

Université de Montréal

## Synthèse d'amines $\alpha$ -chirales

Addition énantiosélective d'organozinciques sur les *N*-  
phosphinoylimines : étude électronique et stérique  
et

Synthèse asymétrique d'esters  $\alpha$ -aminés via la  
(*S*)-2-*t*-butyl-3,6-dimethoxy-2,5-dihydropyrazine

par

Elaine Moreau

Département de Chimie

Faculté des arts et sciences

Mémoire présenté à la Faculté des études supérieures

en vue de l'obtention du grade de

Maître *es sciences*

chimie

Août 2005

© Elaine Moreau, 2005



QD

3

U54

2005

V.021



**Direction des bibliothèques**

## **AVIS**

L'auteur a autorisé l'Université de Montréal à reproduire et diffuser, en totalité ou en partie, par quelque moyen que ce soit et sur quelque support que ce soit, et exclusivement à des fins non lucratives d'enseignement et de recherche, des copies de ce mémoire ou de cette thèse.

L'auteur et les coauteurs le cas échéant conservent la propriété du droit d'auteur et des droits moraux qui protègent ce document. Ni la thèse ou le mémoire, ni des extraits substantiels de ce document, ne doivent être imprimés ou autrement reproduits sans l'autorisation de l'auteur.

Afin de se conformer à la Loi canadienne sur la protection des renseignements personnels, quelques formulaires secondaires, coordonnées ou signatures intégrées au texte ont pu être enlevés de ce document. Bien que cela ait pu affecter la pagination, il n'y a aucun contenu manquant.

## **NOTICE**

The author of this thesis or dissertation has granted a nonexclusive license allowing Université de Montréal to reproduce and publish the document, in part or in whole, and in any format, solely for noncommercial educational and research purposes.

The author and co-authors if applicable retain copyright ownership and moral rights in this document. Neither the whole thesis or dissertation, nor substantial extracts from it, may be printed or otherwise reproduced without the author's permission.

In compliance with the Canadian Privacy Act some supporting forms, contact information or signatures may have been removed from the document. While this may affect the document page count, it does not represent any loss of content from the document.

Université de Montréal  
Faculté des études supérieures

Ce mémoire intitulé :

**Synthèse d'amines  $\alpha$ -chirales**  
**Addition énantiosélective d'organozinciques sur les *N*-phosphinoylimines :**  
**étude électronique et stérique**  
et  
**Synthèse asymétrique d'esters  $\alpha$ -aminés via la**  
**(*S*)-2-*t*-butyl-3,6-dimethoxy-2,5-dihydropyrazine**

présenté par :

Elaine Moreau

a été évaluée par un jury composé des personnes suivantes :

Prof. André B. Charette, directeur de recherche

Prof. Hélène Lebel, membre du jury

Prof. Shawn Collins, membre du jury

## Résumé

Le présent mémoire abordera la formation d'amines  $\alpha$ -chirales. Dans un premier temps, il sera question d'une étude des effets électroniques et stériques sur l'addition énantiosélective d'organozinciques sur les *N*-diarylphosphinoylimines. Cette étude permet d'approfondir nos connaissances sur une méthodologie de synthèse développée dans les laboratoires de recherche du professeur André B. Charette. Par la suite, la synthèse asymétrique d'acides  $\alpha$ -aminés via la (*S*)-2-*t*-butyl-3,6-diméthoxy-2,5-dihydropyrazine sera discutée. Cette méthodologie a été développée dans les laboratoires de *Boehringer Ingelheim GmbH Pharma*, en Allemagne.

Pour débiter, différentes *N*-diarylphosphinoylimines ont été synthétisées par des voies préalablement connues de la littérature. Les variations de ces molécules s'effectueront au niveau des groupements aryles du phosphore où des groupes, soit électroattracteurs, soit électrodonneurs, seront insérés. Les groupes phényles seront également changés pour un substituant alkyle dont l'encombrement stérique est important. Par la suite, l'addition énantiosélective d'organozinciques, telle que développée au sein du groupe Charette, permettra de comparer les excès énantiomères obtenus sur ces nouvelles *N*-phosphinoylimines et de concevoir l'influence des groupes aryles et alkyles sur l'addition.

Dans un deuxième temps, il sera question de développer une 3,6-diméthoxy-2,5-dihydropyrazine stable et pouvant être entreposée, à partir de laquelle il sera possible de développer une méthodologie d'addition nucléophile. De ce fait, un groupe partant a été introduit en position 3 de la bis(lactiméther) et l'activation de cette dernière, à l'aide d'un acide de Lewis, a permis l'addition de substrats selon des réactions de types éne et Mannich. L'hydrolyse de l'auxiliaire chiral a donné accès aux dipeptides correspondants diastéromériquement enrichis.

**Mots-clés partie I :** Catalyse asymétrique, diorganozinciques,  
*N*-diphénylphosphinoylimine

**Mots-clés partie II :** Bislactiméther, acides aminés  $\beta,\gamma$ -insaturés, glycinates  
électrophiles

## Abstract

This master thesis deals with the preparation of  $\alpha$ -chiral amines. Firstly, a systematic study of steric and electronic effects on the enantioselective addition of diorganozinc reagents to *N*-diarylphosphinoylimines. This study will allow us to increase our understanding of the synthetic methodology developed in the research laboratories of Prof. André B. Charette. Secondly, the asymmetric synthesis of  $\alpha$ -amino acids using the (*S*)-2-*tert*-butyl-3,6-dimethoxy-2,5-dihydropyrazine will be discussed. This methodology was developed in the laboratories of *Boehringer-Ingelheim GmbH Pharma* in Germany.

Initially, several diarylphosphinoylimines were synthesized using literature procedures. The aryl groups on the phosphorous substituent of the imine were modified by adding electron-donating and electron-withdrawing groups. The aryl groups were also replaced by a strictly hindered alkyl group. A subsequent nucleophilic addition of diorganozinc reagents was accomplished and the enantiomeric excesses were compared to highlight the influence of the imine substituent.

The last part of this master thesis aims at developing a stable 3,6-dimethoxy-2,5-dihydropyrazine that can be stored and that can be used in a methodology involving nucleophilic additions. This could be achieved by using a leaving group at the 3 position of the bislactimether that could generate a carbocation in the presence of a Lewis acid. Ene and Mannich reactions led to the desired products in high diastereoselectivities. Hydrolysis of the chiral auxiliary led to the dipeptide diastereomerically enriched.

**Key words part I:** Asymmetric catalysis, diorganozinc reagents,  
*N*-diphenylphosphinoylimines

**Key Words part II :** Bislactimether, unsaturated  $\alpha,\beta$ -amino acids, electrophilic  
glycinates



## Table des matières

Résumé .....	i
Abstract .....	iii
Table des matières.....	v
Liste des abréviations.....	vii
Liste des tableaux.....	x
Liste des figures .....	xi
Liste des schémas.....	xiii
Dédicace .....	xv
Remerciements.....	xvi
<b>Chapitre 1. Introduction: Additions catalytiques asymétriques</b>	
<b>d'organozinciques sur les imines.....</b>	<b>1</b>
1.1 Les amines chirales dans les produits bioactifs .....	1
1.2 Méthodes de synthèse d'amines $\alpha$ -chirales.....	2
1.2.1 Méthode d'Hoveyda-Snapper .....	3
1.2.2 Méthode de Tomioka.....	4
1.2.3 Méthode de Bräse .....	7
1.2.4 Méthode de Gong .....	7
1.2.5 Méthode de Wang et Shi .....	8
1.3 <i>N</i> -Phosphinoylimines.....	9
<b>Chapitre 2. Étude électronique et stérique .....</b>	<b>11</b>
2.1 Travaux antérieurs de notre groupe de recherche .....	11
2.2 Objectifs de recherche .....	13
2.3 Approche rétro synthétique .....	14
2.4 Synthèse des <i>N</i> -phosphinoylimines.....	14
2.5 Additions d'organozinciques sur les <i>N</i> -phosphinoylimines .....	17
2.6 Discussion .....	19
2.7 Conclusion et Travaux futurs .....	20
<b>Chapitre 3. Introduction aux acides aminés .....</b>	<b>22</b>
3.1 Importance des acides aminés .....	22
3.2 Principales voies de synthèse d'acides $\alpha$ -aminés $\beta,\gamma$ -insaturés.....	24

3.2.1	Acides $\alpha$ -aminés $\beta,\gamma$ -propargyliques .....	24	
3.2.2	Acides $\alpha$ -aminés $\beta$ -alléniques .....	26	
3.2.3	Acides $\alpha$ -aminés $\beta$ -aromatiques.....	30	
3.3	Principales voies de synthèse d'acides $\alpha$ -aminés $\gamma,\delta$ -insaturés.....	33	
<b>Chapitre 4. Synthèse d'esters <math>\alpha</math>-aminés <math>\beta</math>-<math>\gamma</math> et <math>\delta,\gamma</math>-insaturés à l'aide</b>			
<b>du (<i>S</i>)-2-<i>tert</i>-butyl bislactiméther fluoré.....</b>			<b>36</b>
4.1.	Synthèse d'acides $\alpha$ -aminés à l'aide d'un dérivé de glycine électrophile .....	36	
4.2	Schöllkopf : Synthèse d'acide $\alpha$ -aminés à l'aide de dérivés de glycine nucléophiles et électrophiles.....	38	
4.3	Synthèse du <i>t</i> -butylbilactiméther fluoré .....	41	
4.4	Additions de type ène .....	45	
4.5	Additions de type Mannich.....	48	
4.6	Additions de substrats métalliques .....	50	
4.7	Hydrolyse de l'auxiliaire chiral .....	51	
4.8	Conclusion .....	54	
<b>Partie expérimentale.....</b>			<b>55</b>
<b><u>Partie 1</u> : Étude électronique et stérique des <i>N</i>-phosphinoylimines sur</b>			
<b>l'addition énantiosélective d'organozinciques.....</b>			<b>55</b>
<b><u>Partie 2</u> : Synthèse asymétrique <math>\alpha</math>-amino esters via substitution électrophile</b>			
<b>de <i>t</i>-butylbiylactiméther.....</b>			<b>67</b>
<b>Bibliographie .....</b>			<b>86</b>

## Liste des abréviations

[ $\alpha$ ] <sub>D</sub> .....	rotation optique
Ac .....	acétyle
anh. ....	anhydre
aq .....	aqueux
Ar.....	aryle
blm .....	bislactiméther
Boc.....	<i>tert</i> -butylcarboxyle
BozPHOS.....	
.....	(-)-1,2-Bis((2 <i>R</i> , 5 <i>R</i> )-2,5-diméthylphospholano)benzène mono oxidé
br.....	large (br)
Bn.....	Benzyle
c .....	concentration en g / 100 mL
°C .....	degré Celcius
CCM.....	chromatographie sur couche mince
c-hex .....	cyclohexane
cm <sup>-1</sup> .....	réciproque de centimètre
$\delta$ .....	déplacement chimique
d .....	doublet
dd .....	doublet de doublet
de .....	excès diastéréoisomère ou diastéréomérique
DCC .....	Dicyclohexylcarbodiimide
DCM.....	Dichlorométhane
DME .....	1,2-diméthoxyéthane
DMF .....	<i>N,N</i> -diméthylformamide
DMSO .....	diméthylsulfoxyde
ee .....	Excès énantiomères
équiv.....	équivalent
Et.....	éthyle
g .....	gramme
GC.....	chromatographie en phase gazeuse

h .....	heure
HCl .....	Acide hydrochlorique
HFIP .....	1, 1, 1, 3, 3,3-hexafluoro- <i>iso</i> -propanol
HMPA.....	Hexaméthylphosphoramide
HOBT .....	1-Hydroxybenzotriazole
HPLC.....	chromatographie en phase liquide haute performance
IR.....	infrarouge
<i>i</i> -Bu .....	<i>iso</i> -butyle
<i>i</i> -Pr.....	<i>iso</i> -Propyle
<i>J</i> .....	constante de couplage
K.....	degré Kelvin
L .....	ligand
LDA .....	Diisopropylamidure de lithium
lit.....	littérature
m .....	multiplet
M .....	molaire ou molarité
Me .....	Méthyle
MeDuPHOS .....	(-)-1,2-Bis((2 <i>R</i> , 5 <i>R</i> )-2,5-diméthylphospholano)benzène
mg .....	milligramme
mmbar.....	millibar
MHz.....	mégahertz
mL .....	millilitre
min .....	minute
mmol .....	millimole
μL .....	microlitre
Ms .....	Mésyle
<i>n</i> -Bu.....	<i>normal</i> -butyle
p.e. ....	point d'ébullition
p.f. ....	point de fusion
Ph.....	Phényle

PPA.....	Acide cyclique 1-propanephosphonique
ppm.....	partie par million
q.....	quadruplet
qn.....	quintuplet
Red Al.....	Hydruure de sodium bis(2-méthoxyéthoxy)aluminium
Rdt.....	rendement
R <sub>f</sub> .....	mobilité relative sur CCM
RMN.....	résonance magnétique nucléaire
s.....	singulet
sat.....	saturé
SES.....	2-(triméthylsilyl)éthanesulfonyle
SM.....	spectre de masse à base résolution
SMHR.....	spectre de masse à haute résolution
s-Bu.....	sec-butyle
S <sub>N</sub> 2.....	Substitution nucléophile de 2 <sup>e</sup> ordre
t.....	triplet
t-Bu.....	tert-Butyle
td.....	triplet de doublet
temp.....	température
TFA.....	acide trifluoroacétique
THF.....	Tétrahydrofurane
TMS.....	Triméthylsilyle
Tol.....	Tolyle
tp.....	Température ambiante (de la pièce)
T <sub>r</sub> .....	temps de rétention
Ts.....	Tosyle
UV.....	ultraviolet

## Liste des tableaux

<b>Tableau 1.</b> Additions de diorganozinciques sur les <i>N</i> -phosphinoylimines catalysées par BozPHOS/Cu(OTf) <sub>2</sub> .....	12
<b>Tableau 2.</b> Synthèse de chlorodiarylphosphines .....	15
<b>Tableau 3.</b> Synthèse de phosphinoylamides <i>P,P</i> -disubstituées .....	16
<b>Tableau 4.</b> Synthèse des <i>N</i> -phosphinoylimines .....	17
<b>Tableau 5.</b> Additions de diéthylzinc aux <i>N</i> -phosphinoylimines disubstituées .....	17
<b>Tableau 6.</b> Additions de diméthylzinc sur les <i>N</i> -phosphinoylimines disubstituées .....	18
<b>Tableau 7.</b> Additions de type <i>ène</i> sur le <i>t</i> -butylbis lactiméther fluoré .....	46
<b>Tableau 8.</b> Réaction de type Mannich de silylénoléthers .....	48
<b>Tableau 9.</b> Réaction de type Mannich de propargylsilanes et d'arylsilanes .....	49
<b>Tableau 10.</b> Additions de substrats métalliques .....	51

## Liste des figures

<b>Figure 1.</b>	
Amines $\alpha$ -chirales bioactives .....	1
<b>Figure 2.</b>	
Voies donnant accès aux amines $\alpha$ -chirales .....	2
<b>Figure 3.</b>	
Études électroniques et stériques sur les <i>N</i> -phosphinoylimines .....	13
<b>Figure 4.</b>	
Cycle catalytique postulé.....	19
<b>Figure 5.</b>	
Acides $\alpha$ -aminés non-protéinogéniques bioactifs.....	23
<b>Figure 6.</b>	
Acides aminés $\beta,\gamma$ et $\gamma,\delta$ -insaturés .....	23
<b>Figure 7.</b>	
Additions de Friedel-Craft sur le bislactiméther chloré.....	24
<b>Figure 8.</b>	
Éthynylglycine FR-900130 .....	24
<b>Figure 9.</b>	
Propargylester précurseur au réarrangement d'Ireland-Claisen.....	28
<b>Figure 10.</b>	
Précurseur aux synthèses asymétriques d'arylglycines de Petasis .....	32
<b>Figure 11.</b>	
Auxiliaires chiraux servant de précurseurs aux glycinates électrophiles.....	37
<b>Figure 12.</b>	
Auxiliaires chiraux développés par Schöllkopf .....	38
<b>Figure 13.</b>	
Réactions de Friedel-Craft sur le bislactiméther chloré <b>106</b> .....	40
<b>Figure 14.</b>	
Voie rétrosynthétique du <i>t</i> -butylbislactiméther fluoré .....	44
<b>Figure 15.</b>	
Mécanisme proposé .....	47

**Figure 16**  
Stabilité des substrats ..... 50



## Liste des schémas

<b>Schéma 1.</b>	
Additions de dialkylzinciques sur les <i>N</i> -arylimines .....	3
<b>Schéma 2.</b>	
Synthèse de propargylarylamines $\alpha$ -chirales par procédé multi-composantes.....	4
<b>Schéma 3.</b>	
Additions de diéthylzinc sur les <i>N</i> -sulfonimines.....	5
<b>Schéma 4.</b>	
Additions de diorganozinciques sur les <i>N</i> -sulfonimines .....	6
<b>Schéma 5.</b>	
Additions de dialkyl et diphenylzinc sur les <i>N</i> -acylimines .....	7
<b>Schéma 6.</b>	
Additions de diéthylzinc catalysées par un dérivé BINOL sur les <i>N</i> -acylimines .....	8
<b>Schéma 7.</b>	
Additions de diéthylzinc sur les <i>N</i> -tosylimines.....	8
<b>Schéma 8.</b>	
Additions asymétriques de diéthylzinc aux <i>N</i> -phosphinoylimines.....	9
<b>Schéma 9.</b>	
Additions asymétriques de diéthylzinc sur les <i>N</i> -phosphinoylimines catalysées par des alcools aminés .....	10
<b>Schéma 10.</b>	
Additions de dialkylzinc sur les <i>N</i> -phosphinoylimines catalysées par MeDuPHOS/Cu(OTf) <sub>2</sub> .....	11
<b>Schéma 11.</b>	
Additions de diéthylzinc sur les <i>N</i> -phosphinoalkylimines .....	13
<b>Schéma 12.</b>	
Stratégie de synthèse des <i>N</i> -phosphinoylimines.....	14
<b>Schéma 13.</b>	
Synthèse d'acides $\alpha$ -aminés alléniques par Casara et Metcalf .....	25
<b>Schéma 14.</b>	
Synthèse d'alcynylglycines par Williams .....	26
<b>Schéma 15.</b>	
Synthèse d'acides $\alpha$ -aminés alléniques par Steglich .....	27
<b>Schéma 16.</b>	
Synthèse d'acides $\alpha$ -aminés alléniques par le réarrangement d'Ireland-Claisen.....	28

<b>Schéma 17.</b>	
Synthèse d'acides $\alpha$ -aminés alléniques par le réarrangement de Claisen .....	29
<b>Schéma 18.</b>	
Formation d'amines alléniques et propargyliques à partir de dérivés allénylboroniques .....	30
<b>Schéma 19.</b>	
Synthèse d'arylglycines à l'aide d'acides arylboroniques .....	31
<b>Schéma 20.</b>	
Synthèse d'arylglycines à l'aide de (-)-Menthone .....	33
<b>Schéma 21.</b>	
Synthèse d'acides $\alpha$ -aminés de Jørgensen .....	34
<b>Schéma 22.</b>	
Synthèse de glycinates électrophiles .....	42
<b>Schéma 23.</b>	
Synthèse du <i>t</i> -butylbis lactiméther .....	45
<b>Schéma 24.</b>	
Réaction d'hydrolyse des composés <b>120</b> et <b>124</b> .....	52
<b>Schéma 25.</b>	
Voie alternative à la libération de l'acide aminé .....	52
<b>Schéma 26.</b>	
Rétrosynthèse du clivage basique de l'auxiliaire chiral .....	53

*À tous les rêveurs...*

## Remerciements

Je m'en voudrais de terminer ce document sans remercier tous ceux et celles qui, par leurs encouragements et leur soutien indéfectibles, m'ont permis d'atteindre mon but.

Merci tout d'abord au Professeur André B. Charette qui m'a accueillie au sein de son groupe de recherche. Je le remercie sincèrement de m'avoir fait confiance en me remettant ce projet et d'avoir été présent tout au long de ma maîtrise, que ce soit ici à Montréal ou à 6000 km en Allemagne. Par la même occasion, je tiens à remercier le Prof. Dr. Gerd Schnorrenberg qui m'a offert une place dans un laboratoire industriel en Allemagne pour compléter cette maîtrise au cheminement inhabituel. Finalement, merci au Dr. Anderskewitz pour m'avoir supervisé lors de mes travaux en Allemagne.

Ce travail n'aurait pas été possible sans le support de mes parents, Francine et Michel, ainsi que des membres de ma famille dont Anne et Francine (Yogi) qui m'ont chaleureusement accueillie chez elles pour la rédaction de ce mémoire, Robert pour ses précieuses corrections et soutien en tous genres 24h/24h, Céline qui m'a permis de voir du pays, ainsi que tous les autres : mon frère Maxime, papie et mamie Leclerc, mamie Cécile, Claude et Diane.

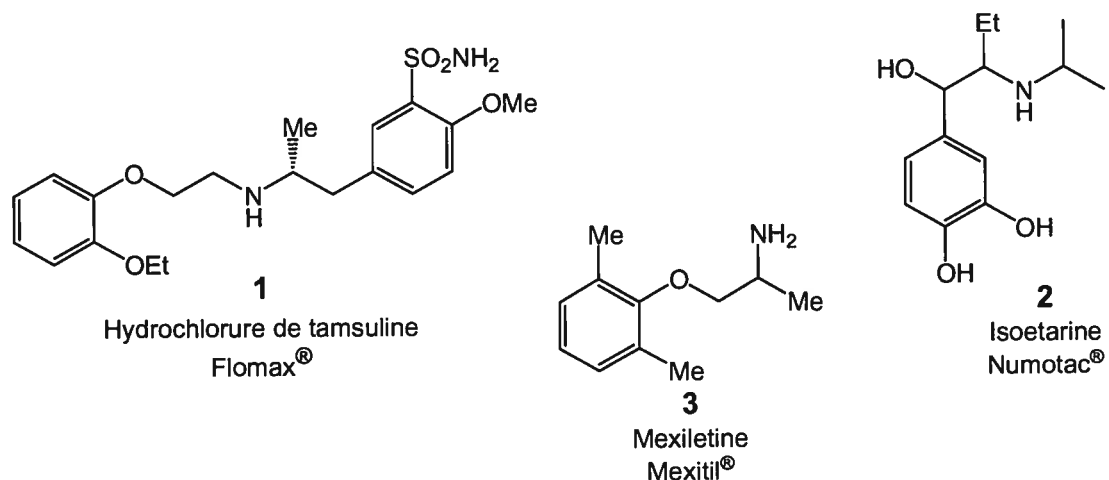
En terminant, j'aimerais remercier tous mes collègues et amis, d'ici et d'Allemagne, en particulier Marie-Ève (ma sœur spirituelle) et Benoit, Melanie, Jochen, Mark, Peter et Anne qui m'ont acceptée en tant que chimiste et surtout, en tant que personne, ma deuxième famille, les Sweeney (David, Pattie, Lisa et Jenny), et finalement, Christian qui m'a accompagné dans les derniers miles de ce travail.

# Chapitre 1

## Introduction: Additions catalytiques asymétriques d'organozinciques sur les imines.

### 1.1 Les amines chirales dans les produits bioactifs

L'addition catalytique énantiosélective de nucléophiles sur les imines est un procédé important dû au rôle prédominant des amines  $\alpha$ -chirales dans plusieurs systèmes biologiques. En effet, plus de 75% des médicaments ou des candidats en développement présentent une unité amine qui confèrent à ces molécules des propriétés pharmaceutiques et biologiques à la fois intéressantes et variées. À titre d'exemple, la figure 1 illustre le cas de l'hydrochlorure de tamsulosine<sup>1</sup> (1) qui intervient dans le traitement des maladies de la prostate; celui de l'isoétarine<sup>1</sup> (2), qui est un agent broncho-dilatateur; et celui du mexiletine<sup>1</sup> (3), qui est un agent antiarythmique.



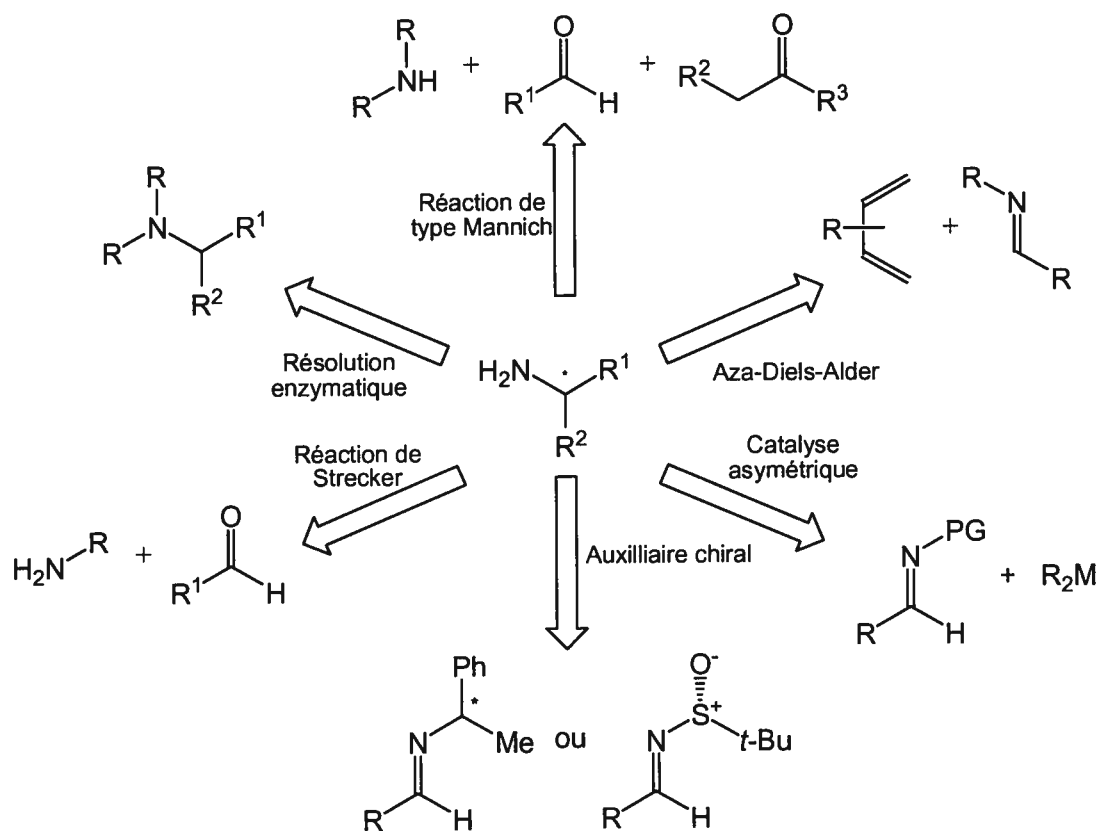
**Figure 1.** Amines  $\alpha$ -chirales bioactives

La synthèse asymétrique d'amines, excluant celle des acides  $\alpha$ -aminés, est beaucoup moins développée que la synthèse asymétrique d'autres groupes

fonctionnels communs tels que les alcools secondaires. Ce n'est que récemment que des méthodes basées sur l'addition catalytique asymétrique de nucléophiles organométalliques sur les imines ont fait leur apparition.<sup>2</sup>

## 1.2 Méthodes de synthèse d'amines $\alpha$ -chirales

De façon générale, les amines  $\alpha$ -chirales sont obtenues par des techniques faisant intervenir une addition nucléophile d'un réactif organométallique sur une imine liée à un auxiliaire chiral discriminant les deux faces d'attaque par encombrement stérique. Il est également possible d'avoir accès à ces composés par des réactions de Strecker,<sup>3</sup> des réactions de type Mannich<sup>4</sup> ou encore par des réactions d'aza-Diels-Alder<sup>5</sup> (Figure 2). De plus, les amines énantiomériquement purs peuvent être obtenues suite à une résolution enzymatique ou chimique d'un mélange racémique.



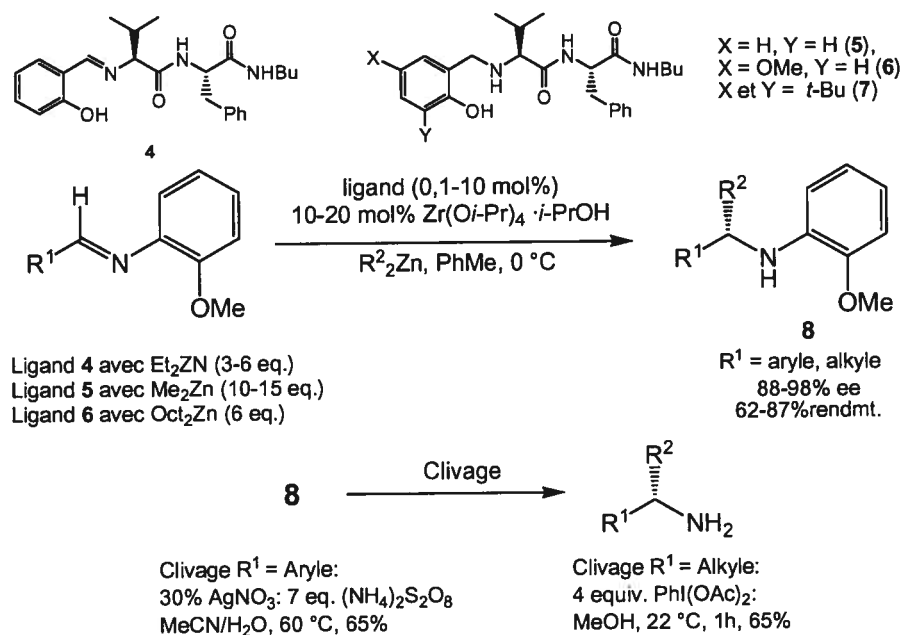
**Figure 2.** Voies donnant accès aux amines  $\alpha$ -chirales

Plus récemment, plusieurs chercheurs ont déployé leurs efforts sur l'étude de l'addition catalytique asymétrique de composés organométalliques sur les imines. Dans ce domaine particulier, les réactifs de type organozincique se sont avérés très utiles. La génération catalytique de complexes entre un ligand chiral et le nucléophile mènerait à de nouvelles avenues pour le développement de processus asymétriques, créant ainsi un nouvel outil pour la formation de liens C-C.<sup>6</sup>

Différentes méthodes catalytiques asymétriques efficaces ont été développées pour l'addition de diorganozinciques sur les imines. Cependant, l'électrophilie de l'imine de départ joue un rôle déterminant dans le succès de ces réactions.

