

2m11.2787.4

Université de Montréal

*Nouvelles stratégies visant la synthèse d'acides alpha-aminés
alpha,alpha-disubstitués*

par

Nancy Moreau

Département de chimie
Faculté des arts et des sciences

Mémoire présenté à la Faculté des études supérieures
en vue de l'obtention du grade
Maîtres ès Sciences (M.Sc.)
en chimie

Avril 2000

©Nancy Moreau, 2000



2011 2583 Y

QD
3
U54
2000
V.010

Université de Montréal

Mémoire présenté en vue de l'obtention du diplôme de

Maîtrise en

par

Francis

Le présent mémoire a été

présenté en vue de l'obtention du

Mémoire présenté à la Faculté des études supérieures

en vue de l'obtention du grade

de

Maîtrise

Avril 2011

2011 2583 Y



IDENTIFICATION DU JURY

Université de Montréal
Faculté des arts et des sciences

Ce mémoire intitulé :
*Nouvelles stratégies visant la synthèse d'acides alpha-aminés
alpha,alpha-disubstitués*

Présenté par :
Nancy Moreau

a été évalué par le jury composé des personnes suivantes :

Président-rapporteur :	M. William Lubell	F.A.S. Chimie
Directeur de recherche :	M. André Charette	F.A.S. Chimie
Membre du jury :	Mme Hélène Lebel	F.A.S. Chimie

Mémoire accepté le : 200-08-29

Sommaire

Ce mémoire présente un ensemble de travaux accomplis dans le domaine de la préparation d'acides α -aminés α,α -disubstitués. Nous avons étudié différentes sources de double liaison carbone-azote électrophiles comme précurseurs au carbone tétrasubstitué de l'acide aminé α,α -disubstitué. D'abord, nous avons étudié la réactivité des nitrones avec des nucléophiles. Ainsi, une synthèse d'un acide aminé α,α -disubstitué a été réalisée dans un bon rendement en quatre étapes. L'utilisation d'un auxiliaire chiral nous a permis d'induire la chiralité au centre asymétrique quaternaire, mais avec une sélectivité modérée.

Ces travaux nous ont conduit à une étude sur les oxazolones. La synthèse de quelques oxazolones a été étudiée. Ensuite, nous avons étudié la réactivité des oxazolones puisqu'elles possèdent deux sites électrophiles. Sous différentes conditions réactionnelles, il a été observé que soit une oxazolidinone ou une oxazole est obtenue suite à l'attaque nucléophile sur l'oxazolone. Cependant, il a été observé que cette méthode est beaucoup plus générale pour la préparation d'oxazoles que pour la préparation d'acides aminés quaternaires.

En dernier lieu, l'étude des oxazolones nous a mené à faire une étude sur les oxazoles. Il a été démontré que les oxazoles peuvent être utilisées pour la préparation d' α -cétamines ou encore pour la préparation d'acides aminés quaternaires.

En résumé, trois différentes stratégies visant la formation d'acides α -aminés α,α -disubstitués ont été élaborées. Les nitrones, les oxazolones et les oxazoles ont été les précurseurs étudiés.

MOTS-CLÉS : - acides α -aminés α,α -disubstitués
 - additions nucléophiles
 - nitrone
 - oxazolone
 - oxazole

Tables des matières

	Page
Sommaire	I
Tables des matières	II
Liste des figures	V
Liste des tableaux	VI
Liste des équations	VII
Liste des schémas	VIII
Liste des abréviations	X
Remerciements	XIII
Annexe I	XIV
CHAPITRE 1 <i>Introduction : Importance des acides alpha-aminés</i>	
<i>alpha, alpha-disubstitués en chimie organique</i>	1
1.1 Produits naturels et synthétiques contenant des acides α -aminés α, α -disubstitués	1
1.2 Importance biologique et biochimique des acides aminés α, α -disubstitués	3
1.3 Préparation des acides α -aminés α, α -disubstitués	4
1.3.1 Alkylation d'énolates chiraux	5
1.3.2 Alkylation catalytique asymétrique	8
1.3.3 Méthode de Strecker	8
1.3.4 Interconversions de groupements fonctionnels	9
1.3.5 Additions nucléophiles organométalliques	11
1.4 Objectifs de recherche	15
Références	17

CHAPITRE 2	<i>Étude de la nitronne comme précurseur à la formation du carbone tétrasubstitué</i>	20
2.1	Introduction et survol de la littérature	20
2.2	Préparation d'un acide aminé α,α -disubstitué racémique	23
2.3	Élaboration d'une nitronne chirale	24
2.3.1	Sélection de l'auxiliaire chiral	24
2.3.2	Synthèse de la nitronne chirale	25
2.3.3	Résultats d'additions nucléophiles organométalliques	29
2.3.4	Discussion et étude de la géométrie de la nitronne 99	32
2.4	Conclusion et travaux futurs	37
	Références	39
CHAPITRE 3	<i>Synthèse et étude de réactivité des oxazolones</i>	41
3.1	Introduction et précédents	41
3.2	Préparation d'oxazolones	42
3.3	Réactivité des oxazolones	49
3.3.1	Additions nucléophiles organométalliques	49
3.3.2	Préparation d'un acide aminé α,α -disubstitué	54
3.3.3	Effet des acides de Lewis	55
3.4	Modifications structurales de l'oxazolone	56
3.4.1	Oxydation de la fonction imine en nitronne	56
3.4.2	Préparation et étude de réactivité d'une oxazoline	58
3.4.3	Préparation et étude de réactivité d'une imidazolone	59
3.5	Conclusion	61
	Références	63

CHAPITRE 4	<i>Ouverture de cycle et alkylation des oxazoles</i>	64
4.1	Introduction	64
4.2	Préparation de cétones racémiques	66
4.3	Étude de l'espèce dianionique	69
4.4	Préparation d'aldéhydes racémiques	73
4.5	Préparation d'un acide aminé α,α -disubstitué	74
4.6	Alkylation d'oxazolones	74
4.7	Conclusion	77
	Références	78
	Partie expérimentale	79
	Notes générales	80
	Références	119

Liste des figures

	Page
Figure 1. Quelques produits naturels contenant des acides aminés α,α -disubstitués	2
Figure 2. Quelques acides aminés α,α -disubstitués synthétiques biologiquement importants	2
Figure 3. Exemples de ligands peptidiques pour des récepteurs physiologiques	3
Figure 4. Quelques substrats obtenus par Seebach suite à un transfert de chiralité	6
Figure 5. Conformations possibles menant aux diastéréoisomères 103	33
Figure 6. Conformation <i>s-cis</i> piégée sous forme de chélate	33
Figure 7. Spectre a) RMN proton du composé 99 et b) spectre nOe avec irradiations aux protons benzyliques (CDCl ₃ dégazé, 600 MHz)	35
Figure 8. Spectre NOESY de la nitrone 89 (CDCl ₃ dégazé, 600 MHz)	36
Figure 9. Isomères et conformations d'imines acycliques	42
Figure 10. L'oxazolone comme précurseur aux acides aminés α,α -disubstitués	42
Figure 11. Formation du produit 134 suivie par RMN ¹ H (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆)	47
Figure 12. Produit isolé lors d'ajout de D ₂ O à la réaction	66
Figure 13. Spectre NOESY de l'oxazole 150 (600 MHz, CDCl ₃ dégazé)	70
Figure 14. Collection de spectres IR lors de la formation de l'espèce anionique	72
Figure 15. Autres produits obtenus suite à l'alkylation de l'oxazolone 139	76

Liste des tableaux

	Page
Tableau 1. Réactions de couplage entre l'acide 98 et l'alcool 93	26
Tableau 2. Condensation du benzyloxyamine et du pyruvate 102 catalysée par des acides de Lewis	27
Tableau 3. Optimisation de la réaction de transestérification de la nitrone 89 et de l'alcool 93	28
Tableau 4. Additions de diéthylzinc à la nitrone 99	30
Tableau 5. Formation des oxazolones 130 et 131	45
Tableau 6. Synthèse des oxazolones (\pm)- 139-144	48
Tableau 7. Effet du solvant sur la réactivité de l'oxazolone 139	50
Tableau 8. Réactivité des oxazolones avec divers réactifs de Grignard	51
Tableau 9. Réactivité des oxazolones avec d'autres réactifs	52
Tableau 10. Alkylation de l'oxazolone 139	53
Tableau 11. Effet des acides de Lewis	56
Tableau 12. Oxydation de l'imine de l'oxazolone 139	57
Tableau 13. Additions nucléophiles sur l'imidazolone 174	60
Tableau 14. Utilisation de différentes bases pour la préparation de 191	67
Tableau 15. Alkylation et ouverture de cycle des oxazoles 150-151	68
Tableau 16. Préparation d'aldéhydes racémiques	73
Tableau 17. Alkylation de l'oxazolone 139	75

Liste des équations

	Page
Équation 1. Additions de réactifs de Grignard sur un sulfinamide et formation d'acides aminés α -alkylés	13
Équation 2. Formation d'amines	13
Équation 3. Addition séquentielle sur une cyanohydrine	15
Équation 4. Alkylations énantiosélectives d'imines	20
Équation 5. Complétion de la synthèse de l'ester de l'acide α,α -disubstitué	24
Équation 6. Synthèse du (\pm)- <i>trans</i> -2-phenylcyclohexanol	25
Équation 7. Réaction diastéréosélective de type ène	25
Équation 8. Tentative de formation du composé 132	45
Équation 9. Réaction de la phénylglycine avec l'anhydride acétique	49
Équation 10. Oxydation de l'aldéhyde 207	74

Liste des schémas

	Page
Schéma 1. Préparation de l'éther bis-lactim de Schöllkopf	5
Schéma 2. Alkylation de l'éther bis-lactim	6
Schéma 3. Préparation d'une imidazolidinone suite à un transfert de chiralité	7
Schéma 4. Préparation, alkylation et clivage des oxazolodiones	7
Schéma 5. Alkylation allylique catalysée par du palladium et un ligand chiral	8
Schéma 6. Réaction de Strecker sur une imine cyclique	9
Schéma 7. Ouverture d'un époxyde par un imidate	10
Schéma 8. Synthèse de l' α -méthylsérine à partir d'une aziridine	10
Schéma 9. Additions nucléophiles sur une imine cyclique	11
Schéma 10. Addition d'un bromoénolate sur un sulfinamide	12
Schéma 11. Addition d'un allylzincique sur une oxime	13
Schéma 12. Additions séquentielles sur un nitrile dérivé du thréitol	14
Schéma 13. Réactions Mannich sur une imine (1) et sur une hydrazone (2)	21
Schéma 14. Représentaion de la fonction nitrone et du produit d'alkylation	22
Schéma 15. Exemple d'une addition diastéréosélective sur une nitrone dérivé d'hydrates de carbones	22
Schéma 16. Attaque chémosélective sur la nitrone	23
Schéma 17. Clivage de l'auxiliaire chiral et synthèse de l'acide aminé	31
Schéma 18. Remplacement du phényle par un naphthyle sur l'auxiliaire chiral	32
Schéma 19. Auxiliaire chiral à la position benzylique	37
Schéma 20. Application de l'auxiliaire d'Evans	38
Schéma 21. Préparation d'un acide aminé α,α -diaryle	38
Schéma 22. Préparation d'oxazolones via les aziridines	43
Schéma 23. Préparation d'oxazolidinones	44
Schéma 24. Formation d'une oxazolidinone avec de l'hexafluoroacétone	46
Schéma 25. Mécanisme de formation des oxazolones 139 à 144	49
Schéma 26. Achèvement de la synthèse de l'acide aminé α,α -disubstitué	54
Schéma 27. Réaction entre l'hydroxylamine 168 et de l'anhydride trifluoroacétique	58

	IX
Schéma 28. Préparation d'une oxazoline	59
Schéma 29. Préparation de l'imidazolone 174	59
Schéma 30. Préparation de la pénicilline V (188) à partir de la valine	65
Schéma 31. Préparation d'une cétone racémique à partir des oxazoles 150-151	66
Schéma 32. Application de l'ouverture de cycle par une base aux oxazoles 154	67
Schéma 33. Alkylation antipériplanaire à l'alcoxyde	69
Schéma 34. Équilibre possible des différentes formes de l'espèce dianionique	71
Schéma 35. Alkylation et hydrolyse d'oxazolones	75
Schéma 36. Exemples d'alkylation d'oxazolones	77

Liste des abréviations

Å	Angström
Abs	absorbance
Ac	acétyle
AL	acide de Lewis
anal.	analyse élémentaire
anh.	anhydre
aq	aqueux
Ar	aryle
atm.	atmosphère
Binol	binaphtol
Boc	carbonate de <i>t</i> -butyle
BOP	bis(2-oxo-3-oxazolidinyl)phosphonate
Bn	benzyle
br	large (broad)
Bz	benzoyle
°C	degré Celsius
Cbz	carbonate de benzyle
CCM	chromatographie sur couche mince
conc.	concentré
δ	déplacement chimique
Δ	chauffage
d	doublet
DBU	1,8-Diazabicyclo[5.4.0]undec-7-ène
DCC	dicyclohexylcarbodiimide
dd	doublet de doublet
de	excès diastéréoisomère
DEAD	azadicarboxylate de diéthyle
dq	doublet de quadruplet
dt	doublet de triplet
DIBAL	hydrure de diisobutylaluminium

DMDO	diméthyl-dioxirane
DMAP	diméthylaminopyridine
DMF	<i>N,N</i> -diméthylformamide
DMP	diméthoxypropane
DMSO	diméthylsulfoxyde
ee	excès énantiomère
éq.	équivalent
Et	éthyle
g	gramme
Hz	hertz
HPLC	chromatographie en phase liquide haute performance
<i>i</i> -Bu	isobutyle
<i>i</i> -Pr	isopropyle
IR	infrarouge
J	constante de couplage
KHMDS	bis(triméthylsilyl)amidure de potassium
LDA	diisopropylamidure de lithium
m	multiplet
M	molaire ou molarité
mcpba	acide <i>m</i> -chloroperoxybenzoïque
Me	méthyle
mg	milligramme
MHz	mégahertz
mL	millilitre
mmol	millimole
nm	nanomètre
NOESY	effet nucléaire « overhauser » 2D ^1H ^1H
nOe	effet nucléaire « overhauser » (nuclear Overhauser enhancement)
Np	naphtyle
μL	microlitre
Nu	nucléophile

NaHMDS	bis(triméthylsilyl)amidure de sodium
p. f.	point de fusion
Ph	phényle
Pht	phtalate
Piv	pivaloyle ou triméthylacétyle
ppm	partie par million
<i>p</i> -TsOH	acide <i>p</i> -toluènesulfonique
q	quadruplet
quint	quintuplet
Rdt	rendement
R _f	mobilité relative sur CCM
RMN	résonance magnétique nucléaire
sat.	saturé
SMHR	spectre de masse à haute résolution
t	triplet
<i>t</i> -Bu	<i>tert</i> -butyle
td	triplet de doublet
temp.	température
TFA	acide trifluoroacétique
TFAA	anhydride trifluoroacétique
THF	tétrahydrofurane
MS	tamis moléculaire
s	singulet
sept	septuplet
SES	bêta-triméthylsilyléthanesulfonyle
td	triplet de doublet
tp	température ambiante
T _r	temps de rétention
Ts	<i>p</i> -toluènesulfonyle
UV	ultraviolet

Remerciements

En premier lieu, je tiens à remercier mon directeur de recherche, le professeur André B. Charette. Je désire lui exprimer ma gratitude pour m'avoir accueillie dans son groupe de recherche et pour toute l'aide apportée au cours de mes études graduées. Son grand dévouement à la science a été pour moi un exemple à suivre lors de la réalisation de mes travaux. Son enthousiasme et sa passion pour la chimie organique sont admirables. J'aimerais aussi le remercier pour tout son temps qu'il a su consacrer à son groupe de recherche, en outre pour les réunions de recherche et de littérature. Ces rencontres m'ont permis d'élargir énormément mes connaissances en chimie organique.

