CHCl_3 , c 1.0) = -17.1

R_f = 0.46, éluant heptane / AcOEt 20%

Données spectrales :

RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3 , 293K) δ 1.34 (s, 9H) Boc, 3.93 (m, 1H) H2, 4.19 (dd, $J = 7.9, 9.8$ Hz, 1H) H3, 4.59 (m, 2H) H3'+H10, 4.73 (ddd, $J = 1.5, 4.9, 13.1$ Hz, 1H) H10', 5.13 (d, $J = 6.6$ Hz, 1H) H1, 5.32 (m, 1H) NH, 5.37 (ddt, $J = 1.5, 3.3, 10.6$ Hz, 1H) H12cis, 5.61 (ddt, $J = 1.5, 3.3, 17.1$ Hz, 1H) H12trans, 6.21 (ddt, $J = 4.9, 10.6, 17.1$ Hz, 1H) H11, 7.24 (d, $J = 8.5$ Hz, 1H) H4, 7.52 (m, 2H) H7+H8, 7.70 (d, $J = 8.5$ Hz, 1H) H5, 7.86 (m, 1H) H6, 8.08 (m, 1H) H9.

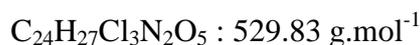
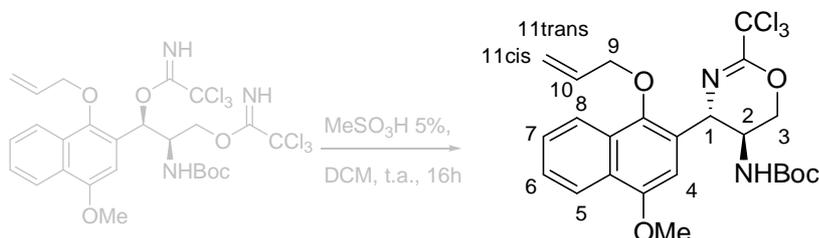
RMN ^{13}C (75 MHz, CDCl_3 , 293K) δ 28.4 (Boc), 48.7 (C2), 56.0 (C1), 68.4 (C3), 75.4 (C10), 80.3 (Boc), 117.3 (C12), 122.4 (C9), 124.6 (C4), 125.4 (C5), 126.5, 126.6, 127.8, 128.1, 128.4 (C6), 133.7 (C11), 134.9, 152.3 ($\text{C}_{\text{ar-O}}$), 155.1, 155.3 (C=O, C=N).

IR (air) ν 3341, 2972, 2923, 2855, 1711, 1680, 1504, 1365, 1235, 1159, 1074, 974, 816, 789, 751 cm^{-1}

Masse (ES^+) m/z 521 ($\text{M}+\text{Na}$) $^+$

HRMS (ES^+) m/z calculée pour $\text{C}_{23}\text{H}_{25}\text{Cl}_3\text{N}_2\text{O}_4\text{Na}$ ($\text{M}+\text{Na}$) $^+$ 521.0778, trouvée 521.0775.

Composé 244

tert-Butyl (4S,5S)-4-(1-(allyloxy)-4-methoxynaphthalen-2-yl)-2-(trichloromethyl)-5,6-dihydro-4H-1,3-oxazin-5-ylcarbamate**Mode opératoire :**

Protocole p. 218, à partir du produit **238** (136 mg, 197 μmol).

Rendement : 55%

Caractéristiques physico-chimiques :

Aspect : poudre blanche

$[\alpha]_{\text{D}}^{20}$ (CHCl_3 , c 1.0) = -12.1

R_f = 0.49, éluant heptane / AcOEt 20%

Données spectrales :

RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3 , 293K) δ 1.36 (s, 9H) Boc, 3.94 (m, 1H) H2, 3.96 (s, 3H) MeO, 4.19 (dd, J = 8.0, 10.4 Hz, 1H) H3, 4.55 (ddd, J = 1.5, 5.0, 13.2 Hz, 1H) H9, 4.62 (m, 1H) H3', 4.67 (ddd, J = 1.56 4.9, 13.2 Hz, 1H) H9', 5.13 (d, J = 7.2 Hz, 1H) H1, 5.36 (ddt, J = 1.5, 3.0, 10.6 Hz, 1H) H11cis, 5.45 (m, 1H) NH, 5.59 (ddt, J = 1.7, 3.4, 17.2 Hz, 1H) H11trans, 6.20 (ddt, J = 5.0, 10.6, 17.2 Hz, 1H) H10, 6.55 (s, 1H) H4, 7.53 (m, 2H) H6+H7, 8.02 (m, 1H) H5 ou H8, 8.25 (m, 1H) H8 ou H5.

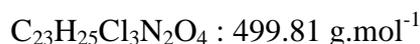
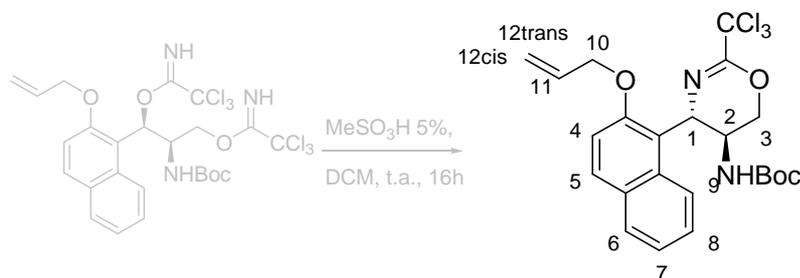
RMN ^{13}C (75 MHz, CDCl_3 , 293K) δ 28.3 (Boc), 48.7 (C2), 55.7 (MeO), 55.9 (C1), 68.5 (C3), 75.2 (C9), 80.2 (Boc), 92.1 (CCl_3), 101.8 (C4), 117.0 (C11), 122.1, 122.7, 125.9, 126.5, 127.0, 127.6, 128.4, 133.8 (C10), 145.6 ($\text{C}_{\text{ar-O}}$), 152.8 ($\text{C}_{\text{ar-O}}$), 155.1, 155.4 (C=O, C=N).

IR (air) ν 2982, 2931, 1709, 1681, 1504, 1365, 1235, 1161, 988, 908, 825, 728 cm^{-1}

Masse (ES^+) m/z 551 ($\text{M}+\text{Na}$) $^+$

HRMS (ES^+) m/z calculée pour $\text{C}_{24}\text{H}_{27}\text{Cl}_3\text{N}_2\text{O}_5\text{Na}$ ($\text{M}+\text{Na}$) $^+$ 551.0883, trouvée 551.0899.

Composé 245

tert-Butyl (4S,5S)-4-(2-(allyloxy)naphthalen-1-yl)-2-(trichloromethyl)-5,6-dihydro-4H-1,3-oxazin-5-ylcarbamate**Mode opératoire :**

Protocole p. 218, à partir du produit **239** (28.5 mg, 43.0 μmol).

Rendement : 72%

Caractéristiques physico-chimiques :

Aspect : poudre blanche

$[\alpha]_{\text{D}}^{20}$ (CHCl_3 , c 1.0) = -25.4

R_f = 0.56, éluant heptane / AcOEt 30%

Données spectrales :

RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3 , 293K) δ 1.27 (s, 9H) Boc, 4.22 (m, 1H) H3, 4.37 (m, 1H) H2, 4.74 (d, J = 5.0 Hz, 2H) 2H10, 4.86 (m, 1H) H3', 4.97 (m, 1H) NH, 5.33 (ddt, J = 1.4, 2.6, 11.9 Hz, 1H) H12cis, 5.45 (d, J = 17.1 Hz, 1H) H12trans, 5.69 (d, J = 10.0 Hz, 1H) H1, 6.11 (ddt, J = 5.2, 11.9, 17.1 Hz, 1H) H11, 7.25 (d, J = 8.0 Hz, 1H) H4, 7.34 (ddd, J = 1.2, 6.8, 8.1 Hz, 1H) H7, 7.43 (ddd, J = 1.4, 6.8, 8.3 Hz, 1H) H8, 7.82 (m, 3H) H5+H6+H9.

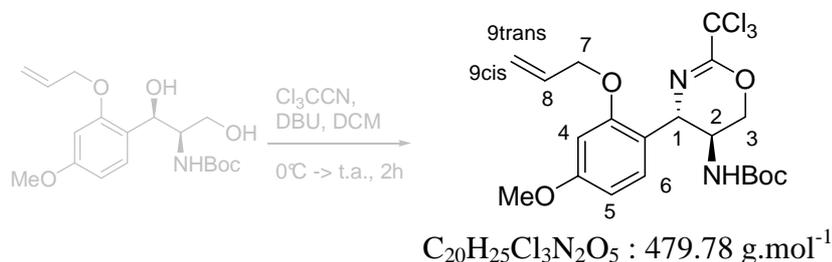
RMN ^{13}C (75 MHz, CDCl_3 , 293K) δ 28.3 (Boc), 47.0 (C2), 54.5 (C1), 69.5 (C3), 70.5 (C10), 80.1 (Boc), 114.2, 118.2 (C12), 119.3, 123.8, 123.9, 126.8, 128.9, 129.1, 130.1, 130.6, 132.7, 133.3 (C11), 154.5 ($\text{C}_{\text{ar-O}}$), 155.1 (C=N).

IR (air) ν 3382, 2967, 2923, 2855, 1681, 1598, 1511, 1365, 1314, 1221, 1160, 1004, 803, 742 cm^{-1}

Masse (ES^+) m/z 521 ($\text{M}+\text{Na}$) $^+$

HRMS (ES^+) m/z calculée pour $\text{C}_{23}\text{H}_{25}\text{Cl}_3\text{N}_2\text{O}_4\text{Na}$ ($\text{M}+\text{Na}$) $^+$ 521.0778, trouvée 521.0791.

Composé 246

tert-Butyl (4S,5S)-4-(2-(allyloxy)-4-methoxyphenyl)-2-(trichloromethyl)-5,6-dihydro-4H-1,3-oxazin-5-ylcarbamate**Mode opératoire :**

Protocole p. 221, à partir du produit **235** (318 mg, 900 μmol).

Rendement : 62%

Caractéristiques physico-chimiques :

Aspect : poudre blanche

$[\alpha]_D^{20}$ (CHCl_3 , c 1.0) = -18.8

R_f = 0.51, éluant heptane / AcOEt 20%

Données spectrales :

RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3 , 293K) δ 1.42 (s, 9H) Boc, 3.79 (s, 3H) MeO, 3.87 (m, 1H) H2, 4.21 (dd, J = 5.9, 10.7 Hz, 1H) H3, 4.38 (dd, J = 3.2, 10.7 Hz, 1H) H3', 4.57 (m, 2H) 2H7, 5.00 (d, J = 4.9 Hz, 1H) H1, 5.11 (m, 1H) NH, 5.29 (dd, J = 1.3, 10.5 Hz, 1H) H9cis, 5.42 (ddt, J = 1.5, 3.0, 17.3 Hz, 1H) H9trans, 6.07 (ddt, J = 5.1, 10.5, 17.3 Hz, 1H) H8, 6.47 (d, J = 2.3 Hz, 1H) H4, 6.53 (dd, J = 2.3, 8.5 Hz, 1H) H5, 6.92 (d, J = 8.5 Hz, 1H) H6.

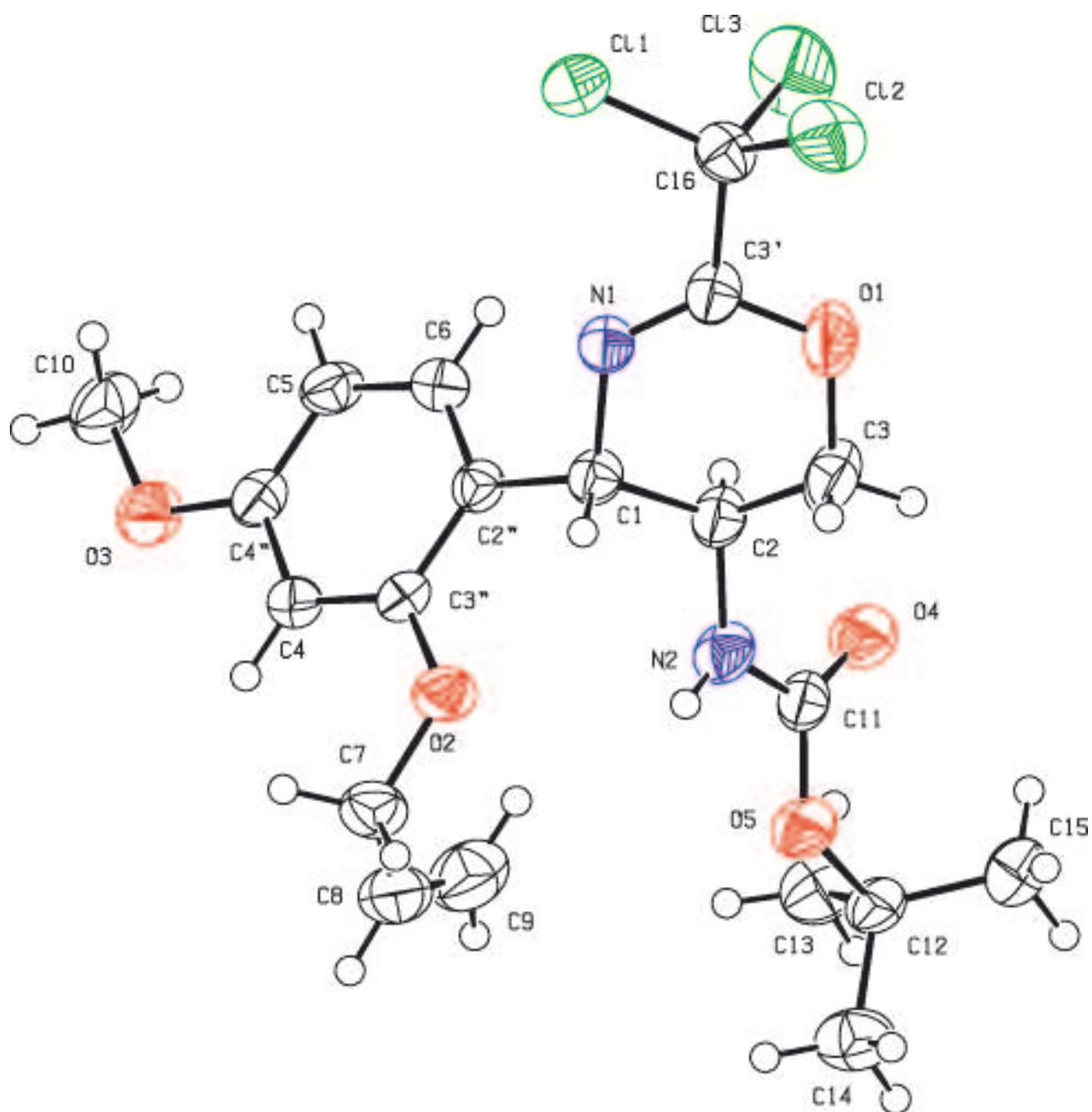
RMN ^{13}C (75 MHz, CDCl_3 , 293K) δ 28.4 (Boc), 48.3 (C2), 55.0 (C1), 55.5 (MeO), 67.6 (C3), 69.1 (C7), 80.1 (Boc), 99.8 (C4), 105.0 (C5), 117.8 (C9), 120.8, 128.5 (C6), 132.8 (C8), 154.9 ($\text{C}_{\text{ar-O}}$), 155.2 ($\text{C}_{\text{ar-O}}$), 156.2 (C=O), 160.5 (C=N).