### 1.2.1 Méthode d'Hoveyda-Snapper

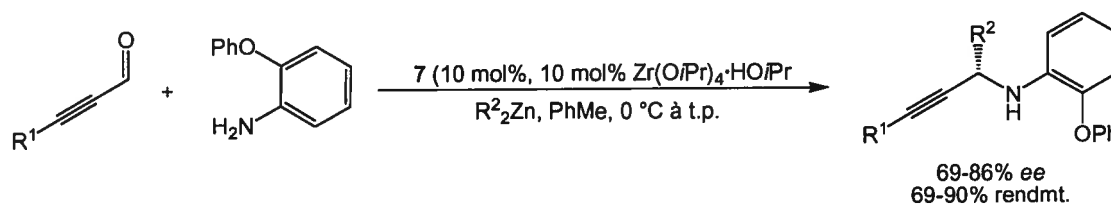
Hoveyda et Snapper<sup>7</sup> ont développé un ligand peptidique qui catalyse l'addition de zinciques sur les *o*-anisidylarylimines en présence de  $Zr(OiPr)_4 \cdot iPrOH$  (Schéma 1). De très bonnes énantiosélectivités sont observées pour les arylimines riches et pauvres en électrons.



**Schéma 1.** Addition de dialkylzinciques sur les *N*-arylimines

Le ligand **6** a également été utilisé pour la synthèse d'amines  $\alpha$ -chirales par un procédé multi-composantes impliquant la formation *in situ* de l'imine à partir d'un aldéhyde et d'une *o*-anisidine approprié, suivie par l'alkylation catalytique à l'aide d'organozinciques. Cette méthode a l'avantage de donner accès à des amines aliphatiques chirales, qui sont autrement obtenues d'une façon plus laborieuse.

L'alkylation asymétrique multi-composantes utilisant le ligand **7** permet la synthèse de propargylamines chirales qui sont d'importantes unités présentes dans plusieurs composés biologiquement actifs (Schéma 2).<sup>8</sup>



**Schéma 2.** Synthèse de propargylarylamines  $\alpha$ -chirales par procédé multi-composantes

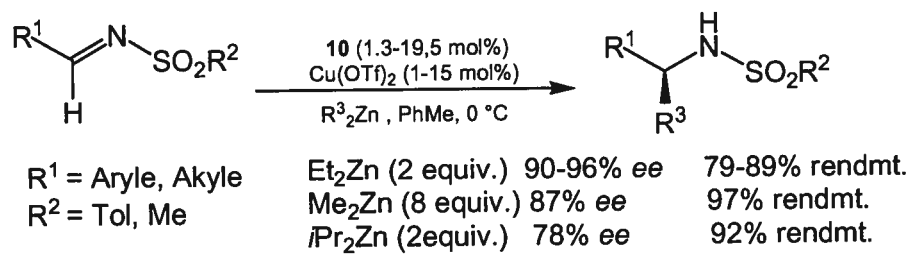
Bien que cette méthode donne de bons résultats, les conditions réactionnelles nécessitent un large excès du réactif organozincique, ce qui décourage l'application de cette méthode à grande échelle. De plus, le clivage de l'arylimine demande des conditions d'oxydation très poussées, limitant le nombre de substrats accessibles et procède avec de modestes rendements.

### 1.2.2 Méthode de Tomioka

D'une même façon, les *N*-sulfonylimines<sup>9</sup> sont des précurseurs suffisamment électrophiles pour permettre l'addition de diorganozinciques



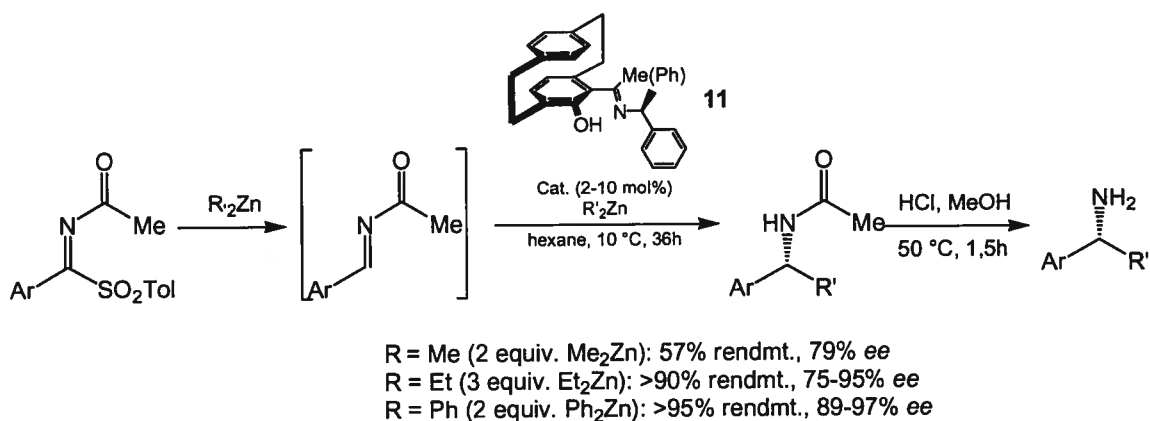




**Schéma 4.** Additions de diorganozinciques sur les *N*-sulfonyl imines

### 1.2.3 Méthode de Bräse

Une autre méthode consiste en l'addition de diorganozinciques sur les *N*-formylacylimines, catalysée par un ligand basé sur un paracyclophane chiral portant deux groupes basiques, soit un phénol et une imine. Les *N*-formylacylimines sont générées *in situ* par l'addition d'un premier équivalent du diorganozincique sur une *N*-(acetyl)- $\alpha$ -(*p*-tolylsulfonyl)arylamine. Jusqu'à maintenant, cette méthode est uniquement compatible avec des imines substituées par un groupement aryle (Schéma 5).<sup>12</sup> Bien que l'addition de diéthylzinc et de diphenylzinc se fait avec d'excellentes énantiosélectivités, l'addition de diméthylzinc ne s'accomplit pas aussi bien.

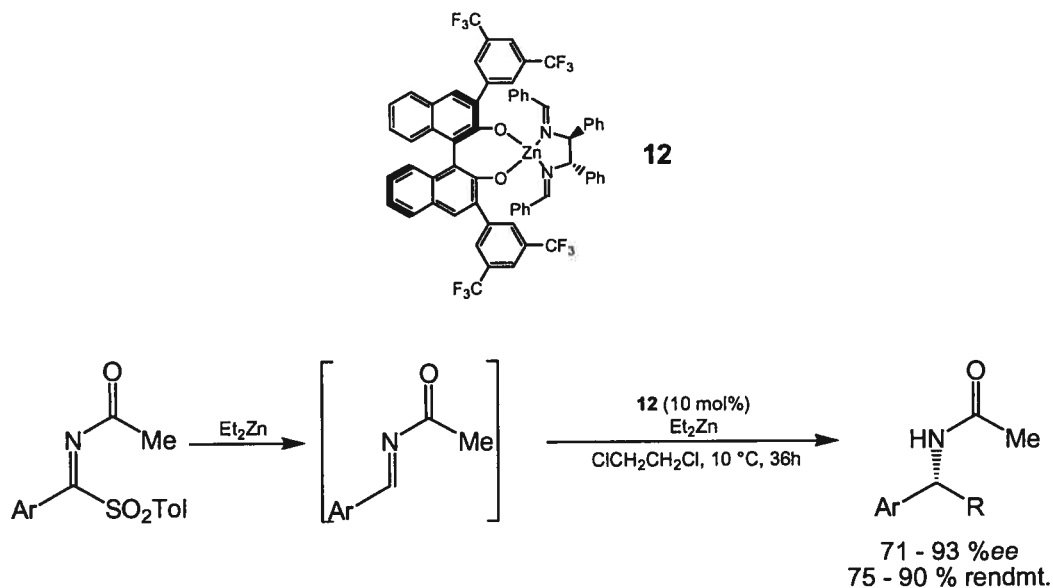


**Schéma 5.** Additions de dialkyl et diphenylzinc sur les *N*-acylimines

Le groupe protecteur formyl a l'avantage d'être clivé par de simples conditions acides. De plus, dans la littérature, ce procédé est la seule méthode efficace permettant l'addition de diphenylzinc.<sup>13</sup>

### 1.2.4 Méthode de Gong

Inspiré par le succès de la réaction catalysée par un ligand basé sur un paracyclophane, le groupe de recherche de Gong a développé un catalyseur au zinc formé d'une combinaison d'un dérivé BINOL et d'une diimine. Ce complexe catalyse l'addition de diéthylzinc sur des imines générées *in situ* à partir de *N*-(acetyl)- $\alpha$ -(*p*-tolylsulfonyl)arylamine (Schéma 6).<sup>14</sup>

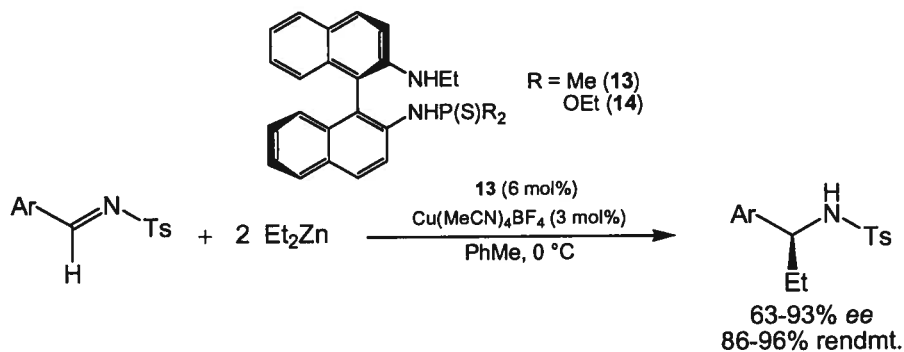


**Schéma 6.** Additions de diéthylzinc catalysée par un dérivé BINOL sur les *N*-acylimines.

Il a été observé que les imines de faible densité électronique conduisent à de meilleurs *ee* que les imines riches en électrons.

### 1.2.5 Méthode de Wang et Shi

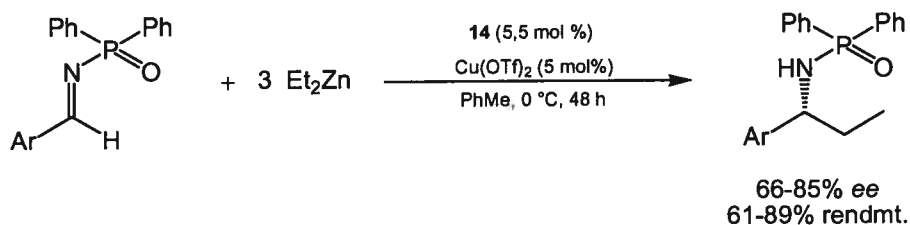
Un autre système faisant intervenir l'utilisation de *N*-tosylimines comme électrophiles est celui de Wang et Shi. Ils ont démontré que l'addition asymétrique de diéthylzinc se faisait avec des *ee* allant jusqu'à 93%, ainsi qu'avec de bons rendements allant jusqu'à 96% lors de l'utilisation d'un ligand de type binaphthylthiophosphoramide (Schéma 7).<sup>15</sup>



**Schéma 7.** Additions de diéthylzinc sur les *N*-tosylimines

Très récemment, ce groupe a utilisé les ligands chiraux dérivés d'un binaphtyl-diamine lors de l'addition asymétrique de diéthylzinc sur les *N*-phosphinoylimines. La présence du groupement P=S est essentielle pour que la réaction catalytique soit hautement énantiosélective. Le changer par l'analogue P=O entraîne une réaction conduisant au produit quasi racémique.

En présence de Cu(OTf)<sub>2</sub> et du ligand **12**, le groupe de Shi a pu alkyler différentes *N*-phosphinoylimines, comportant toutes une unité aromatique (Schéma 8).<sup>16</sup>



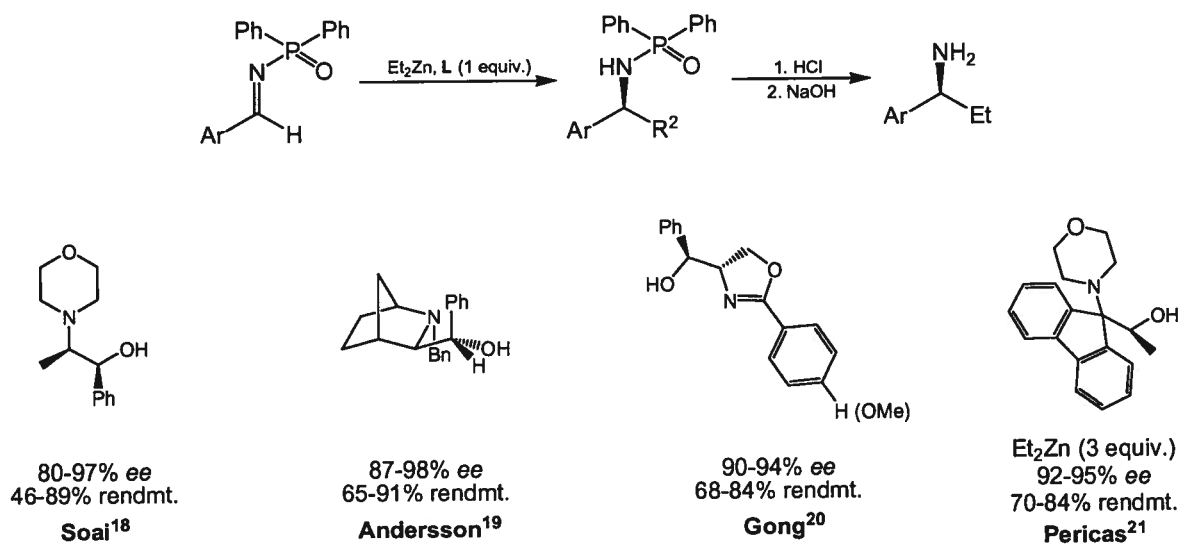
**Schéma 8.** Additions asymétriques de diéthylzinc aux *N*-phosphinoylimines

Les réactions mènent aux produits d'addition correspondants avec de bons rendements et des ee atteignant 89%.

### 1.3 *N*-Phosphinoylimines

Le clivage du groupe protecteur de l'amine est souvent l'étape limitante lors des additions stéréosélectives de réactifs de type diorganozincique sur les imines. Les *N*-phosphinoylimines sont des précurseurs intéressants pour la synthèse d'amines chirales énantioenrichies car le clivage de l'amine *N*-phosphinoylée, obtenue résultant de l'addition, s'effectue sous des conditions acides douces. Plusieurs chercheurs ont effectué des additions de dialkylzinciques sur ces composés à l'aide de différents ligands. Divers aminoalcools se sont révélés être efficaces dans ces réactions. Cependant, une grande quantité de ligand, voir

même l'utilisation de un équivalent, est nécessaire pour obtenir de bonnes énantiosélectivités. L'utilisation de quantités stoechiométriques du ligand s'explique par le fait que ce dernier n'est probablement pas régénéré suite à l'addition (Schéma 9).<sup>17</sup>



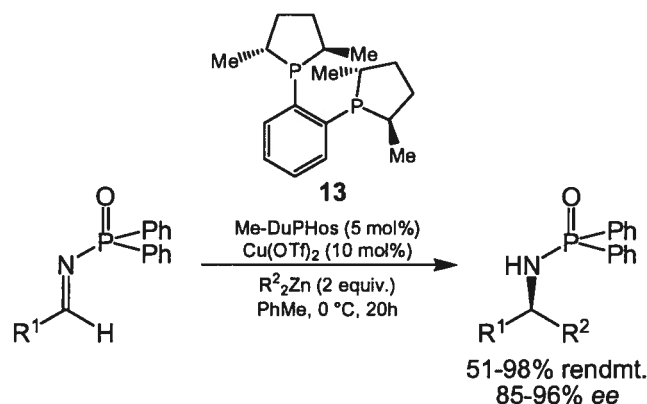
**Schéma 9.** Additions asymétriques de diéthylzinc sur les *N*-phosphinoylimines catalysée par des ligands portant un alcool aminé

## Chapitre 2

### Étude électronique et stérique

#### 2.1 Travaux antérieurs de notre groupe de recherche

Le groupe Charette a découvert en 2003 que l'addition catalytique asymétrique de composés diorganozinciques est possible à l'aide du ligand Me-DuPHOS en présence de  $\text{Cu}(\text{OTf})_2$ . Ce complexe de cuivre s'est avéré être très efficace pour catalyser les additions de dialkylzinciques sur les *N*-phosphinoylimines (Schéma 10). L'addition de diéthylzinc, de diméthylzinc et de dibutylzinc sur différentes imines dérivées d'arylaldéhydes et du cyclopropylcarboxaldéhyde ont donné de bons rendements de l'ordre de 51 à 98% et d'excellents excès énantiomères allant jusqu'à 96%.<sup>22</sup>

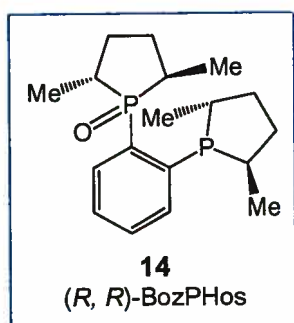
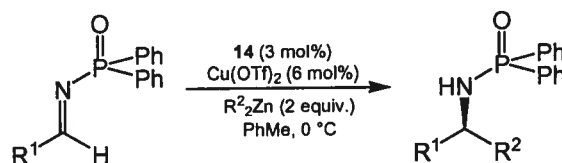


**Schéma 10.** Additions de dialkylzinciques sur les *N*-phosphinoylimines catalysée par Me-DuPHOS/ $\text{Cu}(\text{OTf})_2$

Par des études mécanistiques poussées, notre groupe a révélé que le Me-DuPHOS monoxidé (BozPHOS) était le véritable ligand impliqué dans la réaction. L'isolation et l'utilisation de ce dernier (**14**), permet d'augmenter significativement

les excès énantiomères en plus d'accroître la variété de réactifs de zinc pouvant être additionnés (Tableau 1).<sup>23</sup>

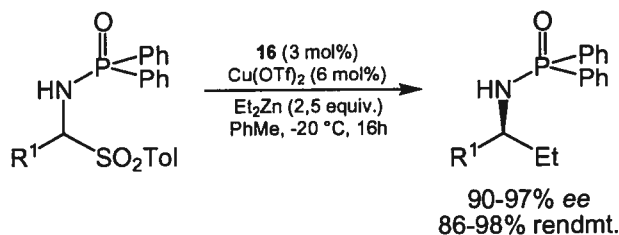
**Tableau 1.** Additions de diorganozinciques sur les *N*-phosphinoylimines catalysées par BozPHOS/Cu(OTf)<sub>2</sub>



Entrée	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	Rendement (%)	ee (%)
1	Ph	Et	96	98
2	4-MeC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	Et	94	98
3	3-MeC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	Et	96	97
4	4-ClC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	Et	97	97
5	4-BrC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	Et	97	97
6	4-MeOC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	Et	91	98
7		Et	93	98
8	1-naphthyl	Et	93	97
9	2-naphthyl	Et	96	97
10	2-furyl	Et	97	96
11	<i>c</i> -propyl	Et	95	94
12	2-MeOC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	Et	98	98
13	2-ClC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	Et	96	92
14	2-MeC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	Et	97	99
15	Ph	Me	87	97
16	3-MeC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	Me	80	92
17	2-furyl	Me	90	89
18	Ph	<i>n</i> -Bu	92	96
19	Ph	<i>i</i> -Pr	84	95

Finalement, la portée de cette réaction a été davantage agrandie lorsque les additions de diéthylzinc ont été pratiquées sur les imines dérivés d'alkylaldéhydes générées in situ à partir de leurs adduits d'acide tolylsulfonique. Cette méthode est complémentaire à la formation d'arylamines  $\alpha$ -chirales et est présentement l'une des plus efficaces pour obtenir des amines  $\alpha$ -chirales présentant une unité alkyle issue de l'imine de départ (Schéma 11).<sup>24</sup>

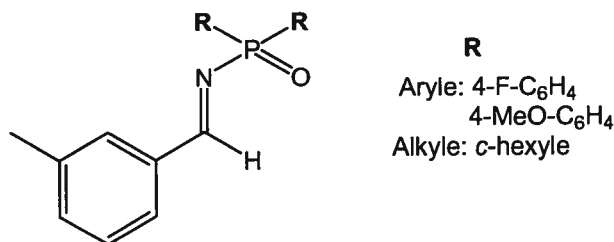




**Schéma 11.** Additions de diéthylzinc sur les *N*-phosphinoylalkylimines générées *in situ*

## 2.2 Objectifs de recherche

Après avoir additionné différents diorganozinciques sur une variété d'imines dérivées d'aryaldéhydes, nous nous sommes donc intéressés à étudier l'influence de la nature des groupes aryles de la *P,P*-diarylphosphinamide sur l'énantiosélectivité de la réaction. Dans un premier temps, nous tenterons de mettre en évidence certains effets électroniques en introduisant des groupes électrodonneurs ou accepteurs (Figure 3). Ce projet de recherche consistait initialement à synthétiser de nouvelles *N*-phosphinoylimines dérivées du 3-tolualdéhyde en utilisant des méthodes préalablement connues de la littérature. Ce substrat a été choisi compte tenu qu'il démontrait une moins bonne réactivité (particulièrement pour l'addition de diméthylzinc) et nous pouvions espérer améliorer l'énantiosélectivité de la réaction pour cet exemple (entrée 16, Tableau 1). De plus, une variation de l'excès énantiomère serait plus facilement perceptible par rapport aux autres substrats qui conduisent aux produits d'addition avec de meilleurs ee. Dans un deuxième temps, nous modifierons substantiellement l'électrophilie de l'imine en substituant les groupes aryles par des groupes alkyles.



**Figure 3.** Études électroniques et stériques sur les *N*-phosphinoylimines

Par la suite, l'addition énantiosélective d'organozinciques, telle que développée au sein du groupe Charette (Tableau 1), permettra de comparer les excès énantiomères obtenus sur ces nouvelles *N*-phosphinoylimines et de mesurer l'influence de ces groupes sur le système catalytique.

### 2.3 Analyse rétrosynthétique

Le Schéma 12 décrit la stratégie de synthèse que nous avons suivie. La synthèse des *N*-phosphinoylimines **21** se fera par condensation du 3-tolualdéhyde (**20**) et du *P,P*-diaryl ou *P,P*-dialkylphosphinamide **19**. Ce dernier sera préparé par hydrolyse de l'imine de l'acétone obtenu en traitant l'oxime **18** avec les chlorophosphines disubstituées **17**. Cette transformation, appelée réaction de Stec,<sup>25</sup> implique un réarrangement radicalaire P<sup>III</sup>-P<sup>V</sup> de l'intermédiaire initialement formé (Me<sub>2</sub>C=NOPR<sub>2</sub>). Finalement, les chlorodiaryl ou dialkylphosphines **17** sont obtenus à partir du PCl<sub>3</sub> et des réactifs de Grignard non commerciaux obtenus selon des procédures standards.<sup>26</sup>

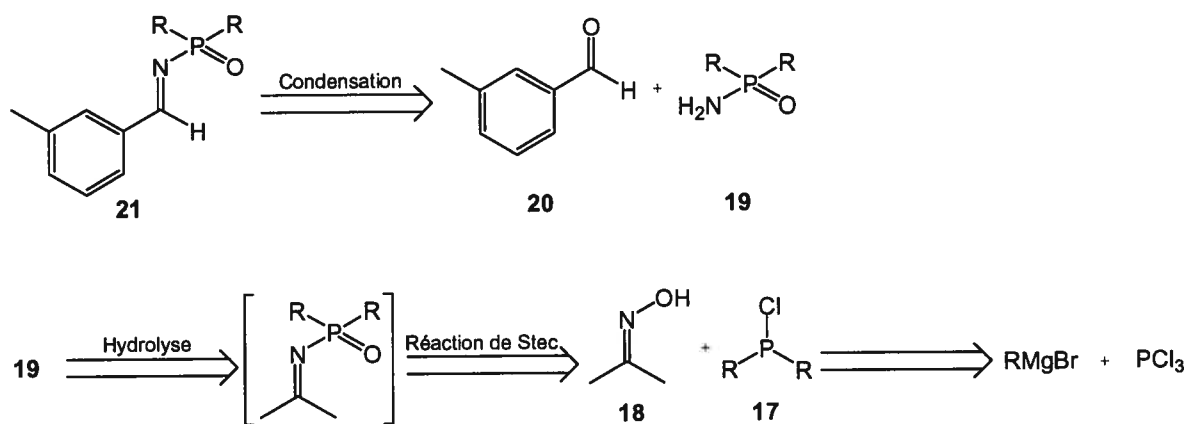
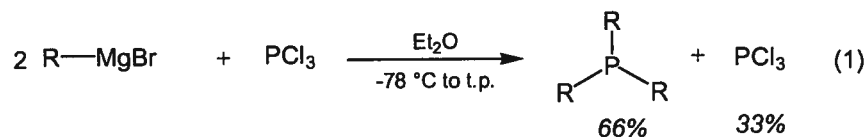


Schéma 12. Stratégie de synthèse des *N*-phosphinoylimines.

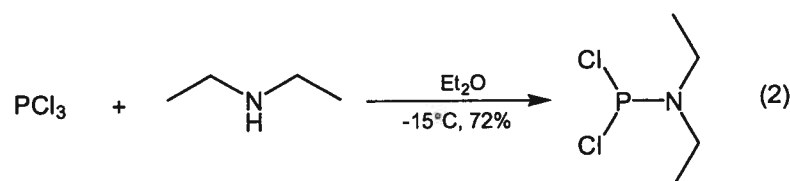
### 2.4 Synthèse des *N*-phosphinoylimines

La première étape de la séquence synthétique a été problématique. L'ajout de 2 équivalents du réactif de Grignard au PCl<sub>3</sub> conduit exclusivement à la formation de la triarylphosphine malgré le fait que la stoechiométrie de la réaction

soit soigneusement contrôlée (équation 1). Il semblerait que l'intermédiaire chlorodialkylphosphine soit plus électrophile que l'espèce trichlorée ou dichlorée.

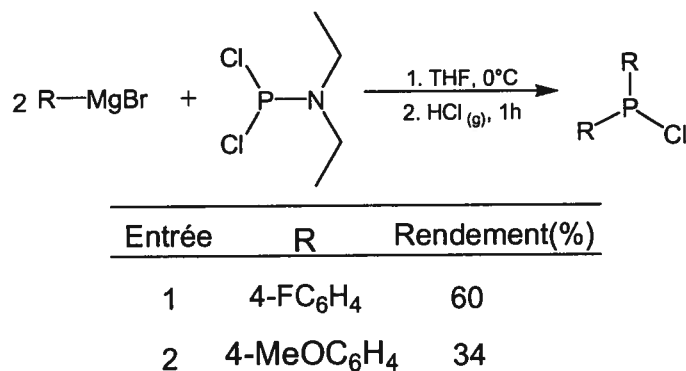


De ce fait, une approche alternative visant à remplacer un des atomes de chlore par un moins bon groupe partant a été envisagée. Une solution efficace a été de substituer l'électrophile par la *P,P*-dichloro-*P*-(*N,N*-diéthylamino)phosphine qui a été préparée selon une méthode de la littérature (équation 2).<sup>27</sup>



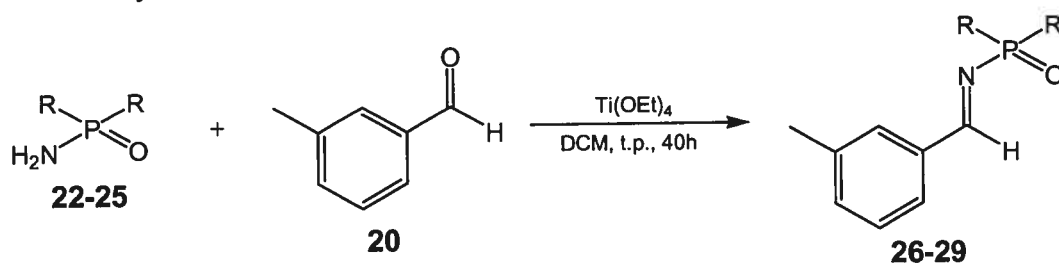
La diarylchlorophosphine désirée a été aisément formée après l'addition de deux équivalents du réactif de Grignard suivi d'un traitement au HCl gazeux.<sup>28</sup>

**Tableau 2.** Synthèse de chlorodiarylphosphines



Les rendements plutôt moyens de ces réactions sont dus au fait que ces phosphines s'oxydent très facilement au contact de l'air. Toute purification devenait donc très laborieuse et elles ont été utilisées directement dans la réaction suivante. Par ailleurs, la chlorodiphénylphosphine et la chlorodicyclohexylphosphine ont été obtenues de sources commerciales.

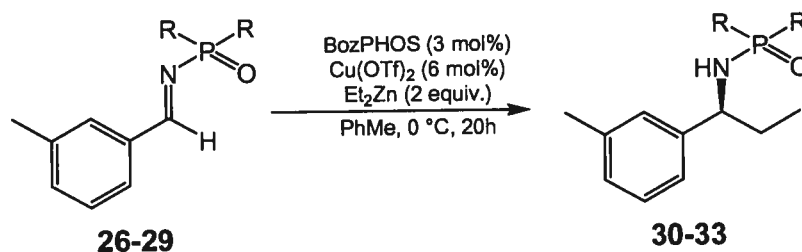


Tableau 4. Synthèse des *N*-phosphinoylimines

Entrée	R	Rendement (%)	Produit
1	Ph	43	26
2	4-FC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	27	27
3	4-MeOC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	32	28
4	cyclohexyle	34	29

## 2.5 Additions d'organozinciques sur les *N*-phosphinoylimines

Dans un premier temps, les additions de diéthylzinc ont été réalisées sur les *N*-phosphinoylimines **26** à **29** afin de comparer les rendements et les excès énantiomères avec ceux obtenus avec la diphenylphosphinoylimine **30** (Tableau 5).

Tableau 5. Addition de diéthylzinc aux *N*-phosphinoylimines disubstituées

Entrée	R	Conversion (%)	Rendement (%)	ee (%) <sup>a</sup>	Produit
1	Ph <sup>b</sup>	100	96 (96)	97 (97)	30
2	4-FPh	100	78	98	31
3	4-MeOPh	100	96	91	32
4	cyclohexyle	0	-	-	33

<sup>a</sup>Les excès énantiomériques ont été déterminés par l'injection du dérivé TFA sur GC chiral (Cyclodex β, mode isocratique à 100 °C). <sup>b</sup>Valeurs entre parenthèses ont été obtenues par A. Boezio.<sup>23</sup>

Les résultats précédemment obtenus par A. A. Boezio ont été reproduits avec précision. Une légère augmentation de 1% ee a été observée dans le cas du dérivé 4-FC<sub>6</sub>H<sub>4</sub> (**31**, entrée 2, Tableau 5) alors qu'il en résulta une baisse de 6% ee pour le dérivé 4-MeOC<sub>6</sub>H<sub>4</sub> (**32**, entrée 3, Tableau 5). Par ailleurs, la réaction n'a pas eu lieu lorsque les groupes aryles de la *P,P*-diarylphosphinoylimine ont été remplacés par des groupes alkyles comme dans le composé **33**. Cette observation nous a conduit à ne plus synthétiser d'autres composés *P,P*-dialkylphosphinoylimine.

Par la suite, les additions de diméthylzinc ont été effectuées sur les mêmes électrophiles (Tableau 6) compte tenu que l'excès énantiomère du produit d'addition sur le dérivé diphenylphosphinoylimine était substantiellement inférieur par rapport à celui du produit d'addition du groupe éthyle.