Je tiens aussi à remercier les membres du groupe de recherche que j'ai eu plaisir à côtoyer pour les échanges scientifiques que nous avons eus et l'aide qu'ils m'ont apportée. Je remercie plus spécifiquement les gens de mon laboratoire pour l'atmosphère agréable qui y régnait et quelques autres membres du groupe avec qui les relations interpersonnelles sont allées jusqu'à l'amitié. Une amitié que je désire toujours conserver.

Je remercie également les professeurs de l'Université de Montréal ainsi que le département de chimie. Je veux remercier le Dr Tan Phan-Viet, Sylvie Bilodeau et Robert Mayer du laboratoire de résonance magnétique nucléaire. Ils ont toujours été disponibles et prêts à m'aider. Je remercie aussi Francine Bélanger-Gariépy du Laboratoire de diffraction des rayons X, l'ensemble des gens qui travaillent au Centre de spectrométrie de masse, au Laboratoire d'analyse élémentaire de l'Université de Montréal et à l'atelier mécanique.

Finalement, je remercie ma famille et amis (es) pour leurs encouragements et leur écoute lorsque j'en avais de besoin. L'aide qu'ils m'ont donnée sous toutes ses formes m'a poussé à persévérer et à valoriser mes efforts.

CHAPITRE 1

Introduction : Importance des acides alpha-aminés alpha,alpha-disubstitués en chimie organique

Les acides α -aminés α,α -disubstitués sont une classe particulière d'acides aminés. Bien qu'ils ne soient pas essentiels à l'être humain, l'intérêt scientifique porté à ces produits est grand et se situe autant au niveau pharmacologique qu'au niveau de leurs utilisations en synthèse organique. L'importance biologique et les méthodes de préparation de ces composés sont discutées dans ce chapitre. Tout d'abord un survol des produits naturels et synthétiques contenant des acides aminés α,α -disubstitués est présenté.

1.1 Produits naturels et synthétiques contenant des acides α -aminés α,α -disubstitués

Dans la nature, on retrouve en nombre restreint les acides aminés α,α -disubstitués. Certains ont été isolés de muscles de chevaux,¹ ainsi que de quelques fruits et légumes et certains de leurs produits de fermentation.² La catégorie la plus courante d'acides aminés α,α -disubstitués est l'acide aminé α -méthylé. En effet, dans la nature on retrouve la 2-méthylalanine (1)³ et la D-2-éthylalanine (2).⁴ Il existe aussi une variété dérivée de la sérine, comme par exemple l'amicetine, qui est un antibiotique commercial dont sa structure est un glycoside de l' α -méthylsérine (3).⁵ Il y a également la 2-amino-2-déoxy-2-hydroxyméthyle de l'acide D-mannonique (4)⁶ qui est un intermédiaire de l'antibiotique Thermozytocidin. Par ailleurs, une autre série de produits naturels contenant l' α -méthylcystéine a été isolée et présente une activité biologique intéressante. Par le fait même, la synthèse du thiangazole,⁷ des mirabazoles,⁸ de la desferrithionine⁹ et du tantazole¹⁰ est d'une importance certaine.

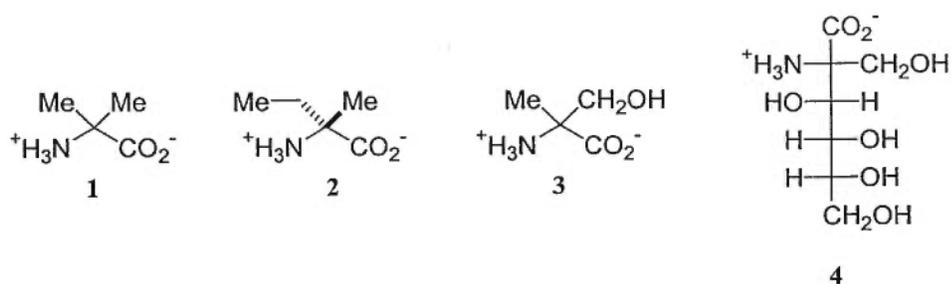


Figure 1. Quelques produits naturels contenant des acides aminés α,α -disubstitués

L'intérêt scientifique des acides aminés α,α -disubstitués peut aussi provenir de l'activité biologique intrinsèque qu'ils possèdent. Ainsi, il a été démontré que certains acides aminés α -alkylés α -méthylés et quelques-uns de leurs dérivés peuvent inhiber le métabolisme de certaines enzymes.¹¹ Parmi ces produits synthétiques, on retrouve le L-2-méthylDOPA (5),¹² commercialisé sous le nom d'Aldomet, qui est un agent anti-hypertensif. Il y a aussi l'acide aspartique α -méthylé (6)¹³ qui inhibe la transaminase correspondante et le 2-éthylphénylalanine (7)¹⁴ qui démontre une activité bactériostatique. Une autre classe très importante est celle des acides aminés α,α -disubstitués β,γ -insaturés (8)¹⁵ qui sont des inhibiteurs irréversibles de décarboxylases, lesquels sont responsables de la fabrication de neurotransmetteurs.

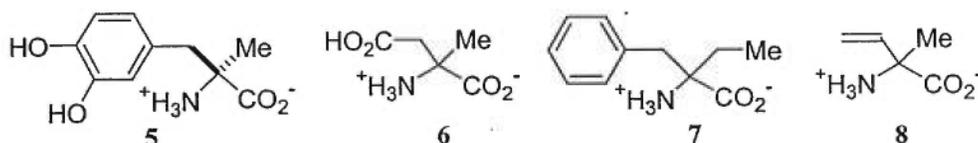


Figure 2. Quelques acides aminés α,α -disubstitués synthétiques biologiquement importants

Les acides aminés α,α -disubstitués sont maintenant reconnus pour le design de ligands peptidiques afin d'obtenir des ligands présentant une meilleure affinité pour un récepteur physiologique,¹⁶ comme dans le cas du CI-988 (9)¹⁷ et du PD 161182 (10).¹⁸ La

présence du carbone quaternaire confère une rotation restreinte à ces peptides ce qui permet de stabiliser les structures dans des conformations bio-actives.¹⁹ De plus, ces deux peptides démontrent une plus grande stabilité chimique *in vivo* en comparaison à leurs analogues correspondants d'acides aminés naturels.²⁰

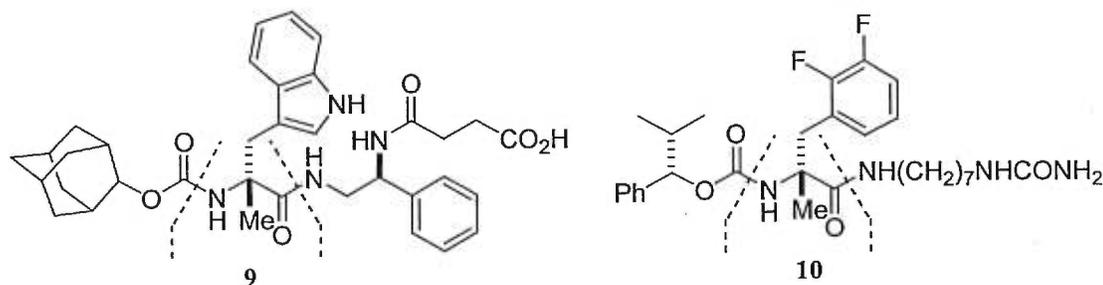


Figure 3. Exemples de ligands peptidiques pour des récepteurs physiologiques

1.2 Importance biologique et biochimique des acides aminés α,α -disubstitués

Il est bien connu que les acides aminés sont les constituants des protéines et que celles-ci sont à la base du système vivant. Si la structure d'une de ces protéines est modifiée par le remplacement de un ou plusieurs acides aminés, une toute autre conformation et activité peuvent être observées. En effet, si on remplace un acide aminé naturel par un acide aminé α,α -disubstitué, la protéine peut adopter une conformation complètement différente.²¹ Le carbone quaternaire augmente la rigidité du peptide par l'entremise d'une augmentation du caractère hélicoïdal²² et/ou du nombre de virages β .²³ De nombreuses études portant sur les relations existantes entre l'activité et la structure des peptides démontrent qu'une augmentation de la rigidité des peptides facilite l'identification des conformations actives qui sont reconnues par les récepteurs physiologiques.²⁴ De plus, ces peptides sont généralement plus solubles dans les solvants polaires²⁵ et sont capables de modifier la perméabilité ionique des membranes cellulaires.²⁶

Par ailleurs, les acides aminés α,α -disubstitués sont des composés non épimérisables. En outre dans le cas des peptides qui contiennent des acides aminés α,α -disubstitués, l'hydrolyse du lien amide au niveau du carbonyle adjacent au carbone tétrasubstitué est plus difficile due aux interactions stériques défavorables de sorte que ces peptides sont beaucoup plus résistants à l'hydrolyse que les analogues dérivés d'acides aminés naturels. Ainsi, les acides aminés α,α -disubstitués sont utilisés dans l'étude de mécanismes d'enzymes et d'inhibiteurs, en plus d'être employés pour la modification de séquences peptidiques hormonales produisant des hormones beaucoup plus résistantes à la dégradation enzymatique.^{27, 28}

Les acides aminés α,α -disubstitués constituent donc un outil indispensable pour les études biochimiques. En fait, ce qui les distingue de tout autre acide aminé naturel sont les propriétés physiques et chimiques qu'ils confèrent aux peptides, telles que la stabilité et la rigidité, ce qui entraîne des changements conformationnels, ainsi que dans la solubilité et la résistance aux dégradations enzymatiques.

Finalement, les acides aminés α,α -dialkylés naturels et synthétiques démontrent une activité biologique certaine, leur utilité en synthèse organique²⁹ n'est plus à démontrer et leur utilisation pharmacologique est indéniable.

1.3 Préparation des acides α -aminés α,α -disubstitués

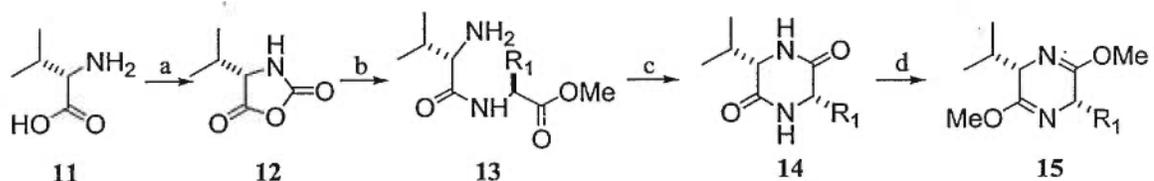
C'est en 1872 que le premier acide aminé α,α -disubstitué a été synthétisé par Urech.³⁰ C'est seulement 36 ans plus tard, soit en 1908, que le premier acide aminé α,α -disubstitué énantiopur a été préparé par résolution du mélange racémique à l'aide de micro-organismes par Ehrlich et Wendel.³¹ Depuis ce temps, beaucoup d'efforts vers la synthèse énantiosélective d'acides aminés α,α -disubstitués ont été déployés. Des méthodes plus contemporaines consistent à introduire le centre quaternaire par une réaction d'alkylation d'énolates ou encore par une réaction de Strecker. Le mélange racémique est ensuite résolu par des méthodes chromatographiques ou encore sous forme

de sels diastéréomériques. Ces méthodes ont maintenant cédé leur place à des réactions asymétriques assez diversifiées.

1.3.1 Alkylation d'énolates chiraux

Il existe un grand nombre de différentes méthodes d'alkylation pour la synthèse des acides aminés α,α -disubstitués. Ici, ne seront énumérées et expliquées que les plus populaires. Une première méthode est celle développée par Schöllkopf.³² Bien que sa méthodologie fût modifiée progressivement, il a fini par obtenir une méthode assez générale. Il a réalisé une alkylation régio- et diastéreo-sélective d'un énolate dérivé d'un éther bis-lactim (**15**), lequel est issu de la condensation de deux acides aminés via un anhydride de Leuch (**12**, schéma 1).³³

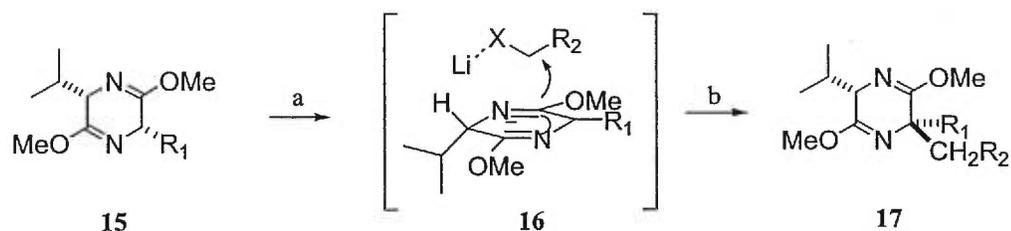
Schéma 1. Préparation de l'éther bis-lactim de Schöllkopf



a) ClCOCl. b) Aminoester. c) Chauffage. d) Me₃OBF₄. R₁ = Me.

L'alkylation de l'éther bis-lactim (**15**) avec un bon électrophile se fait *anti* au substituant isopropyle (schéma 2). Les sélectivités sont excellentes (>95%) et un seul régioisomère est observé. L'hydrolyse de **17** se fait dans des conditions douces et l'acide aminé α,α -disubstitué est obtenu. Le problème de cette méthode est la purification du produit désiré. En effet, deux acides aminés différents sont obtenus lors de l'hydrolyse de l'auxiliaire et il pourrait être très difficile de les séparer.³⁴

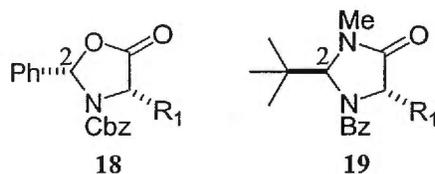
Schéma 2. Alkylation de l'éther bis-lactim



a) Base. b) R_2CH_2X .