IR (air) ν 3393, 2961, 1688, 1613, 1584, 1503, 1234, 1184, 1158, 1043, 1018, 832, 794, 672 cm^{-1}

Masse (ES^+) m/z 501 ($\text{M}+\text{Na}$) $^+$

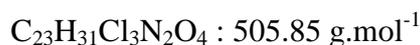
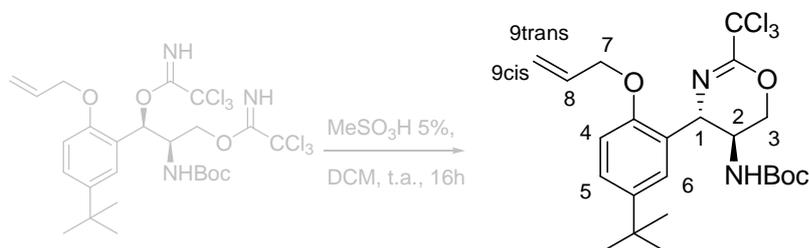
HRMS (ES^+) m/z calculée pour $\text{C}_{20}\text{H}_{25}\text{Cl}_3\text{N}_2\text{O}_4\text{Na}$ ($\text{M}+\text{Na}$) $^+$ 501.0727, trouvée 501.0724.

Rayons X voir données p. 255-256.



Identification code	246
Empirical formula	C ₂₀ H ₂₅ Cl ₃ N ₂ O ₅
Formula weight	479.77
Temperature	293(2) K
Wavelength	.71073 Å
Crystal system, space group	Orthorhombic, P 2 ₁ 2 ₁ 2 ₁
Unit cell dimensions	a = 5.563(2) Å $\alpha = 90^\circ$ b = 16.162(2) Å $\beta = 90^\circ$ c = 25.289(2) Å $\gamma = 90^\circ$
Volume	2273.6(9) Å ³
Z, Calculated density	4, 1.402 Mg/m ³
Absorption coefficient	0.437 mm ⁻¹
F(000)	1000
Crystal size	0.40 x 0.30 x 0.20 mm
Theta range for data collection	2.04 to 26.35°
Limiting indices	-6 ≤ h ≤ 6 -19 ≤ k ≤ 20 -31 ≤ l ≤ 31
Reflections collected / unique	8735 / 4578 [R(int) = 0.022]
Completeness to theta = 26.35 °	99.4 %
Absorption correction	None
Refinement method	Full-matrix least-squares on F ²
Data / restraints / parameters	4576 / 0 / 279
Goodness-of-fit on F ²	1.033
Final R indices [I > 2σ(I)]	R1 = 0.0342, wR2 = 0.0791
R indices (all data)	R1 = 0.0440, wR2 = 0.0838
Absolute structure parameter	.02(5)
Largest diff. peak and hole	.216 and -.230 e. Å ⁻³

Composé 247

tert-Butyl (4S,5S)-4-(5-tert-butyl-2-(allyloxy)phenyl)-2-(trichloromethyl)-5,6-dihydro-4H-1,3-oxazin-5-ylcarbamate**Mode opératoire :**

Protocole p. 218, à partir du produit **240** (175 mg, 262 μmol).

Rendement : 43%

Caractéristiques physico-chimiques :

Aspect : poudre blanche

$[\alpha]_{\text{D}}^{20}$ (CHCl_3 , c 1.0) = -6.7

R_f = 0.53, éluant heptane / AcOEt 20%

Données spectrales :

RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3 , 293K) δ 1.27 (s, 9H) tBu, 1.42 (s, 9H) Boc, 3.91 (m, 1H) H2, 4.23 (dd, J = 4.8, 11.1 Hz, 1H) H3, 4.39 (dd, J = 3.0, 10.8 Hz, 1H) H3', 4.58 (m, 2H) 2H7, 5.10 (d, J = 4.7 Hz, 1H) H1, 5.23 (m, 1H) NH, 5.28 (dd, J = 1.3, 10.6 Hz, 1H) H9cis, 5.42 (ddt, J = 1.6, 3.2, 17.3 Hz, 1H) H9trans, 6.07 (ddt, J = 5.1, 10.6, 17.3 Hz, 1H) H8, 6.82 (d, J = 8.6 Hz, 1H) H4, 7.04 (d, J = 2.5 Hz, 1H) H6, 7.26 (dd, J = 2.5, 8.6 Hz, 1H) H5.

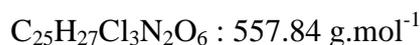
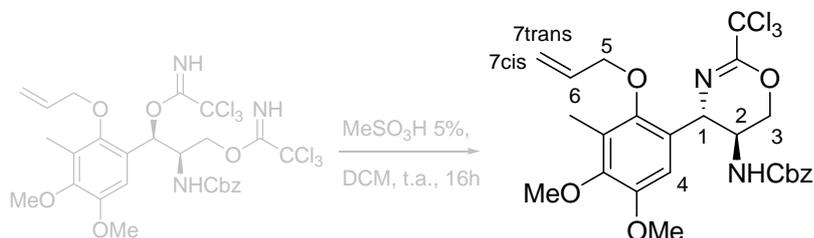
RMN ^{13}C (75 MHz, CDCl_3 , 293K) δ 28.4 (Boc), 31.6 (tBu), 34.4 (tBu), 48.1 (C2), 55.4 (C1), 67.6 (C3), 69.2 (C7), 80.1 (Boc), 92.2 (CCl_3), 111.3 (C4), 117.5 (C9), 125.1, 125.7, 127.5, 133.2 (C8), 153.1 ($\text{C}_{\text{ar-O}}$), 155.2, 155.3 (C=O, C=N).

IR (air) ν 2963, 1711, 1681, 1498, 1365, 1238, 1164, 921, 824, 791, 732 cm^{-1}

Masse (ES^+) m/z 527 ($\text{M}+\text{Na}$) $^+$

HRMS (ES^+) m/z calculée pour $\text{C}_{23}\text{H}_{31}\text{Cl}_3\text{N}_2\text{O}_4\text{Na}$ ($\text{M}+\text{Na}$) $^+$ 527.1247, trouvée 527.1219.

Composé 248

Benzyl (4S,5S)-4-(2-(allyloxy)-4,5-dimethoxy-3-methylphenyl)-2-(trichloromethyl)-5,6-dihydro-4H-1,3-oxazin-5-ylcarbamate**Mode opératoire :**

Protocole p. 218, à partir du produit **207** (21.0 mg, 29.2 μmol).

Rendement : 81%

Caractéristiques physico-chimiques :

Aspect : laque incolore

$[\alpha]_{\text{D}}^{20}$ (CHCl_3 , c 1.0) = -10.6

R_f = 0.63, éluant heptane / AcOEt 20%

Données spectrales :

RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3 , 293K) δ 2.22 (s, 3H) Me, 3.80 (s, 3H) MeO, 3.80 (s, 3H) MeO, 3.89 (m, 1H) H2, 4.19 (dd, J = 7.7, 10.2 Hz, 1H) H3, 4.31 (dd, J = 5.3, 12.8 Hz, 1H) H5, 4.42 (dd, J = 5.0, 12.8 Hz, 1H) H5', 4.53 (dd, J = 2.4, 10.3 Hz, 1H) H3', 4.91 (d, J = 6.5 Hz, 1H) H1, 5.09 (s, 2H) Cbz, 5.24 (d, J = 10.6 Hz, 1H) H7cis, 5.43 (d, J = 17.2 Hz, 1H) H7trans, 5.74 (d, J = 5.1 Hz, 1H) NH, 6.06 (ddt, J = 5.0, 10.6, 17.2 Hz, 1H) H6, 6.49 (s, 1H) H4, 7.33 (m, 5H) Cbz.

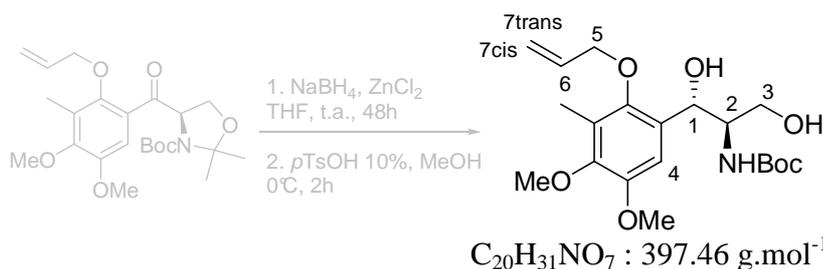
RMN ^{13}C (75 MHz, CDCl_3 , 293K) δ 10.1 (Me), 49.3 (C2), 55.1 (C1), 55.9 (MeO), 60.4 (MeO), 67.0 (Cbz), 67.9 (C3), 74.2 (C5), 92.0 (CCl_3), 108.3 (C4), 117.4 (C7), 125.8, 127.5, 128.0, 128.3, 128.7, 133.6 (C6), 136.4, 147.9 ($\text{C}_{\text{ar-O}}$), 148.5 ($\text{C}_{\text{ar-O}}$), 149.9 ($\text{C}_{\text{ar-O}}$), 155.2 (C=O), 156.0 (C=N).

IR (air) ν 3322, 2930, 1692, 1672, 1487, 1325, 1228, 1082, 985, 826, 737 cm^{-1}

Masse (ES^+) m/z 579 ($\text{M}+\text{Na}$) $^+$

HRMS (ES^+) m/z calculée pour $\text{C}_{25}\text{H}_{27}\text{Cl}_3\text{N}_2\text{O}_6\text{Na}$ ($\text{M}+\text{Na}$) $^+$ 5579.0832, trouvée 579.0813.

Composé 252

tert-Butyl (1S,2R)-1-(2-(allyloxy)-4,5-dimethoxy-3-methylphenyl)-1,3-dihydroxypropan-2-ylcarbamate**Mode opératoire :**

Au produit **173** (69.6 mg, 160 μ mol, 1.0 équivalent) dans le THF anhydre (3.0 mL) sont ajoutés $ZnCl_2$ 0.5M dans le THF (1.0 mL, 479 μ mol, 3.0 équivalents), puis après 5 minutes d'agitation $NaBH_4$ (30 mg, 799 μ mol, 5.0 équivalents). Le mélange est agité pendant 48 heures à température ambiante, puis est hydrolysé par 5 mL d'une solution aqueuse de NH_4Cl 10% et extrait à l'acétate d'éthyle (3 x 5 mL). Les phases organiques sont rassemblées, lavées avec une solution aqueuse saturée de NaCl (10 mL), séchées sur Na_2SO_4 anhydre, filtrées et évaporées sous vide. L'alcool obtenu est instable et est repris immédiatement dans le méthanol (1.6 mL). $pTsOH$ (8.4 mg, 16.0 μ mol, 0.1 équivalents) est ajouté à 0°C et le mélange est agité pendant 2 heures à 0°C. Il est ensuite hydrolysé par 3 mL d'une solution aqueuse saturée de NH_4Cl et extrait au dichlorométhane (3 x 5 mL). Les phases organiques sont rassemblées, lavées avec une solution aqueuse saturée de NaCl (10 mL), séchées sur sulfate de sodium anhydre, filtrées et évaporées sous vide. Le résidu est purifié par chromatographie flash sur colonne de silice (éluant : heptane / AcOEt 30%) pour donner le produit désiré.

Rendement : 26% (sur 2 étapes).

Caractéristiques physico-chimiques :

Aspect : huile incolore

R_f = 0.11, éluant heptane / AcOEt 30%

Données spectrales :

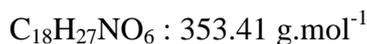
RMN ¹H (300 MHz, $CDCl_3$, 293K) δ 1.41 (s, 9H) Boc, 2.20 (s, 3H) Me, 2.97 (m, 1H) OH, 3.58 (m, 1H) H3, 3.67 (m, 1H) H3', 3.79 (s, 3H) MeO, 3.86 (s, 3H) MeO, 4.00 (m, 1H) H2, 4.28 (dd, J = 5.6, 12.4 Hz, 1H) H5, 4.37 (dd, J = 4.1, 12.4 Hz, 1H) H5', 4.96 (m, 1H) H1, 5.16 (m, 1H) NH, 5.29 (ddt, J = 1.1, 2.5, 10.3 Hz, 1H) H7cis, 5.42 (ddt, J = 1.5, 3.0, 17.1 Hz, 1H) H7trans, 6.09 (ddt, J = 5.6, 10.3, 17.1 Hz, 1H) H6, 6.79 (sL, 1H) OH, 6.88 (s, 1H) H4.

IR (film CH_2Cl_2) ν 3350, 2927, 2853, 1692, 1486, 1364, 1237, 1163, 1122, 1082, 1002, 847 cm^{-1}

Masse (ES^+) m/z 420 ($M+Na$)⁺

HRMS (ES^+) m/z calculée pour $C_{20}H_{31}NO_7Na$ ($M+Na$)⁺ 420.1998, trouvée 420.1998.

Composé 253

(R)-tert-Butyl 4-((S)-hydroxy(2-hydroxy-4-methoxyphenyl)methyl)-2,2-diméthylloxazolidine-3-carboxylate**Mode opératoire :**

Au 3-méthoxyphénol (18.4 μL , 167.6 μmol , 1.0 équivalent) dans le toluène anhydre (640 μL) est ajouté $\text{Ti}(\text{O-}i\text{Pr})_4$ (55 μL , 184.4 μmol , 1.1 équivalents) à 0°C. Après 5 minutes d'agitation l'aldéhyde de Garner (50 mg, 218 μmol , 1.3 équivalents) dans le toluène (200 μL) est ajouté, puis le mélange est agité à température ambiante pendant 20 heures. Il est ensuite hydrolysé par 3 mL d'une solution aqueuse saturée de NH_4Cl et extrait au diéthyléther (3 x 5 mL). Les phases organiques sont rassemblées, lavées avec une solution aqueuse saturée de NaCl (10 mL), séchées sur sulfate de sodium anhydre, filtrées et évaporées sous vide. Le résidu est purifié par chromatographie flash sur colonne de silice (éluant : heptane / AcOEt 20%) pour donner le produit désiré.