**Tableau 6.** Additions de diméthylzinc sur les *N*-phosphinoylimines disubstituées.

Entrée	R	Conversion (%)	Rendement (%)	ee (%) <sup>a</sup>	Produit
1	Ph <sup>b</sup>	73	73 (80)	93 (92)	<b>34</b>
2	4-FPh	77	77	95	<b>35</b>
3	4-MeOPh	48	35	93	<b>36</b>
4	cyclohexyle	0	-	-	<b>37</b>

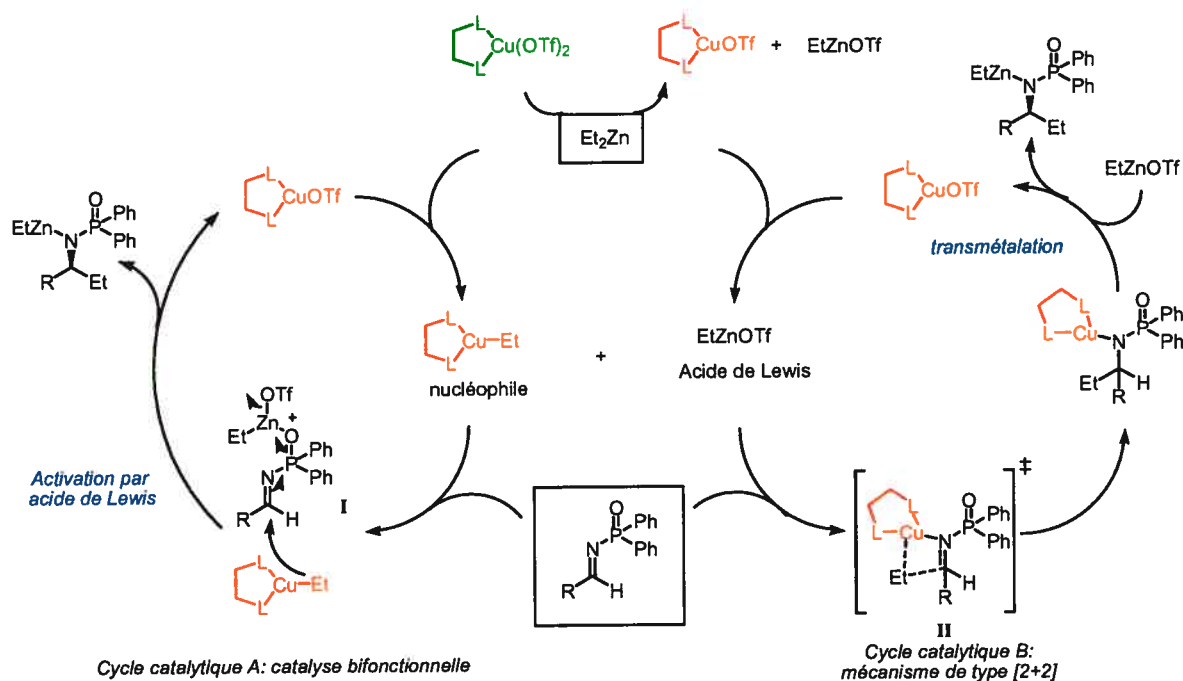
<sup>a</sup>Les excès énantiomériques ont été déterminés par l'injection du dérivé TFA sur GC chiral (Cyclodex β, mode isocratique à 100°C). <sup>b</sup>Valeurs entre parenthèses ont été obtenues par J. Pytkowicz.<sup>32</sup>

Comme observé pour l'addition de diéthylzinc, une légère augmentation des ee a été obtenue pour l'addition de diméthylzinc sur le substrat **35** ayant le substituant 4-FC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>. Cependant, une diminution considérable des conversions et du

rendement pour la réaction avec le substrat **36** portant le 4-MeO-C<sub>6</sub>H<sub>4</sub> a été observée (entrée 3, Tableau 6).

## 2.6 Discussion

Le cycle catalytique qui a été proposé par notre groupe de recherche et qui explique la formation du produit de réaction est illustré à la Figure 4. Deux cycles sont possible (A et B, Figure 4).



**Figure 4.** Cycle catalytique postulé

Dans ces cycles catalytiques, la réaction initiale implique une réduction du cuivre(II) en cuivre(I), par une transmétallation entre le diéthylzinc et un sel de cuivre lié au ligand chiral pour générer une espèce  $\text{EtCu}\cdot\text{L}$ . La différence majeure entre les deux cycles est que dans un cas, une préactivation du substrat sous forme d'un complexe acide de Lewis-base de Lewis entre le triflate d'éthylzinc et l'imine de départ est postulée (espèce I, cycle A). Par ailleurs, dans le cycle catalytique B, le réactif de cuivre agit comme nucléophile et comme acide de Lewis pour activer le substrat (espèce II, cycle B). Nous croyons donc que la

présence d'un site basique additionnel dans le cas de l'imine dérivé du 4-méthoxyphényl induirait une baisse de réactivité du substrat, expliquant pourquoi les rendements sont légèrement inférieurs lorsque ce substrat est utilisé et ce peu importe le cycle catalytique (A ou B). Il est important de mentionner que la présence de solvants basiques (tels que le THF) induit une détérioration des rendements dans cette réaction. Par ailleurs, l'effet  $\sigma$ -électroattracteur d'un substituant 4-fluoro augmenterait le caractère électrophile de l'imine et donc conduirait à de meilleures conversions en produits d'addition. Nous croyons donc que l'augmentation de réactivité relative de l'imine dérivé du 4-fluorophényl est principalement dû à l'effet  $\sigma$ -électroattracteur de ce substituant.

D'autre part, l'augmentation de l'énantiosélectivité dans le cas de l'imine dérivé du 4-fluorophényl est difficilement justifiable avec les données que nous avons recueillies à ce jour. En effet, bien que le substituant fluoro soit un puissant groupement  $\sigma$ -électroattracteur, il est également relativement bon  $\pi$ -donneur. Dans le but de conclure si le caractère électronique du substituant est important, il serait donc impératif de tester d'autres type d'imine, dont celles dérivées d'un substituant 3-trifluorométhyl ou du type 3,5-di(trifluorométhyl), qui maintiendraient l'effet électroattracteur du groupement fluoro, tout en supprimant son l'effet électrodonneur. D'autre part, il serait également bon d'utiliser d'autres types de groupements électrodonneurs non complexant pour évaluer l'effet réel de la présence de ces groupes sur le substituant azoté de l'imine.

## 2.7 Conclusion et Travaux Futurs

Changer la nature électronique du groupe aryle de la *P,P*-phosphinoylimine semble avoir produite une légère modification sur l'énantiosélectivité de la réaction et avoir influencé la réactivité dans certains cas. Nous avons observé que la présence de groupes électro-attracteurs améliore les excès énantiomères alors que la présence d'un groupe électrodonneur conduit à une diminution de l'énantiosélectivité.<sup>30</sup> La réaction n'a pas lieu en présence d'un substituant alkyle



sur l'unité phosphinoyl probablement à cause de la baisse du caractère électrophile de l'imine. Il est important de mentionner que ces résultats sont préliminaires et qu'il serait souhaitable d'élargir la gamme de substituants sur l'électrophile pour s'assurer que les tendances se maintiennent avec d'autres électrophiles similaires.

## Chapitre 3

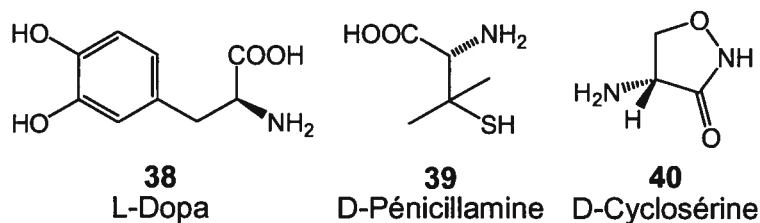
### Introduction aux acides aminés

#### 3.1 Importance des acides aminés

Les acides  $\alpha$ -aminés constituent un grand centre d'intérêt dans les sciences de la vie depuis plus de 160 ans. Il est bien connu que les acides  $\alpha$ -aminés sont essentiels à la vie proprement dite, étant les sous-unités de peptides, de protéines et comprises dans plusieurs autres produits naturels. La découverte des mécanismes enzymatiques, des interactions protéines-acides nucléiques, de la conformation des protéines et l'identification de leurs propriétés moléculaires sont parmi les innombrables fonctions importantes observées pour les 21 acides aminés protéinogéniques. Outre ces rôles fondamentaux, les acides aminés sont intensément utilisés comme additifs alimentaires, agents agrochimiques et sont très souvent le centre actif des composés biologiquement actifs.

Ces derniers sont également utilisés en synthèse organique comme cible synthétique, comme source de matériaux chiraux brutes, et comme constituants de réactifs et/ou catalyseurs dans les synthèses asymétriques. L'importance des acides aminés a promu le développement d'une multitude de méthodes pour leurs synthèses conduisant aux produits racémiques ou énantiomériquement purs.<sup>31</sup>

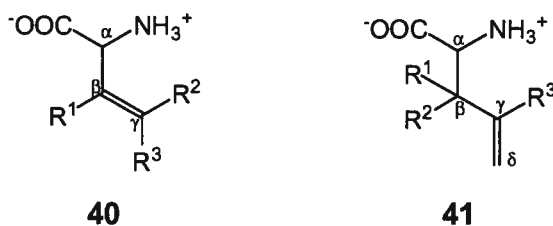
La synthèse asymétrique d'acides  $\alpha$ -aminés non naturels énantiorenrichis a gagné une importance particulière dû à son efficacité biologique potentielle et celles déjà prouvées, parmi lesquelles la L-dopa (**38**), la D-pénicillamine (**39**) et la D-cyclosérine (**40**), qui intègrent toutes une unité d'acide aminé non-protéinogénique, et qui se sont révélés être d'efficaces médicaments (Figure 5).<sup>32</sup>



**Figure 5.** Acides  $\alpha$ -aminés non-protéinogéniques bioactifs

Ils sont généralement obtenus par des méthodes synthétiques connues<sup>31c</sup> telles la dérivatisation asymétrique de la glycine,<sup>33</sup> par l'homologation du carbone  $\beta$ ,<sup>34</sup> par amination électrophile d'énolates,<sup>35</sup> par amination nucléophile d'acides  $\alpha$ -substitués,<sup>36</sup> par les synthèses asymétriques de Strecker,<sup>37</sup> par hydrogénation asymétrique d'acides deshydroaminés,<sup>38</sup> par des méthodes enzymatiques<sup>39</sup> et autres.<sup>40</sup>

Les acides aminés inhabituels tels ceux comportant une insaturation, un groupe partant, ou encore de configuration D, sont fréquemment utilisés en biochimie comme investigateurs topographiques des conformations de peptides bioactifs afin de comprendre le mécanisme des réactions enzymatiques. Il est reconnu que les acides aminés  $\beta,\gamma$  et  $\gamma,\delta$ -insaturés (Figure 6) peuvent profondément perturber les propriétés biologiques des peptides dans lesquels ils sont incorporés, en transformant les agonistes en antagonistes, chose essentielle en chimie médicinale.<sup>41</sup>



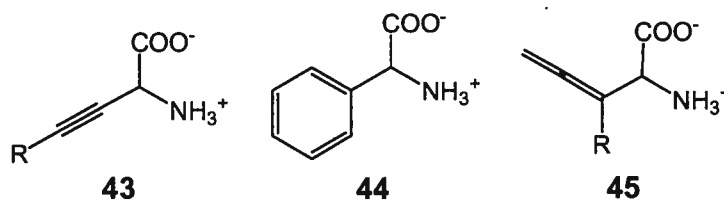
**Figure 6.** Acides aminés  $\beta,\gamma$  et  $\gamma,\delta$ -insaturés

Puisque le domaine des acides aminés est un sujet très vaste et que les méthodes de synthèse d'acides  $\alpha$ -aminés sont très bien connues de la littérature,

le chapitre actuel présentera seulement les principales voies de synthèses asymétriques d'acides  $\alpha$ -aminés non-protéinogéniques insaturés.

### 3.2 Principales voies de synthèse d'acides $\alpha$ -aminés $\beta,\gamma$ -insaturés

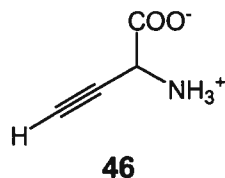
Les acides  $\alpha$ -aminés  $\beta,\gamma$ -insaturés ont considérablement attiré l'attention à cause de leur habileté à agir en tant qu'inhibiteur d'enzymes de systèmes pyridoxals.<sup>41</sup> Les acides  $\alpha$ -aminés  $\beta,\gamma$ -vinyliques **40** et propargyliques **43** sont de beaux exemples de défis de synthèse en raison de leur facilité à racémiser ainsi qu'à tautomériser en acides  $\alpha,\beta$ -déhydroaminés.<sup>43</sup> Alors que les méthodologies donnant accès aux vinylglycines ont abondamment été développées,<sup>41b,44</sup> celles donnant accès aux acides  $\alpha$ -aminés propargyliques **43**, aromatiques **44** et alléniques **45** sont beaucoup moins répandues.



**Figure 7.** Acides  $\alpha$ -aminés propargyliques, aromatiques et alléniques

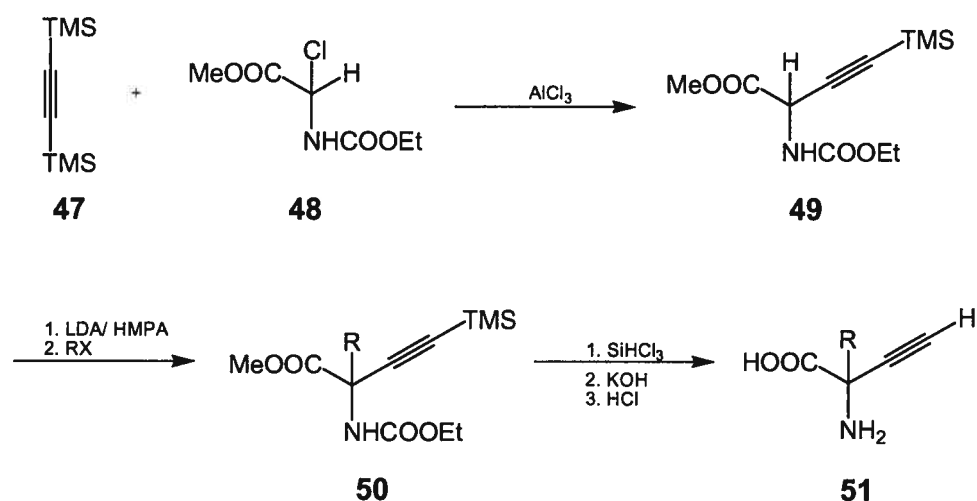
#### 3.2.1 Acides $\alpha$ -aminés $\beta,\gamma$ -propargyliques

Les acides aminés propargyliques **43** sont rarement retrouvés dans la nature. L'éthynylglycine **46** (FR-900130) est le seul antibiotique<sup>45</sup> connu de cette forme et il agit en tant qu'inhibiteur suicide pour l'*alanine racemase*.<sup>46</sup> Ces composés sont d'excellents précurseurs pour la synthèse de produits plus complexes.



**Figure 8.** Structure de FR-900130

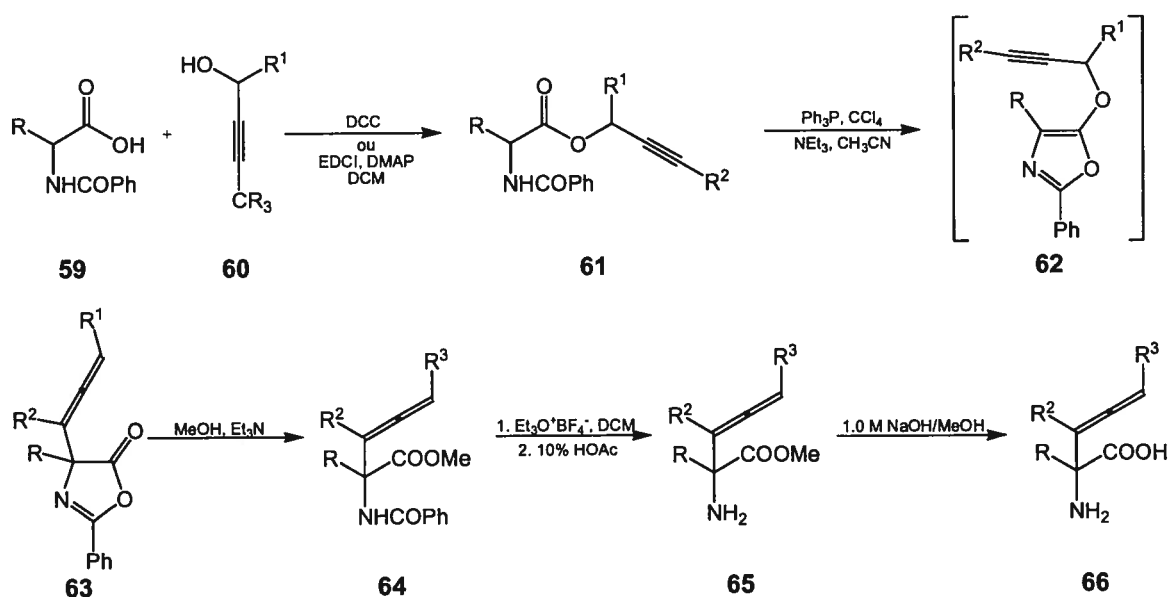
Casara et Metcalf ont élaboré la synthèse d'acides  $\alpha$ -aminés propargyliques par l'amidoacylation du bis(triméthylsilyl)acétylène (**47**) avec le 2-chloro-*N*-carboéthoxyglycinate (**48**), sous des conditions de Friedel-Craft (Schéma 13). Par la suite, **49** subit une alkylation par un halogénure d'acyle. Le clivage des groupes protecteurs donne accès aux acides  $\alpha$ -aminés éthylniques **51**. Ces chercheurs ont cependant été incapables d'accéder à la glycine acétylénique, où  $R = H$ , par cette méthode de déprotection.<sup>46</sup>



**Schéma 13.** Synthèse d'acides  $\alpha$ -aminés propargyliques par Casara et Metcalf

À la fin des années 80, le groupe de Williams a développé une synthèse générale et efficace de  $\beta,\gamma$ -alcynylglycines. Ils ont d'abord préparé des haloglycinates **56** d'après la méthode de Ben-Ishai (Schéma 14).<sup>47</sup> Ils ont ensuite effectué le couplage de **56** et **57** en présence de  $ZnCl_2$  sous reflux dans le  $CCl_4$  pour obtenir les alcynylglycines protégées **58**.

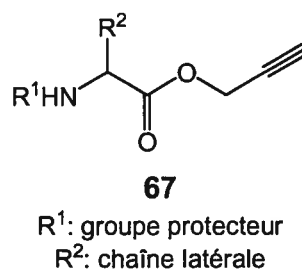




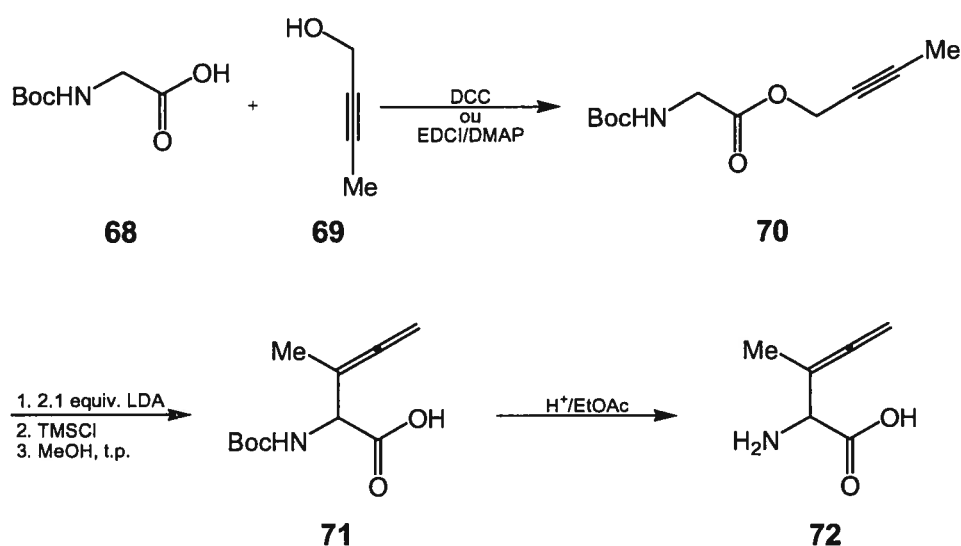
**Schéma 15.** Synthèse d'acides  $\alpha$ -aminés alléniques par Steglich

La disponibilité de **63** évoque la perspective de l'hydrolyse comme voie d'accès directe aux acides aminés libres. Toutefois, les dures conditions de clivage du groupe benzylique ne laissent pas l'allène intact. Steglich a trouvé que même les groupes propargyliques sont hydratés pour donner une cétone sous les conditions requises pour l'hydrolyse des benzamides en acide.<sup>49</sup> Barlett et Barstow<sup>50a)</sup> ont évoqué la difficulté d'enlever le groupe benzoyle des acides *N*-benzoylaminés en utilisant différentes catalyses acides et basiques de même que le réactif de Meerwein. Castelhana et Krantz<sup>48f</sup> ont, quant à eux, réussi à hydrolyser le benzamide **64** en ester  $\beta$ -allénique **65** par l'utilisation du réactif de Meerwein fraîchement préparé, suivi d'une hydrolyse acide utilisant de l'acide acétique 10%. Cette procédure a l'avantage d'être compatible avec une variété d'acides aminés, contenant des chaînes acides, basiques et neutres, fournissant ainsi des acides  $\alpha$ -aminés  $\beta$ -alléniques jusqu'ici inaccessibles d'accès. Cette méthode est particulièrement appropriée à la synthèse d'acides aminés alléniques ( $R \neq H$ ) mais malheureusement, les composés dérivés de la glycine ne peuvent être obtenus par cette procédure ( $R = H$ ).

Puisque les allénylglycines où  $R = H$  ne sont pas disponibles par la route des oxazolones, d'autres voies ont été étudiées. Afin d'avoir accès à ces composés, Ben-Ishai et Hirsh se sont penchés sur le réarrangement Ireland-Claisen appliqué aux propargylesters *N*-protégés d'acides  $\alpha$ -aminés **67**.<sup>50b)</sup> Il s'agit d'une translocation de la fonction propargylique en position  $\alpha$  du carbonyle, la transformant ainsi en groupement allénique (Schéma 16).



**Figure 9.** Propargylester précurseur au réarrangement d'Ireland-Claisen



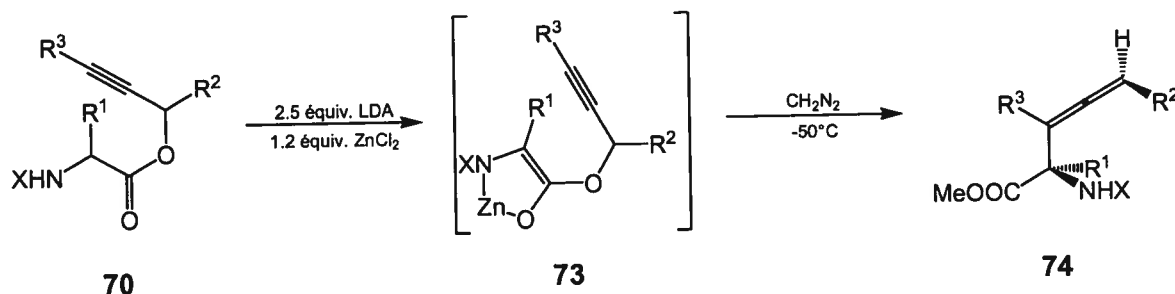
**Schéma 16.** Formation d'acides  $\alpha$ -aminés alléniques par le réarrangement Ireland- Claisen

La procédure standard, faisant intervenir une silylation par le TMSCl du dianion de l'acide aminé *N*-Boc, semble être l'optimale. *N*-Boc-but-2-ynylglycinate (**70**) a été converti en allène **71** avec un rendement de 20%. Les rendements obtenus lors du réarrangement du propargylester correspondant **70** ne sont pas



reproductibles et ne dépassent guère 15%. Malgré les rendements plutôt faibles, cette méthode a l'avantage de contrôler la stéréochimie de la liaison double de l'énolate généré.

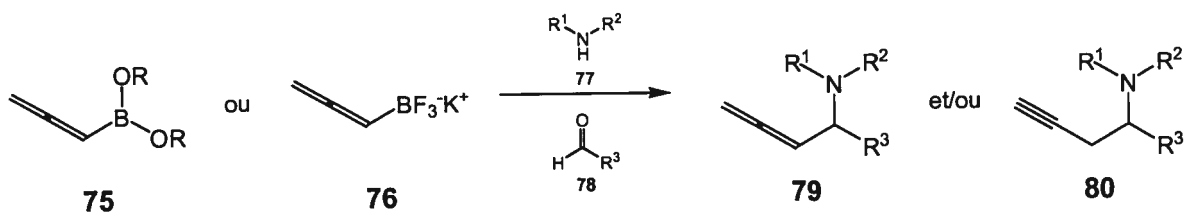
Un réarrangement de Claisen sur les propargylesters, utilisant le LDA et du  $\text{ZnCl}_2$ , a été développé par Kazmaier et conduit à un seul diastéréoisomère (Schéma 17).<sup>51</sup>



**Schéma 17.** Formation d'acides  $\alpha$ -aminés alléniques par le réarrangement de Claisen

Le réarrangement se fait avec une diastéréosélectivité élevée (>93% *de*) et le produit *syn* préférentiellement formé, est expliqué par un état de transition de type chaise. La réaction dépend de la configuration de l'alcène participant au réarrangement, puisque la géométrie est fixée par la chélation de l'énolate. Le réarrangement de Claisen peut être appliqué aux propargylglycines de même qu'à d'autres acides aminés. Un avantage de cette méthode est la flexibilité dans le choix du groupe protecteur de l'amine. Les groupes protecteurs d'amines classiques peuvent être utilisés, rendant cette procédure intéressante pour la synthèse de ces acides aminés sensibles.

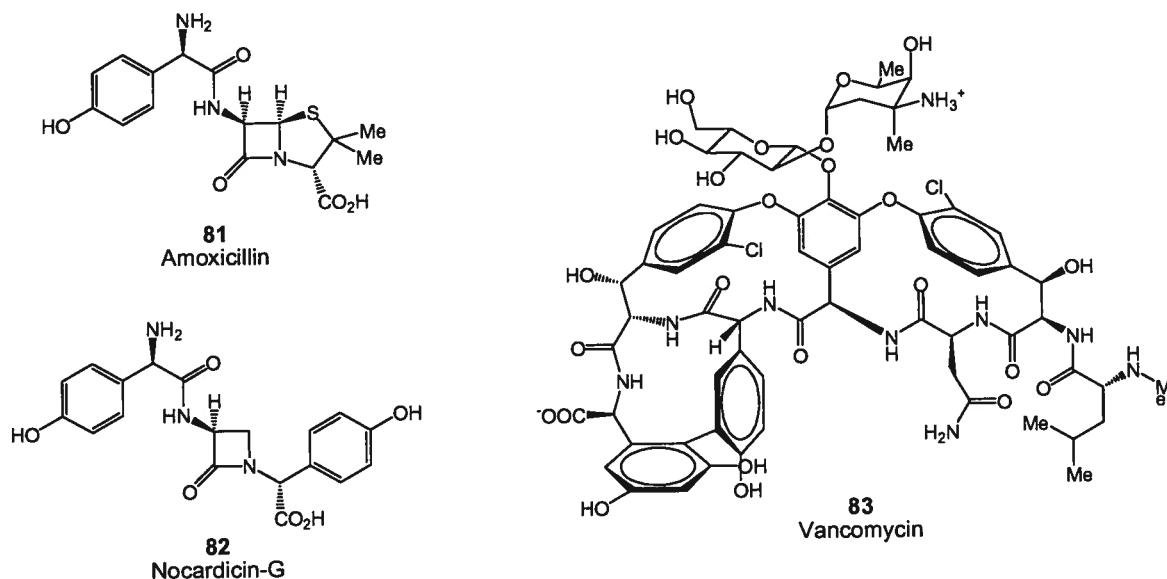
Récemment, Petasis a reporté, lors de la 229<sup>ième</sup> édition de l'ACS en mars 2005 à San Diego, une réaction à 3 composantes impliquant un dérivé d'acide boronique allénique **75** ou un allène trifluoroboronique **76**, une amine **77** et un composé carbonylé **78**, lesquels réagissent pour produire l'amine allénique substituée **79** et/ou alcylée **80** (Schéma 18). Aucune publication n'est disponible concernant ces travaux jusqu'à ce jour.



**Schéma 18.** Formation d'amines alléniques **79** et propargyliques **80** à partir de dérivés allénylboroniques.

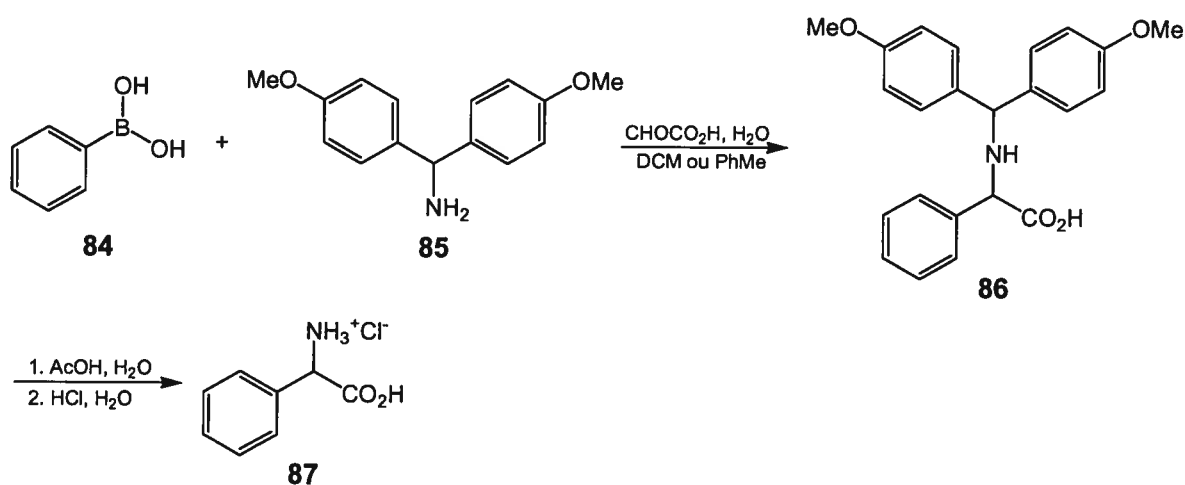
### 3.2.3 Acides $\alpha$ -aminés $\beta$ -aromatiques

Les  $\alpha$ -arylglycines sont parmi les acides aminés non-protéinogéniques les plus importants.<sup>39c,d</sup> Ce type de molécule agit en tant qu'agoniste ou antagoniste sélectif des récepteurs de glutamate du système nerveux central.<sup>52</sup> De plus, ces composés sont les sous unités actives des quelques-uns des antibiotiques de forme  $\beta$ -lactame incluant l'amoxicilline (**81**) et sont présent dans un grand nombre d'antibiotiques naturels comme le nocardicin-G (**82**).<sup>53</sup> D'autres composés, tels les antibiotiques glycopeptidiques incluant le vancomycine (**83**), contiennent plusieurs structures de type  $\alpha$ -arylglycine.<sup>54</sup>



Les  $\alpha$ -arylglycines sont difficiles à synthétiser sous forme énantiomériquement pure dû à l'acidité du proton en  $\alpha$  de l'azote qui peut facilement être abstrait en milieu légèrement basique.<sup>31d</sup> Depuis les années 1880, plusieurs chercheurs s'affairent à développer des méthodologies donnant accès à ces composés dans un premier temps sous forme racémique, puis d'une manière énantiosélective. Plusieurs approches vers cette classe d'acides aminés ont été développées incluant les méthodes basées sur : une réaction de Friedel-Craft d'un équivalent de glycine électrophile,<sup>55</sup> l'azidation d'énolates,<sup>56</sup> la photolyse de complexes de chrome,<sup>57</sup> la condensation de Ugi,<sup>58</sup> la synthèse de Strecker,<sup>59</sup> et d'autres réactions.<sup>60</sup>

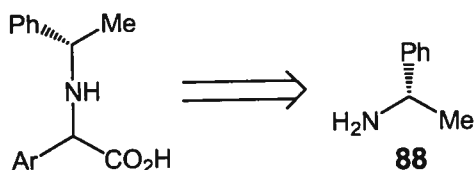
Par ailleurs, Petasis a développé une voie de synthèse d'arylglycines qui tire profit des acides arylboroniques **84** comme précurseurs (Schéma 19).<sup>61</sup>



**Schéma 19.** Synthèse d'arylglycines à partir d'acides arylboroniques **84**

Cette réaction a été utilisée pour la synthèse de différentes arylglycines substituées qui ont déjà attiré l'attention, incluant les dérivés *p*- et *m*-méthoxy, *p*-fluoro et *p*-vinyle. Un important avantage de cette méthode, comparé aux réactions d'amidoalkylation procédant en milieu acide, est que la réaction est dirigée à la position du substituant de l'acide boronique plutôt que de subir les effets directeurs des substituants aryliques, résultant d'une substitution aromatique électrophile.