$R_1 = \text{Me}$; $R_2 = \text{Ph}$, $n\text{-C}_6\text{H}_{13}$, $\text{CH}=\text{CH}_2$, $\text{CH}=\text{C}(\text{CH}_3)_2$; $X = \text{Br}$.

Une autre méthode visant l'alkylation d'oxazolidinones (18) et d'imidazolidinones (19) a été développée par Seebach.³⁵ Il contrôle l'alkylation de l'énolate par les centres asymétriques en position 2 des hétérocycles, qui eux, ont été formés par un transfert de chiralité. En effet, ces hétérocycles proviennent d'un acide aminé naturel et le centre chiral de cet acide aminé induit le nouveau centre en position 2 de l'hétérocycle. L'alkylation de l'énolate se fait ensuite *anti* au substituant en position 2.



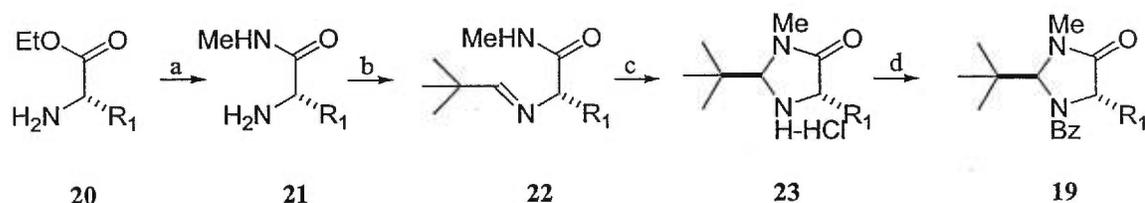
$R_1 = \text{CH}_3$, Bn , $i\text{-Pr}$, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{SCH}_3$.

Figure 4. Quelques substrats obtenus par Seebach suite à un transfert de chiralité

Seebach utilise presque exclusivement les imidazolidinones en raison d'une nucléophilie nettement supérieure de leurs énolates par rapport à ceux dérivés des oxazolidinones. Cependant, l'hydrolyse du produit alkylé dérivé de l'imidazolidinone en acide aminé se fait dans des conditions extrêmes (180°C, HCl conc., 4-8 heures). L'introduction de groupements simples est requise afin qu'ils résistent à ce traitement. Si les groupements sont stériquement encombrés, l'hydrolyse devient presque impossible.³⁶

La préparation de l'imidazolidinone se fait en quatre étapes (schéma 3).³⁷ Comme il a été dit précédemment, l'imidazolone provient d'un acide aminé (20). Ce dernier est transformé en amide et la fonction amine est condensée en imine (22). La formation de l'hétérocycle se fait suite à une cyclisation en milieu acide et le composé 23 est obtenu. Dans le meilleur des cas, le rapport est de 9 : 1 avec le *t*-butyle *anti* au groupement R₁. L'alkylation subséquente de l'énolate se fait avec d'excellentes diastéréosélectivités dans des rendements supérieurs à 90% pour des groupements simples.³⁸

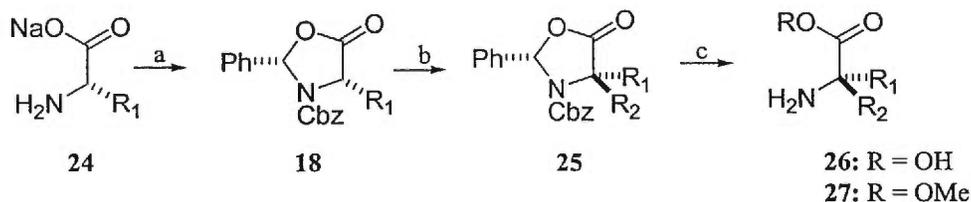
Schéma 3. Préparation d'une imidazolidinone suite à un transfert de chiralité



a) MeNH₂. b) Pivalaldehyde; *i*-PrNEt; MgSO₄. c) HCl (anh.). d) BzCl; Et₃N. R₁ = Et, Me, Bn.

En ce qui concerne les oxazolidinones, la préparation est beaucoup plus simple. Il est aussi beaucoup plus facile d'hydrolyser le produit alkylé que dans le cas de l'imidazolidinone. Les sélectivités et les rendements sont bons (85-90%).³⁹ Quelquefois, l'ouverture de l'hétérocycle lors de l'alkylation est un problème.⁴⁰

Schéma 4. Préparation, alkylation et clivage des oxazolidinones

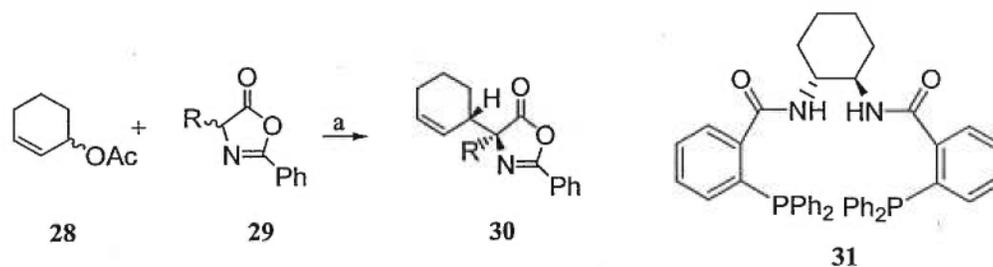


a) 1- Pivalaldehyde; 2- CbzCl. b) Base; R₂X. c) LiOH; MeOH/ H₂O 1:1 (R =OMe) ou 1:5 (R =OH). R₁ = Me, Bn, *i*-Pr; R₂ = Me, Et, Bn.

1.3.2 Alkylation catalytique asymétrique

Les méthodes d'alkylations montrées plus tôt nécessitent l'utilisation d'un auxiliaire chiral. Par contre, plus récemment une alkylation asymétrique catalytique a été rapportée par Trost.⁴¹ Il s'agit d'une alkylation allylique catalysée par un complexe de palladium à l'état d'oxydation zéro contenant un ligand chiral (**31**, schéma 5). D'excellents excès énantiomériques ont été obtenus (>95%) et les rendements se situent entre 74 et 91%. Cette méthode est très spécifique et l'hydrolyse de l'oxazolone **30** en acide aminé qui n'a pas été rapportée.

Schéma 5. Alkylation allylique catalysée par du palladium et un ligand chiral



a) [$\{\eta^3\text{-C}_3\text{H}_5\text{PdCl}\}_2$] (2.5 mol%); **31** (7.5 mol%); ee% = 95-99.

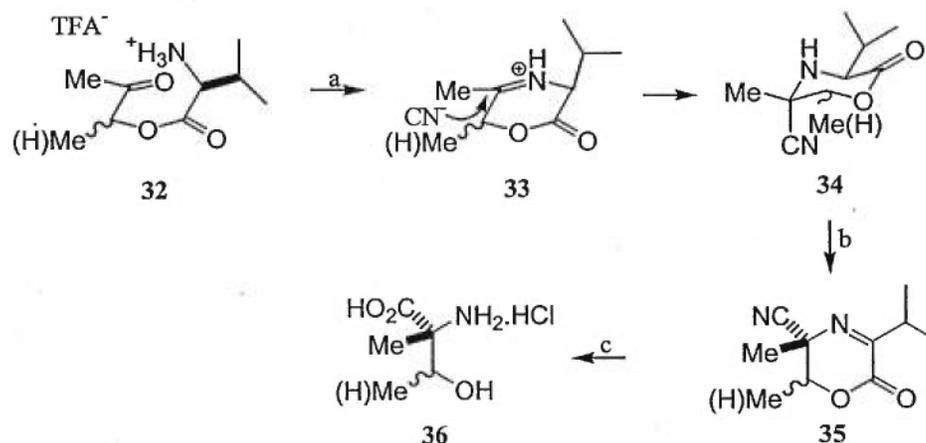
R = Me, Bn, *i*-Pr, *i*-Bu.

1.3.3 Méthode de Strecker

La réaction de Strecker⁴² consiste en l'addition d'un cyanure sur une imine. L'hydrolyse du nitrile correspondant en acide carboxylique donne un acide aminé. La préparation d'acides aminés α,α -disubstitués par cette méthode ne fonctionne bien qu'avec les systèmes cycliques où la stéréochimie de l'imine est alors contrôlée. C'est le cas de la réaction de Strecker sur l'imine **33** obtenue par la condensation entre la valine et une α -hydroxycétone racémique.⁴³ La formation du centre quaternaire, obtenu par l'addition d'un cyanure, n'est pas influencée par le centre asymétrique en alpha de l'imine. Il est plutôt contrôlé par le centre en alpha du carbonyle (schéma 6). Un

désavantage de cette méthode est l'hydrolyse du nitrile en l'acide aminé **36** qui doit être faite dans des conditions acides. Des chaînes sensibles en milieu acide peuvent être détruites lors de l'hydrolyse. Par ailleurs, l'obtention d'un acide aminé β -hydroxylé ouvre la porte à une grande variété de produits.

Schéma 6. Réaction de Strecker sur une imine cyclique



a) NaCN. b) *t*-BuOCl; Et₃N. c) HCl conc. 0°C à 80°C, 48 h.

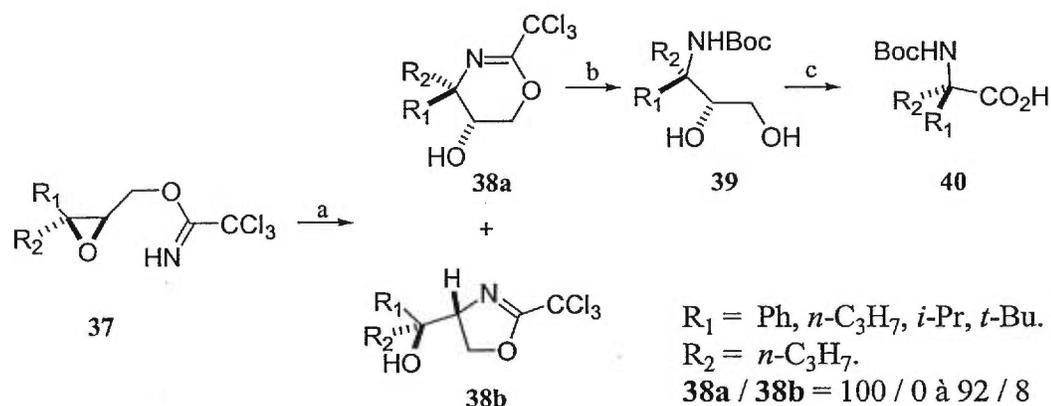
1.3.4 Interconversions de groupements fonctionnels

Les acides aminés α,α -disubstitués peuvent être aussi préparés par de multiples transformations de groupements fonctionnels. Plusieurs voies possibles peuvent être imaginées pour accéder à ces produits. Souvent ces méthodes requièrent plusieurs étapes. Ici ne sont présentées que les plus générales.

Comme il existe plusieurs méthodes asymétriques efficaces d'époxydation, celles-ci peuvent être utilisées en vue d'introduire le centre quaternaire azoté. En effet, lorsque que le dérivé du glycidol **37** est traité en milieu acide, il y a cyclisation avec inversion de configuration et le centre quaternaire est introduit à cette étape.⁴⁴ Par la suite, la dihydrooxazine **38** est ouverte en milieu acide aqueux et le diol **39** subit un clivage

oxydatif, permettant d'obtenir l'acide aminé α,α -disubstitué **40** dans un bon rendement. La faiblesse de cette méthode se retrouve à l'étape de la formation du dihydrooxazine **38a**. Un produit secondaire (**38b**) venant de l'ouverture de l'époxyde **37** en position β et formant un cycle à cinq membres est retrouvé en quantité souvent importante.⁴⁵

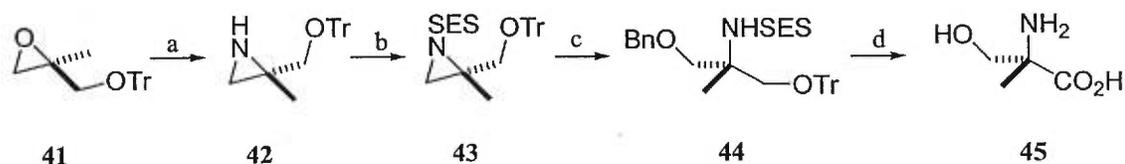
Schéma 7. Ouverture d'un époxyde par un imidate



a) $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$ (cat.). b) 1- H_3O^+ ; 2- $(\text{Boc})_2\text{O}$. c) KMnO_4 ou 1- NaIO_4 ; 2- NaClO_2 ; 2-methylbut-2-ène.

Une seconde méthodologie⁴⁶ vise à utiliser une aziridine qui elle provient d'un époxyde (**41**, schéma 8). Lors de la formation de l'aziridine **42**, il y a inversion de configuration. Et après protection de l'azote, l'ouverture est effectuée par l'attaque de l'alcoxyde de sodium de l'alcool benzylique pour donner le produit **44**. Après déprotection, l'alcool est ensuite oxydé en acide pour donner un dérivé de la sérine (**45**). L'ouverture de l'aziridine par d'autres nucléophiles n'a pas été rapportée.

Schéma 8. Synthèse de l' α -méthylsérine à partir d'une aziridine



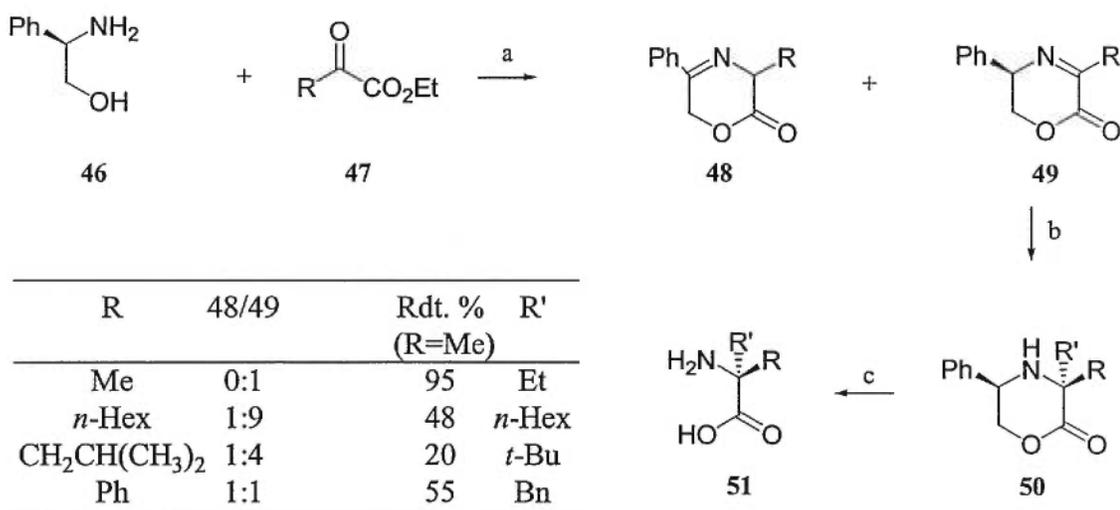
a) 1- NaN_3 ; 2- $(\text{Ph})_3\text{P}$. b) SESCl ; Base. c) BnONa . d) déprotection et oxydation.