Rendement : 85%

Caractéristiques physico-chimiques :

Aspect : mousse blanche

$[\alpha]_{\text{D}}^{20}$ (CHCl_3 , c 1.0) = -11.9

R_f = 0.17, éluant heptane / AcOEt 20%

Données spectrales :

RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3 , 293K) δ 1.47 (s, 9H) Boc, 1.63 (s, 6H) 6H_4 , 3.50 (sL, 1H) OH, 3.74 (s, 3H) MeO, 3.87 (dd, J = 6.7, 9.3 Hz, 1H) H_3 , 4.15 (m, 1H) H_2 , 4.20 (dd, J = 1.5, 9.3 Hz, 1H) H_3' , 5.16 (s, 1H) H_1 , 6.40 (m, 2H) H_5+H_6 , 7.06 (m, 1H) H_7 , 8.44 (sL, 1H) OH.

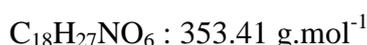
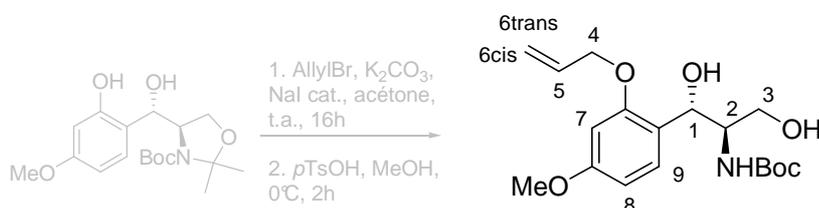
RMN ^{13}C (75 MHz, CDCl_3 , 293K) δ 27.0 (2C_4), 28.4 (Boc), 55.4 (MeO), 62.6 (C_1), 63.3 (C_3), 65.3 (C_2), 73.2, 81.6 (Boc), 94.3 (CMe_2), 102.6 (C_5), 102.9, 106.0, 117.3, 127.6 (C_7), 160.5 ($\text{C}=\text{O}$).

IR (air) ν 3336, 2978, 2933, 1694, 1666, 1391, 1366, 1253, 1164, 1102, 846 cm^{-1}

Masse (ES^+) m/z 376 ($\text{M}+\text{Na}$) $^+$

HRMS (ES^+) m/z calculée pour $\text{C}_{18}\text{H}_{27}\text{NO}_6\text{Na}$ ($\text{M}+\text{Na}$) $^+$ 376.1736, trouvée 376.1747.

Composé 254

tert-Butyl (1S,2R)-1-(2-(allyloxy)-4-methoxyphenyl)-1,3-dihydroxypropan-2-ylcarbamate**Mode opératoire :**

Protocole d'allylation p. 206 puis de déprotection p. 210 à partir du produit **253** (140.7 mg, 398 μmol).

Rendement : 45% (sur 2 étapes).

Caractéristiques physico-chimiques :

Aspect : laque incolore

$[\alpha]_{\text{D}}^{20}$ (CHCl₃, c 1.0) = +8.0

R_f = 0.30, éluant heptane / AcOEt 50%

Données spectrales :

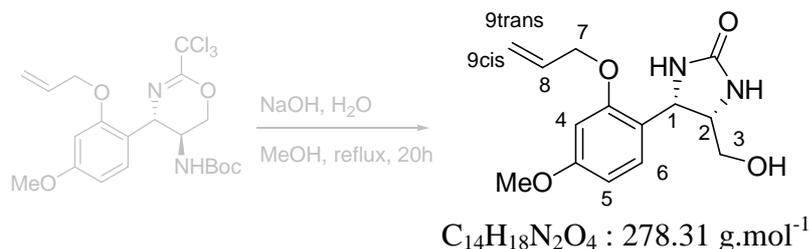
RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃, 293K) δ 1.38 (s, 9H) Boc, 3.65 (dd, $J = 4.3, 11.3$ Hz, 1H) H3, 3.78 (s, 3H) MeO, 3.80 (m, 1H) H3', 3.95 (m, 1H) H2, 4.55 (dd, $J = 0.7, 5.1$ Hz, 2H) 2H4, 5.09 (d, $J = 5.1$ Hz, 1H) H1, 5.19 (d, $J = 7.8$ Hz, 1H) NH, 5.29 (ddt, $J = 1.4, 2.7, 10.5$ Hz, 1H) H6cis, 5.42 (ddt, $J = 1.6, 3.0, 17.3$ Hz, 1H) H6trans, 6.05 (ddt, $J = 5.2, 10.5, 17.3$ Hz, 1H) H5, 6.44 (d, $J = 2.4$ Hz, 1H) H7, 6.51 (dd, $J = 2.4, 8.4$ Hz, 1H) H8, 7.31 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H) H9.

RMN ¹³C (75 MHz, CDCl₃, 293K) δ 28.6 (Boc), 55.7, (MeO), 56.1 (C1), 63.3 (C3), 69.4 (C4), 71.9 (C2), 79.8 (Boc), 100.0 (C7), 105.2 (C8), 118.3 (C6), 122.0, 128.6 (C6), 133.0 (C5), 156.3 (C_{ar}-O), 156.6. (C_{ar}-O), 160.6 (C=O).

IR (air) ν 3453, 3302, 2933, 1659, 1613, 1539, 1500, 1364, 1245, 1158, 1035, 833 cm⁻¹

Masse (ES⁺) m/z 376 (M+Na)⁺

HRMS (ES⁺) m/z calculée pour C₁₈H₂₇NO₆Na (M+Na)⁺ 376.1736, trouvée 376.1718.

Composé 256**(4S,5S)-4-(2-(Allyloxy)-4-methoxyphenyl)-5-(hydroxymethyl)imidazolidin-2-one****Mode opératoire :**

Au produit **246** (41.2 mg, 85.9 μmol , 1.0 équivalent) dans le méthanol (1.3 mL) est ajouté une solution de NaOH 1.35M (1.3 mL, 21 équivalents). L'ensemble est agité et chauffé au reflux pendant 20 heures, puis est dilué avec 5 mL d'eau. Le milieu réactionnel est extrait à l'acétate d'éthyle (3 x 5 mL) puis les phases organiques sont rassemblées, lavées avec une solution aqueuse saturée de NaCl (10 mL), séchées sur Na_2SO_4 anhydre, filtrées et évaporées sous vide. Le résidu obtenu est purifié par chromatographie flash sur colonne de silice (éluant : DCM / MeOH 5 à 10%) pour donner le produit **256**.

Rendement : 95%

Caractéristiques physico-chimiques :

Aspect : poudre blanche

$[\alpha]_D^{20}$ (CHCl_3 , c 1.0) = +70.6

R_f = 0.54, éluant DCM / MeOH 10%

Données spectrales :

RMN ^1H (300 MHz, CD_3OD , 293K) δ 3.03 (m, 2H) 2H3, 3.77 (s, 3H) MeO, 4.07 (ddd, J = 4.5, 8.8, 8.8 Hz, 1H) H2, 4.57 (m, 2H) 2H7, 5.26 (d, J = 9.9 Hz, 1H) H1, 5.28 (ddt, J = 1.5, 3.0, 10.6 Hz, 1H) H9cis, 5.42 (ddt, J = 1.7, 3.4, 17.3 Hz, 1H) H9trans, 6.08 (ddt, J = 5.1, 10.6, 17.3 Hz, 1H) H8, 6.53 (m, 2H) H4+H5, 7.24 (d, J = 9.0 Hz, 1H) H6.

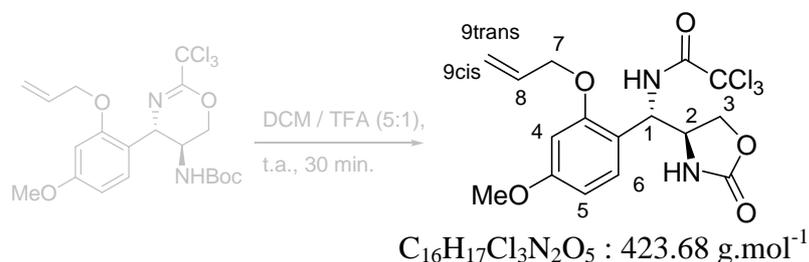
RMN ^{13}C (75 MHz, CD_3OD , 293K) δ 53.9 (C1), 55.8 (MeO), 58.2 (C2), 63.6 (C3), 69.9 (C7), 100.3 (C4), 105.7 (C5), 117.7 (C9), 119.1, 128.4 (C6), 134.6 (C8), 157.9 ($\text{C}_{\text{ar-O}}$), 162.1 ($\text{C}_{\text{ar-O}}$), 166.1 (C=O).

IR (air) ν 3341, 3283, 2916, 2489, 1679, 1658, 1612, 1587, 1503, 1423, 1307, 1203, 1166, 1041, 935 cm^{-1}

Masse (ES^+) m/z 301 ($\text{M}+\text{Na}$) $^+$

HRMS (ES^+) m/z calculée pour $\text{C}_{14}\text{H}_{18}\text{N}_2\text{O}_4\text{Na}$ ($\text{M}+\text{Na}$) $^+$ 301.1164, trouvée 301.1186.

Composé 260

N-((S)-(2-(Allyloxy)-4-methoxyphenyl)((S)-2-oxooxazolidin-4-yl)methyl)-2,2,2-trichloroacetamide**Mode opératoire :**

Au produit **246** (10.6 mg, 22.1 μmol , 1.0 équivalent) dans le dichlorométhane anhydre (125 μL) est ajouté du TFA distillé (25 μL). Le mélange est agité à température ambiante pendant 30 minutes puis est évaporé à sec sous vide. Le résidu obtenu est purifié par chromatographie flash sur colonne de silice (éluant : heptane / AcOEt 50%) pour donner le produit **260**.

Rendement : 100%

Caractéristiques physico-chimiques :

Aspect : laque incolore

$[\alpha]_D^{20}$ (CHCl_3 , c 1.0) = +10.0

R_f = 0.21, éluant heptane / AcOEt 50%

Données spectrales :

RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3 , 293K) δ 3.81 (s, 3H) MeO, 4.35 (m, 1H) H2, 4.44 (dd, J = 4.8, 9.1 Hz, 1H) H3, 4.53 (dd, J = 8.4, 9.1 Hz, 1H) H3', 4.62 (m, 2H) 2H7, 5.00 (dd, J = 8.6, 8.6 Hz, 1H) H1, 5.40 (ddt, J = 1.1, 2.2, 10.4 Hz, 1H) H9cis, 5.44 (ddt, J = 1.4, 2.6, 17.2 Hz, 1H) H9trans, 6.07 (ddt, J = 5.7, 10.4, 17.2 Hz, 1H) H8, 6.52 (dd, J = 2.4, 8.0 Hz, 1H) H5, 6.54 (d, J = 2.4 Hz, 1H) H4, 7.15 (d, J = 8.0 Hz, 1H) H6, 8.26 (d, J = 9.1 Hz, 1H) NHC=O.

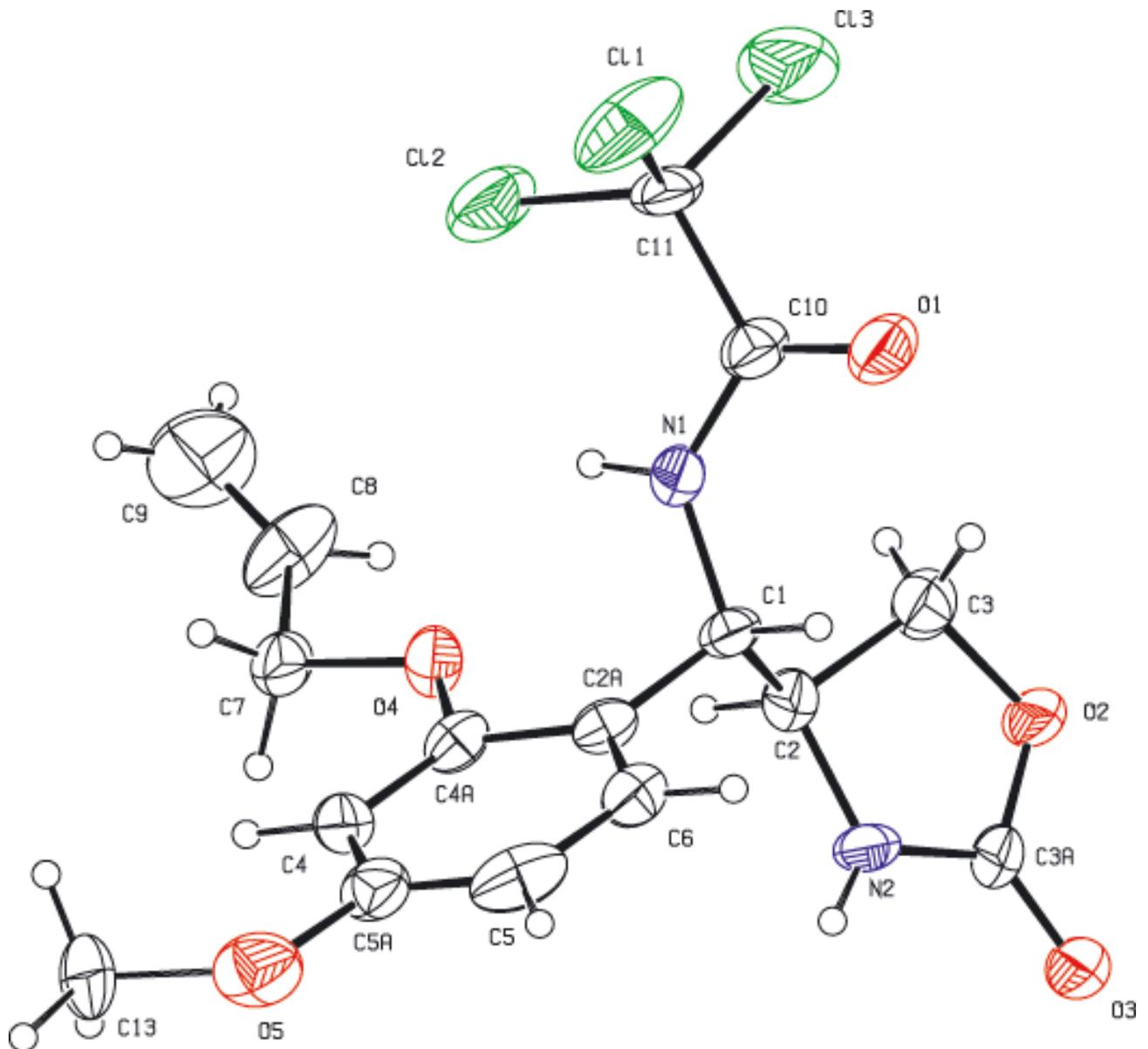
RMN ^{13}C (75 MHz, CDCl_3 , 293K) δ 55.7 (MeO), 55.9 (C1), 57.9 (C2), 68.4 (C3), 69.5 (C7), 92.6 (CCl_3), 101.0 (C4), 105.4 (C5), 114.6, 120.1 (C9), 131.8 (C6 ou C8), 131.9 (C8 ou C6), 157.0 ($\text{C}_{\text{ar-O}}$), 160.0 ($\text{C}_{\text{ar-O}}$), 161.9 (C=O), 162.4 (C=O).