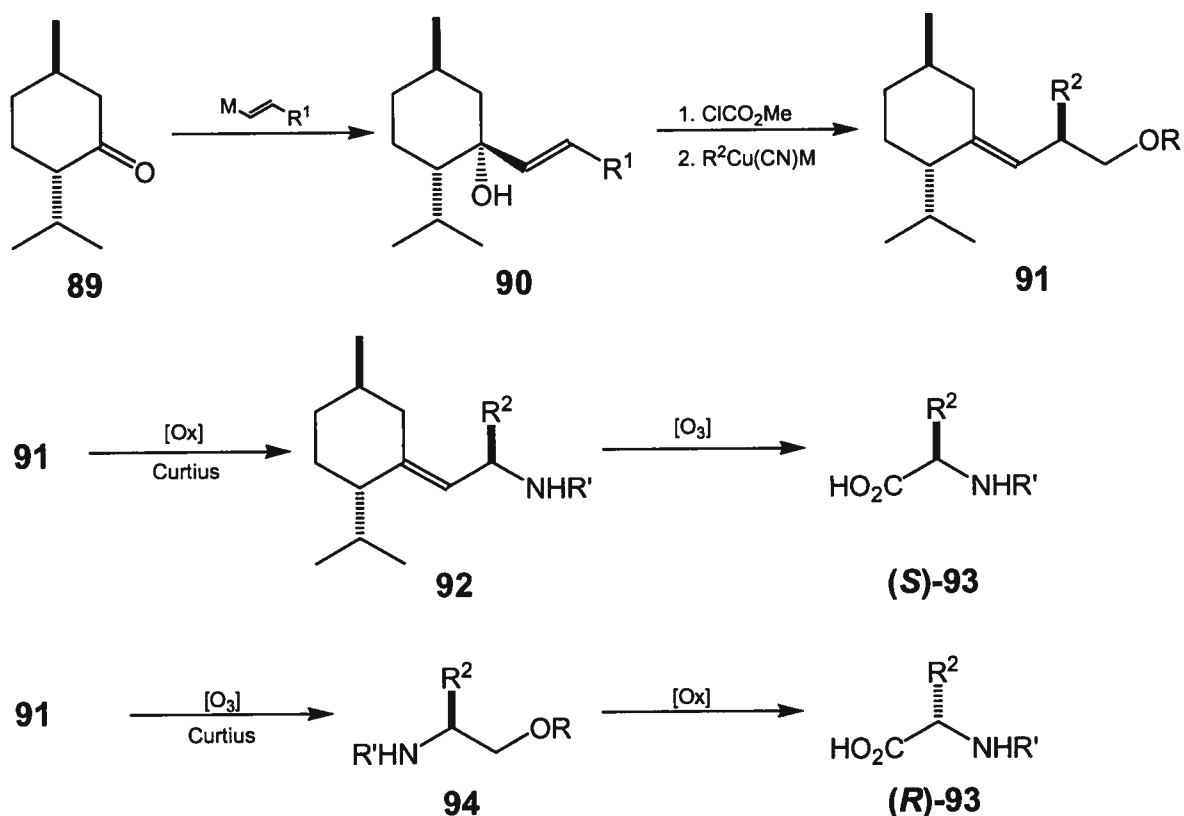
Ces mêmes auteurs ont examiné l'utilisation d'une amine chirale afin de développer une version asymétrique de leur système. Ils ont utilisé l' $\alpha$ -méthylbenzylamine (**88**) en remplacement de **85**, mais de faibles diastéréosélectivités ont été rapportées.



**Figure 10.** Précurseur aux synthèses asymétriques d'arylglycines de Petasis

Nanda<sup>62</sup> a rapporté très récemment la synthèse diastéréosélective d'arylglycines dérivés de la pyrrolidine via une réaction de type Mannich accélérée en utilisant le même précurseur boronique de Petasis. Le temps de réaction requis de 8 jours selon la méthode standard a été diminué à 1 jour par l'ajout de HFIP comme co-solvant. De plus, il a obtenu des excès diastéréomériques  $\geq 90\%$ .

Finalement, le (-)-menthone (**89**), un auxiliaire chiral peu coûteux, a été proposé par Spino<sup>63</sup> pour la synthèse des deux énantiomères d'acides aminés optiquement actifs. La séquence synthétique inclut un déplacement  $S_N2'$  par un réactif de cuivre et par un réarrangement de Curtius, étapes clés de cette nouvelle méthodologie (Schéma 20).



**Schéma 20.** Synthèse d'arylglycines à l'aide de (-)-menthone

### 3.3 Principales voies de synthèse d'acides $\alpha$ -aminés $\gamma,\delta$ -insaturés

La synthèse d'acides aminés  $\gamma,\delta$ -insaturés attire l'attention depuis plusieurs années. Certains de ces acides aminés, que l'on retrouve dans la nature,<sup>64</sup> démontrent une activité antibiotique prononcée et peuvent également être utilisés comme inhibiteurs d'enzymes.<sup>65</sup> Ces acides aminés sont aussi très intéressants du point de vue synthétique, puisqu'ils servent de précurseurs à la synthèse de composés plus complexes par la fonctionnalisation de leur liaison double.<sup>66</sup>

En 1975, Steglich a décrit le réarrangement thermique de Claisen de l'allylester *N*-benzoyl- $\alpha$ -aminé par traitement avec un agent déshydratant.<sup>56</sup> Cette réaction, vue précédemment (Schéma 15), a été utilisée dans plusieurs synthèses d'acides aminés  $\alpha$ -alkylés puisqu'elle procède de façon diastéréosélective. En 1982, Bartlett et ses collaborateurs se sont intéressés au réarrangement Ireland-



également développé des synthèses asymétriques d'acides aminés insaturés par des réactions de type *ène* énantiosélectives impliquant les  $\alpha$ -iminoesters.<sup>73</sup>

Il est également possible de générer les acides  $\alpha$ -aminés  $\gamma,\delta$ -insaturés par hydrogénation régio et énantiosélective d'énamides présentes dans un système conjugué<sup>74</sup> ainsi que par l'ouverture asymétrique d'époxydes.<sup>75</sup> Finalement, il est possible de synthétiser de façon asymétrique une panoplie d'acides  $\alpha$ -aminés  $\beta,\gamma$  et  $\gamma,\delta$ -insaturés par la construction de liens C-C à l'aide d'un dérivé de glycine électrophile (chapitre 4).

## Chapitre 4

# Synthèse d'esters $\alpha$ -aminés $\beta,\gamma$ et $\delta,\gamma$ -insaturés à l'aide du (*S*)-2-*tert*-butylbislactiméther fluoré

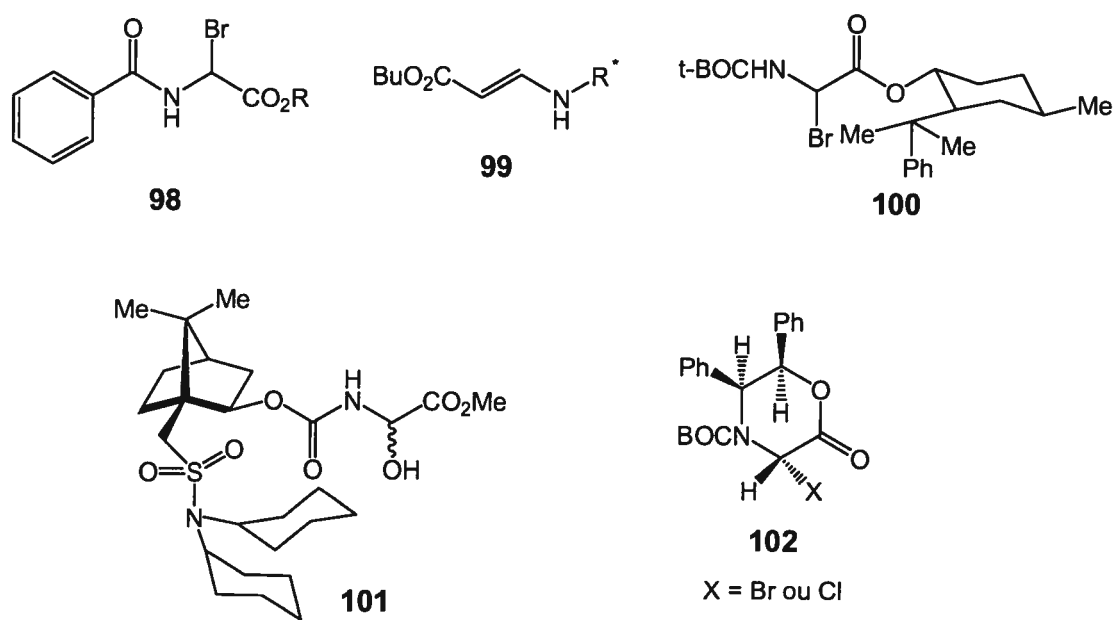
### 4.1 Synthèse d'acides $\alpha$ -aminés à l'aide d'un dérivé de glycine électrophile

Le pionnier dans l'utilisation d'équivalents de glycine électrophiles utilisés dans des réactions de Friedel-Craft est Ben-Ishai.<sup>76</sup> Cette réaction s'est traduite en plusieurs versions stéréosélectives, dont les premières ont été rapportées quasi simultanément, par des groupes de recherches concurrents.

Enders et Steglich<sup>77</sup> ont utilisé l'ester de *N*-benzoyl  $\alpha$ -bromoglycine **98** pour l'addition asymétrique d'énamines sur des imines chirales. Ils n'ont cependant pas commenté la possibilité de convertir les produits d'addition en leurs acides aminés correspondants. Ceci s'explique par l'encombrement de l'ester qui nécessiterait de dures conditions de clivage, pouvant entraîner une racémisation. Yamamoto a étudié l'addition d'une variété de réactifs organométalliques allyliques sur les amines chirales **99**. Il a trouvé que l'addition de réactifs d'allyl-9-borabicyclo[3.3.1]nonane donnait les meilleurs rendements et diastéréosélectivités.<sup>78</sup> Un exemple de l'utilisation d'un ester de 8-phénylmenthyle **100** a été rapporté par Obrecht.<sup>79</sup> L'addition de réactif de Grignard se fait sur la face la moins encombrée de l'imine générée par l'élimination de HBr de l'ester. Il a été impossible de cliver le groupe phénylmenthyle par hydrolyse. Des manipulations rédox ont été plus fructueuses, limitant cependant la variété des groupes pouvant être tolérés. Harding et Davis<sup>80</sup> ont quant à eux utilisé l'auxiliaire chiral d'Oppolzer **101** pour accéder aux glycinates électrophiles. Comme les autres méthodes nécessitant un ester encombré mentionnées ci-dessus, les auteurs ont noté que le clivage de l'auxiliaire chiral par hydrolyse afin d'accéder aux acides aminés ne s'effectuait pas sans problèmes de racémisation. Williams et



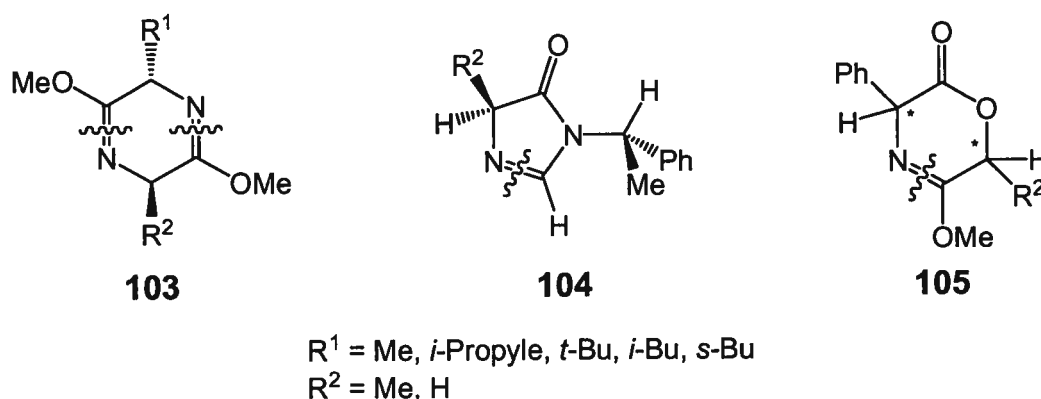
ses collaborateurs<sup>81</sup> ont intensivement étudié le dérivé de glycine électrophile **102** pour la synthèse d'acides  $\alpha$ -aminés. La réaction de **102** avec différents réactifs organométalliques en présence de  $\text{ZnCl}_2$  induit le déplacement de l'halogène (Br ou Cl) pour produire l'oxazinone correspondante, avec rétention de configuration. Les acides  $\alpha$ -aminés *N*-BOC protégés sont obtenus énantiomériquement purs suite à une réduction par métaux dissous.



**Figure 11.** Auxiliaires chiraux servant de précurseurs aux glycinates électrophiles

#### 4.2 Schöllkopf : Synthèse d'acides $\alpha$ -aminés à l'aide de dérivés de glycine nucléophiles et électrophiles

Schöllkopf et ses collaborateurs<sup>82</sup> ont développé au cours des années 1980 une série de synthèses asymétriques qui permettent d'accéder aux acides  $\alpha$ -aminés optiquement purs. Ces réactions sont réalisées avec des molécules hétérocycliques rigides comprenant un substituant encombré qui bloque une des trajectoires d'attaque possibles et qui par le fait même induit une réaction (nucléophile ou électrophile) sur la face opposée. Ces molécules possèdent un proton acide dont l'abstraction conduit à un centre prochiral pouvant réagir de manière diastéréosélective avec des électrophiles. De plus, la libération du substrat désiré s'effectue par hydrolyse libérant ainsi deux amines soit l'inducteur chiral et le produit recherché. Ces hétérocycles rigides sont connus sous le nom de bislactiméther **103** ou auxiliaire de Schöllkopf **104** et **105**.

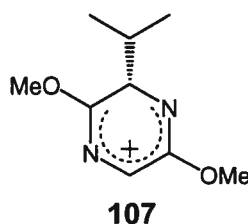


**Figure 12.** Auxiliaires chiraux développés par Schöllkopf

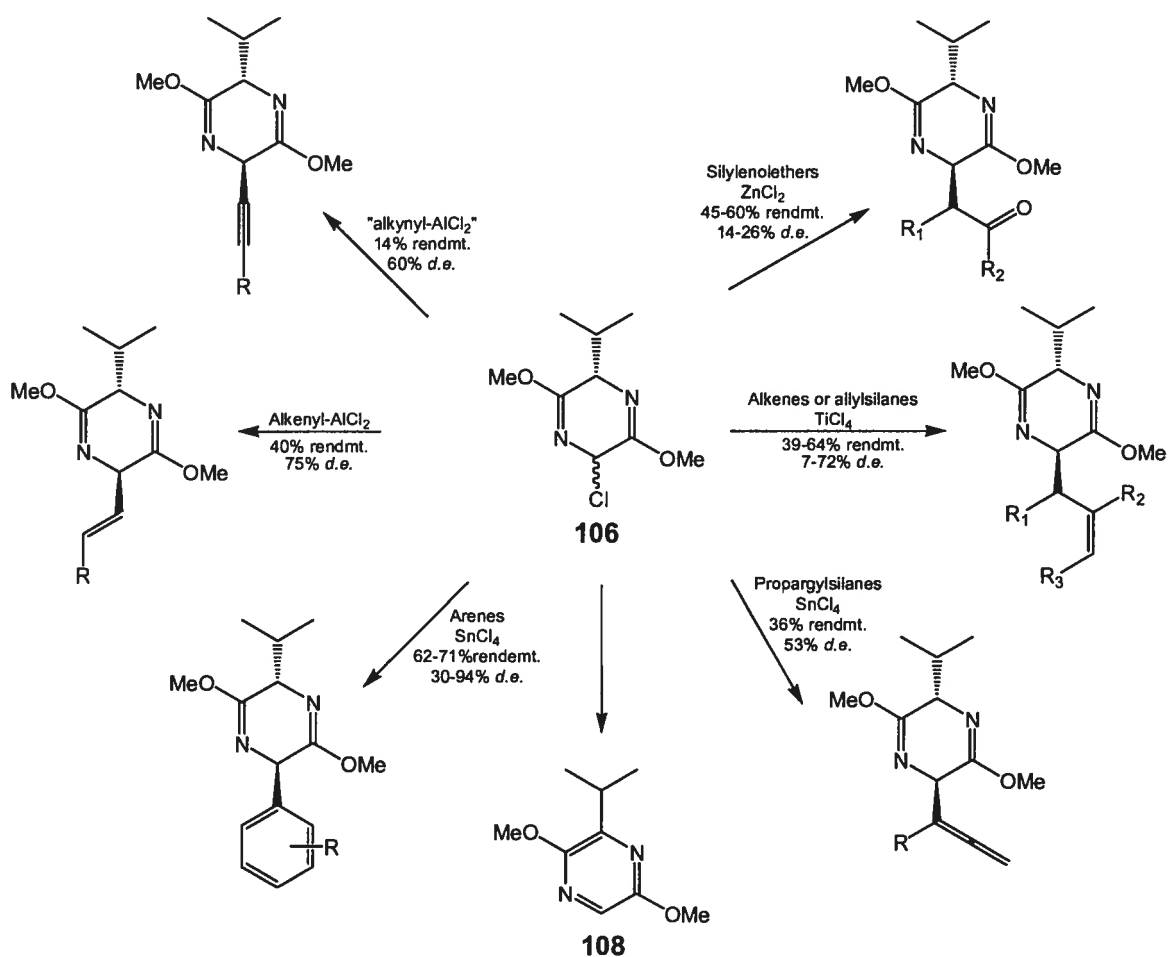
L'alkylation diastéréosélective de la 4-alkyl-1-(S)-(-)-1-phényléthyl-2-imidazolin-5-one (**104**) a été réalisée en 1976. Après l'hydrolyse finale, ils ont réussi à obtenir des acides  $\alpha$ -aminés énantiomériques (20 à 100%).<sup>83</sup> L'auxiliaire chiral (S)-1-phényléthylamine a pu être récupéré sans épimérisation. Comme Schöllkopf et Hartwig<sup>84</sup> l'ont démontré un peu plus tard, les 3-phényl-dihydro-oxazinone (**105**) s'alkylent en C<sub>3</sub> avec des diastéréosélectivités allant de 50 à 90%. L'hydrolyse du groupe bislactiméther et la saponification du groupe ester conduit à des acides  $\alpha$ -alkyl- $\alpha$ -aminés.

Une synthèse asymétrique améliorée a été réalisée en 1978<sup>85</sup> par l'alkylation de la (2*S*,5*S*)-(+)-2,5-dihydro-3,6-diméthoxy-2,5-diméthylpyrazine (**103**). Suite à l'hydrolyse du produit d'alkylation, le (*R*)- $\alpha$ -méthylaminométhylester a été obtenu, avec des rendements allant jusqu'à 85%.

Dippel et Neubauer ont réalisé la synthèse du composé chloré **106**, dérivé du bislactiméther **103**. Les dihydropyrazines de ce type sont des précurseurs du cation **107**, un intermédiaire chiral pour la synthèse d'acides  $\alpha$ -aminés. Par cette méthode et grâce aux sels de sodium du di-*t*-butylester de l'acide malonique, l'acide  $\beta$ -carboxy-asparagine a pu être produit avec un ee >95%.<sup>86</sup>



Un autre type de réactions impliquant la dihydropyrazine chlorée **106** consiste à attirer le groupe partant nucléofuge à l'aide d'un acide de Lewis selon une réaction de Friedel-Craft, et de faire réagir le cation avec un nucléophile de faible basicité comme les propargylsilanes, les éthers d'énol silylés, les arylsilanes, les arènes et alcènes (Figure 13).<sup>87</sup> Le composé **106** élimine facilement du HCl pour former la pyrazine **108**, lequel n'est plus suffisamment électrophile pour subir l'addition d'un nucléophile basique.

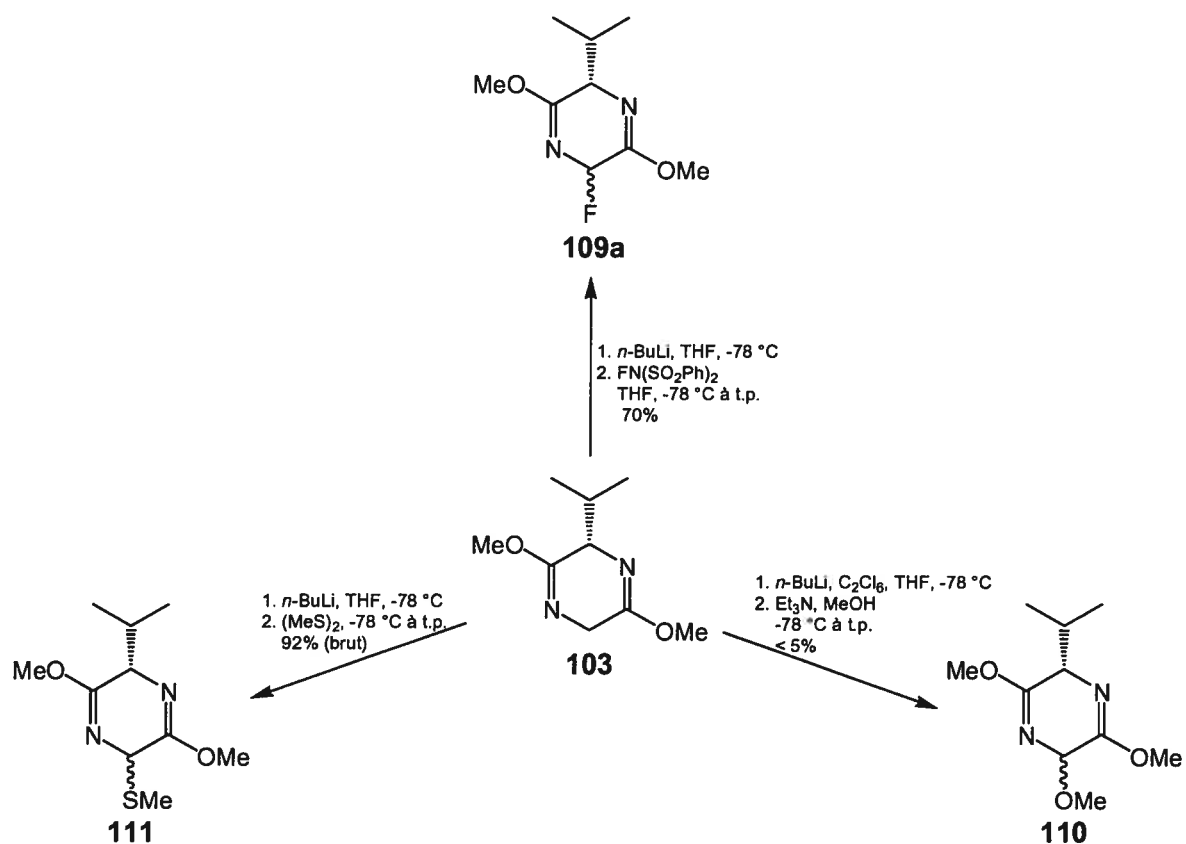


**Figure 13.** Réactions de Friedel-Craft sur le bislactiméther chloré **106**<sup>88</sup>

Un des désavantages du composé **106** est son instabilité générale. Sa décomposition en pyrazine **108** est inévitable et le composé doit être préparé juste avant sa réaction avec le nucléophile approprié. De plus, dans certains cas, les diastéréosélectivités ne sont pas très élevées. Dans le but de palier à ces deux inconvénients, la deuxième partie de ce mémoire consiste à synthétiser un bislactiméther stable, pouvant subir des substitutions nucléophiles et d'en évaluer son potentiel synthétique pour préparer de nouveaux composés via la formation de liens C-C.

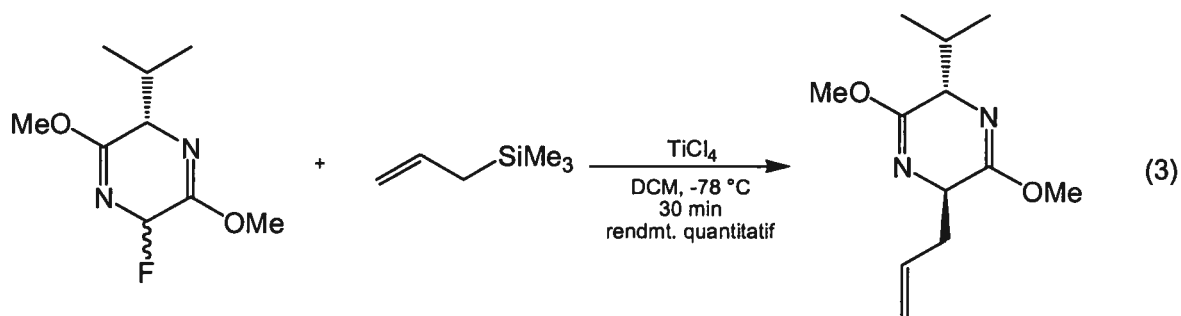
### 4.3 Synthèse du *t*-butylbislactiméther fluoré

Dans le but de trouver un substitut stable au dérivé chloro **106**, nous avons initialement envisagé de substituer le groupement chloro par son analogue fluoro. Par analogie, il a été rapporté que les dérivés fluorures de glycosyles sont beaucoup plus stables que leurs analogues chlorés et bromés. De plus, il a été démontré que les fluorures de glycosyles conduisent à des réactions de O- et C-glycosylations<sup>89</sup> hautement diastéréosélectives impliquant la substitution du groupe fluorure par un groupement alkyle ou alcoolate. D'autre part, nous avons aussi envisagé de substituer le groupement chloro par un groupement méthanolate (MeO) et méthanethiolate (MeS). Les premiers essais afin de trouver un intermédiaire stable pour les réactions de type Friedel-Craft sur la bislactiméther ont été faits à partir du produit commercial **103** ( $R^1 = i$ -propyle,  $R^2 = H$ ) et en le convertissant en dérivé fluoré **109a**. L'abstraction d'un proton en position 3 suivi d'une fluorination a conduit au composé **109a**. La purification de ce composé par chromatographie sur gel de silice ou par distillation entraînait la formation partielle de la pyrazine **108**, mais en bien moins grandes quantités que dans le cas de la purification du dérivé chloré (Schéma 22).



### Schéma 22. Synthèse de glycinates électrophiles

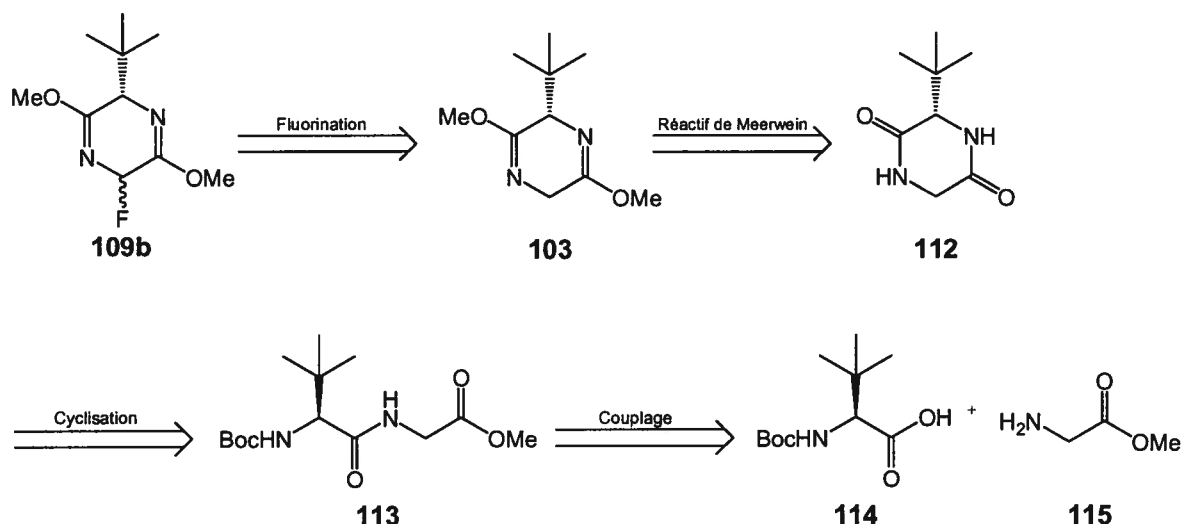
Par ailleurs, **109a** est stable lorsqu'il est entreposé à  $5\text{ }^\circ\text{C}$ . Une réaction test d'addition de l'allyltriméthylsilane a été effectuée sur **109a** (équation 3). Cette réaction a généré le produit désiré dans un rendement moyen ( $< 50\%$ ), mais un problème de stabilité du substrat de départ nous a obligé à chercher un autre précurseur de départ. En effet, une quantité substantielle du pyrazine a pu être isolée sous ces conditions.