1.3.5 Additions nucléophiles organométalliques

Le tout premier exemple d'addition nucléophile d'organométallique pour obtenir des acides aminés α,α -disubstitués a été publié en 1986 par Lipshutz.⁴⁷ Il a rapporté des additions nucléophiles sur différents acétylamides disubstitués. Malheureusement, la préparation des acétylamides est ardue et cette voie n'a pas été étudiée davantage.

Plus récemment, des acides aminés α,α -disubstitués ont été obtenus par l'addition de nucléophiles sur des imines. Pour éviter de rencontrer des problèmes de stéréochimie au niveau de l'imine, une imine cyclique a été utilisée.⁴⁸ Les additions de réactifs de Grignard sur l'imine cyclique **49**, activée par un acide de Lewis, se font avec de bonnes diastéréosélectivités (schéma 9). En effet, Harwood⁴⁹ indique qu'un seul isomère est formé et il a déterminé par un rayon X de l'amine **50**, avec R = méthyle et R' = éthyle, que l'attaque s'est effectuée *anti* par rapport au phényle. Le problème de cette méthodologie est la préparation de l'imine cyclique. Lorsque qu'il fait réagir l'aminoalcool **46** et le pyruvate **47**, il obtient un produit secondaire (**48**) en quantité très importante qui provient de l'isomérisation du double lien carbone-azote (schéma 9). Il faut aussi noter que ces deux produits très similaires sont difficiles à séparer. De plus, il procède à une hydrogénolyse pour libérer l'acide aminé **51** et l'auxiliaire chiral est alors détruit pendant la réaction.

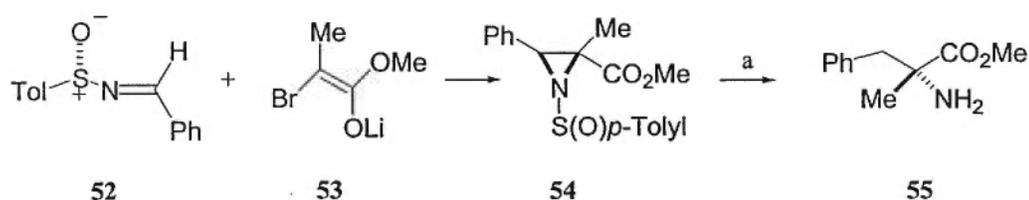
Schéma 9. Additions nucléophiles sur une imine cyclique



- a) Tamis moléculaire 4Å, chauffage. b) 1- BF₃·OEt₂; 2- R'MgBr; 3- NaHCO₃ aqueux.
 d) H₂, 5 bar, Pd(OH)₂, MeOH aq. TFA, 16 h.

Une autre méthode consiste en des additions nucléophiles sur des sulfinamides.⁵⁰ Le sulfoxyde est chiral et dirige l'attaque du nucléophile sur l'imine. L'addition d'un énolate bromopropionate de méthyle (**53**) sur le sulfinamide **52** forme une aziridine (**54**) majoritairement *trans* avec d'excellents excès énantiomériques (>95%) et de bons rendements (schéma 10). Il y a ensuite ouverture de l'aziridine pour générer l'acide aminé désiré.

Schéma 10. Addition d'un bromoénolate sur un sulfinamide

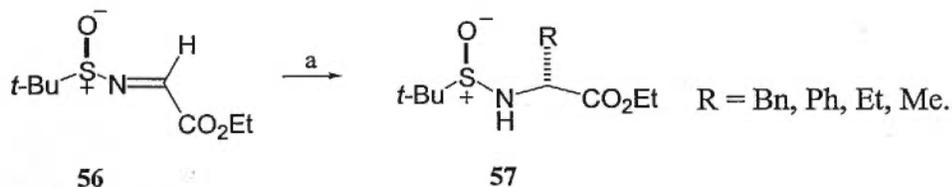


a) 1- TFA; 2- H₂.

Cette méthode, qui passe par une réaction de type Mannich, nécessite un énolate avec un bon groupe partant. Sans cela, l'aziridine ne se serait pas formée tout comme le centre quaternaire. Cette méthode ne permet pas l'utilisation d'un vaste choix de nucléophiles. Néanmoins, plus récemment dans la littérature on retrouve des additions de réactifs de Grignard⁵¹ et d'organolithiens⁵² sur des sulfinamides avec d'excellents rendements et sélectivités. Dans le premier cas, aucun centre quaternaire n'a été formé mais les sélectivités sont quant même supérieures à 99% (équation 1). Tandis que dans le deuxième cas, un centre quaternaire est formé mais il s'agit d'une amine et non d'un acide aminé (équation 2).

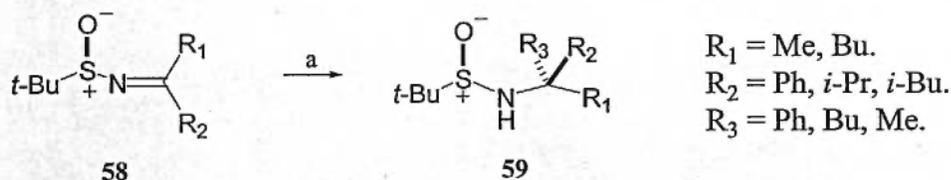
Dans tous les cas d'additions nucléophiles sur un sulfinamide, un état de transition cyclique est proposé où il y aurait formation d'un chélate entre le métal du nucléophile et l'oxygène du sulfoxyde.

Équation 1. Additions de réactifs de Grignard sur un sulfinimide et formation d'acides aminés α -alkylés



a) 1- $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$; 2- RMgX or 1- R_2Zn .
 %de = 66 à 98; %Rdt. = 27 à 88.

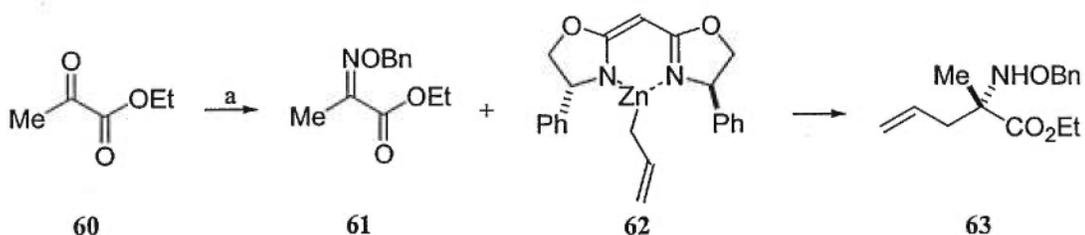
Équation 2. Formation d'amines



a) R_3Li , Me_3Al ; %de = 82 à 98; %Rdt. = 61 à 100.

Les oximes sont une autre source électrophile pouvant subir une attaque nucléophile. Il a été démontré⁵³ qu'une addition d'un allylzincique sur un dérivé d'un pyruvate (**61**) est une réaction chémosélective à l'oxime. De bonnes sélectivités sont obtenues avec comme ligand chiral, la bis(oxazoline) **62** (schéma 11). Dans cet exemple, une sélectivité de 91% et un rendement de 72% sont obtenus. L'utilisation du ligand chiral doit se faire en quantité stœchiométrique. De plus, cette méthode est spécifique au allylation ne permet pas l'utilisation d'une grande variété de nucléophiles.

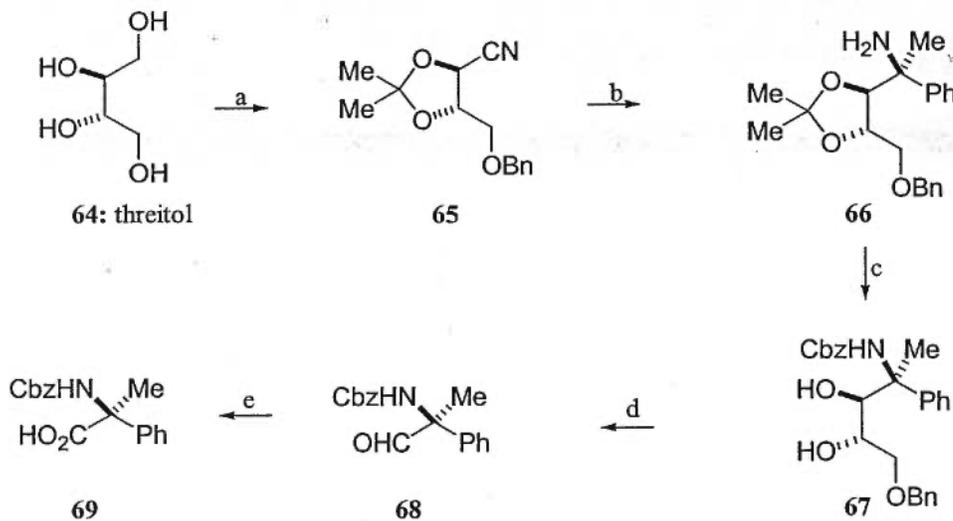
Schéma 11. Addition d'un allylzincique sur une oxime



a) $\text{BnONH}_2 \cdot \text{HCl}$; Base.

Une dernière méthode discutée est l'addition nucléophile séquentielle sur des nitriles. Le premier exemple consiste en l'addition d'un réactif de Grignard suivi d'un organocérien sur un dérivé du threitol (**64**, schéma 12).⁵⁴ La double addition est sélective à 95% avec un rendement de 89%. Par des étapes de protection et déprotection suivies d'un clivage du diol et une d'oxydation de l'aldéhyde correspondant, l'acide aminé α,α -disubstitué est obtenu dans un bon rendement. Quant au choix des nucléophiles, cette méthode permet plusieurs combinaisons et une très large variété d'acides aminés est accessible. La faiblesse de cette méthode est le nombre d'étapes pour accéder à l'acide aminé. En effet, il faut compter cinq étapes pour obtenir le précurseur **65** et six étapes supplémentaires pour accéder à l'acide aminé. De plus, l'auxiliaire chiral est détruit pendant la synthèse.

Schéma 12. Additions séquentielles sur un nitrile dérivé du threitol

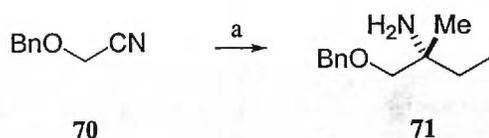


a) 5 étapes. b) 1- PhMgCl; 2- MeCeCl₂. c) 1- CbzCl; Base; 2- TsOH, MeOH.
d) NaIO₄, H₂O, THF. e) KMnO₄, NaH₂PO₄.

Dans cette même optique, une méthode légèrement différente a été développée.⁵⁵ Il s'agit cette fois d'une double addition sur une cyanohydrine (**70**), lequel est un précurseur plus simple à préparer. L'utilisation d'un ligand chiral en quantité stœchiométrique simplifie la synthèse étant donné qu'il n'est pas nécessaire de le lier à la

molécule pour ensuite le cliver. En effet, suite à la double addition, la déprotection et l'oxydation de l'aminoalcool correspondant mèneraient à l'acide aminé en un moins grand nombre d'étapes. Malheureusement, les sélectivités sont beaucoup moins élevées que dans le cas précédent. Un excès énantiomérique de 64% a été obtenu dans le meilleur des cas avec un rendement de 72%.

Équation 3. Addition séquentielle sur une cyanohydrine



a) 1- EtMgBr; 2- (Binol)₂Ti; 3- MeMgBr.

1.4 Objectifs de recherche

L'ensemble des méthodes décrites précédemment a été commenté de façon critique afin de mettre en évidence leurs avantages et inconvénients. En bref, il existe un grand nombre de méthodes d'alkylations et celles décrites s'avèrent bonnes au point de vue des sélectivités. D'autres part, il est à noter que certaines conditions réactionnelles sont drastiques, le produit obtenu est quasi-impossible à purifier ou la méthode est trop limitée. De plus, ces voies ne donnent pas accès aux acides aminés α -gem-diaryles. La réaction de Strecker, quant à elle, ne figure pas dans la catégorie des méthodes les plus versatiles étant donné les conditions très acides requises pour l'hydrolyse du nitrile. Parmi les méthodes les plus douces, on retrouve les ouvertures d'époxydes et d'aziridines. L'efficacité de ces méthodes qui utilisent un transfert de chiralité demeure incertaine. En ce qui concerne les additions de nucléophiles, les acides aminés α,α -disubstitués les plus souvent rencontrés sont les dérivés de l'alanine. Les méthodes sont quelquefois développées pour un nucléophile spécifique. L'utilisation d'auxiliaires chiraux mènent toujours à leur destruction à la fin de la synthèse, la préparation des

produits de départ est souvent fastidieuse et les ligands chiraux doivent être utilisés en quantité stœchiométrique. Bref, aucune des méthodes existantes ne peut encore être qualifiée d'idéale.

Avec une étude approfondie de toutes les méthodes existantes, il a été constaté que l'approche visant l'addition de nucléophiles n'a pas été étudiée dans toute sa grandeur. L'intérêt de cette approche provient de la très grande gamme d'acides aminés pouvant être synthétisée grâce à un vaste choix de nucléophiles organométalliques accessibles. Ainsi, la recherche de nouveaux précurseurs en combinaison avec leurs réactivités face à l'addition de nucléophiles organométalliques est l'objet des travaux de recherche présenté dans ce document.

La réactivité de deux différents types de double liaison électrophile carbone-azote, les nitrones et les imines, a été l'objet de la recherche. En ce sens, une étude préliminaire portant sur les nitrones a été achevée ce qui a acheminé vers des travaux portant sur les oxazolones. Cette dernière étude a orienté les travaux vers des alkylations d'oxazoles.