IR (air) ν 3382, 3225, 2926, 1743, 1701, 1612, 1503, 1247, 1167, 1029, 817, 723 cm^{-1}

Masse (ES^+) m/z 445 ($\text{M}+\text{Na}$) $^+$

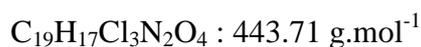
HRMS (ES^+) m/z calculée pour $\text{C}_{16}\text{H}_{17}\text{Cl}_3\text{N}_2\text{O}_5\text{Na}$ ($\text{M}+\text{Na}$) $^+$ 445.0101, trouvée 445.0131.

Rayons X voir données p. 264-265.



Identification code	260
Empirical formula	C ₁₆ H ₁₇ Cl ₃ N ₂ O ₅
Formula weight	423.67
Temperature	293(2) K
Wavelength	.71073 Å
Crystal system, space group	Monoclinic, C 2
Unit cell dimensions	a = 17.7634(6) Å α = 90 ° b = 8.9405(4) Å β = 100.778(2) ° c = 24.3828(10) Å γ = 90 °
Volume	3804.0(3) Å ³
Z, Calculated density	8, 1.480 Mg/m ³
Absorption coefficient	0.511 mm ⁻¹
F(000)	1136
Crystal size	0.30 x 0.15 x 0.15 mm
Theta range for data collection	2.33 to 22.98 °
Limiting indices	-19 ≤ h ≤ 19 -9 ≤ k ≤ 9 -26 ≤ l ≤ 26
Reflections collected / unique	13710 / 5204 [R(int) = 0.0254]
Completeness to theta = 22.98 °	99.2 %
Absorption correction	None
Refinement method	Full-matrix least-squares on F ²
Data / restraints / parameters	5203 / 1 / 487
Goodness-of-fit on F ²	1.058
Final R indices [I > 2σ(I)]	R1 = 0.0514, wR2 = 0.1305
R indices (all data)	R1 = 0.1147, wR2 = 0.1631
Absolute structure parameter	-.09(10)
Largest diff. peak and hole	.231 and -.306 e. Å ⁻³

Composé 261

N-((S)-(1-(Allyloxy)naphthalen-2-yl)((S)-2-oxooxazolidin-4-yl)methyl)-2,2,2-trichloroacetamide**Mode opératoire :**

Protocole p. 263, à partir du produit **242** (21.8 mg, 43.6 μmol).

Rendement : 94%

Caractéristiques physico-chimiques :

Aspect : laque incolore

$[\alpha]_{\text{D}}^{20}$ (CHCl_3 , c 1.0) = +9.7

R_f = 0.25, éluant heptane / AcOEt 50%

Données spectrales :

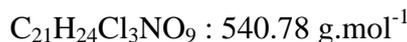
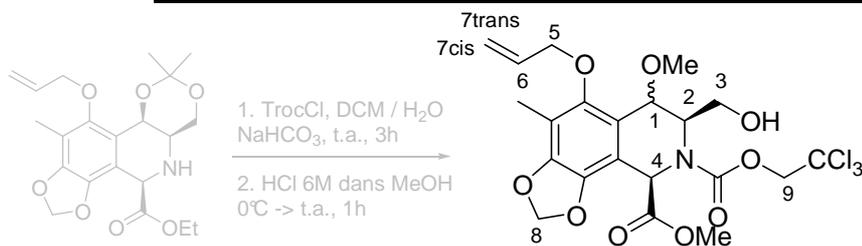
RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3 , 293K) δ 4.44 (m, 1H) H2, 4.51 (m, 2H) 2H3, 4.73 (m, 2H) 2H7, 5.40 (dd, J = 1.4, 10.5 Hz, 1H) H9cis, 5.58 (m, 1H) H1, 5.59 (dd, J = 1.6, 17.1 Hz, 1H) H9trans, 6.23 (ddt, J = 5.2, 10.5, 17.1 Hz, 1H) H8, 6.65 (m, 1H) NH, 7.35 (d, J = 8.6 Hz, 1H) H4, 7.56 (m, 2H) H7+H8, 7.63 (d, J = 8.5 Hz, 1H) H5, 7.83 (m, 1H) H6, 8.03 (m, 1H) H9, 8.04 (d, J = 8.5 Hz, 1H) NHC=O.

RMN ^{13}C (75 MHz, CDCl_3 , 293K) δ 53.5 (C1), 56.6 (C2), 67.9 (C3), 76.1 (C7), 92.3 (CCl_3), 118.1 (C9), 122.5, 123.2, 124.5, 125.5, 127.0, 127.4, 127.9, 128.5, 133.3 (C8), 135.2, 153.3 ($\text{C}_{\text{ar-O}}$), 160.3 (C=O), 162.5 (C=O).

IR (air) ν 3296, 2921, 1742, 1704, 1504, 1237, 1074, 970, 818, 751 cm^{-1}

Masse (ES^+) m/z 465 ($\text{M}+\text{Na}$) $^+$

HRMS (ES^+) m/z calculée pour $\text{C}_{19}\text{H}_{17}\text{Cl}_3\text{N}_2\text{O}_4\text{Na}$ ($\text{M}+\text{Na}$) $^+$ 465.0152, trouvée 465.0159.

Composé 265**(7R,9R)-8-(2,2,2-Trichloroethyl) 9-methyl 5-(allyloxy)-6,7-dihydro-7-(hydroxymethyl)-6-methoxy-4-methyl-[1,3]dioxolo[4,5-h]isoquinoline-8,9(9H)-dicarboxylate****Mode opératoire :**

Au produit **263** *cis* (27.0 mg, 66.6 μmol , 1.0 équivalent) dans le dichlorométhane anhydre (190 μL) est ajouté 190 μL d'une solution aqueuse saturée de NaHCO₃, puis sous agitation vigoureuse TrocCl (18 μL , 133 μmol , 2.0 équivalents). L'agitation est poursuivie à température ambiante pendant 3 heures, puis le mélange est dilué par 5 mL de dichlorométhane. La phase organique est alors lavée avec une solution aqueuse saturée de NaCl (10 mL), séchées sur sulfate de sodium anhydre, filtrées et évaporées sous vide. Le résidu est repris à 0°C dans une solution d'HCl 6M dans le méthanol (1.0mL). Après 1 heure d'agitation à température ambiante le milieu réactionnel est dilué par 5 mL de dichlorométhane et hydrolysé avec une solution aqueuse saturée de NaHCO₃ jusqu'à pH = 8. La phase organique est alors séparée, la phase aqueuse est extraite au dichlorométhane (3 x 3 mL), puis les phases organiques sont rassemblées, lavées avec une solution aqueuse saturée de NaCl (10 mL), séchées sur sulfate de sodium anhydre, filtrées et évaporées sous vide. Le résidu obtenu est purifié par chromatographie flash sur colonne de silice (éluant : heptane / AcOEt 20 à 30%) pour donner le produit **265** sous forme de deux diastéréoisomères non séparés.

Rendement : 45%, d.r. = 1:1

Caractéristiques physico-chimiques :

Aspect : huile incolore

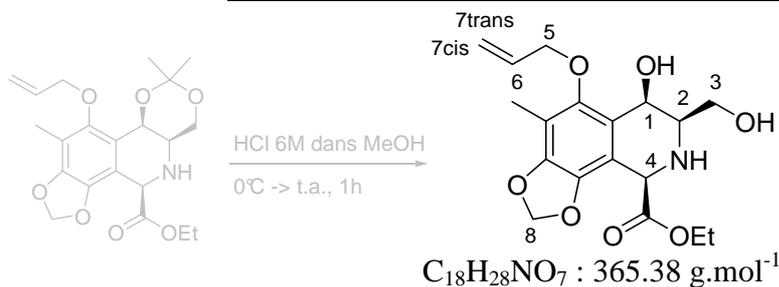
R_f = 0.62 et 0.64, éluant heptane / AcOEt 50%

Données spectrales :

RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃, 293K) 2.17 (s, 3H) Me, 3.03 (m, 1H) OH, 3.43 (s, 3H) MeO, 3.45 (m, 1H) H3, 3.61 (m, 1H) H3', 3.81 (s) MeO dia1, 3.83 (s) MeO dia2, 4.24 (m, 1H) H5, 4.42 (ddt, *J* = 1.4, 5.4, 12.4 Hz, 1H) H5', 4.51 (d, *J* = 2.3 Hz) H1 dia1, 4.55 (d, *J* = 2.2 Hz) H1 dia2, 4.73 (d, *J* = 11.9 Hz) H9 dia2, 4.47 (d, *J* = 11.9 Hz) H9 dia1, 4.97 (d, *J* = 11.9 Hz) H9' dia2, 5.02 (d, *J* = 11.9 Hz) H9' dia1, 5.03 (m) H2 dia1, 5.14 (m) H2 dia2, 5.29 (dt, *J* = 1.4, 10.4 Hz, 1H) H7cis, 5.44 (ddt, *J* = 1.6, 3.2, 17.2 Hz, 1H) H7trans, 5.70 (s) H4 dia1, 5.76 (s) H4 dia2, 5.97 (m, 2H) 2H8, 6.09 (m, 1H) H6.

Masse (ES⁺) *m/z* 562 (M+Na)⁺

HRMS (ES⁺) *m/z* calculée pour C₂₁H₂₄Cl₃NO₉Na (M+Na)⁺ 562.0414, trouvée 562.0411.

Composé 266**(6R,7R,9R)-Ethyl 5-(allyloxy)-6,7,8,9-tetrahydro-6-hydroxy-7-(hydroxymethyl)-4-methyl-[1,3]dioxolo[4,5-h]isoquinoline-9-carboxylate****Mode opératoire :**

Le produit **263** *cis* (119.2 mg, 294 μL , 1.0 équivalent) est dissous à 0°C dans une solution d'HCl 6M dans le méthanol (7.0 mL). Après 1 heure d'agitation à température ambiante le milieu réactionnel est dilué par 10 mL de dichlorométhane et hydrolysé avec une solution aqueuse saturée de NaHCO_3 jusqu'à pH = 8. La phase organique est alors séparée, la phase aqueuse est extraite au dichlorométhane (3 x 5 mL), puis les phases organiques sont rassemblées, lavées avec une solution aqueuse saturée de NaCl (5 mL), séchées sur sulfate de sodium anhydre, filtrées et évaporées sous vide. Le résidu obtenu est purifié par chromatographie flash sur colonne de silice (éluant : heptane / AcOEt 50 à 100%) pour donner le produit **266**.

Rendement : 92%

Caractéristiques physico-chimiques :

Aspect : laque incolore

$[\alpha]_D^{20}$ (CHCl_3 , c 1.0) = -46.8

R_f = 0.06, éluant heptane / AcOEt 50%

Données spectrales :

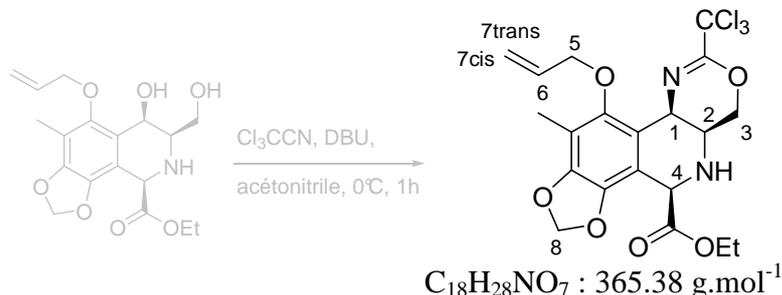
RMN ^1H (500 MHz, CDCl_3 , 293K) 1.29 (t, J = 6.9 Hz, 3H) Et, 2.16 (s, 3H) Me, 2.87 (ddd, J = 1.5, 4.6, 6.2 Hz, 1H) H2, 3.88 (dd, J = 4.7, 11.2 Hz, 1H) H3, 3.93 (dd, J = 6.4, 11.1 Hz, 1H) H3', 4.24 (q, J = 6.9 Hz, 2H) Et, 4.32 (dd, J = 5.6, 12.3 Hz, 1H) H5, 4.56 (dd, J = 5.5, 12.3 Hz, 1H) H5', 4.77 (s, 1H) H4, 4.85 (d, J = 1.5 Hz, 1H) H1, 5.28 (dd, J = 0.9, 10.4 Hz, 1H) H7_{cis}, 5.44 (dd, J = 1.3, 17.3 Hz, 1H) H7_{trans}, 5.93 (s, 1H) H8, 5.94 (s, 1H) H8', 6.11 (dddd, J = 5.5, 5.6, 10.4, 17.3 Hz, 1H) H6.

RMN ^{13}C (75 MHz, CDCl_3 , 293K) δ 9.6 (Et), 14.2 (Me), 57.0 (C1 ou C4), 57.9 (C4 ou C1), 61.9 (C3), 62.5 (C2), 64.3 (Et), 75.8 (C5), 101.6 (C8), 112.1, 113.6, 117.7 (C7), 124.2, 133.9 (C6), 139.8 ($\text{C}_{\text{ar-O}}$), 146.4 ($\text{C}_{\text{ar-O}}$), 151.0 ($\text{C}_{\text{ar-O}}$), 172.6 (C=O).

IR (air) ν 3334, 2895, 1732, 1420, 1260, 1185, 1095, 1027, 988, 923, 733 cm^{-1}

Masse (ES^+) m/z 388 ($\text{M}+\text{Na}$)⁺

HRMS (ES^+) m/z calculée pour $\text{C}_{18}\text{H}_{28}\text{NO}_7\text{Na}$ ($\text{M}+\text{Na}$)⁺ 388.1372, trouvée 388.1416.

Composé 267**(4R,5aS,9aR)-Ethyl 10-(allyloxy)-11-methyl-8-(trichloromethyl)-5,5a,6,9a-tetrahydro-4H-[1,3]dioxolo[4,5-h][1,3]oxazino[5,4-c]isoquinoline-4-carboxylate****Mode opératoire :**

Au produit **266** (16.2 mg, 44.3 μmol , 1.0 équivalent) dans l'acétonitrile anhydre (440 μL) sont ajoutés du DBU (33 μL , 222 μmol , 5 équivalents) puis Cl_3CCN (89 μL , 887 μmol , 20 équivalents) lentement à 0°C . Le mélange est agité pendant 1 heure à 0°C , puis est dilué avec 2 mL de dichlorométhane et hydrolysé par 2 mL d'une solution aqueuse saturée de NH_4Cl . Après extraction au dichlorométhane (3 x 4 mL) les phases organiques sont rassemblées, lavées avec une solution aqueuse saturée de NaCl (8 mL), séchées sur Na_2SO_4 anhydre, filtrées puis évaporées sous vide. Le résidu obtenu est purifié par chromatographie flash sur colonne de silice (éluant : heptane / AcOEt 15%) pour donner un mélange de produit **267** désiré (66%) et de produit **268** (32%).