Nous avons tenté de synthétiser le dérivé bislactiméther **110** à partir de l'intermédiaire chloré. Malheureusement, toutes les tentatives ont conduit à la formation d'une quantité considérable de pyrazine **108**. Finalement, le bislactiméther **111** a été synthétisé en déprotonant **103** avec BuLi et en traitant l'énolate résultant avec le disulfure de diméthyle. Le produit désiré était relativement stable et il fut soumis directement à la réaction test d'allylation. Malheureusement, aucune trace du produit de substitution n'a été observée ce qui est consistant avec le fait que ce substituant ne conduit pas à la formation du carbocation sous l'action de l'acide de Lewis.

Les résultats préliminaires ont donc démontré que le dérivé fluoro **109a** semblait posséder des propriétés souhaitables. Dans le but d'augmenter sa stabilité et d'augmenter les diastéréosélectivités de la réaction de substitution électrophile, il a été décidé de restreindre la flexibilité de l'hétérocycle et de diminuer sa facilité à aromatiser en utilisant un plus gros substituant que l'*i*-propyle. Le choix s'est arrêté sur le groupe *tert*-butyle qui conduirait à l'auxiliaire **109b** lequel a déjà fourni d'excellentes diastéréosélectivités lors de la réaction d'alkylation d'énolates.<sup>98</sup> Il a cependant fallu non seulement synthétiser l'auxiliaire puisqu'il n'était pas commercialement disponible mais aussi améliorer l'efficacité de sa synthèse.

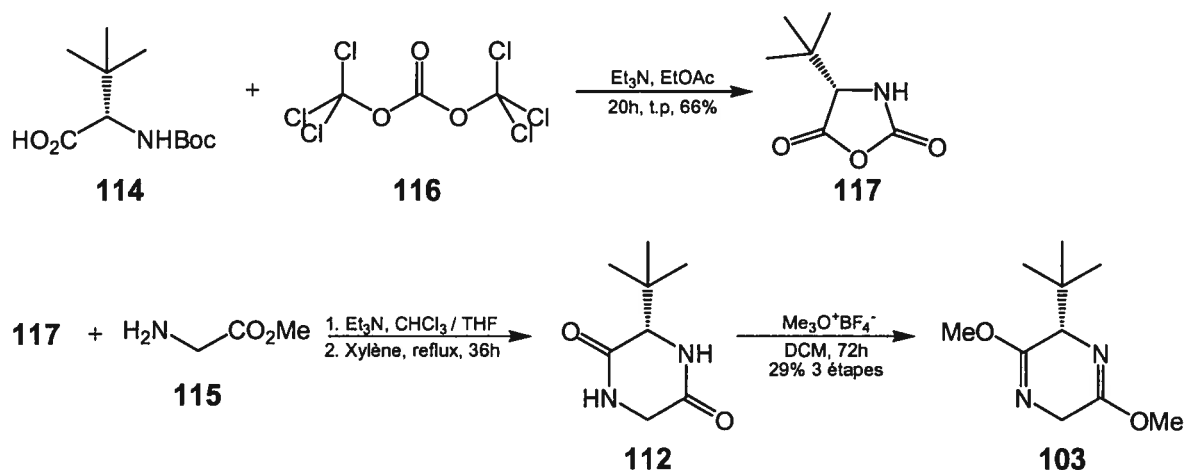
La première voie synthétique envisagée implique la formation d'un dipeptide (*t*-leu-gly) suivie de la cyclisation de ce dernier pour obtenir la dicétopipérazine correspondante **112**. Par la suite, l'auxiliaire **103** serait obtenu par le traitement de **112** avec le sel de Meerwein (Figure 14).



**Figure 14.** Voie rétrosynthétique du *t*-butylbis-lactiméther fluoré

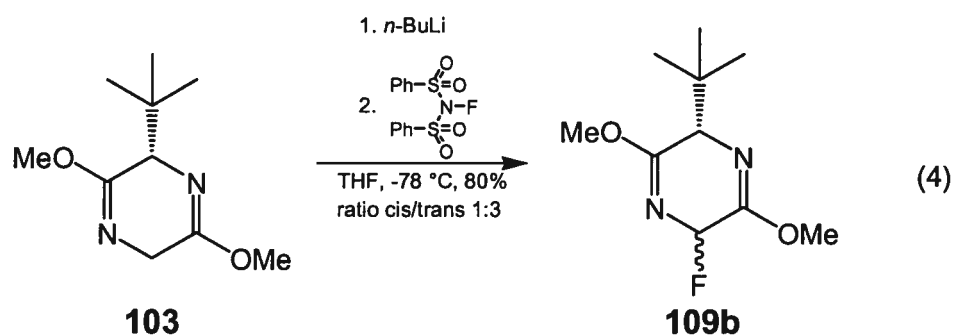
Différents couplages peptidiques ont été réalisés entre la *N*-Boc-*t*-leucine (**114**) et le glycinate de méthyle (**115**) afin de générer l'amide **113**. Des couplages au DCC, au TBTU/HOBT et au PPA ont été pratiqués mais aucun n'a donné le dipeptide **113** espéré. L'auxiliaire **103** a donc été généré en utilisant la stratégie développée par Neubauer,<sup>90</sup> qui consiste à générer l'oxazolidinone **117** en traitant *N*-Boc-*t*-leucine (**114**) par le triphosgène (Schéma 23).<sup>91</sup> Contrairement à la publication originale qui stipulait d'utiliser le phosgène pour effectuer cette transformation, nous avons opté pour le triphosgène compte tenu que c'est un solide, qu'il est beaucoup plus facile à manipuler et que les risques d'intoxication sont du même coup diminués. Une fois l'oxazolidinone **117** en main, le reste de la séquence implique un traitement avec le glycinate de méthyle suivie de la cyclisation pour conduire à la dicétopipérazine **112**. Finalement, un traitement avec le sel de Meerwein conduit au composé **103**.





### Schéma 23. Synthèse du *t*-butylbislactiméther **103**

La formation de l'anion s'effectue sous l'action du *n*-BuLi et la solution est ensuite canulée sur une solution de *N*-fluorodibenzensulfonimide dans le THF pré-refroidie à  $-78\text{ }^\circ\text{C}$  (équation 4). Après un parachèvement standard, **109b** est ensuite purifié par chromatographie sur gel de silice et les fractions récupérées sont agitées avec du charbon activé. Le *t*-butylbislactiméther fluoré pur (**109b**) est obtenu avec un rendement de 80% et un ratio cis/trans de 1:3.



#### 4.4 Additions de type éne

La réaction contrôlée a été faite avec le produit **109b** suivant l'équation 3. Des rendements isolés de 88% et des *d.e.* de 98% ont été obtenus pour le produit d'allylation. Par la suite, des réactions de type *éne* avec différents alcènes ont été réalisées (Tableau 7).

**Tableau 7.** Additions de type *ène* sur le *t*-butylbislactiméther fluoré

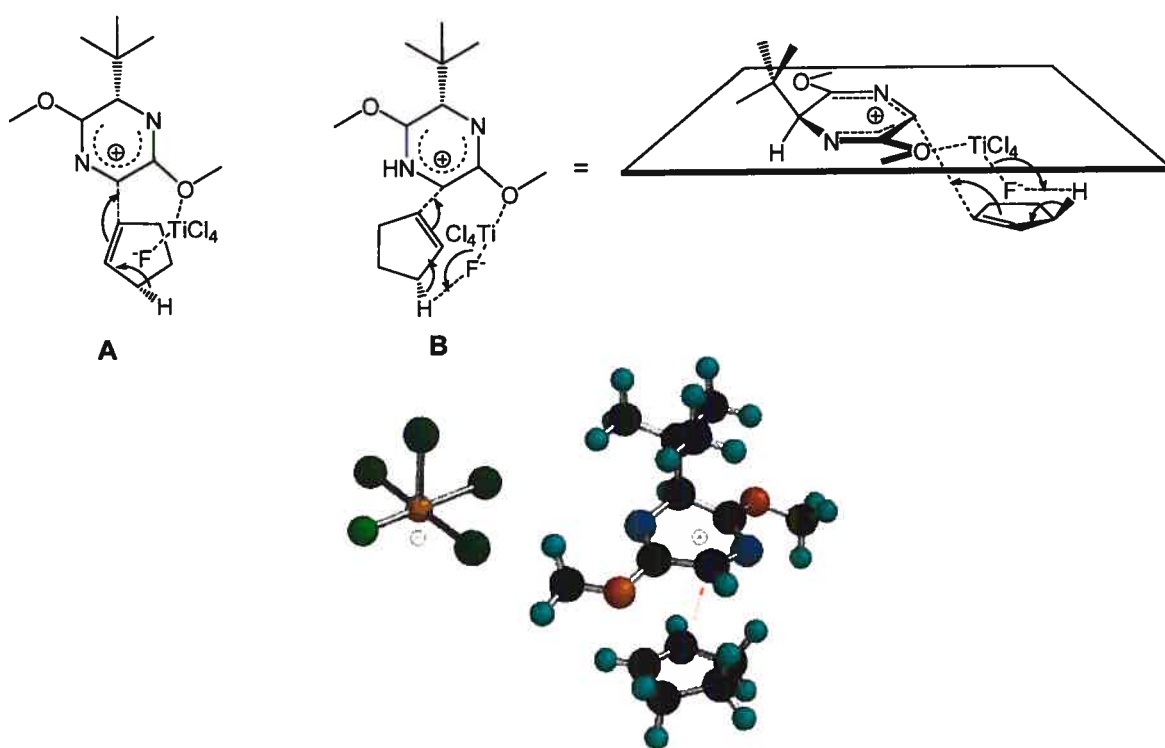
Alcène	Conversion (%) <sup>a</sup>	Rendement (%) <sup>b</sup>	<i>de</i> (%) <sup>a</sup>	Produit
	81	44	92	
	96	36	>99	
	93	91	90	
	98	39	89	
	70	58	95	

<sup>a</sup> Déterminé par analyse du produit brut sur GC/MS. <sup>b</sup> Après purification par chromatographie sur gel de silice.  
<sup>c</sup> Induction secondaire uniquement visible par C<sup>13</sup>.

Malgré les bonnes conversions, il est difficile d'isoler la masse correspondante ces dernières par chromatographie ou encore par distillation. Les produits semblent se décomposer sur le gel de silice puisque de nouveaux produits non identifiés apparaissent lors de la purification. Parce que ces produits sont des huiles, il est également possible de les isoler par distillation "*bulb-to-bulb*" exercée sous un très bon vide (1 mmbar) et à de hautes températures (160 °C). Encore une fois, le produit se décompose puisqu'une quantité importante de pyrazine, supérieure à ce qui avait été déterminé par spectre RMN <sup>1</sup>H sur le produit brut, est retrouvée. Néanmoins, dans tous les cas, d'excellentes

diastéréosélectivités ont été observées ce qui met en évidence l'efficacité de cet auxiliaire et de l'approche de type *ène* pour générer ce type de produit.

Une induction secondaire est observée, sur les spectres de  $C^{13}$ , pour les produits d'addition **118** et **119** (*d.e.*  $\alpha S, \beta S : \alpha S, \beta R = 42\%$  et  $64\%$  respectivement). Cette observation peut être expliquée par le mécanisme proposé à la Figure 15. Nous n'avons pu jusqu'à présent déterminer la configuration relative du centre en  $\beta$  mais le modèle présenté à la Figure 15 laisse présager que la configuration absolue est *R*.



**Figure 15.** Mécanisme proposé

Une première possibilité soit que le titane se complexe avec l'oxygène du 2-méthoxy et le fluor dans le plan du bislactiméther. L'encombrement du titane discriminerait l'une des faces d'attaque du cyclohexène, favorisant le mécanisme **B**. Une deuxième possibilité est que le groupement méthyle s'oriente *trans* par rapport au groupement *t*-butyle et par le fait même bloque cette région de l'espace.

Une attaque selon B serait aussi observée si tel était le cas. Ces modèles ne sont que des hypothèses puisque la configuration relative du centre en  $\beta$  par rapport à celle en  $\alpha$  est inconnue et la structure devra être obtenue idéalement par diffraction des rayons-X. Malheureusement, à ce jour, tous ces produits sont des huiles.

#### 4.5 Additions de type Mannich

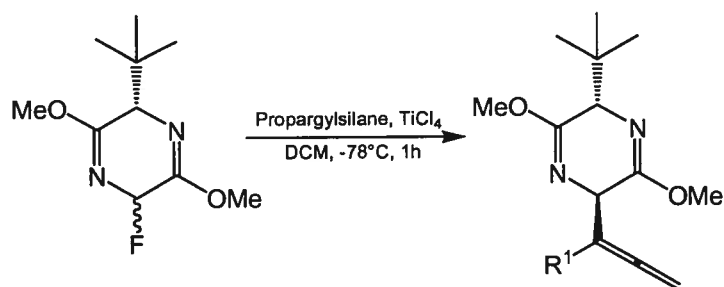
Des réactions de type Mannich ont été testées avec différents silanes (Tableau 8 et 9). Les substrats du Tableau 8 donnent accès à des cétones en position  $\gamma$ , alors que ceux du Tableau 9 donnent accès aux dérivés  $\beta$ -alléniques.

**Tableau 8.** Réaction de type Mannich de silylénoléthers

Silylénoléther	Conversion (%) <sup>a</sup>	Rendement (%) <sup>b</sup>	d.e.(%) <sup>a</sup>	Produit
	92	70	96	 <b>123</b>
	98	83	95	 <b>124</b>
	95	61	73	 <b>125</b>
<sup>c</sup>	74	65	60	 <b>126</b>

<sup>a</sup> Déterminé par analyse du produit brut sur GC/MS. <sup>b</sup> Après purification par chromatographie sur gel de silice.

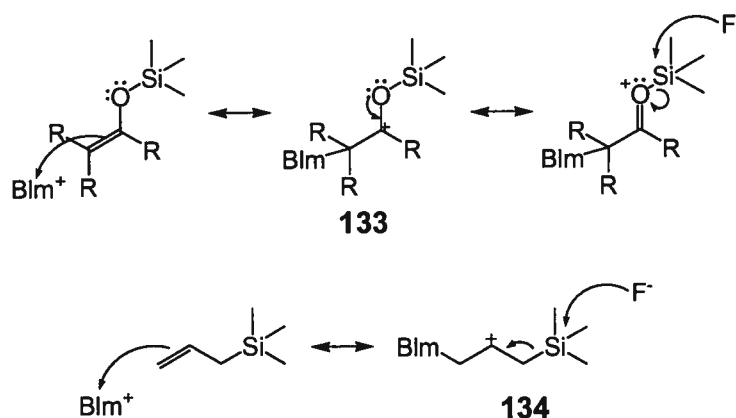
<sup>c</sup> Faible induction secondaire visible par <sup>1</sup>H et <sup>13</sup>C.

**Tableau 9.** Réaction de type Mannich de propargylsilanes et d'arylsilanes

Silane	Conversion (%) <sup>a</sup>	Rendement. (%) <sup>b</sup>	d.e.(%) <sup>a</sup>	Produit
	0	0	-	<b>127</b>
	92	47	>99	<b>128</b>
	0	0	-	<b>129</b>
	94	84	>98	<b>130</b>
	0	0	-	<b>131</b>
	0	0	-	<b>132</b>

<sup>a</sup> Déterminé par analyse du produit brut sur GC/MS. <sup>b</sup> Après purification par chromatographie sur gel de silice.

Les silylénoléthers sont des composés plus réactifs que les autres composés allylsilanes. La plus grande polarisation du lien O-Si (par rapport à un lien C-Si) et la stabilisation du cation **133** par les doublets de l'oxygène (vs **134** qui présente uniquement une stabilisation  $\beta$ -silyl), affaiblissant le lien O-Si qui est alors clivé plus facilement par l'attaque du fluor (Figure 16). Il n'est donc pas surprenant de voir que toutes les réactions présentées au Tableau 8 fonctionnent très bien en terme de rendement.



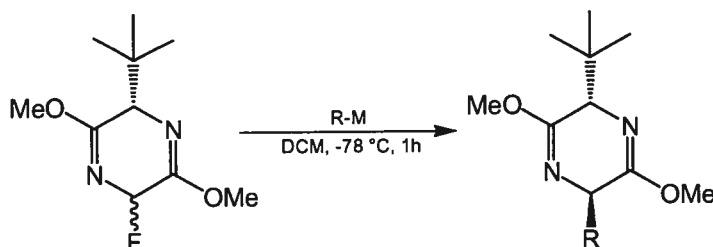
**Figure 16.** Stabilité des substrats

Par ailleurs, compte tenu que les composés silylés réagissent  $10^5$  fois plus rapidement que les alcènes,<sup>92</sup> la baisse de la diastéréosélectivité, en particulier dans le cas des silylénoléthers (composés **125** et **126**) n'est pas surprenante. Un état de transition plus tôt dans lequel les interactions stériques seraient moins ressenties serait consistant avec cette baisse de sélectivité. Une induction secondaire nulle a d'ailleurs été observée pour le produit **126**.

La fragilité des dérivés alléniques les ont rendus tout aussi difficiles et instables à la purification que les dérivés allyliques du Tableau 7. Certains produits (**127**, **129** et **131**) n'ont pu être obtenus par cette méthode. Dans les 3 cas, la pyrazine fût obtenue comme produit majoritaire en plus de plusieurs substances de dégradation non identifiées.

#### 4.6 Additions de substrats métalliques

L'utilisation de réactifs organométalliques a été tentée. Les organozinciques, stannanes et composés d'aluminium n'additionnent pas directement sur le bislactiméther fluoré (Tableau 10).

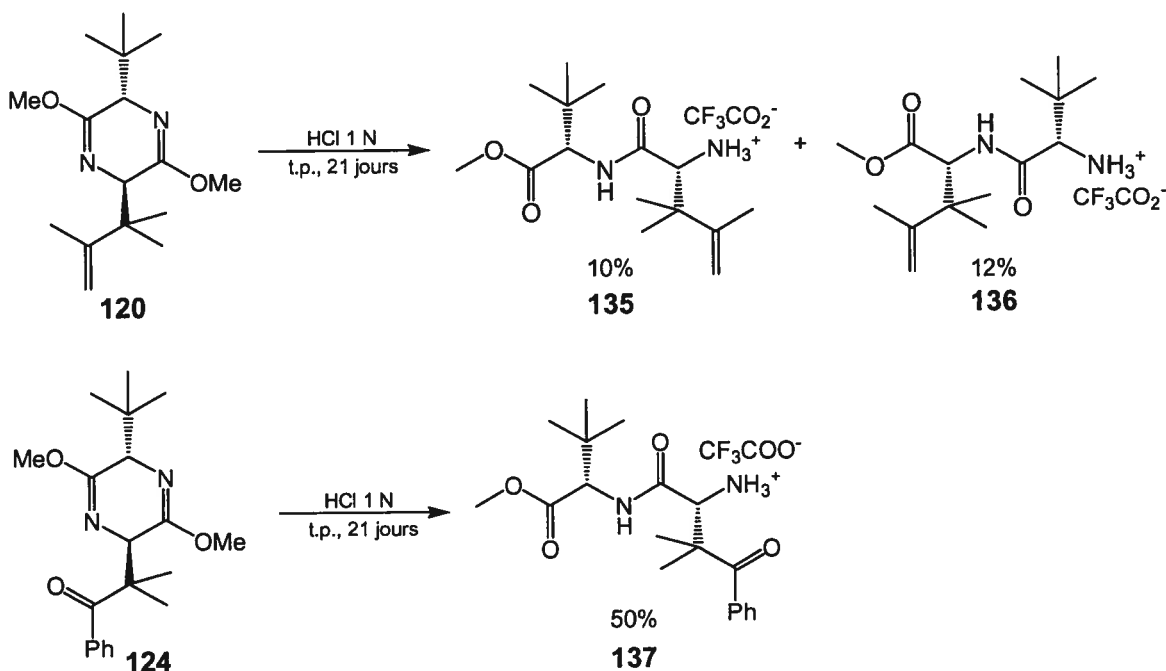
**Tableau 10.** Addition de substrats métalliques

Entrée	Substrat métallique	Observations
1	$\text{Ph}-\text{Zn}-\text{Ph}$	Formation de biphenyle et de pyrazine
2	$\text{Ph}-\text{Zn}-\text{Br}$	Formation de pyrazine et de produits secondaires
3	$\text{Ph}-\text{AlCl}_2$	Formation de pyrazine et de produits secondaires
4	$\text{Ph}-\text{SnCl}_3$	Formation de pyrazine et de produits secondaires

La formation des dérivés aryles était souhaitée par l'addition du diphenylzinc ou par l'addition de bromophénylzinc. L'addition d'un complexe  $\text{Cu}(\text{OTf})_2$  et de diphenylzinc et celle de phényl-Grignard n'ont pas été essayées, de même que l'addition d'anisole en présence de  $\text{TiCl}_4$ . Comme plusieurs autres réactions, ces expériences auraient pu être révélatrices. Pour l'instant, il est déduit que la formation du cation par l'acide de Lewis est primordiale pour qu'ait lieu la réaction.

#### 4.7 Hydrolyse de l'auxiliaire chiral

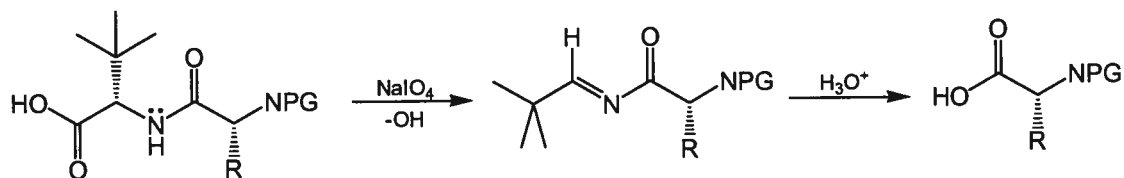
Les hydrolyses de trois adduits ont été réalisées selon les procédures de Schöllkopf soit pour le dérivé allylique **120**, la cétone **124** et l'allène **130**.<sup>90</sup> Lorsque **120** et **124** sont traités à l'acide chlorhydrique 1 N à la température de la pièce, il en résulte une ouverture de cycle conduisant à un mélange de dipeptides plutôt qu'au clivage de la *t*-leucine. Il a été possible de les isoler par purification sur HPLC semi-préparatif à phase inversée (Schéma 24).



#### Schéma 24. Réactions d'hydrolyse des composés 120 et 124

Il a été impossible de cliver ou d'ouvrir le cycle du dérivé allénique **130**; l'allène s'hydrolysant et se décomposant au contact de l'acide.

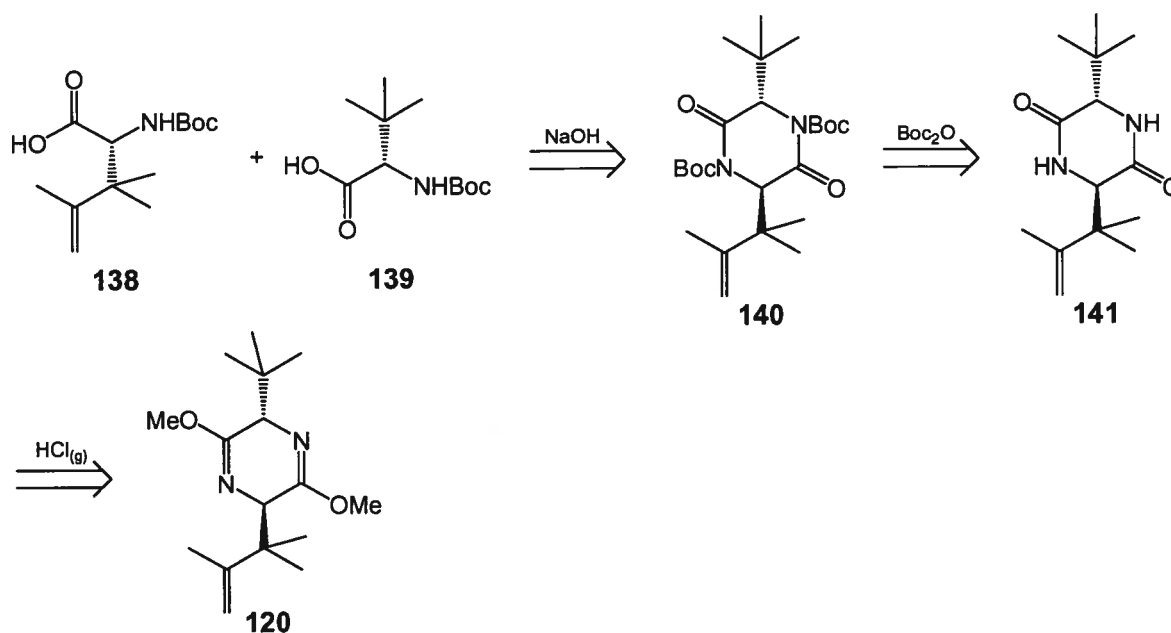
L'hydrolyse du dipeptide **137** dans l'acide hydrochlorique concentré n'a pas fonctionné. Cette même réaction soumise aux micro-ondes s'est également avérée infructueuse, résultant en l'épimérisation et en la décomposition du produit. Une solution envisageable serait d'hydrolyser l'ester méthylique pour conduire à l'acide qui, sous l'action du périodate de sodium ou du tétraacétate de plomb, conduirait à l'imine correspondante (Schéma 25). L'hydrolyse générerait l'amide primaire qui pourrait s'hydrolyser en acide sous des conditions beaucoup plus douces.



#### Schéma 25. Voie alternative à la libération de l'acide aminé

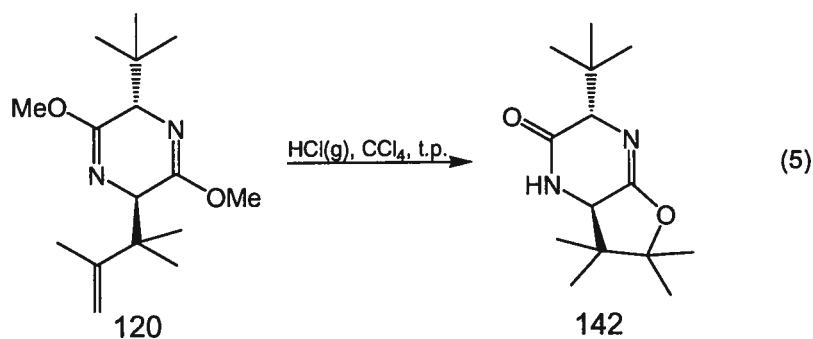


Une autre alternative pour le clivage de l'auxiliaire du composé **120** a été élaborée. La formation de la dicétopipérazine **141** par traitement au HCl gazeux, suivie d'une double protection des amines **140** faciliterait probablement l'ouverture du cycle, libérant l'ester aminé *N*-protégée correspondant **138** et la *t*-leucine *N*-protégée (**139**) (Schéma 26).



**Schéma 26.** Rétrosynthèse du clivage basique de l'auxiliaire chiral

La dicétopipérazine **141** n'a pas été obtenue lors de la première étape. Il y a eu formation de la dihydrofuropyrazinone **142** avec un rendement quantitatif (équation 5).



## 4.8 Conclusion

Il a été possible de synthétiser un auxiliaire chiral servant de précurseur à la formation de glycinates électrophiles. Le *t*-butylbislactiméther fluoré a permis la formation de dérivés  $\gamma,\delta$ -insaturés, de dérivés  $\gamma$ -carboxyliques et de dérivés alléniques avec de bonnes conversions et diastéréosélectivités. La purification de ces composés reste un problème à résoudre puisqu'ils se décomposent facilement malgré le mode opératoire employé.

Le problème majeur de cette méthodologie reste le clivage de l'auxiliaire chiral. L'encombrement stérique du carbone  $\beta$  est probablement la cause de cet obstacle. Les hydrolyses des bislactiméthers de Schöllkopf n'ont jamais été rapportées pour des substrats ayant des carbones quaternaires en  $\beta$ . Celles effectuées pour des substituants stériquement similaires au groupe *t*-butyl se traduisent davantage par l'ouverture de l'hétérocycle que du clivage de l'auxiliaire.

Nonobstant l'impossibilité d'arriver aux esters aminés désirés, il est aisé d'obtenir par cette méthode des dipeptides encombrés de stéréochimie contrôlée, ce qui est difficile par les couplages usuels connus de la littérature.

## Partie expérimentale

### Partie 1

#### Étude électronique et stérique des *N*-phosphinoylimines sur l'addition énantiosélective d'organozinciques

Procédures expérimentales générales : caractérisation des nouveaux composés, spectres de résonance magnétique nucléaire  $^1\text{H}$ ,  $^{13}\text{C}$  et  $^{31}\text{P}$ : chromatogrammes et conditions de séparation d'un mélange 1 :1 et de composés énantioenrichis.

**Généralités** : Toutes les réactions non aqueuses ont été faites sous atmosphère inerte (argon) en prenant grand soin de retirer toute particule d'eau des réactifs et de la verrerie en utilisant les techniques standardisées pour la manipulation des composés sensibles à l'air.<sup>93</sup> Toute la verrerie utilisée a été préalablement mise à l'étuve ou séchée à la flamme sous atmosphère inerte. Les solvants anhydres ont été obtenus soit par filtration sur une colonne asséchante (THF, éther, DCM, benzène, DMF,  $\text{CH}_3\text{CN}$ , toluène, hexane, méthanol) sur un système GlassContor (Irvine, CA) soit par distillation sur hydrure de calcium ( $\text{Et}_3\text{N}$ ,  $\text{ClCH}_2\text{CH}_2\text{Cl}$ , di-*iso*-propylamine, pyridine, *iso*-propanol) ou encore par distillation sur sodium/benzophénone (DME, toluène). Les analyses par chromatographie sur couche mince (CCM) ont été faites sur des plaques de verre pré enduites de silice (Merck 60 F<sub>254</sub>). La visualisation du chromatogramme développé a été faite par absorption des rayons UV, par une solution d'acide phosphomolybdique dans l'éthanol, ou par une solution aqueuse de permanganate de potassium. Les chromatographies éclaircies ont été faites sur de la silice de maille 230-400 (Silicycle ou EM Science) avec le système de solvant indiqué selon la procédure standard.<sup>94</sup> Les points de fusion ont été obtenus sur un appareil à point de fusion Büchi et sont non corrigés. Les spectres IR ont été pris sur un appareil Perkin Elmer Spectrum FTIR et sont reportés en réciproque de centimètre ( $\text{cm}^{-1}$ ). Les spectres de

résonance magnétique nucléaire ont été effectués soit sur un appareil Bruker AV 300, AMX 300, AV 400 ou ARX 400. Les déplacements chimiques pour les spectres RMN  $^1\text{H}$  ont été enregistrés en partie par million (ppm) avec le solvant de résonance comme standard interne (chloroforme :  $\delta 7,27$  ppm ; benzène :  $\delta 7,16$  ppm). Les données sont reportées de la manière suivante : déplacement chimique, multiplicité (*s* = sigulet, *d* = doublet, *t* = triplet, *q* = quadruplet, *qn* = quintuplet, *six* = sextuplet, *sept* = septuplet, *m* = multiplet et *lg* = large), constantes de couplage en Hz, intégration et assignement. Les déplacements chimiques pour les spectres RMN  $^{13}\text{C}$  ont été enregistrés en partie par million (ppm) à partir du tétraméthylsilane utilisant le pic central du deutéronchloroforme ( $\delta 77,23$  ppm) comme standard interne.