-
- ¹ Kandatsu, M.; Kikuno, K. *Agr. Biol. Chem. Japan* **1961**, *25*, 234.
- ² A) Fang, S.-D.; Li, L.-C.; Niu, C.-I.; Tseng, K.-F. *Scientia Sinica* **1961**, *10*, 845. B) Vahatalo, M.L.; Virtanene, A.I. *Acta Chem. Scan.* **1957**, *11*, 741.
- ³ A) Meyer, C.E.; Reusser, F. *Experientia* **1967**, *23*, 85. B) Bosch, R.; Jung, G.; Schmitt, H.; Sheldrick, G.M.; Winter, W. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1984**, *23*, 450.
- ⁴ A) Wagner, I.; Musso, H. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1983**, *22*, 816. B) Brückner, H.; Nicholson, G.J.; Jung, G.; Kruse, K.; König, W.A. *Chromatographia* **1980**, *13*, 209. C) Brückner, H.; Przybylski, K.; Dietrich, I.; Manz, I. *Biomed. Mass Spectrom.* **1984**, *11*, 569.
- ⁵ A) Flynn, E.H.; Hinman, J.W.; Caron, E.L.; Woolf Jr, D.O. *J. Am. Chem. Soc.* **1953**, *75*, 5867. B) Hanessian, S.; Haskell, T. H. *Tetrahedron Lett.* **1964**, 2451.
- ⁶ Banfi, L.; Beretta, M.G.; Colombo, I.; Gennari, C.; Scolastico, C. *J. Chem. Soc. Perkin Trans. I* **1983**, 1613.
- ⁷ A) Parsons, Jr, R.L.; Heathcock, C.H. *J. Org. Chem.* **1994**, *59*, 4733. B) Boyce, R.J.; Mulqueen, G.C.; Pattenden, G. *Tetrahedron Lett.* **1994**, *35*, 5705.
- ⁸ A) Parsons Jr, R.L.; Heathcock, C. *Tetrahedron Lett.* **1994**, *35*, 1379. B) Boyce, R.J.; Pattenden, G. *Synlett* **1994**, 587. C) Pattenden, G.; Thom, S.M. *J. Chem. Soc. Perkin Trans. I* **1993**, 1629.
- ⁹ Mulqueen, G.C.; Pattenden, G.; Whiting, D.A. *Tetrahedron* **1993**, *49*, 5359.
- ¹⁰ Fukuyama, T.; Xu, L. *J. Am. Chem. Soc.* **1993**, *115*, 8449.
- ¹¹ A) Almond, H.R.; Manning, D.T.; Niemann, C. *Biochemistry* **1962**, *1*, 243. B) Pankaskie, M.; Abdel-Monem, M. *J. Med. Chem* **1980**, *23*, 121.
- ¹² Stinson, S. *Chem. Eng. News* **1992**, *70*, 46.
- ¹³ Arnone, A.; Briley, P.D.; Rogers, P.H.; Hyde, C.C.; Metzler, C.M., *Molecular Structure and Biological Activity*, Metzler, C.M.; Griffin, J.F. Eds., Elsevier, New York, **1981**, 57.
- ¹⁴ Abshire, C.J.; Ostiguy, M. *J. Med. Chem.* **1976**, *19*, 965.
- ¹⁵ Jung, M.J., *Chem. And Biochem. of the Amino Acids* **1985**, 227.
- ¹⁶ A) Burgaud, B.G.M.; Horwell, D.C.; Padova, A.; Pritchard, M.C. *Tetrahedron* **1996**, *52*, 13035. B) Horwell, D.C.; Pritchard, M.C.; Raphy, J.; Ratcliffe, G. *Immunopharmacology* **1996**, *33*, 68.

-
- ¹⁷ Horwell, D.C.; Hughes, J.; Hunter, J.C.; Pritchard, M.C.; Richardson, R.S.; Roberts, E.; Woodruff, G.N. *J. Med. Chem.* **1991**, *34*, 404.
- ¹⁸ Boden, P.; Eden, J.M.; Hodgson, J.; Horwell, D.C.; Pritchard, M.C.; Raphy, J.; Susan-Chauhan, N. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **1995**, *5*, 1773.
- ¹⁹ Higginbottom, M.; Kneen, C.; Ratcliffe, G.S. *J. Med. Chem.* **1992**, *35*, 1572.
- ²⁰ Horwell, D.C.; Ratcliffe, G.S.; Roberts, E. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **1991**, *1*, 169.
- ²¹ A) Giannis, A.; Kolter, T.; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1993**, *32*, 1244. B) Burgess, K.-K.; Ho, B.; Pal, B. *J. Am. Chem. Soc.* **1995**, *117*, 3808. C) Paradisi, M.P.; Torrini, I.; Zecchini, G.P.; Lucente, G.; Gavuzzo, E.; Mazza, F.; Pochetti, G. *Tetrahedron* **1995**, *51*, 2379.
- ²² A) Bosch, R.; Jung, G.; Schimdt, H.; Sheldrick, G.M.; Winter, W. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1984**, *23*, 450. B) Narita, M.; Doi, M.; Sugasawa, H.; Ishikawa, K. *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1985**, *58*, 1473. C) Narita, M.; Chen, J.Y.; Sato, H.; Kim, Y. *ibid* **1985**, *58*, 2494.
- ²³ A) Wipf, P.; Heimgartner, H. *Helv. Chim. Acta* **1988**, *71*, 258. B) Kunz, R.W.; Prewo, R.; Heimgartner, H. *ibid* **1988**, *71*, 268. C) Sahebi, M.; Wipf, P.; Heimgartner, H. *Tetrahedron* **1989**, *45*, 2999.
- ²⁴ Hruby, V.J. *Perspectives in Peptides Chemistry*, Eberle, A.; Geiger, R.; Wieland, T, Eds., Karger Basel, **1981**, 207.
- ²⁵ Voir 22.
- ²⁶ Voir 21.
- ²⁷ Marshall, G.R.; Bosshard, H.E.; Kendrick, N.C.E.; Turk, J.; Balasubramanian, T.M.; Cobb, S.M.H.; Moore, M.; Leduc, L.; Needleman, P. *Peptides 1976, Proc. 14th Eur. Pept. Symp.*, Loffet, G. Ed., Editions de l'Université de Bruxelles, Brüssel, **1976**, 361.
- ²⁸ A) Schulz, G.E.; Schirmer, R.H. *Principles of Protein Structure*, Springer, New York, **1976**. B) Jakuble, H.-D.; Jeschkeit, H. *Aminosäure, Peptide, Proteine*, Verlag Chemie, Weinheim, **1982**.
- ²⁹ A) voir 16 B) Cheng, H.; Keitz, P.; Jones, J.B. *J. Org. Chem.* **1994**, *59*, 7671. C) Hatakeyama, S.; Fukuyama, H.; Mukugi, Y.; Hiroshi, I. *Tetrahedron Lett.* **1996**, *37*, 4047.
- ³⁰ Urech, F. *Justus Liebigs Ann. Chem.* **1872**, *164*, 255.

-
- ³¹ Ehrlich, F.; Wendel, A. *Biochem. Z.* **1908**, *8*, 438.
- ³² A) Schöllkopf, U.; Groth, U.; Westphalen, K.-O.; Deng, C. *Synthesis* **1981**, 969.
B) Schöllkopf, U. *Pure and Appl. Chem.* **1983**, *55*, 1799.
- ³³ Voir 32 A).
- ³⁴ Voir 32 B).
- ³⁵ A) Naef, R.; Seebach, D. *Helv. Chim. Acta* **1985**, *68*, 135. B) Seebach, D.; Aebi, J.D.; Naef, R.; Weber, T. *Helv. Chim. Acta* **1985**, *68*, 144.
- ³⁶ Seebach, D.; Studer, A. *Liebigs, Ann.* **1995**, 217.
- ³⁷ Voir 35 A).
- ³⁸ Voir 35 B).
- ³⁹ Voir 35 B).
- ⁴⁰ Nebel, K.; Mutter, M. *Tetrahedron* **1988**, *44*, 4793.
- ⁴¹ Trost, B.M.; Ariza, X. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1997**, *36*, 2635.
- ⁴² Strecker, A. *Ann.* **1850**, *75*, 27.
- ⁴³ Moon, S.-H.; Ohfuné, Y. *J. Am. Chem. Soc.* **1994**, *116*, 7405.
- ⁴⁴ Schimdt, U.; Respondek, M.; Lieberknecht, A.; Werner, J.; Fisher, P. *Synthesis* **1989**, 256.
- ⁴⁵ Voir 44.
- ⁴⁶ Wipf, P.; Venkatraman, S.; Miller, C.P. *Tetrahedron Lett.* **1995**, *36*, 3639.
- ⁴⁷ Lipshutz, B.H.; Huff, B.; Vaccaro, W. *Tetrahedron Lett.* **1986**, *36*, 4241.
- ⁴⁸ Harwood, L.M.; Vines, K.J.; Drew, G.B. *Synlett* **1996**, 1051.
- ⁴⁹ Voir 48.
- ⁵⁰ Davis, F.A.; Liu, H.; Reddy, V.G. *Tetrahedron Lett.* **1996**, *37*, 5473.
- ⁵¹ Davis, F.A.; McCoull, W. *J. Org. Chem.* **1999**, *64*, 3396.
- ⁵² Ellman, J.A.; Cogan, D.A. *J. Am. Chem. Soc.* **1999**, *121*, 268.
- ⁵³ Hanessian, S.; Yang, R.-Y. *Tetrahedron Lett.* **1996**, *37*, 8997.
- ⁵⁴ Charette, A.B.; Mellon, C. *Tetrahedron* **1998**, *54*, 10525.
- ⁵⁵ A) Charette, A.B.; Gagnon, A.; Janes, M.; Mellon, C. *Tetrahedron Lett.* **1998**, *10*, 1961. B) Charette, A.B.; Gagnon, A. *Tetrahedron Asym.* **1999**, *10*, 1961.

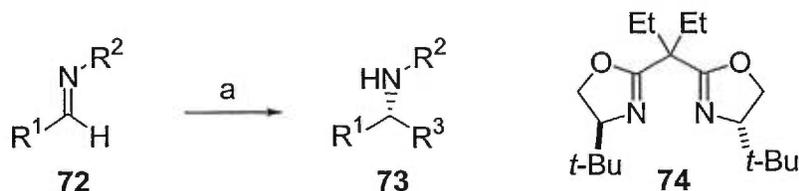
CHAPITRE 2

Étude de la nitronne comme précurseur à la formation du carbone tétrasubstitué

2.1 Introduction et survol de la littérature

De façon générale, la formation de liens carbone-carbone via l'addition nucléophile a été beaucoup étudiée surtout pour des sources électrophiles comme les aldéhydes et les cétones. En ce qui concerne les doubles liaisons carbone-azote, celles-ci ont été étudiées plus brièvement. Les raisons sont que généralement, elles sont moins électrophiles et l'énolisation de l'imine au lieu de l'alkylation est quelquefois une réaction secondaire importante. Cependant, il y a quand même des travaux qui ont été faits sur ce sujet et les dérivés C=N les plus étudiés sont les imines et les hydrazones.¹ En effet, il a été rapporté dans la littérature des additions nucléophiles sur des imines. Par exemple, les travaux de Denmark² consistent en l'addition de réactifs organolithiens sur des imines catalysée par un ligand chiral (**74**), ce qui a permis d'obtenir l'amine **73** avec des excès énantiomériques allant de 62 à 85% et des rendements supérieurs à 80%.

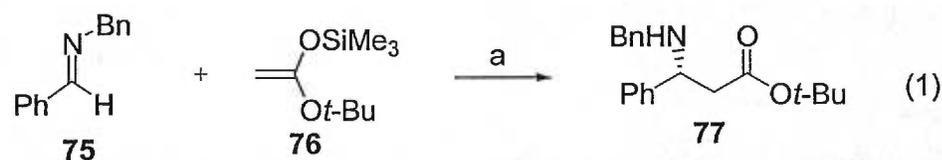
Équation 4. Alkylations énantiosélectives d'imines



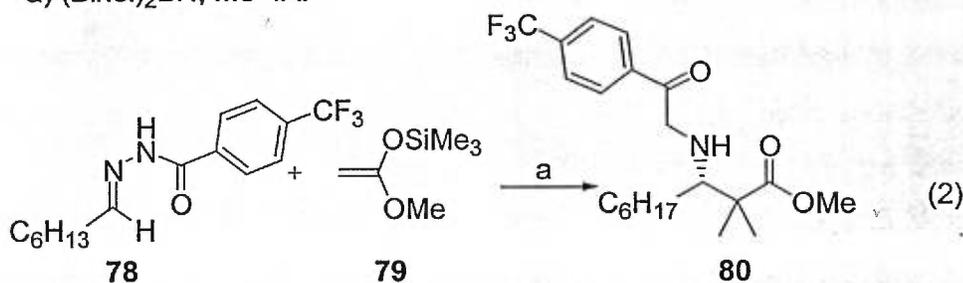
a) **74**, R_3Li . $R_1 = Ph, Ph(CH_2)_2$; $R_2 = p\text{-MeOC}_5\text{H}_4$; $R_3 = Me, CH_2=CH$.

Il y a aussi d'autres alkylations énantiosélectives comme des réactions de type Mannich sur des imines et des hydrazones (schéma 13).³ Les catalyseurs chiraux les plus souvent utilisés pour ces réactions sont le binaphtol et ses dérivés. Les excès énantiomériques sont supérieurs à 90% pour ces réactions et les rendements varient entre 50 et 60%.

Schéma 13. Réactions Mannich sur une imine (1) et une hydrazone (2)



a) (Binol)₂BH, MS 4Å.

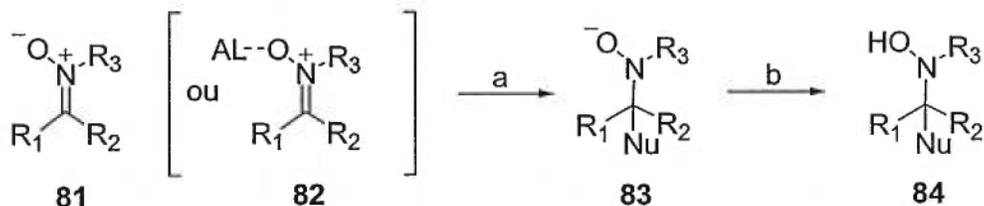


a) 3-Br-Binol.

Dans la littérature, peu d'exemples de formation de carbone quaternaire par une addition nucléophile sur un lien double ont été rapportés et surtout peu de réactions stéréosélectives.

Les nitrones possèdent une double liaison carbone-azote polarisée. Ce groupe fonctionnel est d'ailleurs plus électrophile par rapport aux imines simples. La stabilité de l'anion formé suite à une addition nucléophile est beaucoup plus grande que celle de l'anion d'une imine parce que la basicité de l'anion de la nitrone est comparable à celle d'un alcoolate (**83**). De plus, le coefficient négatif sur l'oxygène de la nitrone permet en principe de l'utiliser lors de la génération d'un chélate en présence d'un acide de Lewis (**82**, schéma 14).

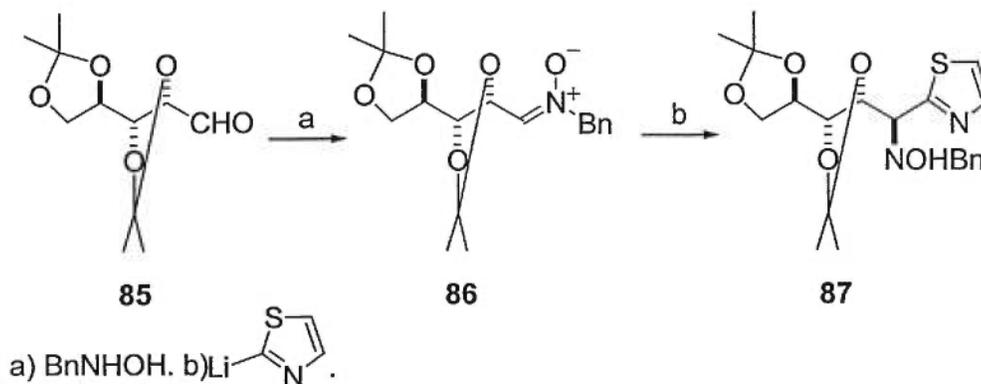
Schéma 14. Représentation de la fonction nitroène et du produit d'alkylation



a) Nu⁻. b) H⁺.