Rendement : 66%

Caractéristiques physico-chimiques :

Aspect : laque incolore

$[\alpha]_D^{20}$ (CHCl_3 , c 1.0) = +73.6

R_f = 0.62, éluant heptane / AcOEt 50%

Données spectrales :

RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3 , 293K) 1.25 (m, 3H) Et, 2.12 (s, 3H) Me, 3.17 (m, 1H) H2, 4.23 (m, 2H) Et, 4.35 (dd, J = 5.6, 11.8 Hz, 1H) H5, 4.56 (s, 2H) 2H3, 4.77 (s, 1H) H4, 4.90 (d, J = 3.1 Hz, 1H) H1, 4.99 (dd, J = 5.7, 11.8 Hz, 1H) H5', 5.25 (d, J = 10.2 Hz, 1H) H7cis, 5.43 (dd, J = 1.3, 17.2 Hz, 1H) H7trans, 5.92 (s, 1H) H8, 5.94 (s, 1H) H8', 6.13 (m, 1H) H6.

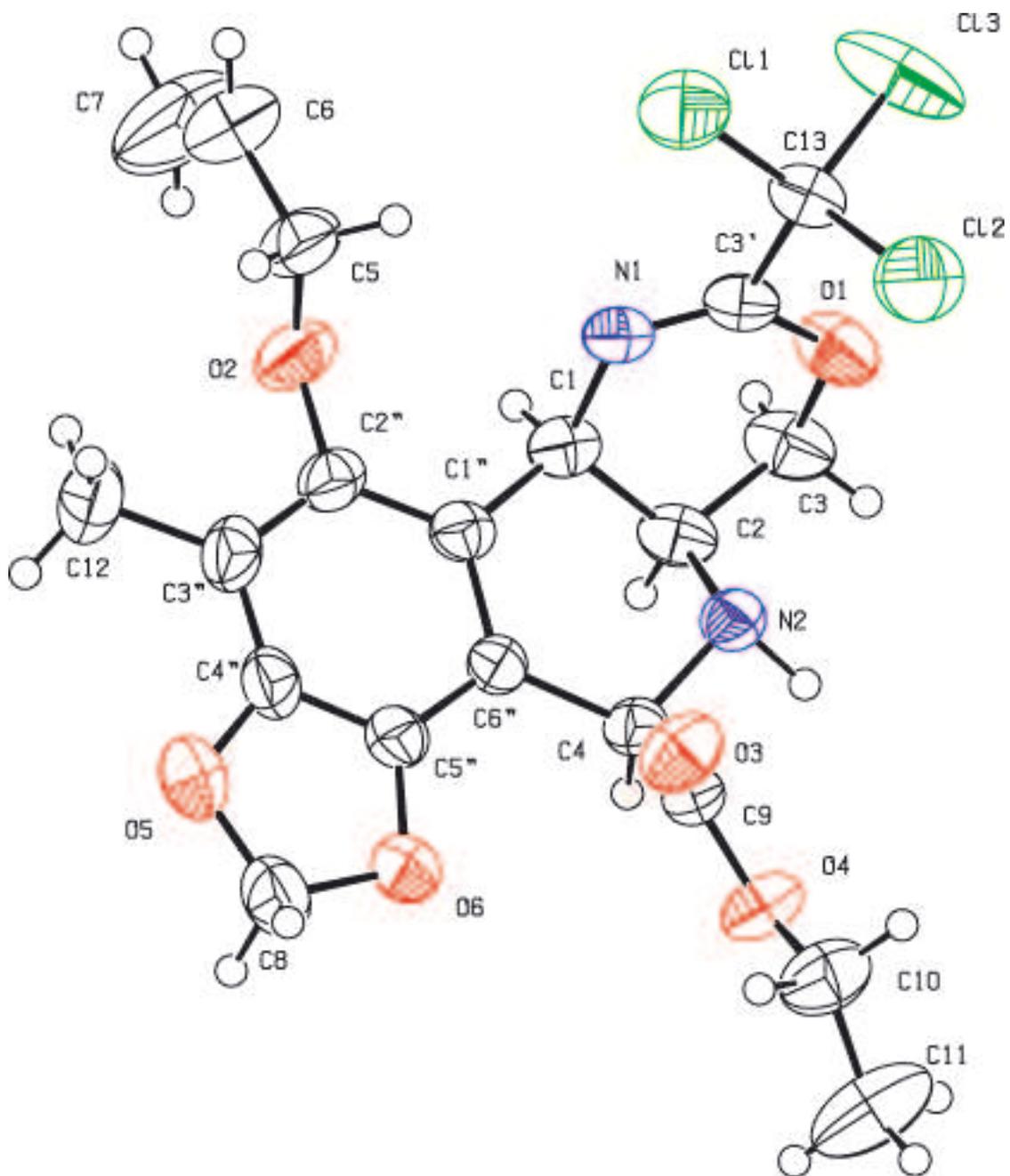
RMN ^{13}C (75 MHz, CDCl_3 , 293K) δ 9.6 (Et), 14.2 (Me), 46.9 (C2), 47.7 (C1), 57.2 (C4), 61.9 (Et), 71.1 (C3), 75.5 (C5), 102.0 (C8), 112.1, 114.2, 117.3 (C7), 118.6, 122.0, 133.3 (C6), 139.5 ($\text{C}_{\text{ar-O}}$), 146.2 ($\text{C}_{\text{ar-O}}$), 151.2 ($\text{C}_{\text{ar-O}}$), 151.9 (C=N), 171.1 (C=O).

IR (air) ν 2955, 2922, 2854, 1732, 1671, 1456, 1419, 1372, 1310, 1214, 1186, 1096, 1028, 930, 820, 789, 644 cm^{-1}

Masse (ES^+) m/z 513 ($\text{M}+\text{Na}$) $^+$

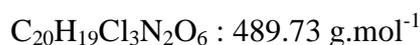
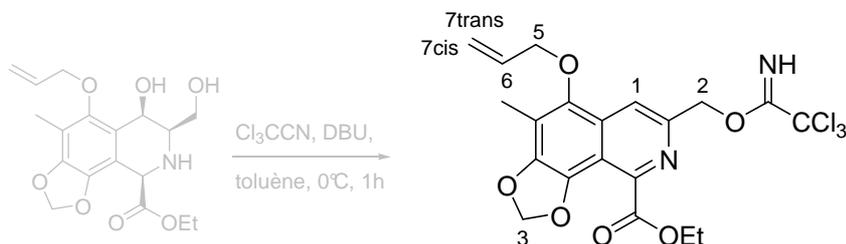
HRMS (ES^+) m/z calculée pour $\text{C}_{20}\text{H}_{21}\text{Cl}_3\text{N}_2\text{O}_6\text{Na}$ ($\text{M}+\text{Na}$) $^+$ 513.0363, trouvée 513.0383.

Rayons X voir données p. 270-271.



Identification code	267
Empirical formula	C ₂₀ H ₂₁ Cl ₃ N ₂ O ₆
Formula weight	491.74
Temperature	293(2) K
Wavelength	.71073 Å
Crystal system, space group	Monoclinic, C 2
Unit cell dimensions	a = 23.1593(10) Å α = 90 ° b = 5.6535(10) Å β = 119.983(2) ° c = 19.7519(10) Å γ = 90 °
Volume	2240.0(4) Å ³
Z, Calculated density	4, 1.458 Mg/m ³
Absorption coefficient	0.448 mm ⁻¹
F(000)	1016
Crystal size	0.50 x 0.20 x 0.10 mm
Theta range for data collection	2.03 to 27.51°
Limiting indices	-29 ≤ h ≤ 30 -7 ≤ k ≤ 7 -25 ≤ l ≤ 25
Reflections collected / unique	10851 / 4677 [R(int) = 0.0209]
Completeness to theta = 27.51 °	99.5 %
Absorption correction	None
Refinement method	Full-matrix least-squares on F ²
Data / restraints / parameters	4676 / 1 / 281
Goodness-of-fit on F ²	1.027
Final R indices [I>2σ(I)]	R1 = 0.0412, wR2 = 0.0972
R indices (all data)	R1 = 0.0540, wR2 = 0.0838
Absolute structure parameter	.00(6)
Largest diff. peak and hole	.397 and -.292 e. Å ⁻³

Composé 268

Ethyl 7-((2,2,2-trichloroacetoxy)methyl)-5-(allyloxy)-4-methyl-[1,3]dioxolo[4,5-h]isoquinoline-9-carboxylate**Mode opératoire :**

Au produit **266** (15.8 mg, 43.2 μmol , 1.0 équivalent) dans le toluène anhydre (430 μL) sont ajoutés du DBU (32 μL , 216 μmol , 5 équivalents) puis Cl_3CCN (87 μL , 865 μmol , 20 équivalents) lentement à 0°C . Le mélange est agité pendant 1 heure à 0°C , puis est dilué avec 2 mL de dichlorométhane et hydrolysé par 2 mL d'une solution aqueuse saturée de NH_4Cl . Après extraction au dichlorométhane (3 x 4 mL) les phases organiques sont rassemblées, lavées avec une solution aqueuse saturée de NaCl (8 mL), séchées sur Na_2SO_4 anhydre, filtrées puis évaporées sous vide. Le résidu obtenu est purifié par chromatographie flash sur colonne de silice (éluant : heptane / AcOEt 15%) pour donner un mélange de produit **268** (58%) et de produit **267** (37%).

Rendement : 58%

Caractéristiques physico-chimiques :

Aspect : laque jaune d'or intense, dégradation rapide.

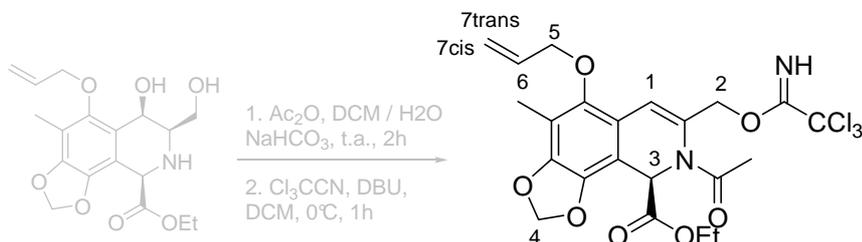
$R_f = 0.71$, éluant heptane / AcOEt 50%

Données spectrales :

RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3 , 293K) 1.43 (t, $J = 7.2$ Hz, 3H) Et, 2.39 (s, 3H) Me, 4.42 (dt, $J = 1.4, 5.6$ Hz, 2H) 2H5, 4.52 (q, $J = 7.2$ Hz, 2H) Et, 5.30 (ddt, $J = 1.3, 2.7, 10.4$ Hz, 1H) H7cis, 5.44 (ddt, $J = 1.5, 3.0, 17.1$ Hz, 1H) H7trans, 5.59 (s, 2H) 2H2, 6.12 (ddt, $J = 5.6, 10.4, 17.1$ Hz, 1H) H6, 6.18 (s, 2H) 2H3, 8.04 (s, 1H) H1, 8.47 (s, 1H) C=NH.

Masse (ES^+) m/z 511 ($\text{M}+\text{Na}$) $^+$

Composé 269

(R)-Ethyl 7-((2,2,2-trichloroacetoxy)methyl)-8-acetyl-5-(allyloxy)-8,9-dihydro-4-methyl-[1,3]dioxolo[4,5-h]isoquinoline-9-carboxylate**Mode opératoire :**

Au produit **266** (13.6 mg, 37.2 μmol , 1.0 équivalent) dans un mélange dichlorométhane (125 μL) / NaHCO_3 aqueux saturé (125 μL) est ajouté Ac_2O (35 μL , 372 μmol , 10 équivalents). Le milieu réactionnel est agité à température ambiante pendant 2 heures, puis est hydrolysé par 3 mL d'eau avant d'être extrait au dichlorométhane (3 x 5 mL). Les phases organiques sont rassemblées, lavées avec une solution aqueuse saturée de NaCl (10 mL), séchées sur sulfate de sodium anhydre, filtrées et évaporées sous vide. Au résidu dans le dichlorométhane anhydre (210 μL) sont ajoutés du DBU (16 μL , 186 μmol , 5 équivalents) puis Cl_3CCN (42 μL , 744 μmol , 20 équivalents) lentement à 0°C . Le mélange est agité pendant 1 heure à 0°C , puis est dilué avec 2 mL de dichlorométhane et hydrolysé par 2 mL d'une solution aqueuse saturée de NH_4Cl . Après extraction au dichlorométhane (3 x 4 mL) les phases organiques sont rassemblées, lavées avec une solution aqueuse saturée de NaCl (8 mL), séchées sur Na_2SO_4 anhydre, filtrées puis évaporées sous vide. Le résidu obtenu est purifié par chromatographie flash sur colonne de silice (éluant : heptane / AcOEt 10 à 20%) pour donner le produit **269**.

Rendement : 90%

Caractéristiques physico-chimiques :

Aspect : laque incolore, dégradation rapide.

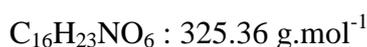
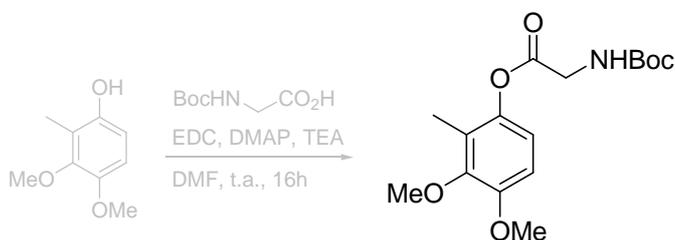
$R_f = 0.65$, éluant heptane / AcOEt 50%

Données spectrales :

RMN ^1H (500 MHz, CDCl_3 , 293K) 1.27 (m, 3H) Et, 2.17 (s, 3H) Me, 2.23 (s, 3H) Ac, 4.20-4.40 (m, 5H) Et+2H₂+H₅, 4.82 (m, 1H) H_{5'}, 5.31 (d, $J = 10.0$ Hz, 1H) H_{7cis}, 5.36 (d, $J = 17.6$ Hz, 1H) H_{7trans}, 5.44 (s, 1H) H₃, 6.04 (m, 2H) H₆+H₄, 6.07 (s, 1H) H_{4'}, 6.09 (s, 1H) H₁, 8.48 (s, 1H) C=NH.