**Réactifs** :  $\text{Me}_2\text{Zn}$  et  $\text{Cu}(\text{OTf})_2$  ont été achetés chez les produits chimiques *Strem*.  $(\text{CuOTf})_2 \cdot \text{Toluène}$  et tous les autres réactifs de départ ont été achetés chez les produits chimiques Aldrich. Sans indication contraire, les produits de départ ont été utilisés sans purification. Le diéthylzinc pur a été acheté chez AksoNobel et a été utilisé sans purification.

Les réactifs de Grignard ont été préparés selon une procédure standard.<sup>34</sup> La formation de dichlorophosphinediéthylamine a été faite selon la procédure de Roberts.<sup>35</sup> Les *N*-phosphinoamides **23**, **24** et **25** ont été préparées selon des procédures connues de la littérature.<sup>36</sup> Les *N*-phosphinoylimines **27**, **28** et **29** ont également été préparées selon des procédures connues de la littérature.<sup>37</sup> Les produits racémiques pour la comparaison énantiomérique sur GC chiral ont été synthétisés à l'aide de  $\text{Et}_2\text{Zn}$  ou  $\text{Me}_2\text{Zn}$  et de  $\text{CuCN}$ .

**Procédures générales pour la formation d'amide phosphinique *P,P*-disubstituées** : 2 équivalents de réactif de Grignard (35.57 mmol) sont ajoutés goutte à goutte à une solution de dichlorophosphinediéthylamine (16.93 mmol, 1.00 équiv.) dans du THF (18.0 mL) à 0 °C sous atmosphère d'argon. La solution est agitée à la température de la pièce pendant 2 heures. Après concentration

sous argon, du cyclohexane préalablement dégazé est ajouté afin de faire précipiter les sels. La solution est filtrée dans de la vaisselle *Schlenk* sous argon. Du HCl gazeux est bullé pendant une heure à température de la pièce. La mixture résultante est filtrée sous argon et le solvant est évaporé sous pression réduite. Ajout de benzène pour faire précipiter les sels restants et filtration. Le produit brut (2.701g, 10.54 mmol) est additionné goutte à goutte à une solution d'acétone oxime (0.77g, 10.54 mmol) dans 13.00 mL DCM et Et<sub>3</sub>N (0.98 mL, 1 équiv.) à -78 °C. La solution est agitée pendant 8 heures à température de la pièce. Évaporation du solvant à sec. Le solide est broyé en une fine poudre et mis en solution dans de l'ammoniaque concentrée. Formation d'un précipité. Filtration du solide, rinçage à l'eau froide. Purification par recristallisation à l'acétate d'éthyle.

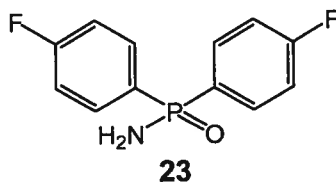
**Procédures générales pour l'addition de Et<sub>2</sub>Zn aux *N*-phosphinoylimines :**

Dans le même ballon, le ligand BozPhos (0.025mmol, 0.03 équiv.) et le Cu(OTf)<sub>2</sub> (0.050 mmol, 0.06équiv.) sont dissous dans du toluène (3mL). La solution hétérogène verte foncé résultante est agitée pendant une heure à température de la pièce et le Et<sub>2</sub>Zn pur est additionné (1.64 mmol, 2 équiv.). La solution rouge foncé résultante est agitée à température de la pièce pour 20 minutes additionnelles et 10 minutes à 0 °C. Une solution froide de *N*-phosphinoylimine (0 °C, 0.80 mmol, 1.00 équiv.) dans du toluène (4 mL + 1 mL pour le rinçage) a été transférée (canule de Téflon) à la solution de catalyseur chiral. Après 20 heures d'agitation à 0 °C, la réaction a été parachevée à l'aide d'une solution saturée de NH<sub>4</sub>Cl et la phase aqueuse a rapidement été extraite au DCM (3X). Les phases organiques combinées ont été séchées sur Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>. Concentration du produit et purification par chromatographie éclair sur gel de silice (100% EtOAc) donnant le produit désiré.

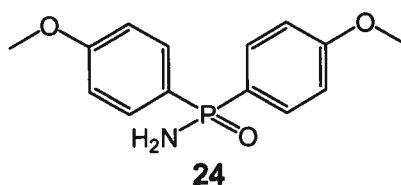
**Procédures générales pour l'addition de Me<sub>2</sub>Zn aux *N*-phosphinoylimines :**

Dans le même ballon, le ligand BozPhos (0.033mmol, 0.05 équiv.) et le (CuOTf)<sub>2</sub>·toluène (0.033 mmol, 0.05 équiv.) sont dissous dans du toluène (3mL). La solution hétérogène jaune foncé résultante est agitée pendant une heure à

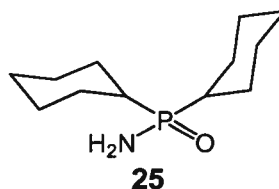
température de la pièce et le  $\text{Me}_2\text{Zn}$  pur est additionné (2 mmol, 3 équiv.). La solution jaune foncé résultante est agitée à température pièce pour 30 minutes additionnelles avant qu'une solution de *N*-phosphinoylimine (0.66 mmol, 1.00 équiv.) dans du toluène (3 mL + 1.5 mL pour le rinçage) soit transférée (canule de Téflon) à la solution de catalyseur chiral. Après 48 heures d'agitation à température pièce, la réaction a été parachevée à l'aide d'une solution saturée de  $\text{NH}_4\text{Cl}$  et la phase aqueuse a rapidement été extraite au DCM (3X). Les phases organiques combinées ont été séchées sur  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ . Concentration du produit et purification par chromatographie éclair sur gel de silice (100% EtOAc) donnant le produit désiré.



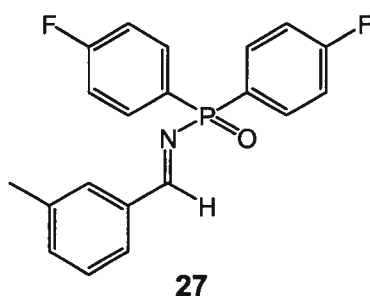
**Amide *P,P*-di-*p*-fluorophénylphosphinique (23)** : La procédure générale a été suivie. Rendement de 36%. Point de fusion : 128-132 °C ;  $R_f$  0,29 (DCM/MeOH, 90 :10) ; RMN  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.84 (ddd,  $J = 2.06, 3.32, 2.41$  Hz, 4H), 7.08 (dd,  $J = 8.52, 6.98$  Hz, 4H), 3.78 (lg, 2H) ; RMN  $^{13}\text{C}$  (75MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  165.29 (d,  $J_{\text{C-P}} = 253.25$  Hz, 2C), 134.44 (t,  $J_{\text{C-P}} = 9.95$ , 4C), 129.27 (d,  $J_{\text{C-P}} = 134.72$  Hz, 2C), 116.04 (dd,  $J = 21.19, 13.94$  Hz, 4C) ; RMN  $^{31}\text{P}$  (162 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  21.70 ; IR (pur) 3245, 3128, 1591, 1495, 1397, 1226, 1174, 1158, 1125, 1091, 1011, 907, 826, 710, 658  $\text{cm}^{-1}$ .



**Amide *P,P*-di-*p*-méthoxyphénylphosphinique (24)** : La procédure générale a été suivie. Rendement de 42%. Point de fusion : 98-104 °C ;  $R_f$  0,14 (100% DCM) ; RMN  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.73 (dd,  $J = 11.60, 8.83$  Hz, 4H), 6.83 (dd,  $J = 8.85, 2.51$  Hz, 4H), 3.75 (s, 6H), 3.57 (lg, 2H) ; RMN  $^{13}\text{C}$  (75MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  162.25 (d,  $J = 2.96$  Hz, 2C), 133.61 (d,  $J = 11.03$  Hz, 4C), 125.40 (d,  $J = 136.74$  Hz, 2C), 113.95 (d,  $J = 13.60$  Hz, 4C), 55.31 (d,  $J = 1.87$  Hz, 2C) ; RMN  $^{31}\text{P}$  (162 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  22.97 ; IR(pur) 3364, 3085, 2843, 2038, 1594, 1497, 1462, 1407, 1291, 1243, 1196, 1170, 1125, 1110, 1022, 893, 823, 801, 744, 659  $\text{cm}^{-1}$ .

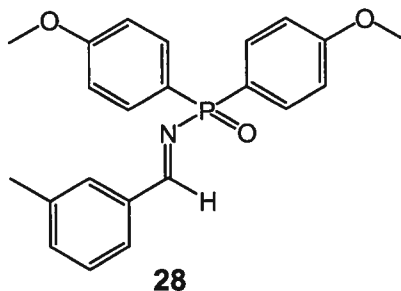


**Amide *P,P*-dicyclohexylphosphinique (25)** : La procédure générale a été suivie. Rendement de 56%. Point de fusion : 184-186 °C ;  $R_f$  0,13 (DCM/MeOH, 95 :5) ; RMN  $^1\text{H}$  (300 MHz,  $\text{C}_6\text{D}_6$ )  $\delta$  2.55 (lg, 2H), 1.82 (m, 12H), 1.32 (m, 10H), RMN  $^{13}\text{C}$  (75MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  35.92 (d,  $J = 84.89$  Hz, 2C), 26.52 (dd,  $J = 13.34, 3.53$  Hz, 4C), 26.11 (d,  $J = 1.30$ Hz, 4C), 25.53 (dd,  $J = 38.34, 3.26$  Hz, 2C) ; RMN  $^{31}\text{P}$  (121 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  48.28 ppm; IR(pur) 3231, 3123, 2922, 2849, 1566, 1445, 1210, 1161, 1117, 1005, 925, 892, 849, 822, 732, 563  $\text{cm}^{-1}$ .

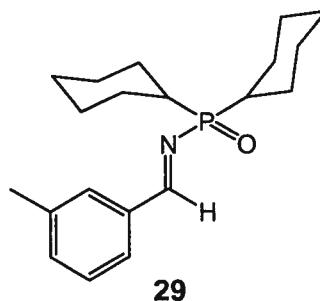


**Di-*p*-fluorophénylphosphino-3-méthyltolualimine (27)** : La procédure générale a été suivie. Rendement de 38%. Gomme beige;  $R_f$  0,35 (100% EtOAc) ; RMN  $^1\text{H}$  (300 MHz,  $\text{C}_6\text{D}_6$ )  $\delta$  7.96 (m, 4H), 7.53 (d,  $J = 7.42$  Hz, 1H), 7.47 (s, 1H), 6.96 (m, 2H), 6.74 (m, 4H), 1.98 (s, 3H) ; RMN  $^{13}\text{C}$  (100 MHz,  $\text{C}_6\text{D}_6$ )  $\delta$  174.85 (d,  $J = 7.62$  Hz, 1C), 165.56 (dd,  $J = 2.51, 0.03$  Hz, 1C), 139.06 (s, 1C), 136.63 (d,  $J = 24,75$  Hz, 2C), 134.81 (t,  $J = 9.47$  Hz, 4C), 131.17 (s, 1C), 130.88 (dd,  $J = 1.29, 0,03$  Hz, 2C), 129.17 (s, 1C), 128.27 (s, 1C), 128.01 (s, 1C), 116.28 (dd,  $J = 21.28, 13.42$  Hz, 4C), 21.27 (s, 1C) ; RMN  $^{31}\text{P}$  (121 MHz,  $\text{C}_6\text{D}_6$ )  $\delta$  22.55 ppm ; IR (pur) 3445, 3060, 1616, 1583, 1497, 1397, 1285, 1224, 1203, 1158, 1121, 1106, 1095, 1015, 923, 829, 787, 762, 716, 690, 666, 649, 631  $\text{cm}^{-1}$ .

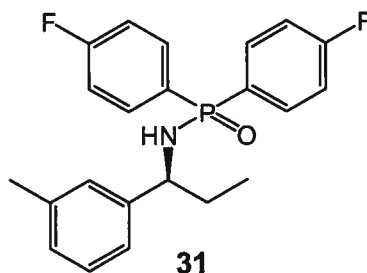




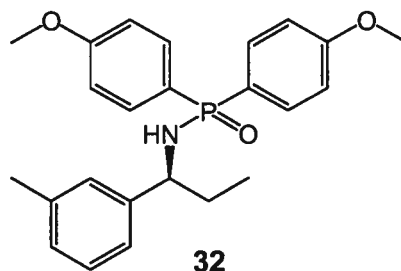
**Dianisylphosphino-3-méthyltolualimine (28):** La procédure générale a été suivie. Rendement de 32%. Gomme beige ;  $R_f$  0,17 (100% EtOAc) ; RMN  $^1\text{H}$  (300 MHz,  $\text{C}_6\text{D}_6$ )  $\delta$  9.54 (d,  $J = 31.78$  Hz, 1H), 8.20 (ddd,  $J = 11.14, 8.75, 1.91$  Hz, 4H), 7.58 (d,  $J = 7.43$  Hz, 1H), 7.55 (s, 1H); 6.96 (m, 2H), 6,74 (ddd,  $J = 6.68, 4.41, 2.24$  Hz, 4H), 3.15 (s, 6H), 1.98 (s, 3H) ; RMN  $^{13}\text{C}$  ( 100 MHz,  $\text{C}_6\text{D}_6$ )  $\delta$  173.54 (d,  $J = 7.53$  Hz, 1C), 162.91 (d,  $J = 2.80$  Hz, 1C), 138.83 (s, 1C), 137.06 (d,  $J_{\text{C-P}} = 24.43$  Hz, 1C), 134.28 (d,  $J_{\text{C-P}} = 10.19$  Hz, 4C), 134.27 (s, 1C), 131.03 (s, 1C), 129.10 (s, 1C), 127.96 (s, 2C) ; 126.94 (d,  $J_{\text{C-P}} = 132.40$  Hz, 2C) ; 114.65 (d,  $J_{\text{C-P}} = 13.18$  Hz, 4C), 55.06 (s, 2C), 21.30 (s, 1C); RMN  $^{31}\text{P}$  (121 MHz,  $\text{C}_6\text{D}_6$ )  $\delta$  24.57 ppm ; IR (pur) 2931, 2838, 2050, 1617, 1596, 1570, 1502, 1462, 1441, 1407, 1294, 1251, 1203, 1178, 1124, 1108, 1027, 922, 829, 803, 759, 720, 691, 669, 650, 629  $\text{cm}^{-1}$ .



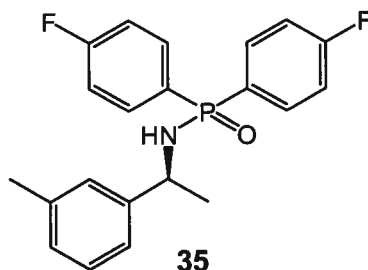
**Dicyclohexylphosphino-3-méthyltolualimine (29)** : La procédure générale a été suivie. Rendement de 34%. Huile beige ;  $R_f$  0,28 (100% EtOAc) ; RMN  $^1\text{H}$  (300 MHz,  $\text{C}_6\text{D}_6$ )  $\delta$  9.33 (d,  $J = 29.13$  Hz, 1H), 7.62 (m, 2H), 7.06 (t,  $J = 7.46$  Hz, 1H), 6.98 (d,  $J = 7.57$  Hz, 1H), 2.11 (lg, 2H), 2.02 (s, 3H), 1.94 (m, 2H), 1.80 (m, 2H), 1.54 (m, 10H), 1.07 (m, 6H) ; RMN  $^{13}\text{C}$  (75 MHz,  $\text{C}_6\text{D}_6$ )  $\delta$  175.29 (d,  $J = 8.41$  Hz, 1C), 139.00 (s, 1C), 137.09 (d,  $J = 22.56$  Hz, 1C), 134.16 (s, 1C), 130.82 (s, 1C), 129.30 (s, 1C), 127.76 (s, 1C), 35.59 (d,  $J = 83.46$  Hz, 2C), 27.11 (d,  $J = 5.14$  Hz, 2C), 26.94 (d,  $J = 5.77$  Hz, 2C), 26.71 (d,  $J = 1.00$  Hz, 2C), 25.69 (d,  $J = 2.80$  Hz, 2C), 21.37 (s, 1C) ; RMN  $^{31}\text{P}$  (121 MHz,  $\text{C}_6\text{D}_6$ )  $\delta$  47.89 ppm ; IR (pur) 3429, 2927, 2852, 2279, 1618, 1600, 1584, 1482, 1449, 1367, 1329, 1275, 1254, 1214, 1179, 1118, 1087, 1042, 1004, 918, 890, 858, 836, 787, 767, 692, 630, 576  $\text{cm}^{-1}$ .



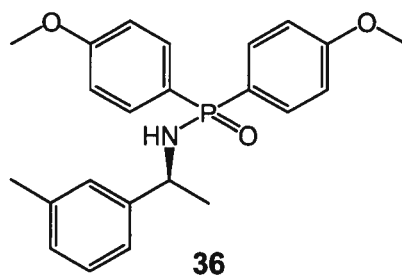
**Amide N-[(1S)-1-(3-méthylphényl)propyl]-P,P-di-p-fluorophénylphosphinique (31):** La procédure générale a été suivie. Rendement de 78%, excès énantiomériques (98% ee) déterminés par GC chiral (Cyclodex  $\beta$ , mode isocratique à 100 °C : (S)-**31**  $t_r$  = 44.72 min, (R)-**31**  $t_r$  = 45.50 min). P.F.: 81 °C ;  $R_f$  0.36, (100% EtOAc) ; RMN  $^1\text{H}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.79 (m, 2H), 7.67 (m, 2H), 7.15 (t,  $J$  = 7.53 Hz, 1H), 6.99 (m, 6H), 6.88 (s, 1H), 3.97 (q,  $J$  = 7.56 Hz, 1H), 3.68 (t,  $J$  = 7.89 Hz, 1H), 2.26 (s, 3H), 1.95 (m, 1H), 1.81 (m, 1H), 0.76 (t,  $J$  = 7.34 Hz, 3H) ; RMN  $^{13}\text{C}$  (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  166.70 (dd,  $J_{\text{C-F}}$  = 3.45 Hz,  $J_{\text{C-P}}$  = 2.25 Hz, 1C) ; 163.30 (dd,  $J_{\text{C-F}}$  = 3.31 Hz,  $J_{\text{C-P}}$  = 1.95 Hz, 1C) ; 143.84 (d,  $J_{\text{C-P}}$  = 5.55 Hz, 1C) ; 138.03 (s, 1C) ; 135.13 (dd,  $J_{\text{C-F}}$  = 11 Hz,  $J_{\text{C-P}}$  = 8.69 Hz, 2C) ; 134.37 (dd,  $J_{\text{C-F}}$  = 10.85 Hz,  $J_{\text{C-P}}$  = 8.70 Hz, 2C) ; 129.51 (dd,  $J_{\text{C-F}}$  = 3.27 Hz,  $J_{\text{C-P}}$  = 92.75 Hz, 1C) ; 128.44 (s, 1C) ; 127.92 (s, 1C) ; 127.75 (dd,  $J_{\text{C-F}}$  = 3.32 Hz,  $J_{\text{C-P}}$  = 95.78 Hz, 1C) ; 127.39 (s, 1C) ; 123.55 (s, 1C) ; 115.78 (dd,  $J_{\text{C-F}}$  = 21.15 Hz,  $J_{\text{C-P}}$  = 13.57 Hz, 1C) ; 115.51 (dd,  $J_{\text{C-F}}$  = 21.15 Hz,  $J_{\text{C-P}}$  = 13.79 Hz, 1C) ; 57.38 (d,  $J_{\text{C-P}}$  = 1.12 Hz, 1C) ; 32.51 (d,  $J_{\text{C-P}}$  = 3.87 Hz, 1C) ; 21.45 (s, 1C) ; 10.83 (s, 1C) ; RMN  $^{31}\text{P}$  (162 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  22.06 ppm ; RMN  $^{31}\text{P}$  (121 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  21.37 ppm ; IR (pur) 3175, 2965, 2930, 2873, 2216, 1591, 1498, 1454, 1398, 1299, 1227, 1186, 1159, 1121, 1108, 1094, 1057, 1033, 1014, 910, 830, 785, 732, 706, 666, 631  $\text{cm}^{-1}$ .



**Amide N-[(1S)-1-(3-méthylphényl)propyl]-P,P-dianisylphosphinique (32):** La procédure générale a été suivie. Rendement de 96%, excès énantiomériques (91% ee) déterminés par GC chiral (Cyclodex  $\beta$ , mode isocratique à 100 °C : (S)-**32**  $t_r$  = 45.08 min, (R)-**32**  $t_r$  = 45.97 min). P.F.: 106-108 °C ;  $R_f$  0.16 (100% EtOAc) ; RMN  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.75 (dd,  $J$  = 11.35, 8.86 Hz, 2H), 7.65 (dd,  $J$  = 11.57, 8.77 Hz, 2H), 7.17 (t,  $J$  = 7.53 Hz, 1H), 7.00 (d,  $J$  = 22.61 Hz, 1H), 6.98 (d,  $J$  = 22.78 Hz, 1H), 6.88 (m, 3H), 6.81 (dd,  $J$  = 8.82, 2.39 Hz, 2H), 3.91 (m, 1H), 3.76 (d,  $J$  = 1.67 Hz, 6H), 3.26 (m, 1H), 2.29 (s, 3H), 1.98 (m, 1H), 1.80 (m, 1H), 0.76 (t,  $J$  = 7.37 Hz, 3H) ; RMN  $^{13}\text{C}$  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  162.30 (d,  $J_{\text{C-P}}$  = 4.76 Hz, 1C) ; 162.27 (d,  $J_{\text{C-P}}$  = 4.82 Hz, 1C) ; 143.74 (d,  $J_{\text{C-P}}$  = 5.89 Hz, 1C) ; 137.96 (s, 1C) ; 134.46 (d,  $J_{\text{C-P}}$  = 10.87 Hz, 2C) ; 133.69 (d,  $J_{\text{C-P}}$  = 10.72 Hz, 2C) ; 128.39 (s, 1C) ; 127.78 (s, 1C) ; 127.45 (s, 1C) ; 125.12 (d,  $J_{\text{C-P}}$  = 134.16 Hz, 1C) ; 123.73 (d,  $J_{\text{C-P}}$  = 136.89 Hz, 1C) ; 123.61 (s, 1C) ; 113.92 (d,  $J_{\text{C-P}}$  = 15.11 Hz, 2C) ; 113.79 (d,  $J_{\text{C-P}}$  = 15.36 Hz, 2C) ; 57.16 (d,  $J_{\text{C-P}}$  = 0.97 Hz, 1C) ; 55.33 (s, 1C) ; 53.30 (s, 1C) ; 32.55 (d,  $J_{\text{C-P}}$  = 3.55 Hz, 1C) ; 21.55 (s, 1C) ; 10.75 (s, 1C) ; RMN  $^{31}\text{P}$  (162 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  23.89 ppm ; IR (pur) 3188, 2962, 2838, 2213, 1597, 1572, 1502, 1461, 1442, 1407, 1294, 1251, 1176, 1123, 1057, 1029, 909, 831, 731, 706, 671, 631  $\text{cm}^{-1}$ .



**Amide N-[(1S)-1-(3-méthylphényl)éthyl]-P,P-di-p-fluorophénylphosphinique (35)** : La procédure générale a été suivie. Rendement de 77%, excès énantiomériques (95% ee) déterminés par GC chiral (Cyclodex  $\beta$ , mode isocratique à 80 °C : (*R*)-**35**  $t_r$  = 108.42 min, (*S*)-**35**  $t_r$  = 110.61 min). P.F.: 77-79 °C ;  $R_f$  0.41 (100% EtOAc) ; RMN  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.86 (m, 2H), 7.77 (m, 2H), 7.20 (t,  $J$  = 7.54 Hz, 1H), 7.06 (m, 7H), 4.30 (td,  $J$  = 9.74, 6.79 Hz, 1H), 3.44 (dd,  $J$  = 9.64, 5.86 Hz, 1H), 2.31 (s, 3H), 1.55 (d,  $J$  = 6.77 Hz, 3H) ; RMN  $^{13}\text{C}$  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  166.89 (dd,  $J_{\text{C-F}}$  = 4.51 Hz,  $J_{\text{C-P}}$  = 2.35 Hz, 1C) ; 163.54 (dd,  $J_{\text{C-F}}$  = 4.52 Hz,  $J_{\text{C-P}}$  = 2.20 Hz, 1C) ; 144.93 (d,  $J_{\text{C-P}}$  = 8.75 Hz, 1C) ; 138.34 (s, 1C) ; 135.10 (dd,  $J_{\text{C-F}}$  = 58 Hz,  $J_{\text{C-P}}$  = 11.63 Hz, 2C) ; 134.52 (dd,  $J_{\text{C-F}}$  = 14.38 Hz,  $J_{\text{C-P}}$  = 11.63 Hz, 2C) ; 129.53 (dd,  $J_{\text{C-F}}$  = 4.50 Hz,  $J_{\text{C-P}}$  = 109.90 Hz, 1C) ; 128.69 (s, 1C) ; 128.10 (s, 1C) ; 127.76 (dd,  $J_{\text{C-F}}$  = 4.34 Hz,  $J_{\text{C-P}}$  = 113.43 Hz, 1C) ; 126.84 (s, 1C) ; 115.97 (dd,  $J_{\text{C-F}}$  = 28.15 Hz,  $J_{\text{C-P}}$  = 13.07 Hz, 1C) ; 115.79 (dd,  $J_{\text{C-F}}$  = 13.34 Hz,  $J_{\text{C-P}}$  = 28,16 Hz, 1C) ; 51.31 (d,  $J_{\text{C-P}}$  = 0.75 Hz, 1C) ; 26.14 (d,  $J_{\text{C-P}}$  = 4.84 Hz, 1C) ; 21.58 (s, 1C) ; RMN  $^{31}\text{P}$  (162 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  22.06 ppm ; IR (pur) 3176, 2925, 2221, 1592, 1498, 1398, 1228, 1191, 1160, 1121, 1107, 1040, 969. 908, 831, 733, 631, 599  $\text{cm}^{-1}$ .



**Amide *N*-[(1*S*)-1-(3-méthylphényl)éthyl]-*P,P*-dianisylphosphinique (36) :** La procédure générale a été suivie. Rendement de 35%, excès énantiomérique (93% ee) déterminés par GC chiral (Cyclodex  $\beta$ , mode isocratique à 80 °C : (*R*)-**36**  $t_r$  = 108.54 min, (*S*)-**36**  $t_r$  = 110.66 min). P.F.: 133-137 °C ;  $R_f$  0.18 (100% EtOAc) ; RMN  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.78 (m, 4H), 7.22 (t,  $J$  = 7.46 Hz, 1H), 7.07 (m, 1H), 6.91 (ddd,  $J$  = 17.67, 8.78, 2.43 Hz, 4H), 4.35 (m, 1H), 3.82 (d,  $J$  = 3.37 Hz, 6H), 3.12 (lg, 2H), 2.34 (s, 3H), 1.55 (d,  $J$  = 6.73 Hz, 3H) ; RMN  $^{13}\text{C}$  (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) 162.47 (d,  $J_{\text{C-P}}$  = 2.32 Hz, 1C) ; 162.44 (d,  $J_{\text{C-P}}$  = 2.32 Hz, 1C) ; 145.38 (d,  $J_{\text{C-P}}$  = 5.15 Hz, 1C) ; 138.23 (s, 1C) ; 134.41 (d,  $J_{\text{C-P}}$  = 8.13 Hz, 2C) ; 133.84 (d,  $J_{\text{C-P}}$  = 8.05 Hz, 2C) ; 128.61 (s, 1C) ; 127.91 (s, 1C) ; 126.90 (s, 1C) ; 125.01 (d,  $J_{\text{C-P}}$  = 100.92 Hz, 1C) ; 123.80 (d,  $J_{\text{C-P}}$  = 102.54 Hz, 1C) ; 114.08 (d,  $J_{\text{C-P}}$  = 10.07 Hz, 2C) ; 114.01 (d,  $J_{\text{C-P}}$  = 10.14 Hz, 2C) ; 55.44 (s, 1C) ; 55.41 (s, 1C) ; 51.11 (d,  $J_{\text{C-P}}$  = 0.75 Hz, 1C) ; 26.23 (d,  $J_{\text{C-P}}$  = 2.27 Hz, 1C) ; 21.64 (s, 1C) ; RMN  $^{31}\text{P}$  (162 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  24.05 ppm.

## Partie 2

### Synthèse asymétrique $\alpha$ -amino esters via substitution électrophile de *t*-butylbiylactiméther

Procédures expérimentales générales: caractérisation des nouveaux composés, spectres de résonance magnétique nucléaire  $^1\text{H}$  et  $^{13}\text{C}$ , chromatogrammes en phase gazeuse et spectre infra rouge.

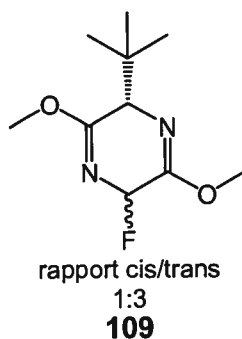
**Généralités :** Toutes les réactions non aqueuses ont été faites sous atmosphère inerte (argon). Toute la verrerie utilisée a été préalablement mise à l'étuve ou séchée à la flamme sous atmosphère inerte. Les solvants anhydres sur tamis moléculaire ont été achetés chez les produits chimiques Fluka et manipulés sous atmosphère inerte (THF et DCM). Les analyses par chromatographie sur couche mince (CCM) ont été faites sur des plaques de verre pré enduites de silice (Merck 60 F<sub>254</sub>). La visualisation du chromatogramme développé a été faite par absorbance UV, par une solution d'acide phosphomolybdique dans l'éthanol, ou par une solution aqueuse de permanganate de potassium. Les chromatographies éclaircies ont été faites sur de la silice de maille 230-400 (Silicycle ou EM Science) avec le système de solvant indiqué selon la procédure standard.<sup>2</sup> Les points de fusion ont été obtenus sur un appareil à point de fusion Buchi et sont non corrigés. Les spectres IR ont été pris sur un appareil Perkin Elmer Spectrum FTIR et sont reportés en réciproque de centimètre ( $\text{Cm}^{-1}$ ). Les spectres de résonance magnétique nucléaire ont été effectués soit sur un appareil Bruker AV 300, AMX 300, AV 400 ou ARX 400. Les déplacements chimiques pour les spectres RMN  $\text{H}^1$  ont été enregistrés en partie par million (ppm) avec le solvant de résonance comme standard interne (chloroforme :  $\delta 7,27$  ppm ; DMSO :  $\delta 2,54$  ppm). Les données sont reportées de la manière suivante : déplacement chimique, multiplicité (s=sigulet, d= doublet, t=triplet, q=quadruplet, qn=quintuplet, m=multiplet et lg=large), constantes de couplage en Hz, intégration et assignement. Les déplacements chimiques pour les spectres RMN  $\text{C}^{13}$  ont été

enregistrés en partie par million (ppm) à partir du tétraméthylsilane utilisant le pic central du chloroforme deutéré ( $\delta$  77,23 ppm) comme standard interne.

**Réactifs** : *t*-Leucine-Boc et le  $\text{TiCl}_4$  ont été achetés chez les produits chimiques Fluka. Les autres réactifs de départ ont été achetés chez les produits chimiques Aldrich. Sans indication contraire, les produits de départ ont été utilisés sans purification.