Quelques études ont été réalisées par Dondoni⁴ et Merino⁵ sur l'alkylation énantiosélective des nitroènes. Ces derniers ont utilisé principalement des nitroènes liées à des auxiliaires chiraux dérivés d'hydrates de carbones (schéma 15).⁶ L'addition nucléophile sur le composé 86 dérivé du D-arabinose est diastéréosélective à 75%. Toutefois, la sélectivité varie avec l'auxiliaire chiral utilisé et elle peut être meilleure avec des hydrates de carbones différents. Malheureusement, les chercheurs n'ont restreint leurs études qu'aux nitroènes dérivées d'aldéhydes et la formation de centres quaternaires par leur méthode n'a pas encore fait l'objet de publications.

Schéma 15. Exemple d'une addition nucléophile diastéréosélective sur une nitroène dérivée d'hydrates de carbones

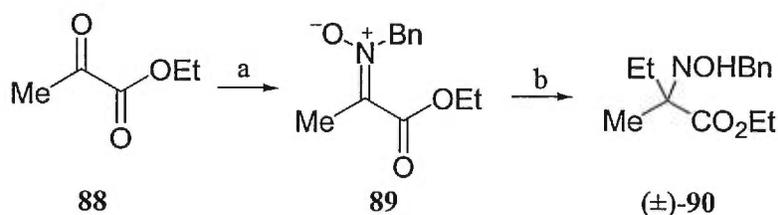


2.2 Préparation d'un acide aminé α,α -disubstitué racémique

Dans un premier temps, nos efforts se sont orientés vers la préparation de centres quaternaires stéréogéniques. Une approche intéressante est l'utilisation de pyruvates de type **88** parce que ceux-ci peuvent mener à des acides aminés α,α -disubstitués en un nombre modeste d'étapes. La nitrone dérivé d'un pyruvate possède une double liaison carbone-azote adjacente à un ester. Il y a donc deux sites électrophiles sur ce composé : une attaque nucléophile peut avoir lieu sur l'ester aussi bien que sur la nitrone. Ainsi, la chemosélectivité de l'addition nucléophile sur ce composé doit d'abord être vérifiée.

La nitrone **89** a été préparée par une condensation entre la benzyloxyamine et le pyruvate d'éthyle. L'addition d'un réactif de Grignard sur ce composé démontre que la nitrone est beaucoup plus électrophile que l'ester. En effet, aucun produit d'addition sur l'ester n'a été détecté dans le spectre RMN proton du produit brut de la réaction. Même lorsqu'un excès du réactif de Grignard est utilisé (3 éq.) et que la réaction est réchauffée à la température de la pièce, aucune addition n'est observée sur l'ester. Ce résultat préliminaire suggère que la nitrone est un bon précurseur pour la formation d'acides aminés α,α -disubstitués.

Schéma 16. Attaque chémosélective sur la nitrone

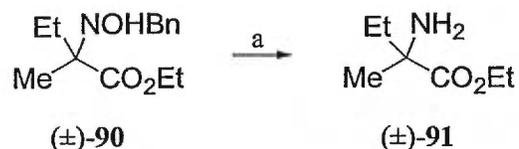


a) BnNHOH , ZnCl_2 , MgSO_4 , CH_2Cl_2 , 79%. b) EtMgBr , CH_2Cl_2 , -10°C , 88%.

Par la suite, l'hydroxylamine **90** est réduite en amine et le benzyle est clivé par une hydrogénolyse, ce qui permet d'obtenir l'ester de l'acide aminé α,α -disubstitué désiré. Le 2-amino-2-méthylbutanoate d'éthyle (**91**) est obtenu dans un rendement global

de 54% sous forme racémique. Cette approche synthétique est une voie rapide (4 étapes) aux acides aminés α,α -disubstitués. De plus, un grand nombre de nucléophiles différents peuvent potentiellement être utilisés.

Équation 5. Complétion de la synthèse de l'ester de l'acide aminé α,α -disubstitué



a) 1- Zn, 10% HCl, 80°C, 83%. 2- H₂, Pd(OH)₂/C, EtOH, 93%.

2.3 Élaboration d'une nitrone chirale

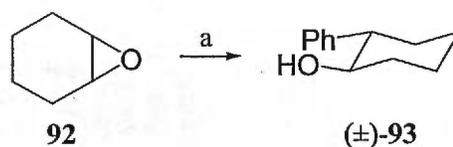
Dans le but de développer une méthode de préparation d'acides aminés α,α -disubstitués énantiosélective à partir d'un dérivé de type **89**, nous devons élaborer un système qui permettra de différencier les deux faces énantiotopiques de la nitrone. Une première stratégie serait de remplacer le groupement éthyle de l'ester par un groupement chiral. Ainsi, une face de la double liaison de la nitrone peut être bloquée et l'addition nucléophile serait alors diastéréosélective. Il est préférable d'utiliser un ester chiral, puisqu'ils sont plus facile à former et à cliver.

2.3.1 Sélection de l'auxiliaire chiral

Il existe un grand nombre d'alcools chiraux disponibles pour agir comme auxiliaires chiraux en synthèse stéréosélective. Par exemple, il y a le 8-phénylmenthol de Corey qui a été utilisé dans des réactions de type éne,⁷ d'additions nucléophiles⁸ ou d'alkylation d'énolates.⁹ Par ailleurs, la synthèse du 8-phénylmenthol est relativement longue,¹⁰ ce qui rend malheureusement cet auxiliaire peu accessible. Notre choix s'est donc arrêté sur le 2-phénylcyclohexanol. Cet auxiliaire est facile à préparer sous sa forme racémique¹¹ (équation 6) et il existe des méthodes plutôt simples qui permettent de

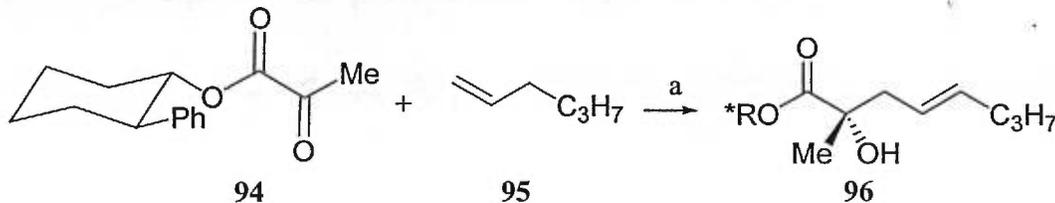
l'obtenir énantiomériquement pur.¹² De plus, Whitesell¹³ a utilisé cet auxiliaire chiral pour une réaction de type ène avec un pyruvate (équation 7) et il a obtenu une diastéréosélectivité de 91%. Ce résultat nous porte à croire que de bonnes sélectivités pourraient être obtenues avec notre méthode à condition de s'assurer qu'un seul conformère est réactif. L'origine du contrôle, selon Corey, Oppolzer et Whitesell,¹⁴ viendrait d'interactions π - π entre la portion aromatique de l'auxiliaire et le carbonyle du substrat. Ainsi, une des faces du pyruvate est complètement bloquée.

Équation 6. Synthèse du (\pm)-*trans*-2-phénylcyclohexanol



a) PhLi, THF, 92%.

Équation 7. Réaction diastéréosélective de type ène



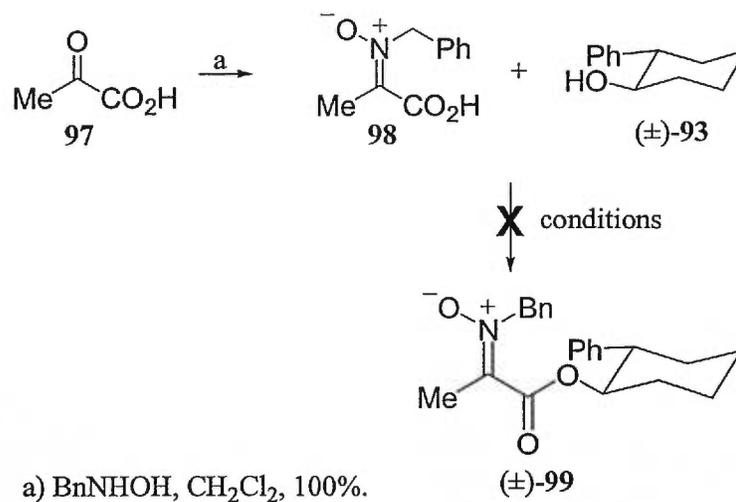
a) TiCl₄, CH₂Cl₂, 85%, 91% de.

2.3.2 Synthèse de la nitrone chirale

La préparation de la nitrone benzylique du pyruvate avec l'auxiliaire chiral s'est avérée être ardue. La première approche a été d'utiliser des réactions de couplage entre la nitrone de l'acide pyruvique **98** et l'alcool **93**. Malheureusement, aucune des réactions n'a mené au produit désiré (tableau 1). Dans les deux derniers essais de couplage où l'activation se fait par la formation d'un anhydride mixte, l'attaque de l'alcool **93** se fait sur le mauvais carbonyle pour former uniquement les produits **100** et **101**. Il est possible

que l'encombrement stérique de la nitronne empêche le bon fonctionnement de cette approche.

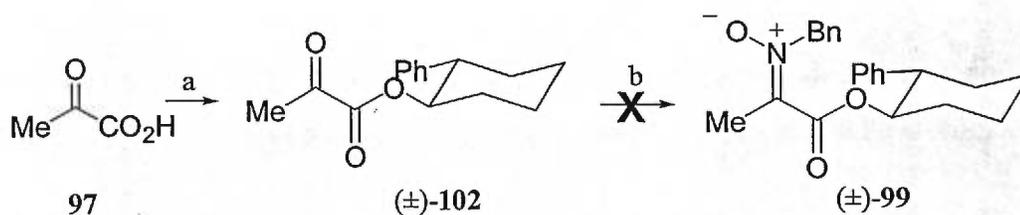
Tableau 1. Réactions de couplage entre l'acide **98** et l'alcool **93**



Conditions de couplage	Résultats
	Alcool de départ
BOP-Cl, DMAP	Alcool de départ
DCC, DMAP	Alcool de départ
PPh ₃ , DEAD	Décomposition + alcool de départ
ClCO ₂ Et, pyridine	 (±)-100
Piv-Cl, pyridine	 (±)-101

Une seconde approche consiste à condenser le pyruvate **102** avec la benzylhydroxylamine. Il a été démontré par Merino¹⁵ que les acides de Lewis catalysent les réactions de condensation de cétones et d'hydroxylamines. Bien que le chlorure de zinc soit le plus puissant, quelques autres acides de Lewis ont également été essayés (tableau 2). Même avec des acides de Lewis très forts, aucun produit de condensation n'a été observé dans le spectre RMN proton du produit brut de la réaction. Ces résultats pourraient encore une fois suggérer un problème d'encombrement stérique.

Tableau 2. Condensation du benzylhydroxylamine et du pyruvate **102** catalysée par des acides de Lewis



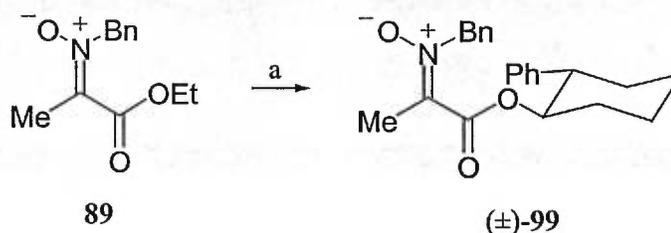
a) 1- (COCl)₂; 2- (±)-**93**, 3- Et₃N, CH₂Cl₂, 56%. b) BnNHOH, Acide de Lewis, MgSO₄, CH₂Cl₂.

Acide de Lewis	Résultat
ZnCl ₂	Aucune réaction
AlCl ₃	Aucune réaction
TiCl ₄	Aucune réaction

Nous avons par la suite étudié la transestérification entre la nitroène **89** et l'alcool **93**. Il existe quelques méthodes de transestérification dont certaines ont été développées spécifiquement pour les alcools encombrés, dont celle de publiée par Krasik.¹⁶ Dans cette publication, la transestérification se fait à 80°C sous vide pendant 12 heures et nécessite l'utilisation de 10 mol% de tétraéthoxyde de titane. Cette méthode a été fructueuse dans notre cas. Suite à une optimisation de la réaction (tableau 3), il a été observé que l'utilisation de 40 mol% de tétraéthoxyde de titane permet d'obtenir les meilleurs

rendements. En présence de plus de 40 mol%, on observe la décomposition du produit formé, alors qu'avec moins de 40 mol%, la réaction n'est pas complète (entrées 3 et 5). L'éthanol qui est généré dans la réaction est enlevé sous forme d'azéotrope avec du toluène. Contrairement à la méthode de Krasik, il est nécessaire de toujours avoir du solvant dans la réaction afin d'éviter la décomposition. De plus, la température doit être inférieure à 40°C, sinon on observe la décomposition du produit (entrées 1 et 2). Il est important de noter que dans le cas des entrées 3 à 5, les réactions ont été arrêtées quand le spectre RMN proton d'un aliquot de la réaction indiquait une conversion supérieure à 90%.

Tableau 3. Optimisation de la réaction de transestérification de la nitronne **89** et de l'alcool **93**



a) (±)-**93**, conditions.

Entrée	Conditions	Résultat ^a
1	20% Ti(OEt) ₄ , sans solvant, vide, 35°C, 24h	18% Rdt. + produits de départ
2	20% Ti(OEt) ₄ , sans solvant, vide, 50°C, 24h	12% Rdt. + décomposition
3	20% Ti(OEt) ₄ , toluène, vide, 38°C, 5 jours	25% Rdt. + produits de départ
4	40% Ti(OEt) ₄ , toluène, vide, 38°C, 6 jours	62% Rdt.
5	70% Ti(OEt) ₄ , toluène, vide, 38°C, 4 jours	24% Rdt. + décomposition

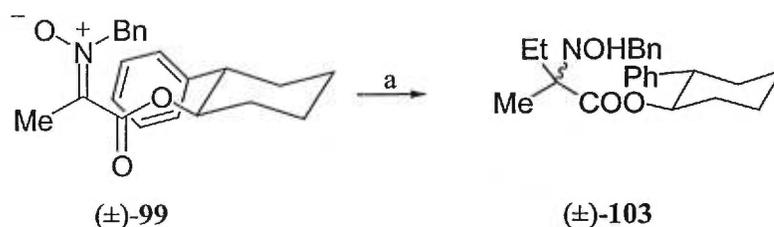
^a Rendement isolé après chromatographie.