Masse (ES^+) m/z 555 ($\text{M}+\text{Na}$)⁺

Composé 270

3,4-Dimethoxy-2-methylphenyl 2-(tert-butoxycarbonylamino)acetate**Mode opératoire :**

Au phénol **159** (200 mg, 1.19 mmol, 1.0 équivalent) dans la DMF anhydre (5.0 mL) sont ajoutés successivement de l'EDC (342 mg, 1.78 mmol, 1.5 équivalents), de la TEA (167 μL , 1.19 mmol, 1.0 équivalent), de la DMAP (58 mg, 0.476 mmol, 0.4 équivalents) et de la *N*-Boc-glycine (250 mg, 1.43 mmol, 1.2 équivalents). Le mélange est agité 16 heures à température ambiante. 15 mL d'eau sont ajoutés et le mélange est extrait avec de l'acétate d'éthyle (3 x 30 mL). Les phases organiques sont rassemblées, lavées avec une solution aqueuse saturée de NaCl (70 mL), séchées sur sulfate de sodium anhydre, filtrées et évaporées sous vide. Le résidu est purifié par chromatographie flash sur colonne de silice (éluant : heptane / AcOEt 50%) pour donner le produit désiré.

Rendement : 100%

Caractéristiques physico-chimiques :

Aspect : poudre blanche

$R_f = 0.67$, éluant heptane / AcOEt 50%

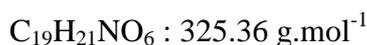
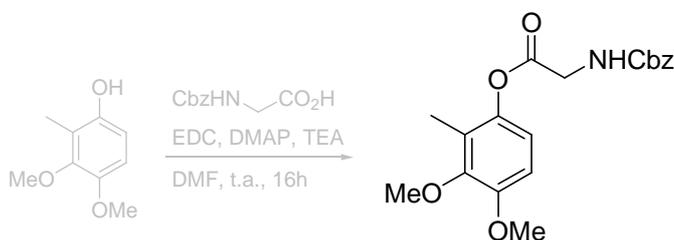
Données spectrales :

RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3 , 293K) δ 1.47 (s, 9H) Boc, 2.08 (s, 3H) Me, 3.80 (s, 3H) MeO, 3.85 (s, 3H) MeO, 4.18 (d, $J = 5.6$ Hz, 2H) CH_2 , 5.08 (m, 1H) NH, 6.74 (d, $J = 9.0$ Hz, 1H) H_{ar} , 6.77 (d, $J = 9.0$ Hz) H_{ar} .

IR (film CH_2Cl_2) ν 3383, 2972, 2934, 1761, 1712, 1513, 1484, 1455, 1367, 1235, 1146, 1069, 801 cm^{-1}

Masse (ES^+) m/z 348 ($\text{M}+\text{Na}$) $^+$

Composé 272

3,4-Dimethoxy-2-methylphenyl 2-(benzyloxycarbonylamino)acetate**Mode opératoire :**

Au phénol **159** (120 mg, 0.713 mmol, 1.0 équivalent) dans la DMF anhydre (3.6 mL) sont ajoutés successivement de l'EDC (164 mg, 0.856 mmol, 1.2 équivalents), de la TEA (100 μL , 0.713 mmol, 1.0 équivalent), de la DMAP (35 mg, 0.285 mmol, 0.4 équivalents) et de la *N*-Cbz-glycine (157 mg, 1.43 mmol, 1.05 équivalents). Le mélange est agité 16 heures à température ambiante. 10 mL d'eau sont ajoutés et le mélange est extrait avec de l'acétate d'éthyle (3 x 20 mL). Les phases organiques sont rassemblées, lavées avec une solution aqueuse saturée de NaCl (50 mL), séchées sur sulfate de sodium anhydre, filtrées et évaporées sous vide. Le résidu est purifié par chromatographie flash sur colonne de silice (éluant : heptane / AcOEt 10 à 20%) pour donner le produit désiré.

Rendement : 63%

Caractéristiques physico-chimiques :

Aspect : poudre blanche

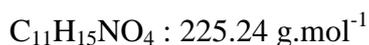
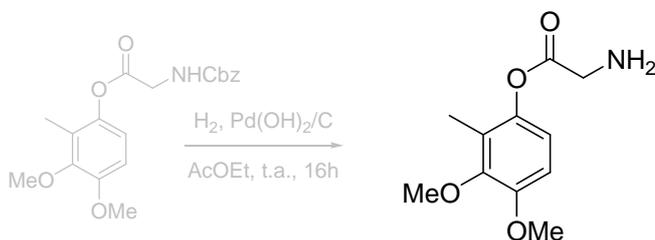
$R_f = 0.64$, éluant heptane / AcOEt 50%

Données spectrales :

RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3 , 293K) δ 2.08 (s, 3H) Me, 3.80 (s, 3H) MeO, 3.84 (s, 3H) MeO, 4.26 (d, $J = 5.7$ Hz, 2H) CH_2 , 5.16 (s, 2H) Cbz, 5.33 (m, 1H) NH, 6.74 (d, $J = 9.1$ Hz, 1H) H_{ar} , 6.77 (d, $J = 9.1$ Hz) H_{ar} , 7.33 (m, 5H) Cbz.

Masse (ES^+) m/z 382 ($\text{M}+\text{Na}$) $^+$

Composé 273

3,4-Dimethoxy-2-methylphenyl 2-aminoacetate**Mode opératoire :**

À une solution de **272** (55 mg, 153 μmol) dans l'acétate d'éthyle (1.5 mL) est ajouté Pd(OH)₂/C (3.0 mg, 20% en poids). Cette solution est agitée sous atmosphère d'hydrogène (1 bar) pendant 16 heures à température ambiante, jusqu'à disparition du produit de départ observé en CCM. Le mélange réactionnel est filtré sur Celite® avec plusieurs lavages à l'acétate d'éthyle (3 x 2 mL), puis évaporé sous vide. L'amine est obtenue quantitativement, de pureté satisfaisante pour être utilisée brute car elle se décompose en quelques heures pour redonner le phénol libre.

Rendement : 100%

Caractéristiques physico-chimiques :

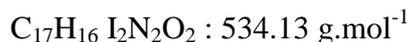
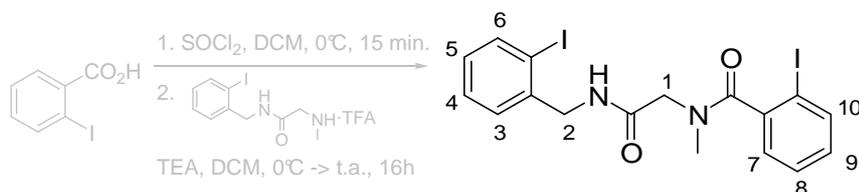
Aspect : huile incolore, dégradation très rapide.

Données spectrales :

RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃, 293K) δ 2.18 (s, 3H) Me, 3.80 (s, 3H) MeO, 3.81 (s, 3H) MeO, 3.85 (s, 2H) CH₂, 6.51 (d, $J = 8.8$ Hz, 1H) H_{ar}, 6.64 (d, $J = 8.8$ Hz) H_{ar}, 6.75 (sL, 2H) NH₂.

PARTIE EXPÉRIMENTALE : CHAPITRE IV

Composé 279

2-Iodo-N-(2-(2-iodobenzylamino)-2-oxoethyl)-N-methylbenzamide**Mode opératoire :**

À l'acide 2-iodobenzoïque **297** (900 mg, 3.63 mmol, 1.0 équivalent) dans le dichlorométhane anhydre (24.0 mL) est ajouté SOCl₂ (265 µL, 3.63 mmol, 1.0 équivalent). Après 15 minutes d'agitation à température ambiante, de la TEA (2.0 mL, 14.5 mmol, 4.0 équivalent) puis le produit **296** (1.52 g, 3.63 mmol, 1.0 équivalent) sont ajoutés. Le mélange est agité pendant 16 heures à température ambiante puis le milieu réactionnel est hydrolysé par 30 mL d'une solution aqueuse de NaHCO₃ saturée avant d'être extrait au dichlorométhane (3 x 50 mL). Les phases organiques sont rassemblées, lavées avec une solution aqueuse saturée de NaCl (100 mL), séchées sur sulfate de sodium anhydre, filtrées et évaporées sous vide. Le résidu est purifié par chromatographie flash sur colonne de silice (éluant : heptane / AcOEt 50%) pour donner le produit attendu.

Rendement : 68%

Caractéristiques physico-chimiques :

Aspect : poudre blanche

R_f = 0.27, éluant heptane / AcOEt 50%

Données spectrales :

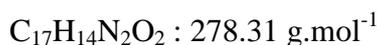
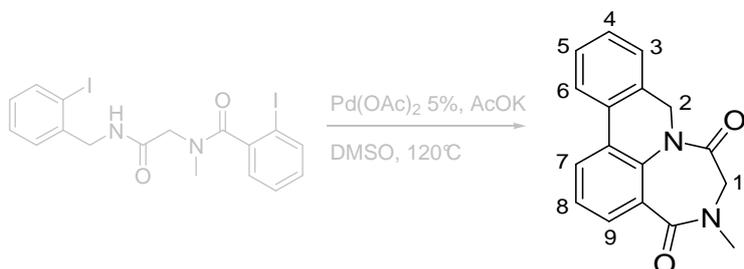
RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃, 293K) 2.92 (s, 3H) NMe, 3.83 (m, 2H) 2H1, 4.53 (s, 2H) 2H2, 6.98 (dt, *J* = 1.5, 7.6 Hz, 1H) H5, 7.12 (dt, *J* = 1.5, 7.6 Hz, 1H) H9, 7.20 (dd, *J* = 1.5, 7.6 Hz, 1H) H8, 7.35 (dt, *J* = 1.1, 7.6 Hz, 1H) H4, 7.43 (dt, *J* = 1.5, 7.6 Hz, 2H) H3+H7, 7.79 (dd, *J* = 1.5, 7.6 Hz, 1H) H10, 7.84 (dd, *J* = 1.1, 7.6 Hz, 1H) H6.

RMN ¹³C (75 MHz, CDCl₃, 293K) δ 38.0 (NMe), 48.4, (C2), 52.0 (C1), 92.3 (C-I), 99.6 (C-I), 127.1, 128.6, 128.7, 129.6, 130.2, 130.6, 139.1, 139.6, 140.0, 141.4, 168.0 (C=O), 171.5 (C=O).

IR (film CHCl₃) ν 3397, 3023, 2360, 1673, 1641, 1522, 1401, 1230, 1215, 1206, 1083 cm⁻¹

Masse (IE) *m/z* 534 (M)⁺

Composé 280

5,6-Dihydro-5-methyl-9H-[1,4]diazepino[6,7,1-de]phenanthridine-4,7-dione

Caractéristiques physico-chimiques :

Aspect : poudre blanche

R_f = 0.57, éluant toluène / MeOH 17%

Données spectrales :

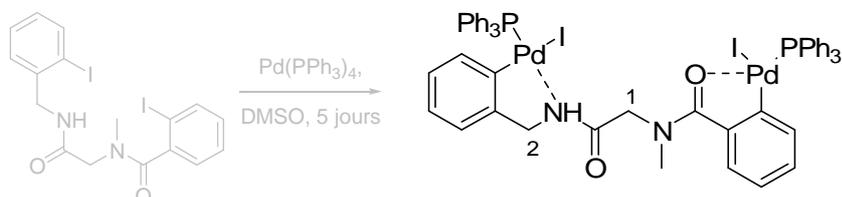
RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃, 293K) 3.32 (s, 3H) NMe, 3.71 (d, *J* = 14.6 Hz, 1H) H1, 4.09 (d, *J* = 14.9 Hz, 1H) H2, 4.15 (d, *J* = 14.6 Hz, 1H) H2', 5.82 (d, *J* = 14.9 Hz, 1H) H1', 7.35-7.45 (m, 3H) H3+H4+H5, 7.39 (t, *J* = 7.8 Hz, 1H) H8, 7.81 (d, *J* = 7.5 Hz, 1H) H6, 7.92 (dd, *J* = 1.1, 7.8 Hz, 1H) H7, 7.99 (dd, *J* = 1.1, 7.8 Hz, 1H) H9.

RMN ¹³C (75 MHz, CDCl₃, 293K) δ 36.2 (NMe), 43.3, (C2), 52.3 (C1), 123.7, 126.1, 126.2, 127.4, 128.2, 128.3, 128.5, 128.6, 130.4, 130.9, 133.4, 135.1, 167.0 (C=O), 167.3 (C=O).

IR (film CHCl₃) ν 2928, 2855, 1681, 1644, 1429, 1275, 1191, 1159 cm⁻¹

Masse (ES⁺) *m/z* 279 (M+H)⁺, 301 (M+Na)⁺

HRMS (ES⁺) *m/z* calculée pour C₁₇H₁₄N₂O₂Na (M+H)⁺ 279.1134, trouvée 279.1119.