Le *t*-butylbis lactimether a été préparé selon des procédures connues de la littérature.<sup>98,99</sup> Les propargylsilanes, conduisant aux produits **128** à **131**, et les silylenoethers, conduisant aux produits **123**, **124** et **126**, ont également été préparées selon des procédures connues de la littérature.<sup>95,96</sup> Les substitutions nucléophiles ont été faites selon une procédure prédéveloppée dans le laboratoire du Prof. Schöllkopf à Göttingen et sont reportées dans la thèse du Dr. Anderskewitz.

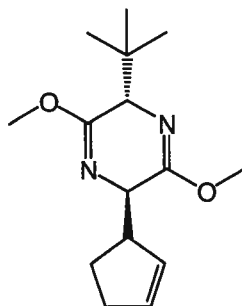




**(3S)-*t*-butyl-2,5-dimethoxy-3,6-dihydro-6-fluoropyrazine (109)** : À une solution de *t*-butylbis lactiméther (10,00 mmol) dans le THF (70 mL) à -78 °C sous argon est ajouté goutte-à-goutte 1 équivalent de *n*-BuLi 1,6 M dans l'hexane (6,25 mL). L'addition s'effectue de façon à garder cette température constante. La solution est agitée pendant 20 minutes puis est canulée sur une solution de *N*-fluorodibenzesulfonimide (10,50 mmol, 1,05 équivalent) dans 30 mL de THF pré refroidie à -78 °C. La réaction est agitée pendant 2h. Les sels de lithium sont filtrés et rincés avec de l'éther. Le THF est évaporé à sec et le solide est lavé à l'éther. Les sels ayant précipité sont filtrés et le produit est concentré sous pression réduite. Le produit brut est purifié par chromatographie éclair sur gel de silice élué avec du cyclohexane/acétate d'éthyle dans un rapport 95 :5. Les fractions comportant le produit sont combinées et agitées avec du charbon activé pendant 1h. Le charbon est filtré et le solvant évaporé pour donner le produit désiré sous une huile jaune pâle dans un rendement de 80%. RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 5.78 (dd, *J* 2.6, 7.4 Hz, 0.33H), 5.71 (dd, *J* = 2.4, 50.5 Hz ; 1H), 3.88 (dd, *J* = 2.6, 50.4Hz ; 0.33H), 3.96 (dd, *J* = 2.4, 9.5Hz ; 1H), 3.80 (s, 1H), 3.84 (s, 3H), 3.80 (s, 3H), 3.78 (s, 1H), 1.02 (s, 3H) 0.94 (s, 9H) ; RMN <sup>13</sup>C (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 173.8 (d, *J* = 3Hz, 0.33C) 167.5 (d, *J* = 2Hz, 1C), 160.2 (d, *J* = 19 Hz, 1C), 158.3 (d, *J* = 22 Hz, 1C), 88.7 (d, *J* = 186 Hz, 0.33C), 88.9 (d, *J* = 186 Hz, 1C), 66.9 (d, *J* = 2 Hz, 1C), 65.6 (d, *J* = 3Hz, 0.33C), 53.8 (s, 1C), 53.6 (s, 2C), 53.5 (s, 0.33C), 37.8 (d, *J* = 2Hz, 1C), 36.3 (d, *J* = 6 Hz, 0.33C), 27.9 (s, 1C), 27.1 (s, 3C) ; IR (pur) 2951, 2907, 2872, 1686, 1665, 1247 cm<sup>-1</sup>.

**Procédure générale d'addition nucléophile :** *t*-butylbislactiméther fluoré (**109**) (0.500 mmol, 1 équiv.) et le nucléophile (0.525 mmol, 1.05 équiv.) sont mis en solution dans le DCM anhydre (5 mL), sous atmosphère d'argon. La solution est portée à -78 °C. Une solution de TiCl<sub>4</sub> 1,0 M dans le DCM (0,500 mL, 1 équiv.) est ajoutée goutte à goutte de façon à garder la température constante. Après 30 minutes d'agitation à -78 °C, la réaction est parachevée à l'aide d'une solution tampon à pH 7 de phosphates. La phase aqueuse a été rapidement extraite à l'aide de DCM (3X). Les phases organiques combinées ont été séchées sur MgSO<sub>4</sub>. Concentration sous vide du produit. Les analyses par GCMS sont faites sur le produit brut afin de déterminer les excès diastéréomériques.

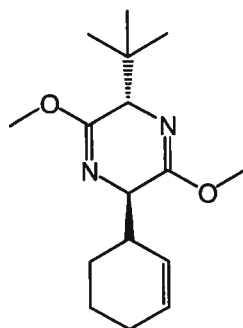
**Procédure générale d'hydrolyse des bislactimethers substitués :** Le bislactiméther (0.552 mmol) est mis en solution dans un mélange 1 :1 de H<sub>2</sub>O/MeOH. Une solution aqueuse de HCl 0.25 N (4.42 mL, 2 equiv.) est ajoutée goutte-à-goutte. La réaction est agitée à la température de la pièce et est suivie par HPLC/MS. Il est parfois nécessaire d'ajouter du HCl 4N (0.5 mL, 2 mmol) afin d'accélérer le processus d'hydrolyse. Une fois la réaction terminée, le solvant est évaporé sous pression réduite et le résidu est dissout dans 2 mL d'eau. La phase aqueuse est déchargée à l'aide de diéthyléther. 1 mL de diéthyléther est rajouté à la phase aqueuse et le pH de la solution est porté à 8-9 à l'aide d'ammoniaque concentré. La phase aqueuse saturée en NaCl est extraite à l'aide de diéthyléther (4 x 5 mL), séchée sur MgSO<sub>4</sub> et le produit est concentré sous pression réduite. Le produit est purifié par HPLC semi préparatif.



118

**(2S,5R)-2-tert-Butyl-5-[(1R)-cyclopent-2-en-1-yl]-3,6-dimethoxy-2,5-**

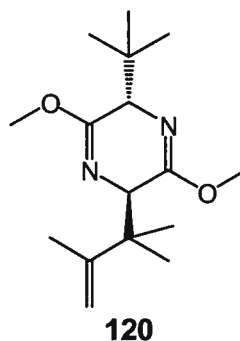
**dihydropyrazine (118):** La procédure générale a été suivie. Rendement de 44%, excès diastéréomériques de première induction 92% déterminés par GCMS (colonne VF, 1 min à 50 °C avec une augmentation de 20K/min jusqu'à 300 °C, **(R,S)**-  $t_r$  = 8.80 min, **(S,S)**-  $t_r$  = 8.77min), ratio l'induction secondaire 9 :2 déterminé par  $C^{13}$ .  $R_f$  = 0.22 (c-Hex/EtOAc 95 :5) ; RMN  $^1H$  (400 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  5.76 (m, 1H), 5.36 (m, 1H), 3.94 (dd,  $J$  = 4.2, 3.5 Hz, 1H), 3.75 (d,  $J$  = 3.3 Hz, 1H), 3.72 (s, 3H), 3.62 (s, 3H), 3.36 (m, 1H), 2.36 (dm, 1H), 2.03 (m, 2H), 0.95 (s, 9H); RMN  $^{13}C$  (100MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  163.9 (s, 1C), 163.5 (s, 1C), 133.0 (s, 1C), 130.5 (s, 1C), 65.1 (s, 1C), 58.6 (s, 1C), 52.5 (s, 1C), 52.0 (s, 1C), 48.9 (s, 1C), 37.7 (s, 1C), 33.0 (s, 1C), 27.1 (s, 3C), 26.4 (s, 1C); IR (pur) 1686, 1233  $cm^{-1}$ .



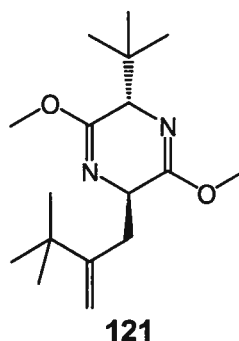
119

**(2*S*,5*R*)-2-*tert*-Butyl-5-[(1*R*)-cyclohex-2-en-1-yl]-3,6-dimethoxy-2,5-**

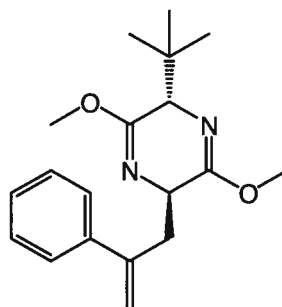
**dihydropyrazine (119):** La procédure générale a été suivie. Rendement de 36%, excès diastéréomériques de première induction >99% déterminés par GCMS (colonne VF, 1 min à 50 °C avec une augmentation de 20K/min jusqu'à 300 °C, **(*R,S*)**-  $t_r$  = 9.50 min, **(*S,S*)**-  $t_r$  = 9.63min).  $R_f$  = 0.41 (c-Hex/EtOAc 95 :5) ; RMN  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  5.69 (m, 1H), 5.18 (m, 1H), 3.89 (t,  $J$  = 3.3 Hz, 1H), 3.79 (d,  $J$  = 3.3 Hz, 1H), 3.72 (s, 3H), 3.64 (s, 3H), 2.85 (m, 1H), 1.96 (m, 2H), 1.88 (m, 2H), 1.75 (m, 1H), 1.60 (m, 1H), 0.96 (s, 9H); RMN  $^{13}\text{C}$  (100MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  163.4 (s, 1C), 163.3 (s, 1C), 128.8 (s, 1C), 127.6 (s, 1C), 65.0 (s, 1C), 59.13 (s, 1C), 52.5 (s, 1C), 52.1 (s, 1C), 39.0 (s, 1C), 37.7 (s, 1C), 27.1 (s, 3C), 26.0 (s, 1C), 25.1 (s, 1C), 22.3 (s, 1C); IR (pur) 3015, 2976, 2941, 2864, 2839, 1686, 1434, 1233, 1107, 1009, 731  $\text{cm}^{-1}$ .



**(2*S*,5*R*)-2-*tert*-Butyl-3,6-dimethoxy-5-(1,1,2-trimethylallyl)-2,5-dihydropyrazine (120):** La procédure générale a été suivie. Rendement de 65%, excès diastéréomériques 94% déterminés par GCMS (colonne VF, 1 min à 50 °C avec une augmentation de 20K/min jusqu'à 300 °C, (*R,S*)-  $t_r$  = 8.45 min, (*S,S*)-  $t_r$  = 8.84 min).  $R_f$  = 0.46 (c-Hex/EtOAc 95 :5) ; RMN  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  4.69 (m, 1H), 4.65 (d,  $J$  = 1.0 Hz, 1H), 4.05 (d,  $J$  = 3.5 Hz, 1H), 3.71 (d,  $J$  = 3.5, 1H), 3.66 (s, 3H), 3.64 (s, 3H), 1.83 (d,  $J$  = 0.9 Hz, 3H), 1.10 (s, 3H), 1.05 (s, 3H), 0.98 (s, 9H); RMN  $^{13}\text{C}$  (100MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  163.2 (s, 1C), 163.0 (s, 1C), 152.6 (s, 1C), 108.3 (s, 1C), 64.4 (s, 1C), 65.3 (s, 1C), 61.3 (s, 1C), 51.9 (s, 1C), 51.8 (s, 1C), 44.5 (s, 1C), 37.1 (s, 1C), 27.3 (s, 3C), 24.8 (s, 1C), 23.5 (s, 1C), 20.1 (s, 1C); IR (pur) 3091, 2943, 2907, 2871, 2842, 1689, 1433, 1234, 1098, 1007, 883, 777  $\text{cm}^{-1}$ .



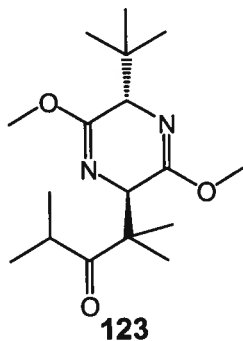
**(2*S*,5*R*)-2-*tert*-Butyl-3,6-dimethoxy-5-(3,3-diméthyl-2-méthylènebutyl)-2,5-dihydropyrazine (121)** : La procédure générale a été suivie. Rendement de 39%, excès diastéréomériques 83% déterminés par GCMS (colonne VF, 1 min à 50 °C avec une augmentation de 20K/min jusqu'à 300 °C, (*R,S*)-  $t_r$  = 9.19 min, (*S,S*)-  $t_r$  = 9.33 min).  $R_f$  = 0.31 (100% *c*-Hex) ; P.E.: 165 °C à 2 mmbar: RMN  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  4.95 (s, 1H), 4.83 (d,  $J$  = 0.9 Hz, 1H), 4.10 (td,  $J$  = 8.6, 3.5 Hz, 1H), 3.82 (d,  $J$  = 3.3 Hz, 1H), 3.71 (s, 3H), 3.66 (s, 3H), 2.76 (dd,  $J$  = 15.6, 3.4 Hz, 1H), 2.25 (ddd,  $J$  = 15.5, 8.6, 0.8 Hz, 1H), 1.08 (s, 9H), 0.97 (s, 9H); RMN  $^{13}\text{C}$  (100MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  163.2 (s, 1C), 163.0 (s, 1C), 152.6 (s, 1C), 108.3 (s, 1C), 64.4 (s, 1C), 65.3 (s, 1C), 61.3 (s, 1C), 51.9 (s, 1C), 51.8 (s, 1C), 44.5 (s, 1C), 37.1 (s, 1C), 27.3 (s, 3C), 24.8 (s, 1C), 23.5 (s, 1C), 20.1 (s, 1C); IR (pur) 3091, 2943, 2907, 2871, 2842, 1689, 1433, 1234, 1098, 1007, 883, 777  $\text{cm}^{-1}$ .



122

**(2*S*,5*R*)-2-*tert*-Butyl-3,6-dimethoxy-5-(2-phenylallyl)-2,5-dihydropyrazine**

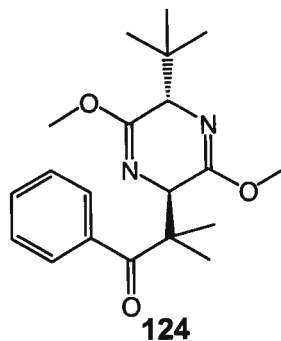
**(122):** La procédure générale a été suivie. Rendement de 58%, excès diastéréomériques 84% déterminés par GCMS (colonne VF, 1 min à 50 °C avec une augmentation de 20K/min jusqu'à 300 °C, **(*R,S*)**-  $t_r = 10.84$  min, **(*S,S*)**-  $t_r = 11.18$  min).  $R_f = 0.23$  (n-Hex/EtOAc; 95:5) ; RMN  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.40 (m, 2H), 7.30 (m, 2H), 7.23 (m, 1H), 5.30 (d,  $J = 2.2$  Hz, 1H), 5.12 (s, 1H), 4.13 (q,  $J = 3.2$  Hz, 1H), 3.71 (m, 1H), 3.63 (s, 3H), 3.398 (s, 3H), 3.21 (dd,  $J = 14$  Hz, 4.4 Hz, 1H); 2.86 (dd,  $J = 14$  Hz, 6 Hz, 1H); 9.23 (s, 9H); RMN  $^{13}\text{C}$  (100MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  163.3 (s, 1C), 163.2 (s, 1C), 146.0 (s, 1C), 142.7 (s, 1C), 128.2 (s, 2C), 127.1 (s, 1C), 126.7 (s, 2C), 115.7 (s, 1C), 65.21 (d,  $J = 6.4$  Hz, 1C), 55.7 (s, 1C), 52.4 (s, 1C), 52.0 (s, 1C), 39.7 (s, 1C), 37.8 (s, 1C), 27.3 (s, 3C); IR (pur) 2944, 2905, 1684, 1461, 1434, 1393, 1363, 1336, 1238, 1195, 1180, 1108, 1037, 1009, 899, 842, 775, 731, 700, 660, 630  $\text{cm}^{-1}$ .



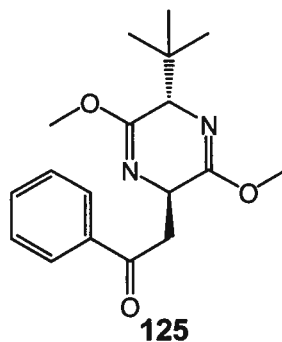
**2-[(2S,5R)-5-tert-Butyl-3,6-dimethoxy-2,5-dihydropyrazin-2-yl]-2,4-**

**dimethylpentan-3-one (123)** : La procédure générale a été suivie. Rendement de 70%, excès diastéréomériques 96% déterminés par GCMS (colonne VF, 1 min à 50 °C avec une augmentation de 20K/min jusqu'à 300 °C, **(R,S)**-  $t_r$  = 9.72 min; **(S,S)**-  $t_r$ =9.98 min).  $R_f$  = 0.31 (c-Hex/EtOAc 95 :5) ; RMN  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  4.44 (d,  $J$  = 3.4 Hz, 1H), 3.80 (d,  $J$  = 3.4 Hz, 1H), 3.67 (s, 3H), 3.63 (s, 3H), 3.11 (sept,  $J$  = 6.7 Hz, 1H), 1.22 (s, 3H), 1.13 (s, 3H), 1.12 (s, 3H), 1.07 (s, 3H), 0.95 (s, 9H); RMN  $^{13}\text{C}$  (100MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  218.6 (s, 1C), 65.3 (s, 1C), 60.8 (s, 1C), 52.5 (s, 1C) 52.3 (c, 1C), 51.6 (s, 1C), 37.9 (s, 1C), 35.5 (s, 1C), 27.0 (s, 3C), 23.9 (s, 1C), 20.5 (s, 1C), 19.5 (s, 1C), 18.7 (s, 1C); IR (pur) 2973, 2943, 2907, 2871, 1685, 1464, 1241, 1008, 780  $\text{cm}^{-1}$ .



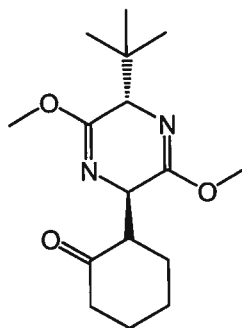


**2-[(2S,5R)-5-tert-Butyl-3,6-dimethoxy-2,5-dihydropyrazin-2-yl]-2-methyl-1-phenyl-propan-1-one (124)** : La procédure générale a été suivie. Rendement de 83%, excès diastéréomériques 95% déterminés par GCMS (colonne VF, 1 min à 50 °C avec une augmentation de 20K/min jusqu'à 300 °C, **(R,S)**-  $t_r$  = 11.68 min; **(S,S)**-  $t_r$ =11.85 min).  $R_f$  = 0.23 (c-Hex/EtOAc 95 :5) ; RMN  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.61 (d,  $J$  = 7.58 Hz, 2H), 7.41 (m, 3H), 4.69 (d,  $J$  = 3.03 Hz, 1H), 3.82 (d,  $J$  = 3.28 Hz, 1H), 3.68 (s, 3H), 3.62 (s, 3H), 1.44 (s, 3H), 1.11 (s, 3H), 0.95 (s, 9H); RMN  $^{13}\text{C}$  (100MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  209.0 (s, 1C), 164.2 (s, 1C), 162.6 (s, 1C), 140.1 (s, 1C) 130.1 (c, 1C), 127.9 (s, 2C), 127.4 (s, 2C), 65.4 (s, 1C), 60.6 (s, 1C), 52.4 (s, 1C), 54.3 (s, 1C), 51.7 (s, 1C), 37.9 (s, 1C), 27.1 (s, 3C), 24.7 (s, 1C), 20.6 (s, 1C) ; IR (pur) 3057, 2976, 2942, 2929, 2870, 2851, 1679, 1434, 1241, 1098, 964, 778, 698  $\text{cm}^{-1}$ .



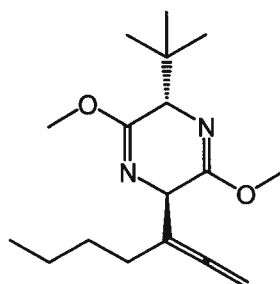
**(2S,5R)-2-(5-tert-Butyl-3,6-dimethoxy-2,5-dihydropyrazin-2-yl)-1-**

**phenyléthanone (125):** La procédure générale a été suivie. Rendement de 61%, excès diastéréomériques 73% déterminés par GCMS (colonne VF, 1 min à 50 °C avec une augmentation de 20K/min jusqu'à 300 °C, **(R,S)**-  $t_r = 11.63$  min; **(S,S)**-  $t_r = 11.75$  min).  $R_f = 0.15$  (c-Hex/EtOAc 95 :5) ; RMN  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.98 (m, 2H), 7.56 (m, 1H), 7.47 (m, 2H), 4.59 (m, 1H), 3.89 (d,  $J = 3.3$  Hz, 1H), 3.68 (s, 3H), 3.55 (s, 3H), 3.51 (dd,  $J = 16.2, 5.4$  Hz, 1H), 3.29 (dd,  $J = 16.1, 6.9$  Hz, 1H), 0.98 (s, 9H); RMN  $^{13}\text{C}$  (100MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  198.3 (s, 1C), 164.4 (s, 1C), 163.9(s, 1C), 137.6 (s, 1C), 132.8 (s, 1C), 128.4 (s, 2C), 128.2 (s, 2C), 65.9 (s, 1C), 52.9 (s, 1C), 52.8 (s, 1C), 42.8 (s, 1C), 38.1 (s, 1C), 27.1 (s, 3C); IR (pur) 3059, 2976, 2945, 2906, 2869, 2844, 1682, 1434, 1237, 1109, 1010, 755, 689  $\text{cm}^{-1}$ .



126

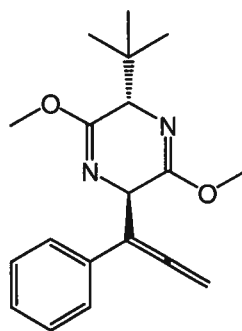
**(2S,5R)-2-((2R,5S)-5-t-butyl-3,6-dimethoxy-2,5-dihydropyrazin-2-yl)-cyclohexanone (126):** La procédure générale a été suivie. Rendement de 27%, excès diastéréomériques 60% déterminés par GCMS (colonne VF, 1 min à 50 °C avec une augmentation de 20K/min jusqu'à 300 °C, **(R,S)**-  $t_r = 10.42$  min;  $R_f = 0.18$  (c-Hex/EtOAc 95 :5) ; RMN  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  4.29 (t,  $J = 3.2$  Hz, 1H), 3.87 (d,  $J = 3.5$  Hz, 1H), 3.66 (s, 3H), 3.63 (s, 3H), 2.80 (m, 1H), 2.43 (m, 1H), 2.25 (m, 1H), 1.97 (m, 2H), 1.68 (m, 4H), 0.96 (s, 9H); RMN  $^{13}\text{C}$  (100MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  209.3 (s, 1C), 164.5 (s, 1C), 163.0 (s, 1C), 65.6 (s, 1C), 55.63 (s, 1C), 53.2 (s, 1C), 52.6 (s, 1C), 52.1 (s, 1C), 41.5 (s, 1C), 38.0 (s, 1C), 27.8 (s, 1C), 27.1 (s, 3C), 25.6 (s, 1C), 24.5 (s, 1C); IR (pur) 2977, 2941, 2875, 2858, 1696, 1445, 1243, 1004  $\text{cm}^{-1}$ .



128

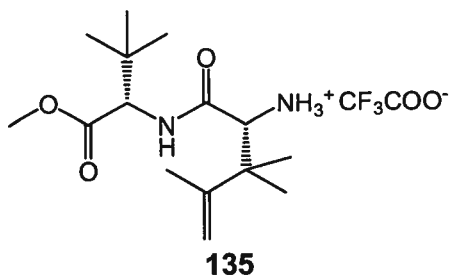
**(2S,5R)-2-tert-Butyl-5-(1-butylpropa-1,2-dienyl)-3,6-dimethoxy-2,5-**

**dihydropyrazine:** La procédure générale a été suivie. Rendement de 47%, excès diastéréomériques >99 % déterminés par GCMS (colonne VF, 1 min à 50 °C avec une augmentation de 20K/min jusqu'à 300 °C, **(R,S)**-  $t_r = 9.29$  min).  $R_f = 0.4$  (c-Hex/EtOAc 95 :5) ; RMN  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  4.85 (t,  $J = 3.6$  Hz, 2H), 4.52 (d,  $J = 3.2$  Hz, 1H), 3.84 (d,  $J = 3.2$  Hz, 1H), 3.72 (s, 3H), 3.71 (s, 3H), 1.91 (m, 2H), 1.42 (m, 2H), 1.33 (s, 2H), 0.97 (s, 9H), 0.88 (t,  $J = 7.2$  Hz, 3H); RMN  $^{13}\text{C}$  (100MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  207.2 (s, 1C), 164.6 (s, 1C), 162.5 (s, 1C), 103.7 (s, 1C), 77.0 (s, 1C), 65.3 (s, 1C), 59.7 (s, 1C), 52.9 (s, 1C), 52.4 (s, 1C), 37.9 (s, 1C), 29.4 (s, 1C), 26.9 (s, 1C), 22.4 (s, 1C), 13.9 (s, 1C); IR (pur) 2955, 2905, 2871, 2841, 1963, 1685, 1434, 1236, 1008, 846, 776  $\text{cm}^{-1}$ .

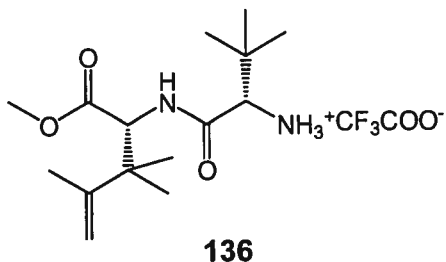


130

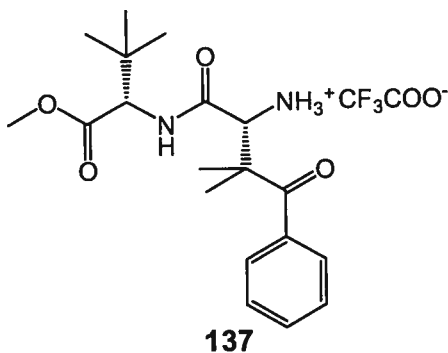
**(2S,5R)-2-tert-Butyl-3,6-dimethoxy-5-(1-phenyl-propa-1,2-dienyl)-2,5-dihydropyrazine (130)** : La procédure générale a été suivie. Conversions >84%, excès diastéréomériques >98 % déterminés par GCMS (colonne VF, 1 min à 50 °C avec une augmentation de 20K/min jusqu'à 300 °C, **(R,S)**-  $t_r$  = 10.67 min).  $R_f$  = 0.43 (c-Hex/EtOAc 95 :5) ; RMN  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.32 (d,  $J$  = 8.4 Hz, 2H), 7.26 (t,  $J$  = 6.7 Hz, 2H), 7.17 (t,  $J$  = 7.2 Hz, 1H), 5.19 (s, 2H), 4.94 (d,  $J$  = 3.3 Hz, 2H), 3.93 (d,  $J$  = 3.4 Hz, 1H), 3.68 (s, 3H), 3.65 (s, 3H), 1.01 (s, 9H); RMN  $^{13}\text{C}$  (100MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  210.2 (s, 1C), 164.4 (s, 1C), 162.9 (s, 1C), 134.6 (s, 1C), 128.1 (s, 2C), 126.8 (s, 2C), 126.6 (s, 1C), 105.7 (s, 1C), 78.8 (s, 1C), 65.5 (s, 1C), 58.4 (s, 1C), 53.1 (s, 1C), 52.6 (s, 1C), 38.1 (s, 1C), 27.1 (s, 3C); IR (pur) 3056, 2976, 2943, 2905, 2870, 1943, 1680, 1434, 1224, 1006  $\text{cm}^{-1}$ .



**Méthylester d'acide (S)-2-((R)-2-amino-3,3,4-triméthylpent-4-enoylamino)-3,3-diméthylbutyrique (135)** : La procédure générale d'hydrolyse a été suivie en ajoutant 4 équivalents de HCl 4 N après 21 jours de réaction. Rendement de 10%. HPLC  $t_r$  = 3.885 min. RMN  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.76 (d,  $J$  = 8.6 Hz, 1H), 5.1 (s, 1H), 5.04 (s, 1H), 4.37 (s, 1H), 4.36 (d,  $J$  = 8.5 Hz, 1H), 3.69 (s, 3H), 1.83 (s, 3H), 1.30 (s, 3H), 1.22 (s, 3H), 0.99 (s, 9H); RMN  $^{13}\text{C}$  (100MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  171.8 (s, 1C), 167.8 (s, 1C), 147.3 (s, 1C), 115.4 (s, 1C), 61.7 (s, 1C), 57.9 (s, 1C), 52.0 (s, 1C), 41.3 (s, 1C), 34.1 (s, 1C), 26.7 (s, 1C), 24.0 (s, 1C), 21.8 (s, 1C), 19.2 (s, 1C).

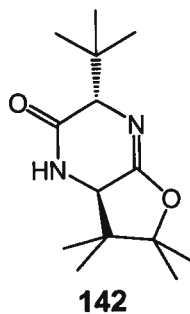


**Méthylester d'acide (*R*)-2-((*S*)-2-amino-3,3-dimethylbutyrylamino)-3,3,4-trimethylpent-4-énoïque (136):** La procédure générale d'hydrolyse a été suivie en ajoutant 4 équivalents de HCl 4 N après 21 jours de réaction. Rendement de 12%. HPLC  $t_r$  = 3.885 min.; RMN  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.50 (d,  $J$  = 8.7 Hz, 1H), 4.83 (s, 1H), 4.71 (d,  $J$  = 8.7Hz, 1H), 3.99 (s, 1H), 3.66 (s, 3H), 1.77 (s, 3H), 1.14 (s, 3H), 1.12 (s, 3H), 1.07 (s, 9H); RMN  $^{13}\text{C}$  (100MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  171.8 (s, 1C), 168.3 (s, 1C), 148.7 (s, 1C), 112.5 (s, 1C), 61.6 (s, 1C), 58.4 (s, 1C), 52.0 (s, 1C), 41.8 (s, 1C), 33.1 (s, 1C), 26.1 (s, 1C), 24.1 (s, 1C), 22.9 (s, 1C), 19.3 (s, 1C).



**Methylester d'acide (R)-2-((S)-2-Amino-3,3-dimethyl-4-oxo-4-phenylbutyrylamino)-3,3-dimethylbutyrique (137)** : La procédure générale d'hydrolyse a été suivie. La solution a été agitée pendant 12 jours. Rendement de 50%. HPLC  $t_r$  = 3.56 min.,  $R_f$  = 0.3 (c-Hex/EtOAc, 1:1), RMN  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8.21 (d,  $J$  = 9.2 Hz, 1H), 7.62 (d,  $J$  = 7.1 Hz, 2H), 7.50 (tt,  $J$  = 7.5, 1.3 Hz, 2H), 7.41 (t,  $J$  = 7.7 Hz, 2H), 4.76 (s, 1H), 4.44 (d,  $J$  = 9 Hz, 1H), 3.67 (s, 3H), 1.56 (s, 3H), 1.55 (s, 3H), 0.95 (s, 9H); RMN  $^{13}\text{C}$  (100MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  209.8 (s, 1C), 171.9 (s, 1C), 167.3 (s, 1C), 137.6 (s, 1C), 131.5 (s, 1C), 128.2 (s, 2C), 127.7 (s, 2C), 61.1 (s, 1C), 59.8 (s, 1C), 52.1 (s, 1C), 47.9 (s, 1C), 34.4 (s, 1C), 26.6 (s, 3C), 23.4 (s, 1C), 22.35 (s, 1C); IR (pur) 2968, 1737, 1665  $\text{cm}^{-1}$ .