2.3.3 Résultats d'additions nucléophiles organométalliques

En premier lieu, il est important de noter que le produit de départ **99** est racémique parce que l'alcool **93** qui a servi à le préparer n'a pas été résolu. Pour le moment, cela n'a guère d'importance parce que nous allons mesurer des rapports diastéréomériques. Cela implique que chacun des diastéréoisomères sera formé avec son énantiomère.

Nous avons commencé par tester différents réactifs organométalliques tel que les réactifs de Grignard, les organolithiens et les organocériens. Les réactions d'addition de ces nucléophiles sur la nitrone (\pm)-**99** n'ont conduit qu'à de nombreux sous-produits. Toutefois, il est possible que la déprotonation du méthyle en position alpha de la nitrone est pu conduire à la décomposition du substrat. Bien que ce problème n'a pas été observé avec la nitrone achirale **89**, il est probable que l'encombrement stérique de la nitrone chirale soit responsable de cette réaction secondaire. En effet, le site réactionnel de la nitrone **99** est plus encombré et il est possible que la déprotonation se fasse plus rapidement que l'alkylation. Ainsi, des réactifs moins basiques tels que des composés organozinciques devraient donner de meilleurs résultats.

Effectivement, les réactions effectuées avec le diéthylzinc se sont avérées être très propres et aucune décomposition n'a été observée. Les expériences ont également démontré que l'alkylation est encore une fois chémosélective favorisant la réaction sur la nitrone. L'hydroxylamine **103** a été obtenue dans un rendement isolé de 86%. En ce qui concerne la sélectivité, une étude de l'effet des solvants a été réalisée (tableau 4). Selon ces résultats, l'éther serait le meilleur solvant car une diastéréosélectivité de 53% a été obtenue avec une conversion de 93%. Dans le DMF, une sélectivité identique est obtenue, mais la conversion est seulement d'environ 10%. En comparant les entrées 3 et 4, il est possible de voir que la meilleure température est -40°C . En effet, à -78°C , la température n'est pas assez élevée pour atteindre l'énergie d'activation de l'alkylation.

Tableau 4. Additions de diéthylzinc à la nitrone **99**

a) Et₂Zn (2.0 eq), 12h.

Entrée	Solvant	Température (°C)	de (%) ^a	Conversion % ^b (Rdt %) ^c
1	CH ₂ Cl ₂	-40	15	98
2	THF	-40	42	90
3	Et ₂ O	-40	53	93 (86)
4	Et ₂ O	-78	-	<5
5	Toluène	-40	-	<5
6	DMF	-40	53	>90

^a Le de a été mesuré à l'aide du spectre proton RMN du produit brut de la réaction.

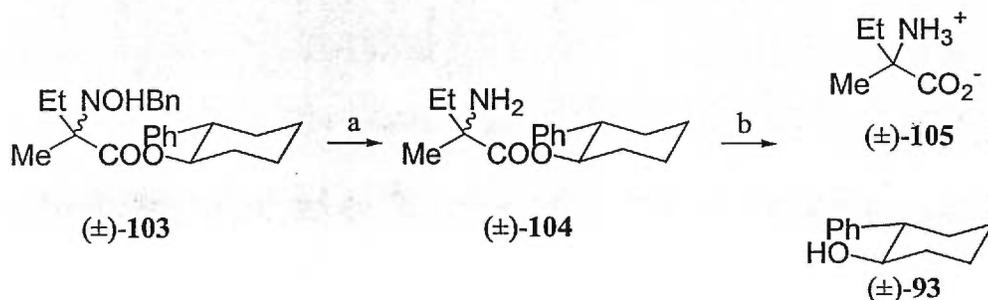
^b Mesuré sur le spectre proton RMN du produit brut de la réaction. ^c Isolé après chromatographie.

Ces résultats démontrent à quel point la nitrone est une fonction électrophile. En effet, il s'agit là du premier exemple d'additions d'un dialkylzinc sur une nitrone sans qu'il n'y ait eu activation par un acide de Lewis. L'exemple se rapprochant le plus de notre cas est celui rapporté par Ukaji et Inomata¹⁷ dans lequel des nitrones sont alkylées avec des diorganozincs. La différence majeure entre leur méthode et la nôtre est qu'ils activent leurs nitrones avec un sel de magnésium en quantité catalytique. Le magnésium complexe à l'oxygène de la nitrone ce qui augmente le caractère électrophile de la double liaison carbone-azote par un effet inductif. Ils font aussi leurs réactions à la température ambiante alors que nous les réalisons à -40°C. De plus, ils obtiennent des centres tertiaires alors que nous avons formé des centres quaternaires, ce qui requiert une énergie d'activation plus élevée. Bref, notre substrat est beaucoup plus réactif ce qui nous porte à croire qu'il serait quasi-impossible de créer un système catalytique avec un tel composé. La vitesse de réaction est beaucoup trop grande pour permettre une utilisation efficace

d'un ligand chiral en quantité catalytique tel que celui précédemment décrit. De plus, l'utilisation de l'auxiliaire chiral n'a pas apporté l'induction asymétrique escomptée. Une étude plus approfondie pour comprendre la sélectivité obtenue serait conseillée.

La synthèse de l'acide aminé α,α -disubstitué a été complétée afin de s'assurer que les dernières étapes fonctionnent bien en présence de l'auxiliaire chiral. D'abord, l'hydroxylamine **103** a été réduite en amine comme dans la synthèse précédente présentée à l'équation 5. Ensuite, l'amine est déprotégée par une hydrogénolyse pour donner l'aminoester **104**. Finalement, l'auxiliaire chiral peut être clivé et récupéré par l'hydrolyse de l'ester en milieu basique. Cette dernière réaction fonctionne bien mais elle est très lente à la température de la pièce.

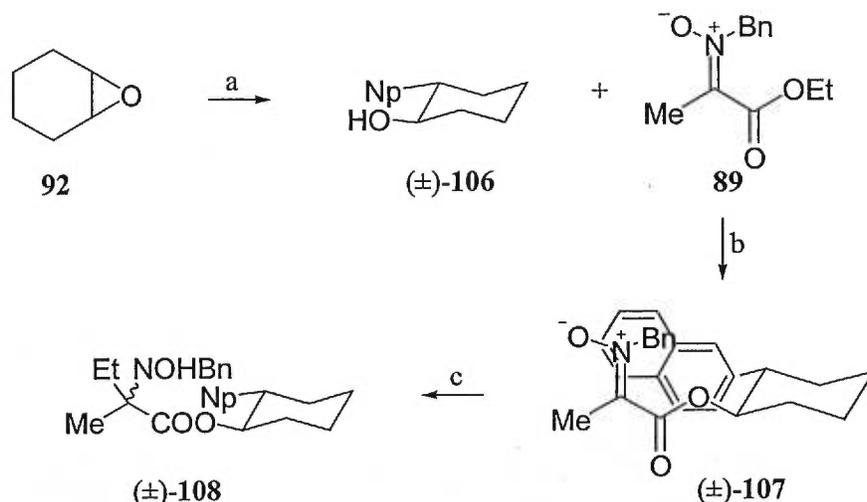
Schéma 17. Clivage de l'auxiliaire chiral et synthèse de l'acide aminé



a) 1- Zn, 10% HCl, 99%; 2- H₂, Pd(OH)₂, EtOH, 79%. b) NaOH aq. 3 jours, 73%.

En vue d'augmenter les diastéréosélectivités, l'auxiliaire chiral a été modifié. Si le phényle est remplacé par un naphthyle, ce dernier sera en mesure de mieux bloquer un côté d'attaque et ainsi augmenter la sélectivité. Dans le but de vérifier cette hypothèse, la synthèse du (\pm) -*trans*-2-naphtylcyclohexanol (**106**) et celle de la nitroène correspondante (**107**) ont été effectuées selon la méthodologie développée pour la préparation de la nitroène **99** (schéma 18). L'addition de diéthylzinc à la nitroène **107** est cependant moins stéréosélective que précédemment. Sous les mêmes conditions, la sélectivité est passée de 53% à 46%. Ce résultat surprenant, nous a poussé à faire une étude pour essayer de déterminer la géométrie de la nitroène **99**.

Schéma 18. Remplacement du phényle par un naphhtyle sur l'auxiliaire chiral



a) NpLi , THF, 79%. b) $\text{Ti}(\text{OEt})_4$, 35°C , toluène, vide, 4 jours, 100% conversion, 35%Rdt. c) Et_2Zn (2.0 eq.), 12h, Et_2O , -40°C .

2.3.4 Discussion et étude de la géométrie de la nitroène 99

Comme dans le cas des imines acycliques, la nitroène **99** peut exister sous différentes conformations, soient *s-cis* et *s-trans* (figure 5). À l'aide d'un modèle de la nitroène **99**, il est possible de constater que selon la conformation, le groupement phényle de l'auxiliaire chiral bloquerait un côté différent de la double liaison carbone-azote. L'attaque nucléophile se ferait donc d'un côté différent selon les conformations : *attaque-re* ou *attaque-si*. Ainsi, ces deux conformations mènerait aux deux diastéréoisomères observés. Dans le meilleur des cas, un rapport de de 3.3 :1 a été obtenu pour l'hydroxylamine **103**. Cette observation supporte l'idée que les deux conformations existerait en solution. Il a été suggéré¹⁸ qu'il y a une interaction π - π entre le phényle et le carbonyle ce qui bloque complètement l'une ou l'autre des faces d'attaques, de sorte que l'efficacité de l'auxiliaire chiral ne serait pas remise en cause. Ceci veut dire que le mauvais contrôle des conformations en solution pourrait être tenu responsable des sélectivités modérées observées.

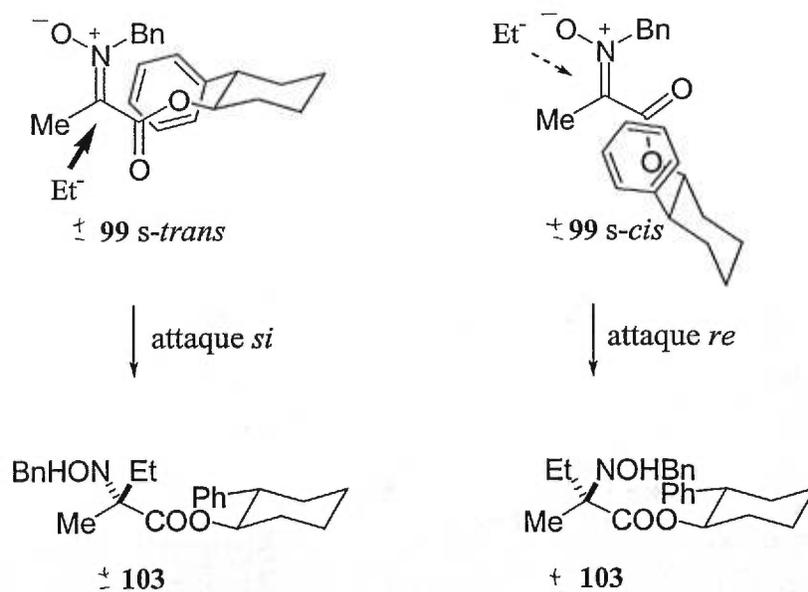


Figure 5. Conformations possibles menant aux diastéréoisomères **103**

Une façon potentielle d'augmenter les diastéréosélectivités est d'enrichir la solution en l'une ou l'autre des conformations. Si la géométrie de la nitronne le permet, il est possible de piéger une conformation sous forme de chélate avec un acide de Lewis (figure 6). Pour ce faire, un acide de Lewis bidentate doit se lier à l'oxygène de la nitronne ainsi qu'à celui du carbonyle de l'ester et la conformation *s-cis* est ainsi piégée. Pour que cela soit possible, la géométrie de la nitronne doit être *Z* (oxygène *cis* au groupe ester), ce qui veut dire que l'oxygène de la nitronne doit être du même côté que l'ester.

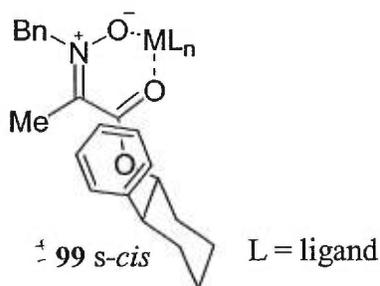


Figure 6. Conformation *s-cis* piégée sous forme de chélate

Suite à des expériences RMN, il a été démontré que la stéréochimie de la nitroène est de géométrie *E*. L'irradiation des protons benzyliques de la nitroène **99** montre des effets nOe avec les protons aromatiques du phényle de l'auxiliaire. Un effet nOe a aussi été observé entre les protons benzyliques et le proton en position 1 du cyclohexyle. Ainsi, le benzyle et l'ester sont du même côté du lien C=N. Si la nitroène avait été *Z*, aucun effet n'aurait dû être observé entre ces deux protons. Même si sur la structure du composé **99** les protons benzyliques et le proton de la position 1 du cyclohexyle semblent être loin l'un de l'autre, il ne faut pas oublier qu'il y a beaucoup de rotations possibles de la molécule en solution. Ainsi, il peut arriver que les protons deviennent assez près pour donner un effet nOe. Par contre, si la nitroène aurait été de l'autre géométrie (*Z*), l'effet nOe entre un proton benzylique et un proton du cyclohexyle aurait été impossible, même s'il existe des rotations possibles de la molécule. Ces deux protons sont beaucoup trop loin dans l'espace.

La figure 7 montre le spectre RMN proton de **99** et le spectre nOe des protons benzyliques. Il est à noter que les deux protons benzyliques ne sont pas équivalents. C'est pour cette raison que le signal apparaît comme deux doublets à 5.34 et 5.33 ppm. Le signal du proton en position 1 du cyclohexyle est un triplet de doublet à 5.10 ppm. Sur le spectre nOe, il est possible de constater un effet nOe très intense du proton en position 1 du cyclohexyle. Comme le spectre RMN proton du produit a été soustrait du spectre nOe, les signaux que l'on aperçoit sur le spectre b) sont seulement les effets nOe. Il est possible de voir que le signal à 5.10 ppm a été beaucoup amplifié, donc un très bon effet nOe. Tout comme ce fût le cas avec des protons aromatiques, des effets nOe sont assez intenses. Il peut donc en être conclu que la stéréochimie de la nitroène est *E*. Il est important de noter que les protons benzyliques sont loin des autres protons du cyclohexyle. L'effet nOe diminue par un facteur de six à la puissance dix avec l'augmentation de la distance qui sépare les noyaux dans l'espace.¹⁹ C'est donc pour cette raison que les effets nOe avec les autres protons du cyclohexyle sont si faibles.