Composé 281**Complexe bis- σ -arylpalladium**

Composé disponible au laboratoire

Caractéristiques physico-chimiques :

Aspect : poudre jaune

$R_f = 0.40$, éluant toluène / MeOH 17%

Données spectrales :

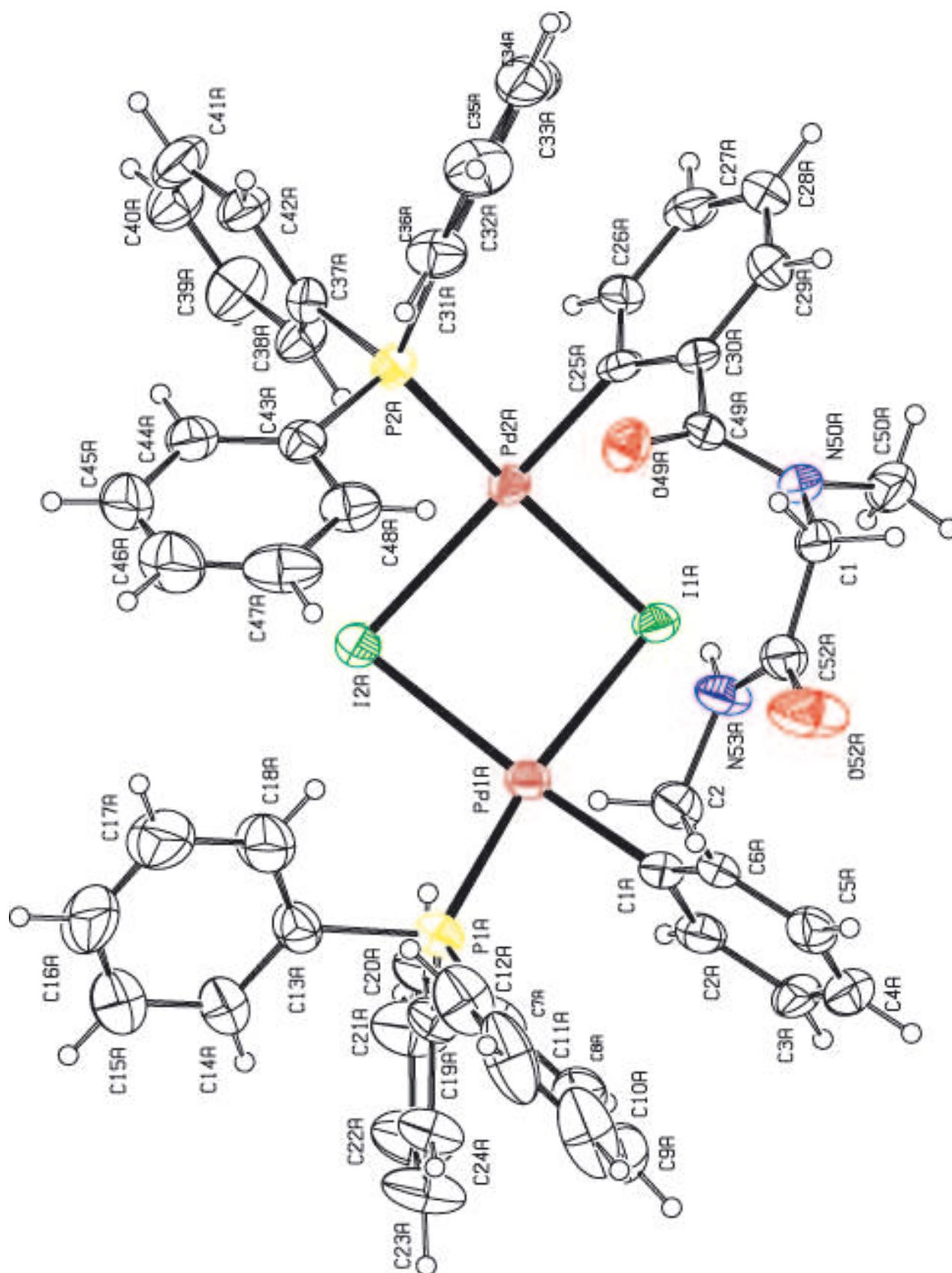
RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3 , 293K) 2.66 (s, 3H) NMe, 3.31 (d, $J = 16.7$ Hz, 1H) H1, 4.19 (d, $J = 12.1$ Hz, 1H) H2, 4.61 (t, $J = 12.1$ Hz, 1H) H2', 5.09 (d, $J = 16.7$ Hz, 1H) H1', 6.45-7.65 (m, 38H) H_{ar} .

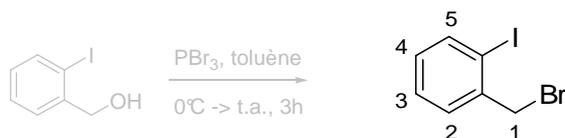
RMN ^{31}P (300 MHz, CDCl_3 , 293K) δ 28.0 (s, 1P), 29.3 (s, 1P).

Masse (ES^+) m/z 1294 ($\text{M}+\text{Na}$) $^+$

Rayons X voir données p. 281-282.

Identification code	281
Empirical formula	$C_{53} H_{44.76} I_2 N_2 O_2 P_2 Pd_2, 0.97(C_3 H_6 O)$
Formula weight	1326.7
Temperature	293(2) K
Wavelength	.71073 Å
Crystal system, space group	Triclinic, P -1
Unit cell dimensions	$a = 12.3084(5) \text{ \AA} \quad \alpha = 82.777(2)^\circ$ $b = 14.3555(5) \text{ \AA} \quad \beta = 83.552(2)^\circ$ $c = 32.5615(12) \text{ \AA} \quad \gamma = 69.233(2)^\circ$
Volume	$5322.7(3) \text{ \AA}^3$
Z, Calculated density	4, 1.655 Mg/m ³
Absorption coefficient	1.935 mm^{-1}
F(000)	2604
Crystal size	0.25 x 0.15 x 0.05 mm
Theta range for data collection	1.26 to 24.75 °
Limiting indices	$-14 \leq h \leq 14$ $-16 \leq k \leq 16$ $-37 \leq l \leq 37$
Reflections collected / unique	34665 / 16844 [R(int) = 0.0555]
Completeness to theta = 24.75 °	92.5 %
Absorption correction	Semi-empirical from equivalents
Max. and min. transmission	0.906 and 0.715
Refinement method	Full-matrix least-squares on F ²
Data / restraints / parameters	16844 / 14 / 1172
Goodness-of-fit on F ²	1.087
Final R indices [I>2σ(I)]	R1 = 0.0517, wR2 = 0.1215
R indices (all data)	R1 = 0.0872, wR2 = 0.1362
Absolute structure parameter	.02(5)
Largest diff. peak and hole	.636 and -.982 e. Å ⁻³



Composé 291**1-(Bromométhyl)-2-iodobenzène****Mode opératoire :**

À une solution d'alcool 2-iodobenzyle **290** (4.04g, 17.3 mmol, 1.0 équivalent) dans le toluène (57.0 mL) est ajouté goutte à goutte à 0°C PBr₃ (1.7 mL, 17.3 mmol, 1.0 équivalent). Le mélange est agité 15 minutes à 0°C puis à température ambiante pendant 6 heures. Il est ensuite hydrolysé par 30 mL d'une solution aqueuse saturée de NH₄Cl et extrait à l'acétate d'éthyle (3 x 50 mL). Les phases organiques sont rassemblées, lavées avec une solution aqueuse saturée de NaCl (100 mL), séchées sur sulfate de sodium anhydre, filtrées et évaporées sous vide pour donner le produit désiré avec une pureté suffisante.

Rendement : 82%

Caractéristiques physico-chimiques :

Aspect : cristaux blancs

R_f = 0.66, éluant heptane / AcOEt 33%

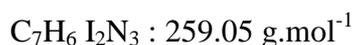
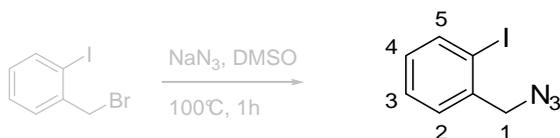
Données spectrales :

RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃, 293K) 4.58 (s, 2H) 2H1, 6.96 (dt, *J* = 1.5, 7.5 Hz, 1H) H3, 7.32 (t, *J* = 7.5 Hz, 1H) H4, 7.47 (dd, *J* = 1.6, 7.5 Hz, 1H) H2, 7.85 (d, *J* = 7.5 Hz, 1H) H5.

RMN ¹³C (75 MHz, CDCl₃, 293K) δ 38.7 (C1), 100.0 (C-I), 128.9, 130.1, 130.5, 140.1, 140.2.

IR (film CHCl₃) ν 3010, 1588, 1565, 1471, 1440, 1274, 1223, 1217, 1210 cm⁻¹

Masse (IE) *m/z* 296, 298 (M)⁺

Composé 292**1-(Azidométhyl)-2-iodobenzène****Mode opératoire :**

Au produit **291** (2.8 g, 9.4 mmol, 1.0 équivalent) dans le DMSO (31.0 mL) est ajouté NaN_3 (5.5 g, 84.6 mmol, 9.0 équivalents). Le milieu réactionnel est chauffé à 100°C sous agitation pendant 1 heure, puis est dilué avec 100 mL de dichlorométhane et lavé à l'eau (100 mL). La phase organique est récupérée, séchée sur sulfate de sodium anhydre, filtrée et évaporée sous vide pour donner le produit désiré avec une pureté suffisante.

Rendement : 100%

Caractéristiques physico-chimiques :

Aspect : huile incolore

$R_f = 0.66$, éluant heptane / AcOEt 33%

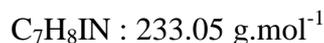
Données spectrales :

RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3 , 293K) 4.46 (s, 2H) 2H1, 7.05 (dt, $J = 4.1, 7.9$ Hz, 1H) H4, 7.39 (d, $J = 4.1$ Hz, 2H) H2+H3, 7.90 (d, $J = 7.9$ Hz, 1H) H5.

RMN ^{13}C (75 MHz, CDCl_3 , 293K) δ 59.3 (C1), 98.9 (C-I), 128.6, 129.4, 129.9, 138.1, 139.7.

IR (film CHCl_3) ν 2931, 2103, 1566, 1466, 1438, 1341, 1284, 1256, 1016 cm^{-1}

Masse (IE) m/z 259 (M^+)

Composé 293**(2-Iodophenyl)methanamine****Mode opératoire :**

Au produit **292** (1.94 g, 7.49 mmol, 1.0 équivalent) dans le THF distillé (47.0 mL) sont ajoutés successivement PPh_3 (2.95 g, 11.23 mmol, 1.5 équivalents) et H_2O (675 μL , 37.44 mmol, 10.0 équivalents). Le mélange est agité à température ambiante pendant 4 jours, puis est extrait avec une solution d' HCl_{aq} 1M (3 x 50 mL). Les phases aqueuses sont rassemblées et basifiées avec une solution de KOH 1M jusqu'à $\text{pH} = 12$ puis extraites au dichlorométhane. Les phases organiques sont rassemblées, lavées avec une solution aqueuse saturée de NaCl, séchées sur sulfate de sodium anhydre, filtrées et évaporées sous vide pour donner le produit désiré avec une pureté suffisante.

Rendement : 94%

Caractéristiques physico-chimiques :

Aspect : huile jaune

$R_f = 0.45$, éluant AcOEt

Données spectrales :

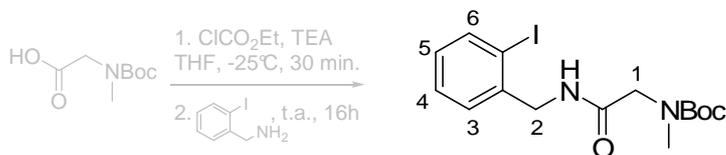
RMN ^1H (250 MHz, CDCl_3 , 293K) 3.86 (s, 2H) 2H1, 6.95 (m, 1H) H4, 7.36 (m, 2H) H2+H3, 7.84 (d, $J = 7.8$ Hz, 1H) H5.

RMN ^{13}C (75 MHz, CDCl_3 , 293K) δ 51.4 (C1), 98.9 (C-I), 128.7, 132.0, 139.5, 139.5, 145.2.

IR (film CHCl_3) ν 2337, 1437, 1182, 1120, 1012 cm^{-1}

Masse (IE) m/z 233 (M)⁺

Composé 295

tert-Butyl 2-(2-iodobenzylamino)-2-oxoethyl(methyl)carbamate**Mode opératoire :**

À la *N*-Boc-sarcosine **294** (1.20 g, 6.35 mmol, 1.0 équivalent) dans le THF anhydre (21.0 mL) sont ajoutés à -25°C du chloroformate d'éthyle (551 μL , 6.35 mmol, 1.0 équivalent) et de la TEA (1.0 mL, 6.98 mmol, 1.1 équivalents). Le mélange est agité 30 minutes à -25°C puis la (2-iodophényl)méthanamine **293** est ajoutée (1.63 g, 6.98 mmol, 1.1 équivalents). L'agitation est poursuivie pendant 16 heures à température ambiante puis le milieu réactionnel est hydrolysé par 20 mL d'eau avant d'être extrait à l'acétate d'éthyle (3 x 30 mL). Les phases organiques sont rassemblées, lavées avec une solution aqueuse saturée de NaCl (80 mL), séchées sur sulfate de sodium anhydre, filtrées et évaporées sous vide pour donner le produit désiré avec une pureté suffisante.

Rendement : 76%

Caractéristiques physico-chimiques :

Aspect : huile incolore

$R_f = 0.35$, éluant heptane / AcOEt 50%

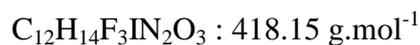
Données spectrales :

RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3 , 293K) 1.41 (s, 9H) Boc, 2.93 (s, 3H) NMe, 3.87 (s, 2H) 2H1, 4.45 (d, $J = 5.9$ Hz, 2H) 2H2, 6.96 (m, 1H) H5, 7.31 (m, 2H) H3+H4, 7.82 (d, $J = 7.9$ Hz, 1H) H6.

RMN ^{13}C (75 MHz, CDCl_3 , 293K) δ 28.3 (Boc), 35.9 (NMe), 47.9 (C2), 53.4 (C1), 80.8 (Boc), 98.9 (C-I), 128.6, 128.6, 139.5, 139.5, 140.1, 169.2 (C=O).

IR (film CHCl_3) ν 3018, 1680, 1520, 1459, 1391, 1151 cm^{-1}

Masse (ES^+) m/z 405 ($\text{M}+\text{H}^+$), 427 ($\text{M}+\text{Na}^+$)

Composé 296**2-(2-Iodobenzylamino)-N-methyl-2-oxoethanaminium
2,2,2-trifluoroacetate****Mode opératoire :**

Le produit **295** est dissous et agité dans un mélange DCM/TFA (50%) pendant 1 heure à température ambiante. Le mélange est ensuite évaporé à sec pour donner l'amine libre sous forme de sel de trifluoroacétate.

Rendement : 100%

Caractéristiques physico-chimiques :

Aspect : poudre blanche

Données spectrales :

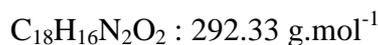
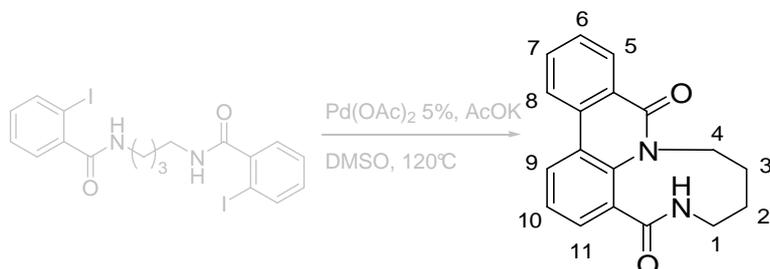
RMN ¹H (300 MHz, CD₃OD, 293K) 2.74 (s, 3H) NMe, 3.86 (s, 2H) 2H1, 4.46 (s, 2H) 2H2, 7.02 (m, 1H) H5, 7.36 (m, 2H) H3+H4, 7.86 (d, *J* = 8.2 Hz, 1H) H6.

RMN ¹³C (75 MHz, CD₃OD, 293K) δ 33.9 (NMe), 49.8 (C2), 50.9 (C1), 99.6 (C-I), 130.0, 130.4, 130.9, 141.2, 166.8 (C=O).

IR (air) ν 3018, 1680, 1520, 1459, 1391, 1151 cm⁻¹

Masse (ES⁺) *m/z* 305 (M-TFA+H)⁺, 327 (M-TFA+Na)⁺

Composé 298

6,7,8,9-Tetrahydro-5H-[1,5]diazonino[3,2,1-de]phenanthridine-4,11-dione

Composé disponible au laboratoire, à partir du *N,N'*-(butane-1,4-diyl)bis(2-iodobenzamide) **286**.