**(3*S*,7*aR*)-3-*t*-butyl-6,6,7,7-tétraméthyl-7,7*a*-dihydrofuro[2,3-*b*]pyrazine-2(1*H*,3*H*,6*H*)-one (142):** À une solution de 120 (1,223 mmol) dans le CCl<sub>4</sub> à température pièce est bullé du HCl gazeux jusqu'à la précipitation d'une solide blanc. Le solide est filtré et nettoyé avec du diéthyléther. R<sub>f</sub> = 0.4 (c-Hex/EtOAc, 1:9), P.F.: 269-274 °C RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 9.36 (s, 1H), 4.87 (s, 1H), 4.15 (s, 1H), 1.57 (s, 3H), 1.54 (s, 3H), 1.39 (s, 3H), 1.16 (s, 9H), 1.12 (s, 3H); RMN <sup>13</sup>C (100MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 173.1 (s, 1C), 166.5 (s, 1C), 103.8 (s, 1C), 64.8 (s, 1C), 61.0 (s, 1C), 48.3 (s, 1H), 38.4 (s, 1C), 26.9 (s, 3C), 24.0 (s, 1C), 22.5 (s, 1C), 20.4 (s, 1C), 17.9 (s, 1C); IR (pur) 2955, 2826, 1706, 1650, 1411, 1104, 825 cm<sup>-1</sup>.

## Bibliographie

---

- <sup>1</sup> Kleemann, A.; Engel, J.; Kutscher, B.; Reichert, D. *Pharmaceutical Substances: Syntheses, Patents, Applications* Stuttgart: Thieme, **2001**. 2286p.
- <sup>2</sup> Denmark, S.E.; Nicaise, O. J. C. *Comprehensive Asymmetric Catalysis*, Vol II, Berlin: Springer, **1999**. p. 921-961.
- <sup>3</sup> Iyer, M. S.; Gigstad, K. M.; Namdev, N. D.; Lipton, M. *Amino Acids* **1996**, *11*, 259.
- <sup>4</sup> Matsunag, S.; Kamagai, N.; Harada, S.; Shibasaki, M. *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 4712.
- <sup>5</sup> Timén, Á. S.; Somfai, P. *J. Org. Chem.* **2003**, *68*, 9958.
- <sup>6</sup> Tomioka, K. *Synthesis* **1990**, 541-549.
- <sup>7</sup> a) Porter J. R.; Traverse J. F.; Hoveyda A. H.; Snapper M. L. *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, *123*, 984. b) Porter J. R.; Traverse J. F.; Hoveyda A. H.; Snapper M. L. *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, *123*, 10409. c) Akllian L.; Snapper M. L.; Hoveyda A. H. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2003**, *42*, 4244.
- <sup>8</sup> a) Yu, P. H.; Davis, B. A.; Boulton, A. A. *J. Med. Chem.* **1992**, *35*, 3705. b) Trost, B. M.; Rudd, M. T. *Org. Lett.* **2003**, *5*, 1467.
- <sup>9</sup> Fujihara, H.; Nagai, K.; Tomioka, K. *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 12055.
- <sup>10</sup> Hayashi, T.; Ishigedani, M. *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 976.
- <sup>11</sup> Soeta, T.; Nagai, K.; Fujihara, H.; Kuriyama, M.; Tomioka, K. *J. Org. Chem.* **2003**, *68*, 9723.
- <sup>12</sup> Dahmen, S.; Bräse, S. *J. Am. Chem. Soc.*, **2002**, *124*, 5940.
- <sup>13</sup> Hermanns, N.; Dahmen, S.; Bolm, C.; Bräse, S. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2002**, *41*, 3692.
- <sup>14</sup> Zhang, H. L.; Liu, H.; Cui, X.; Mi, A. Q.; Jiang, Y. Z., Gong, L. Z. *Synlett* **2005**, *4*, 615.
- <sup>15</sup> Wang C.-J.; Shi, M. *J. Org. Chem.* **2003**, *68*, 6229.
- <sup>16</sup> Shi, M.; Wang, C. *J. Adv. Synth. Catal.* **2003**, *345*, 971.

- 
- <sup>17</sup> Beresford, K. J. M. *Tetrahedron Lett.* **2002**, *43*, 7175.
- <sup>18</sup> a) Sato, I.; Kodaka, R.; Soai, K. *J. Chem. Soc., Perkin Trans I* **2001**, 2912. b) Soai, K.; Hatanaka, T.; Miyazawa, T. *J. Chem. Soc., Chem. Comm.*, **1992**, 1097.
- <sup>19</sup> a) Pinho, P.; Andersson, P. G. *Tetrahedron* **2001**, *57*, 1615. b) Guijarro, D.; Pinho, P.; Andersson, P. G. *J. Org. Chem.* **1998**, *63*, 2530. c) Andersson, P.G.; Guijarro, D.; Tanner, D. *J. Org. Chem.* **1997**, *62*, 7364.
- <sup>20</sup> a) Zhang, X. M.; Zhang, H. L.; Lin, W. Q.; Gong, L. Z.; Mi, A. Q.; Cui, X.; Jiang, Y. Z.; Yu, K. B. *J. Org. Chem.* **2003**, *68*, 4322. b) Zhang, H. L.; Zhang, X. M.; Gong, L. Z.; Mi, A. Q.; Cui, X.; Jiang, Y. Z.; Choi, M.C.K.; Chan, A. S. C. *Org. Lett.* **2002**, *4*, 1399. c) Zhang, X.M.; Lin, W. Q.; Gong, L. Z.; Mi, A. Q.; Cui, X.; Jiang, Y. Z.; Choi, M. C. K.; Chan, A. S. C. *Tetrahedron Lett.* **2002**, *43*, 1535. d) Zhang, X. M.; Gong, L. Z.; Mi, A. Q.; Cui, X.; Jiang, Y. Z.; Choi, M. C. K.; Chan, A. S. C. *Tetrahedron Lett.* **2001**, *42*, 6369.
- <sup>21</sup> Jimeno, C.; Reddy, K. S.; Sola, L.; Moyano, A.; Pericas, M. A.; Riera, A. *Org. Lett.* **2000**, *2*, 3157.
- <sup>22</sup> Boezio, A. A.; Charette, A. B. *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 1692.
- <sup>23</sup> Boezio, A. A.; Pytkowicz, J.; Côté, A.; Charette, A. B. *J. AM. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 14260.
- <sup>24</sup> Côté, A.; Charette, A. B. *Proc. Nat. Acad. Sci.* **2004**, *101*, 5405.
- <sup>25</sup> Brown, C.; Hudson, R. F.; Maron, A.; Record, K. A. F. *J. C. S. Chem. Comm.* **1976**, 663.
- <sup>26</sup> Beyer, C.; Böhme, U.; Pietzsch, C.; Roewer, G. *J. Organometallic. Chem.* **2002**, *654*, 187.
- <sup>27</sup> Perich, J. W.; Johns, R. B. *Synthesis*, **1988**, 142.
- <sup>28</sup> Derrien, N.; Dousson, C. B.; Roberts, S. M.; Berens, U.; Burk, M.; Ohff, M. *Tetrahedron Assym.* **1999**, *10*, 3341.
- <sup>29</sup> Lee, A.; Ellman, J. A. *Org. Lett.* **2001**, *3* (23), 3707.
- <sup>30</sup> Charette, A. B.; Boezio, A. A.; Côté, A.; Moreau, E.; Pytkowicz, J.; Desrosiers, J.-N.; Legault, C. *Pure Appl. Chem.* **2005**, *77*, 1259.

- <sup>31</sup> a) Wagner, I.; Musso, H. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1983**, 22 816. b) O'Donnell, M. J. *Tetrahedron* **1988**, 44, 5253. c) Williams, R. M. *Synthesis of Optically Active  $\alpha$ -Amino Acids*; Pergamon Press; Oxford, **1989**; Vol. 7. d) Williams, R. M.; Hendrix, J. A. *Chem. Rev.* **1992**, 92, 889.
- <sup>33</sup> a) Schöllkopf, U. *Tetrahedron* **1983**, 39, 2085. b) Schöllkopf, U. *Pure & Appl. Chem.* **1983**, 55, 1799. c) Schöllkopf, U. *Topics Curr. Chem.* **1983**, 109, 65. d) Yamada, S.-I.; Oguri, T.; Shiori, T. *J. Chem. Soc. Chem. Comm.* **1976**, 136. e) McIntosh, J. M.; Leavitt, R. K. *Tetrahedron Lett.* **1986**, 27, 3839. f) Evans, D. A.; Weber, A. E. *J. Am. Chem. Soc.* **1986**, 108, 6757. g) Genet, J. P.; Feroud, D.; Montes, J. R. *Tetrahedron Lett.* **1986**, 27, 4573. h) Hartwig, W.; Schöllkopf, U. *Liebigs Ann. Chem.* **1982**, 1952. i) Ojima, I.; Chen, H.-J. C.; Nakahashi, K. *J. Am. Chem. Soc.* **1988**, 110, 278. j) Seebach, D.; Boes, M.; Naef, R.; Schweizer, W. B. *J. Am. Chem. Soc.* **1983**, 105, 5390. k) Weber, T.; Seebach, D. *Helv. Chim. Acta* **1985**, 68, 155. l) Seebach, D.; Weber, T. *Tetrahedron Lett.* **1983**, 24, 3315. m) Seebach, D.; Aebi, J. D. *Tetrahedron Lett.* **1984**, 25, 2545. n) Williams, R. M.; Im, M.-N. *Tetrahedron Lett.* **1988**, 29, 6075. o) Belokon, Y. N.; Bulychev, A. G.; Vitt, S. V.; Struchkov, Y. T.; Batsanov, A. S.; Timfeeva, T. V.; Tsryapkin, V. A.; Ryzhov, M. G.; Lysova, L. A.; Bakhmutov, V. I.; Belikov, V. M. *J. Am. Chem. Soc.* **1985**, 107, 4252.
- <sup>34</sup> a) Arnold, L. D.; Kalantar, T. H.; Vederas, J. C. *J. Am. Chem. Soc.* **1985**, 107, 7105. b) Arnold, L. D.; Drover, J. C. G.; Vederas, J. C. *J. Am. Chem. Soc.* **1987**, 109, 4649. c) Baldwin, J. E.; Adlington, R. M.; Birch, D. J.; Crawford, J. A.; Sweeney, J. B.; *J. Chem. Soc. Chem. Comm.* **1986**, 1339. d) Baldwin, J. E.; Adlington, R. M.; Robinson, N. G.; *J. Chem. Soc. Chem. Comm.* **1987**, 153. e) Sasaki, N. A.; Hashimoto, C.; Potier, P. *Tetrahedron Lett.* **1987**, 28, 6069. f) Beaulieu, P. L.; Schiller, P.W. *Tetrahedron Lett.* **1988**, 29, 2019. g) Mauer, P. J.; Takahata, H.; Rapoport, H. *J. Am. Chem. Soc.* **1984**, 106, 1095. h) Nakajima, K.; Tanaka, T.; Morita, K.; Okawa, K. *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1980**, 53, 283. i) Nakajima, K.; Neya, M.; Yamada, S.; Okawa, K. *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1982**, 55, 3049.
- <sup>35</sup> a) Boche, G.; Schrott, W. *Tetrahedron Lett.* **1982**, 23, 5403. b) Gennari, C.; Colombo, L.; Bertolini, G. *J. AM. Chem. Soc.* **1986**, 108, 6394. c) Evans, D. A.; Britton, T. C.; Dorow, R. L.; Dellaria, J. F. *J. Am. Chem. Soc.* **1986**, 108, 6395. d) Trimble, L. A.; Vederas, J. C. *J. AM. Chem. Soc.* **1986**, 108, 6397. e) Opolzer, W.; Moretti, R. *Helv. Chim. Acta* **1986**, 69, 1923. f) Oppolzer, W.; Moretti, R. *Tetrahedron* **1988**, 44, 5541. g) Guanti, G.; Banfi, L.; Narisano, E. *Tetrahedron* **1988**, 44, 5553.
- <sup>36</sup> a) Evans, D. A.; Ellman, J. A.; Dorow, R. L. *Tetrahedron Lett.* **1987**, 28, 1123. b) Evans, D. A.; Britton, T. C.; Ellman, J. A. *Tetrahedron Lett.* **1987**, 28, 6141. c) Oppolzer, W.; Pedrosa, R.; Moretti, R. *Tetrahedron Lett.* **1986**, 27, 831. d)

- Effenburger, F.; Burkard, J. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1983**, *22*, 65. e) Effenburger, F.; Beisswenger, T.; Isak, H. *Tetrahedron Lett.* **1985**, *26*, 4335. f) Caron, M. Sharpless, K. B. *J. Org. Chem.* **1985**, *50*, 1557. g) Caron, M.; Carlier, P. R.; Sharpless, K. B. *J. Org. Chem.* **1988**, *53*, 5185. h) Ko, S. Y.; Masamune, H.; Sharpless, K. B. *J. Org. Chem.* **1987**, *52*, 667.
- <sup>37</sup> a) Strecker, A. *Liebigs Ann. Chem.* **1850**, *75*, 27. b) Harada, K. *Nature* **1963**, *200*, 1201. c) Harada, K.; Okawara, T. *J. Org. Chem.* **1973**, *38*, 707. d) Patel, M. S.; Worsley, M. *Can. J. Chem.* **1970**, *48*, 1881. e) Stout, D. M.; Black, L. A. Matier, W. L. *J. Org. Chem.* **1983**, *48*, 5369. f) Weinges, K.; Stemmié, B. *Chem. Ber.* **1973**, *106*, 2291. g) Weinges, K.; Klotz, K.-P.; Dorste, H. *Chem. Ber.* **1980**, *113*, 3098. h) Kunz, H.; Pfrengle, W. *J. Am. Chem. Soc.* **1988**, *110*, 651.
- <sup>38</sup> a) Vigneron, J. P.; Kagan, H.; Horeau, A. *Tetrahedron Lett.* **1968**, 5681. b) Corey, E. J.; Sachdev, H. S.; Gougoutas, J. Z.; Saenger, W. *J. Am. Chem. Soc.* **1972**, *92*, 2488. c) Kanmera, T.; Lee, S.; Aoyagi, H.; Izumiya, N. *Tetrahedron Lett.* **1979**, 4483. d) Takasaki, M.; Harada, K. *J. Chem. Soc. Chem. Comm.* **1987**, 571. e) Ojima, I.; Chen, H.-C. *J. J. Chem. Soc. Chem. Comm.* **1987**, 625. f) El-Baba, S.; Nuzillard, J. M.; Poulin, J. C.; Kagan, H. B. *Tetrahedron* **1986**, *42*, 3851. g) Schmidt, U.; Lieberknecht, A.; Wild, J. *Synthesis* **1984**, 53.
- <sup>39</sup> a) Izumi, Y.; Chibata, I.; Itoh, T. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1978**, *17*, 176. b) Kruizinga, W. H.; Bolster, J.; Kellogg, R. M.; Kamphius, J.; Boesten, W. H. J.; Meijer, E. M.; Schoemaker, H. *J. Org. Chem.* **1988**, *53*, 1826. c) Miyazawa, T.; Takitani, T.; Ueji, S.; Yamada, T.; Kuwata, S. *J. Chem. Soc. Chem. Comm.* **1988**, 1214. d) Chen, S.-T.; Wang, K.-T.; Wong, C.-H. *J. Chem. Soc. Chem. Comm.* **1986**, 1514. e) Lalonde, J. J.; Bergbreiter, D. E.; Wong, C.-H. *J. Org. Chem.* **1988**, *53*, 2323. f) Baldwin, J. E.; Dyer, R. L.; Ng, S. C.; Pratt, A. J.; Russell, M. A. *Tetrahedron Lett.* **1987**, *28*, 3745.
- <sup>40</sup> a) Matteson, D. S.; Beedle, E. C. *Tetrahedron Lett.* **1987**, *28*, 4499. b) Tomioka, K.; Ando, K.; Takemasa, Y.; Koga, K. *J. Am. Chem. Soc.* **1984**, *106*, 2718. c) O'Donnell, M. J.; Bennett, W. D.; Wu, S. *J. Am. Chem. Soc.* **1989**, *111*, 2353. d) Hanessian, S.; Sahoo, S. P. *Tetrahedron Lett.* **1984**, *25*, 1425. e) Shimamoto, K.; Ohfuné, Y. *Tetrahedron Lett.* **1988**, *29*, 5177. f) Castelhana, A. L.; Pliura, D. H.; Taylor, G. J.; Hsieh, K. C.; Krantz, A. *J. Am. Chem. Soc.* **1984**, *106*, 2734. g) Baldwin, J. E.; Adlington, R. M.; Rawlings, B. J.; Jones, R. H. *Tetrahedron Lett.* **1985**, *26*, 485.
- <sup>41</sup> a) Silverman, R. B.; Hoffman, S. J. *Med. Res. Rev.* **1984**, *4*, 413. b) Castelhana, A. L.; Horne, S.; Taylor, G. J.; Billedeau, R.; Krantz, A. *Tetrahedron* **1988**, *44*, 5451.
- <sup>41</sup> Walsh, C. *Tetrahedron* **1982**, *38*, 871.

- 
- <sup>43</sup> Williams, R. M.; Aldous, D. J.; Aldous, S. C. *J. Org. Chem.* **1990**, *55*, 4657.
- <sup>44</sup> a) Baldwin, J. E.; Haber, S. B.; Hoskins, C.; Kruse, L. I. *J. Org. Chem.* **1977**, *42*, 1239. b) Steglich, W.; Wegmann, H. *Synthesis* **1980**, 483. c) Paik, Y. H.; Dowd, P. *J. Org. Chem.* **1986**, *51*, 2910. d) Sasaki, A. N.; Hashimoto, C.; Pauly, R. *Tetrahedron Lett.* **1989**, *30*, 1943. e) Beaulieu, P. L.; Duceppe, J.-S.; Johnson, C. *J. Org. Chem.* **1991**, *56*, 4196. f) Berkowitz, D. B.; Smith, M. *Synthesis* **1996**, 39. g) Petasis, N. A.; Zavialov, I. A. *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, *119*, 445.
- <sup>45</sup> a) Kuroda, Y.; Okuhara, M.; Goto, T.; Iguchi, E.; Kohsaka, M.; Aoki, H.; Imanaka, H. *J. Antibiot.* **1980**, *33*, 125. b) *Ibid.*, 132.
- <sup>46</sup> Casara, P.; Metcalf, B. W. *Tetrahedron Lett.* **1978**, 1581.
- <sup>47</sup> Bernstein, Z.; Ben-Ishai. *Tetrahedron* **1977**, *33*, 881.
- <sup>48</sup> a) Kubel, B.; Hofle, G.; Steglich, W. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1975**, *14*, 58. b) Engel, N.; Kubel, B.; Steglich, W. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1977**, *16*, 394.
- <sup>49</sup> Kubel, B.; Gruber, P.; Hurnaus, R.; Steglich, W. *Chem. Ber.* **1979**, *112*, 128.
- <sup>50</sup> a) Barlett, P. A.; Barstow, J. F. *J. Org. Chem.* **1982**, *47*, 3933. b) Ben-Ishai, D.; Hirsh, S. *Tetrahedron*, **1988**, *44*, 5451.
- <sup>51</sup> Kazmaier, U.; Görbitz, C. H. *Synthesis* **1996**, 1489.
- <sup>52</sup> a) Watkins, J.; Collingridge, G. *Trends Pharm. Sci.* **1994**, *15*, 333. b) Bedingfield, J. S.; Kemp, M. C.; Jane, D. E.; Tse, H. W.; Roberts, P. J.; Watkins, J.; *Br. J. Pharmacol.* **1995**, *116*, 3323.
- <sup>53</sup> Townsend, C. A.; Brown, A. M. *J. Am. Chem. Soc.* **1983**, *105*, 913.
- <sup>54</sup> Williams, D. H.; Waltho, J. P. *Biochem. Pharmacol.* **1988**, *37*, 133.
- <sup>55</sup> a) Ben-Ishai, D.; Altman, J.; Peled, N. *Tetrahedron* **1977**, *33*, 2715. b) O'Donnell, M. J.; Bennett, W. D. *Tetrahedron* **1988**, *44*, 5389. c) Williams, R. M.; Hendrix, J. A. *J. Org. Chem.* **1990**, *55*, 3723.
- <sup>56</sup> Evans, D. A.; Evrard, D. A.; Rychnovsky, S. D.; Früh, T. Whittingham, W. G.; De Vries, K. M. *Tetrahedron Lett.* **1992**, *33*, 1189.
- <sup>57</sup> Vernier, J.-M.; Hegedus, L. S.; Miller, D. B. *J. Org. Chem.* **1992**, *57*, 6914.

- 
- <sup>58</sup> Kunz, H.; Ruck, K. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1993**, *32*, 336.
- <sup>59</sup> a) Chakraborty, T. K.; Hussain, K. A.; Reddy, G. V. *Tetrahedron* **1995**, *51* 9179. b) Zhu, J.; Bouillon, J.-P.; Singh, G. P.; Castanet, J.; Beugelmans, R. *Tetrahedron Lett.* **1995**, *39*, 7081. c) Iyer, M. S.; Gigstad, K. M.; Namdev, N. D.; Lipton, M. *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, *118*, 4910. d) Davis, F. A.; Portonovo, P. S.; Reddy, R. E. Chiu, Y.-H. *J. Org. Chem.* **1996**, *61*, 440.
- <sup>60</sup> Boger, D. L.; Borzilleri, R. M.; Nukui, S. *J. Org. Chem.* **1996**, *61*, 3561.
- <sup>61</sup> Petasis, N. A.; Goodman, A.; Zavialov, I. A. *Tetrahedron* **1997**, *53*, 16463.
- <sup>62</sup> Nanda, K. K.; Trotter, B. W. *Tetrahedron Lett.* **2005**, *46*, 2025.
- <sup>63</sup> Spino, C.; Tremblay, M.-C.; Gobdout, C. *Org. Lett.* **2004**, *6*, 2801.
- <sup>64</sup> a) Katagiri, K.; Tori, K.; Kimura, Y.; Yoshida, T.; Nagasaki, T. Minato, H. *J. Med. Chem.* **1967**, *10*, 1149. b) Cramer, C.; Rehfeldt, A. G.; Spener, F. *Biochemistry* **1980**, *19*, 3074. c) Tsubotani, S.; Funabashi, Y.; Takamoto, M.; Hakoda, S.; Harada, S. *Tetrahedron* **1991**, *47*, 8079.
- <sup>65</sup> a) Dennis, R. L.; Plant, W. J.; Skinner, C. G.; Sutherland, G. L. *J. Am. Chem. Soc.* **1955**, *77*, 2362. b) Shannon, P.; Marcotte, P.; Coppersmith, S.; Walsh, C. *Biochemistry* **1979**, *18*, 3917. c) Santoso, S.; Kemmer, K.; Trowitzsch, W. *Liebigs Ann. Chem.* **1981**, 658. d) Leanna, M. R.; Morton, H. E. *Tetrahedron Lett.* **1993**, 4485. e) Crisp, G. T.; Glink, P. T. *Tetrahedron* **1994**, *50*, 2623. f) Kazmaier, U.; Maier, S. *Tetrahedron* **1996**, *52*, 941.
- <sup>66</sup> a) Bartlett, P. A.; Tanzella, D. J.; Barstow, J. F. *Tetrahedron Lett.* **1982**, *23*, 619. b) Ohfuné, Y.; Kurokawa, N. *Tetrahedron Lett.* **1985**, *26*, 5307. c) Kurokawa, N.; Ohfuné, Y. *J. Am. Chem. Soc.* **1986**, *108*, 6041. d) Broxterman, Q. B.; Kaptein, B.; Kamphuis, J.; Schoemaker, H. E. *J. Org. Chem.* **1992**, *57*, 6286. e) Madau, A.; Porzi, G.; Sandri, S. *Tetrahedron Assym.* **1996**, *7*, 825.
- <sup>67</sup> Bartlett, P. A.; Barstow, J. F. *J. Org. Chem.* **1982**, *47*, 3933.
- <sup>68</sup> a) Burke, S. D.; Fobare, W. F.; Pacofsky, G. J. *J. Org. Chem.* **1983**, *48*, 5221. b) Uchikawa, M.; Katsuki, T.; Yamaguchi, M. *Tetrahedron Lett.* **1986**, *27*, 4581. c) Gould, T. J.; Balestra, M.; Wittman, M. D.; Gary, J. A.; Rosano, L. T.; Kallmerten, J. *J. Org. Chem.* **1987**, *52*, 3889.
- <sup>69</sup> Corey, E. J.; Lee, D. *J. Am. Chem. Soc.* **1991**, *113*, 4026.

- <sup>70</sup> a) Kazmaier, U. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1994**, *33*, 998. b) Kazmaier, U.; Krebs, A. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1995**, *34*, 2012. c) Kazmaier, U.; Schauß, D.; Pohlman, M.; Raddatz, S. *Synthesis* **2000**, 914.
- <sup>71</sup> Hanessian, S. Yang, R.-Y. *Tetrahedron Lett.* **1996**, *37*, 5273.
- <sup>72</sup> Fang, X.; Johannsen, M.; Yao, S.; Gathergood, N.; Hazell, R. G.; Jørgenson, K. *A. J. Org. Chem.* **1999**, *64*, 4844.
- <sup>73</sup> a) Mikami, K.; Kaneko, M.; Yajima, T. *Tetrahedron Lett.* **1993**, *34*, 4841. b) Laschat, S.; Grehl, M. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1994**, *33*, 458. c) Laschat, S.; Fröhlich, R.; Wibbeling, B. *J. Org. Chem.* **1996**, *61*, 9. d) Weinreb, S. M.; Smith, D. T.; Jin, J. *Synthesis* **1998**, 509. e) Drury, W. J.; Ferraris, D.; Cox, C.; Young, B.; Lectka, T. *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, *120*, 11006. f) Ferraris, D.; Young, B.; Cox, C.; Dudding, T.; Drury W. J.; Ryzhkov, L. Taggi, A. E.; Lectka, T. *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 67.
- <sup>74</sup> Burk, M. J.; Allen, J. G.; Kiesman, W. F. *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, *120*, 657.
- <sup>75</sup> Alcòn. M.; Moyona, A.; Pericàs, M. A.; Riera, A. *Tetrahedron Assym.* **1999**, *10*, 4639.
- <sup>76</sup> a) Ben-Ishai, D.; Sataty, I.; Bernstein, Z. *Tetrahedron* **1976**, *32*, 1571. b) Ben-Ishai, D. *Tetrahedron* **1977**, *33*, 881. c) Zoller, U.; Ben-Ishai, D. *Tetrahedron* **1975**, *31*, 863.
- <sup>77</sup> Kiber, R.; Papadopoulous, K.; Miltz, W.; Enders, D.; Steglich, W. *Tetrahedron* **1985**, *41*, 1693. b) Bretschneider, T.; Miltz, W.; Munster, P.; Steglich, W. *Tetrahedron* **1988**, *44*, 5403.
- <sup>78</sup> a) Yamamoto, Y.; Ito, W.; Maruyama, K. *J. Chem. Soc. Chem. Comm.* **1985**, 1131. b) Yamamoto, Y.; Ito, W. *Tetrahedron* **1988**, *44*, 5414.
- <sup>79</sup> Ermert, P.; Meyer, J.; Stucki, C.; Schneebeli, J.; Obrecht, J.-P. *Tetrahedron Lett.* **1988**, *29*, 1265.
- <sup>80</sup> Harding, K. E.; Davis, C. S. *Tetrahedron Lett.* **1988**, *29*, 1891.
- <sup>81</sup> a) Sinclair, P. J.; Zhai, D.; Reibenspies, J.; Williams, R. M. *J. Am. Chem. Soc.* **1986**, *108*, 1103. b) Weijlard, J.; Pfister, K.; Swanezy, E. F.; Robinson, C. A.; Tishler, M. *J. Am. Chem. Soc.* **1952**, *73*, 1216. c) Williams, R. M.; Zhai, D.; Sinclair, P. J. *J. Org. Chem.* **1986**, *51*, 5021. d) Ramer, S. E.; Cheng, H.; Palcic, M. M.; Vederas, J. C. *J. Am. Chem. Soc.* **1988**, *110*, 8526. e) Williams, R. M.; Sinclair, P. J.; Zhai, W. *J. Am. Chem. Soc.* **1988**, *110*, 482. f) Zhai, D.; Zhai, W.;



- 
- Williams, R. M. *J. Am. Chem. Soc.* **1988**, *110*, 2501. g) Williams, R. M.; Zhai, W. *Tetrahedron*, **1988**, *44*, 5425.
- <sup>82</sup> Schöllkopf, U. *Top. Curr. Chem.* **1983**, *109*, 65.
- <sup>83</sup> Schöllkopf, U.; Hausberg, H. H.; Hoppe, I.; Segal, M.; Reiter, U. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1978**, *17*, 117.
- <sup>84</sup> Hartwig, W. Schöllkopf, U. *Liebigs, Ann. Chem.* **1982**, 1952.
- <sup>85</sup> a) Schöllkopf, U.; Hartwig, W.; Groth, U. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1979**, *18*, 863. b) Schöllkopf, U.; Hartwig, W.; Groth, U. Westphalen, K.-O. *Liebigs Ann. Chem.* **1981**, 696.
- <sup>86</sup> Schöllkopf, U.; Neubauer, H.-J.; Hauptreif, *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1985**, *24*, 1066.
- <sup>87</sup> Schöllkopf, U.; Grütter, S.; Anderskewitz, R.; Egert, E.; Dyrbusch, M. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1987**, *26*, 683.
- <sup>88</sup> Anderskewitz, R. *Thèse de doctorat*, Göttingen, **1986**.
- <sup>89</sup> a) Toshima, K. *Carbohydr. Res.* **2000**, *327*, 15. b) Shimizu, M.; Togo, H.; Yokoyama, M. *Synthesis*, **1998**, 799.
- <sup>90</sup> Schöllkopf, U.; Neubauer, H.-J. *Synthesis* **1982**, 861.
- <sup>91</sup> Wilder, R.; Mobashery, S. *J. Org. Chem.* **1992**, *57*, 2755.
- <sup>92</sup> Charette, A. B. *CHM 6315 Hiver 2005* page 6.50.
- <sup>93</sup> Shriver, D.F.; Drezdson, M. A. *the manipulation of air-sensitive compounds*; 2<sup>nd</sup> editon.;Wiley: New York, **1986**
- <sup>94</sup> Still, W. C.; Kahn, M.; Mitra, A. *J. Org. Chem.* **1978**, *43*, 2923-2925.
- <sup>95</sup> Chiu, S. K.; Peterson, P. *Tetrahedron Lett.* **1980**, *21*, 4047.
- <sup>96</sup> Dubois, J.-E.; Lion, C.; Dugast, J.-Y.; *Tetrahedron Lett.* **1983**, *24*, 4207.