Caractéristiques physico-chimiques :

Aspect : poudre blanche

$R_f = 0.60$, éluant toluène / MeOH 17%

Données spectrales :

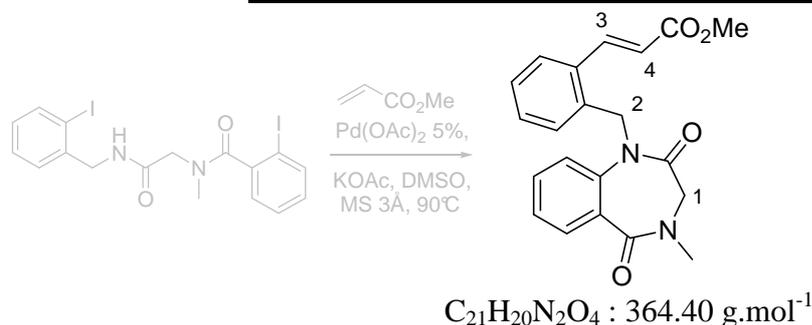
RMN ^1H (400 MHz, DMSO- d_6 , 293K) rotamère majoritaire 1.59 (m, 1H) H2, 1.75 (m, 1H) H3, 2.04 (m, 1H) H2', 2.32 (m, 1H) H3', 2.66 (m, 1H) H1, 3.42 (dt, $J = 3.6, 14.6$ Hz, 1H) H4, 3.63 (m, 1H) H1', 4.28 (ddd, $J = 2.9, 10.3, 14.6$ Hz, 1H) H4', 7.32 (t, $J = 7.8$ Hz, 1H) H10, 7.55 (dd, $J = 1.3, 7.8$ Hz, 1H) H9, 7.64 (dt, $J = 1.0, 7.3$ Hz, 1H) H7, 7.84 (dt, $J = 1.3, 7.3$ Hz, 1H) H6, 8.24 (tL, $J = 5.5$ Hz, 1H) NH, 8.34 (dd, $J = 1.3, 7.3$ Hz, 1H) H8, 8.51 (dd, $J = 1.0, 7.3$ Hz, 1H) H5, 8.54 (dd, $J = 1.5, 7.8$ Hz, 1H) H11.

RMN ^{13}C (75 MHz, DMSO- d_6 , 293K) δ 24.4 (C2), 27.3 (C3), 39.4 (C1), 51.2 (C4), 120.3, 122.1 (C10), 122.5 (C5), 124.8 (C11), 125.3, 127.0, 127.6 (C8), 128.4 (C7), 129.1 (C9), 132.8 (C6), 133.1, 138.1, 162.1 (C=O), 169.5 (C=O).

IR (film CHCl_3) ν 3433, 3006, 2929, 2855, 1653, 1609, 1582, 1517, 1457, 1360, 1313, 1160 cm^{-1}

Masse (IE) m/z 292 (M) $^+$

Composé 299

(E)-Methyl 3-(2-((2,3,4,5-tetrahydro-4-methyl-2,5-dioxobenz[e][1,4]diazepin-1-yl)methyl)phenyl)acrylate**Mode opératoire :**

Le précurseur linéaire **279** (21.5 mg, 40.2 μmol , 1.0 équivalent) est placé dans le DMSO distillé (4.0 mL) en présence de $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ (0.5 mg, 2.0 μmol , 0.05 équivalents), de KOAc (11.8 mg, 120.6 μmol , 3.0 équivalents) et de tamis moléculaire 3Å. Le mélange est dégazé avec de l'argon pendant 15 minutes, puis l'acrylate de méthyle (3.6 μL , 40.2 μmol , 1.0 équivalent) est ajouté. La solution est chauffée à 90°C pendant 16 heures, puis est refroidie à température ambiante. Le milieu réactionnel est hydrolysé par 1 mL d'eau avant d'être extrait à l'acétate d'éthyle (3 x 3 mL). Les phases organiques sont rassemblées, lavées avec une solution aqueuse saturée de NaCl (7 mL), séchées sur sulfate de sodium anhydre, filtrées et évaporées sous vide. Le résidu est purifié par deux chromatographies sur plaque préparative de silice, avec un système d'éluants toluène / méthanol 17% pour séparer **279** + **280** de **299** + **300**, puis heptane / AcOEt 75% pour séparer **299** de **300**.

Rendement : 37%

Caractéristiques physico-chimiques :

Aspect : laque incolore

$R_f = 0.40$, éluant toluène / MeOH 17%

$R_f = 0.25$, éluant heptane / AcOEt 75%

Données spectrales :

RMN ^1H (500 MHz, CDCl_3 , 293K) 3.25 (s, 3H) NMe, 3.74 (d, $J = 14.5$ Hz, 1H) H1, 3.79 (s, 3H) CO_2Me , 4.16 (d, $J = 14.5$ Hz, 1H) H1', 5.03 (d, $J = 16.0$ Hz, 1H) H2, 5.46 (d, $J = 16.0$ Hz, 1H) H2', 6.30 (d, $J = 15.7$ Hz, 1H) H4, 7.10 (d, $J = 7.4$ Hz, 1H) CH_{ar} , 7.15 (d, $J = 8.2$ Hz, 1H) CH_{ar} , 7.24 (m, 3H) 3CH_{ar} , 7.38 (m, 1H) CH_{ar} , 7.48 (d, $J = 7.5$ Hz, 1H) CH_{ar} , 7.80 (m, 1H) CH_{ar} , 7.85 (d, $J = 15.7$ Hz, 1H) H3.

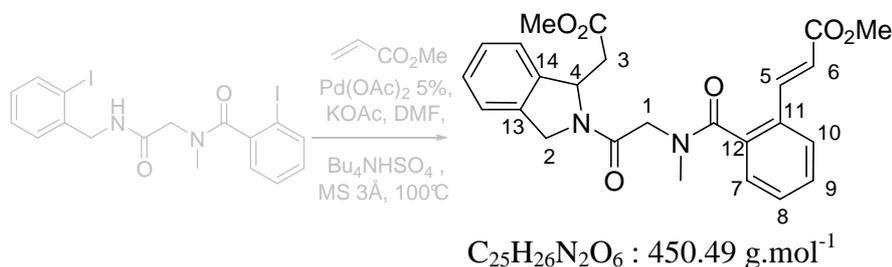
RMN ^{13}C (75 MHz, CDCl_3 , 293K) δ 36.0 (NMe), 48.4 (C2), 51.9 (CO_2Me), 53.2 (C1), 120.8 (C4), 121.7, 126.2, 127.5, 128.2, 128.3, 129.7, 130.2, 131.0, 131.9, 133.1, 135.0, 139.3, 140.9 (C3), 161.1 (C=O), 167.0 (C=O), 168.2 (C=O).

IR (air) ν 3352, 2948, 1707, 1664, 1632, 1476, 1394, 1327, 1173, 1118, 764 cm^{-1}

Masse (ES^+) m/z 387 ($\text{M}+\text{Na}^+$)

HRMS (ES^+) m/z calculée pour $\text{C}_{21}\text{H}_{20}\text{N}_2\text{O}_4\text{Na}$ ($\text{M}+\text{Na}^+$) 387.1321, trouvée 387.1301.

Composé 300

(E)-Methyl 3-(2-((2-(1-(2-methoxy-2-oxoethyl)isoindolin-2-yl)-2-oxoethyl)(methyl)carbamoyl)phenyl)acrylate**Mode opératoire :**

Le précurseur linéaire **279** (23.4 mg, 43.8 μmol , 1.0 équivalent) est placé dans la DMF distillée (2.2 mL) en présence de $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ (0.5 mg, 2.2 μmol , 0.05 équivalents), de KOAc (12.9 mg, 131.4 μmol , 3.0 équivalents), de Bu_4NHSO_4 (14.8 mg, 43.8 μmol , 1.0 équivalent) et de tamis moléculaire 3Å. Le mélange est dégazé avec de l'argon pendant 15 minutes, puis l'acrylate de méthyle (4.3 μL , 43.8 μmol , 1.0 équivalent) est ajouté. La solution est chauffée à 100°C pendant 16 heures, puis est refroidie à température ambiante. Le milieu réactionnel est hydrolysé par 1 mL d'eau avant d'être extrait à l'acétate d'éthyle (3 x 3 mL). Les phases organiques sont rassemblées, lavées avec une solution aqueuse saturée de NaCl (7 mL), séchées sur sulfate de sodium anhydre, filtrées et évaporées sous vide. Le résidu est purifié par deux chromatographies sur plaque préparative de silice, avec un système d'éluants toluène / méthanol 17% pour séparer **279** + **280** de **299** + **300**, puis heptane / AcOEt 75% pour séparer **299** de **300**.

Rendement : 30%

Caractéristiques physico-chimiques :

Aspect : laque incolore

$R_f = 0.40$, éluant toluène / MeOH 17%

$R_f = 0.40$, éluant heptane / AcOEt 75%

Données spectrales :

RMN ^1H (500 MHz, CDCl_3 , 293K) 2.94 (s, 3H) NMe, 3.02 (dd, $J = 7.0, 15.8 \text{ Hz}$, 1H) H3, 3.15 (dd, $J = 3.8, 15.8 \text{ Hz}$, 1H) H3', 3.60 (s, 3H) CO_2Me , 3.79 (s, 3H) CO_2Me , 4.35 (m, 1H) H1, 4.51 (m, 1H) H1', 4.92 (s, 2H) 2H2, 5.68 (m, 1H) H4, 6.47 (d, $J = 15.9 \text{ Hz}$, 1H) H6, 7.25-7.35 (m, 4H) CH_{ar} , 7.43 (m, 3H) H8+H9+H10, 7.67 (m, 1H) H7, 7.83 (d, $J = 15.9 \text{ Hz}$, 1H) H5.

RMN ^{13}C (75 MHz, CDCl_3 , 293K) δ 38.4 (NMe), 38.5 (C3), 49.5 (C2), 51.7 (C1), 51.9 (CO_2Me), 51.9 (CO_2Me), 60.4 (C4), 120.6 (C6), 122.7, 122.9, 126.8 (C9), 127.4 (C8), 128.2, 128.3, 129.5, 130.2 (C7), 131.4 (C11), 135.8 (C13), 137.0 (C12), 139.2 (C14), 141.4 (C5), 166.4 (C=O), 167.1 (C=O), 170.9 (C=O), 171.2 (C=O).

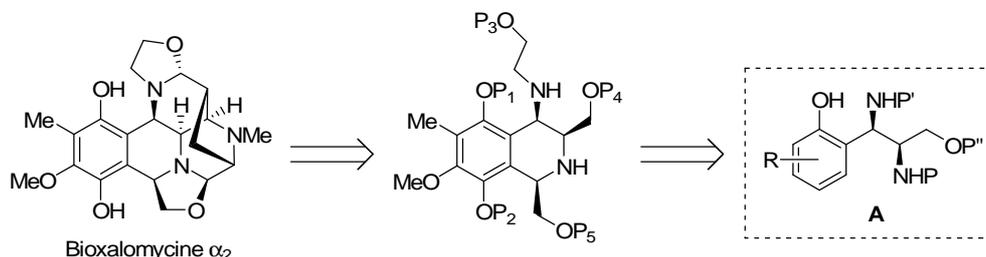
IR (air) ν 2920, 2850, 1728, 1713, 1633, 1433, 1396, 1276, 1171, 753 cm^{-1}

Masse (ES^+) m/z 473 ($\text{M}+\text{Na}^+$)

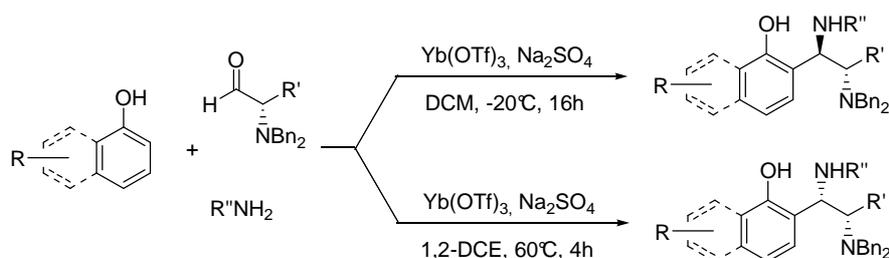
HRMS (ES^+) m/z calculée pour $\text{C}_{25}\text{H}_{26}\text{N}_2\text{O}_6\text{Na}$ ($\text{M}+\text{Na}^+$) 473.1689, trouvée 473.1672.

RÉSUMÉ :

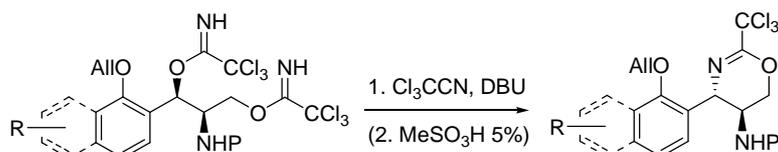
Ces travaux de thèse portent sur la mise au point de méthodologies de synthèses diastéréosélectives inter- et intramoléculaires d'*ortho*-1,2-diaminoalkylphénols, motif présent dans la structure des **bioxalomycines**, cyanocyclines et naphthyridinomycine.



- Stratégies intermoléculaires : une nouvelle **réaction de Mannich phénolique diastéréodivergente** à trois composants, catalysée par des acides de Lewis doux de type triflate d'ytterbium, a été mise au point pour la synthèse d'*ortho*-1,2-diaminoalkylphénols chiraux, à partir d'un phénol, d'un *N,N*-dibenzyl- α -amino aldéhyde et d'une amine.



- Stratégies intramoléculaires : une nouvelle réaction de cyclisation intramoléculaire de bis-trichloroacétimidates de 2-amino-1,3-diols chiraux, permet l'accès au motif *trans*-5-amino-4-aryl-5,6-dihydro-4*H*-1,3-oxazine, par un mécanisme S_N1 .



L'application de cette méthodologie sur un substrat plus avancé de type tétrahydroisoquinoléine a permis d'obtenir une dihydrooxazine avec le motif diamine vicinale de configuration *syn* présente dans le squelette des Bioxalomycines.

- À partir de la cristallisation d'un composé macropalladacycle peptidique bis- σ -arylpalladium impliqué dans une réaction tandem de *N*-arylation intramoléculaire / activation C-H / couplage C_{aryl} - C_{aryl} développée au laboratoire pour la synthèse de diazaphénanthrènes-benzodiazépinones, des conditions divergentes ont été développées, basées sur la compétitivité d'une réaction de Heck. Cette nouvelle méthode ouvre la voie au motif 3-(*N*-méthylphényl)acrylate benzodiazépinone.