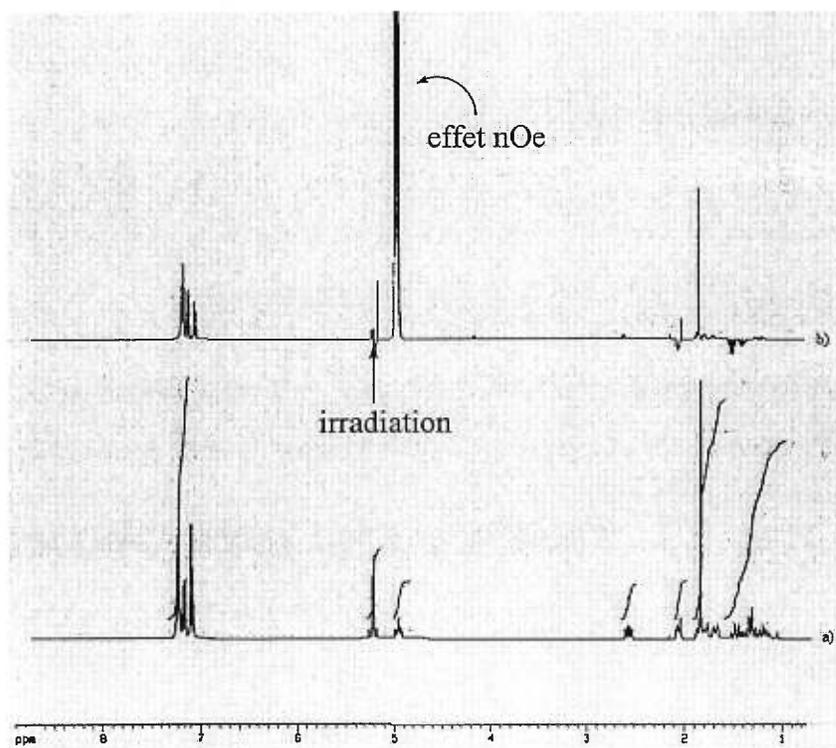
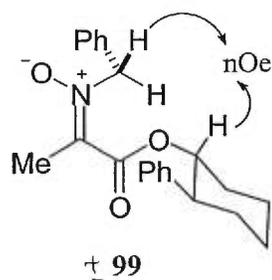


Figure 7. Spectre a) RMN proton du composé **99** et b) spectre nOe avec irradiation aux protons benzyliques (CDCl_3 dégazé, 600 MHz)

De plus, une expérience RMN NOESY de la nitronne achirale **89** a elle aussi démontré que la géométrie est *E*. Cette dernière nitronne est le précurseur direct de la nitronne **99** et aucune isomérisation n'a pu avoir lieu lors de la transestérification. Aucun effet nOe entre les protons benzyliques à 5.70 ppm et le méthyle à 2.26 ppm n'a été

observé (figure 8), ce qui suggère une géométrie *E*. Bref, toutes les expériences RMN sont en accord avec une géométrie *E* pour la nitroène **99**, ce qui ne permet pas la formation de chélate comme il a été montré à la figure 6. En conséquence, la solution réactionnelle ne peut être enrichie en la conformation *s-cis* afin d'augmenter la sélectivité.

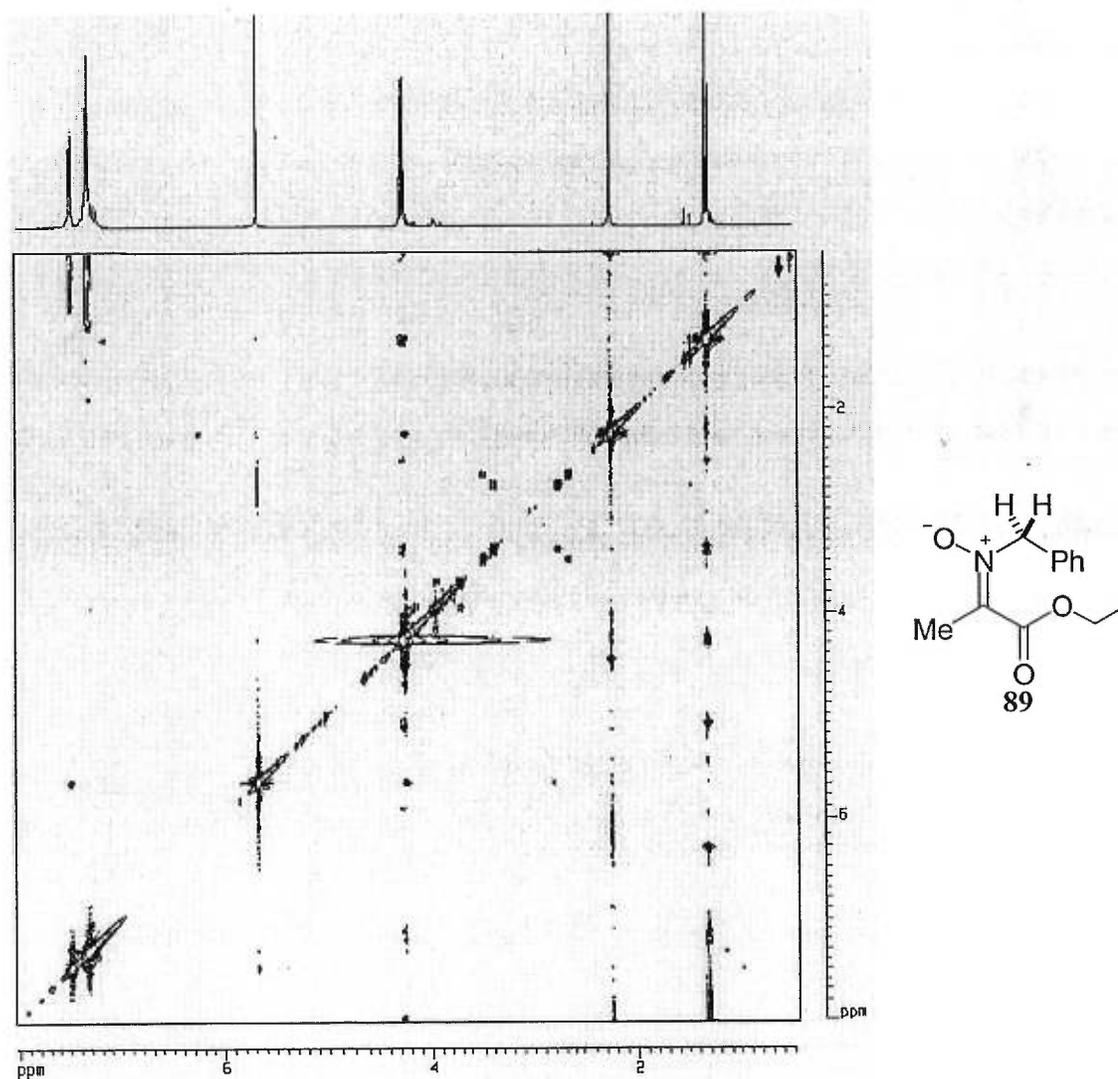


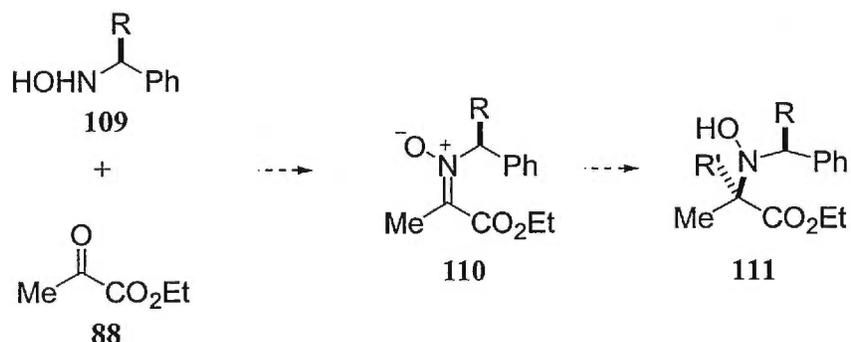
Figure 8. Spectre NOESY de la nitroène **89** (CDCl₃ dégazé, 600 MHz)

2.4 Conclusion et travaux futurs

Dans ce chapitre, la grande électrophilie de la nitroène a été démontrée. Cette fonctionnalité s'est avérée plus réactive qu'un ester. En effet, toutes les additions nucléophiles ont été des réactions chémosélectives sur les nitroènes de pyruvates. Il a aussi été observé qu'il est possible d'alkyler avec un diorganozinc à basse température sans l'ajout d'acides de Lewis. L'utilisation d'un auxiliaire chiral à la position ester de la nitroène dérivée d'un pyruvate a mené à des alkylations moyennement sélectives. Le problème de cette méthode s'est avéré être un mauvais contrôle des conformations de la nitroène acyclique. Des efforts pour augmenter la diastéréosélectivité n'ont pas donné les résultats espérés. Malgré cela, la synthèse d'un acide aminé racémique a été réalisée en quatre étapes seulement, dans un rendement global très bon de 54%.

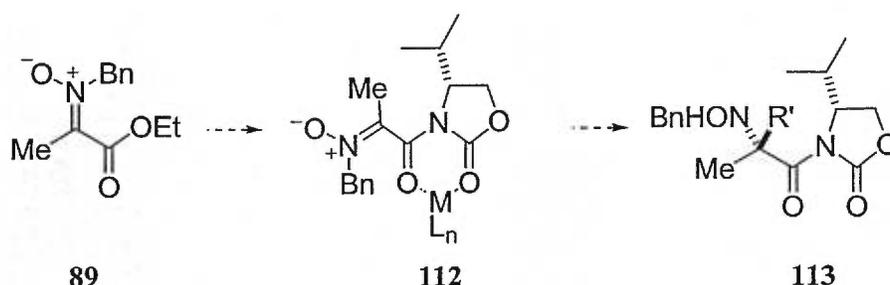
Les travaux futurs consisteront à modifier l'approche asymétrique de cette méthode. D'abord, l'auxiliaire chiral pourrait être placé à la fonction benzylique de la nitroène comme illustré dans le schéma 19. Cette approche est utilisée fréquemment avec les imines²⁰ et des sélectivités variant de 80 à 95% ont été rapportées. La difficulté de cette approche est la synthèse de l'hydroxylamine 109,²¹ puisque ce type de composé est souvent difficile à préparer.

Schéma 19. Auxiliaire chiral à la position benzylique



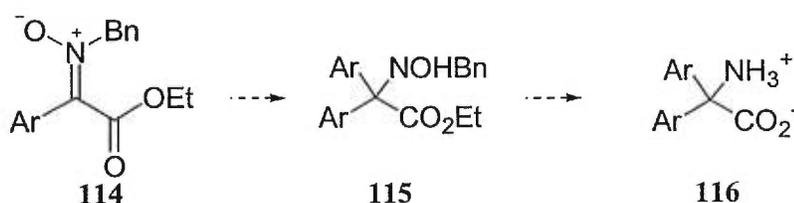
Une autre approche possible serait d'utiliser l'oxazolidinone développée par Evans.²² Avec cet auxiliaire chiral, le problème du mauvais contrôle des conformations en solution pourrait possiblement être enrayé. En effet, l'espèce liée au métal **112** adopterait préférentiellement une conformation *s-cis*. Il est fort probable que l'attaque nucléophile se fasse *anti* par rapport à l'isopropyle. La préparation du composé **112** et l'hydrolyse du composé **113** ne devraient pas causer de problème.

Schéma 20. Application de l'auxiliaire d'Evans



Finalemnt, cette méthodologie pourrait être utilisée dans le but de préparer des acides aminés α,α -diaryles. Comme il a été démontré, la nitroène est très électrophile. Cette grande réactivité pourrait être utilisée afin de forcer des attaques nucléophiles d'aryles sur un composé comme **114** du schéma 21. L'attaque devrait se faire préférentiellement sur la nitroène. Il n'existe que très peu de méthodes permettant de préparer des acides aminés α,α -diaryles et celle-ci serait une voie très rapide.

Schéma 21. Préparation d'un acide aminé α,α -diaryle



-
- ¹ Pour une revue générale : A) Kobayashi, S.; Ishitani, H. *Chem. Rev.* **1999**, *99*, 1069. B) Bloch, R. *Chem. Rev.* **1998**, *98*, 1407. C) Enders, D.; Reinhold, U. *Tetrahedron: Asymmetry* **1997**, *8*, 1895.
- ² Denmark, S.E.; Nakajima, N.; Nicaise, O. J.-C. *J. Am. Chem. Soc.* **1994**, *116*, 8797.
- ³ Voir 1.
- ⁴ Pour une revue générale : Dondoni, A.; Perrone, D. *Aldrichimica Acta* **1997**, *30*, 35.
- ⁵ Merino, P.; Lanaspa, A.; Merchan, F.L.; Tejero, T. *Tetrahedron: Asymmetry* **1997**, *8*, 2381.
- ⁶ A) Voir 4. B) Dondoni, A.; Junquera, F.; Merchán, F.L.; Merino, P.; Tejero, T. *Tetrahedron Lett.* **1992**, *33*, 4221.
- ⁷ A) Whitesell, J.K.; Bhattacharya, A.; Aguilar, D.A.; Henke, K. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1982**, 989. B) Oppolzer, W.; Robbiani, C.; Battig, K. *Helv. Chim. Acta* **1980**, *63*, 2015.
- ⁸ A) Whitesell, J.K.; Bhattacharya, A.; Henke, K. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1982**, 988. B) Oppolzer, W.; Loher, H.J. *Helv. Chim. Acta* **1981**, *64*, 2808.
- ⁹ Berkowitz, D.B.; Smith, M.K. *J. Org. Chem.* **1995**, *60*, 1233.
- ¹⁰ Meyer, L.; Poirier, J.-M.; Duhamel, P.; Duhamel, L. *J. Org. Chem.* **1998**, *63*, 8094.
- ¹¹ Schwartz, A.; Madan, P.; Whitesell, J.K.; Lawrence, R.M. *Org. Synth.* **1990**, *69*, 1.
- ¹² A) Sharpless, B.K.; King, B.S. *Tetrahedron Lett.* **1994**, *35*, 5611. B) Keay, B.A.; Carpenter, B.E.; Hunt, I.R. *Tetrahedron Lett.* **1996**, *7*, 3107.
- ¹³ Whitesell, J.K.; Nabona, K.; Deyo, D. *J. Org. Chem.* **1989**, *54*, 2258.
- ¹⁴ A) Whitesell, J.K. *Chem. Rev.* **1992**, *92*, 953 et les références qui y sont citées.
B) Voir 7 A).
- ¹⁵ Merino, P.; Franco, S.; Merchán, F.L.; Tejero, T. *Synth. Comm.* **1995**, *25*, 2275.
- ¹⁶ Krasik, P. *Tetrahedron Lett.* **1998**, *39*, 4223.
- ¹⁷ Ukaji, Y.; Inomata, K.; Shimizu, Y.; Kenmoku, Y.; Ahmed, A. *Chem. Lett.* **1996**, 59.
- ¹⁸ Voir 14.
- ¹⁹ Silverstein, R.M.; Bassler, C.G.; Morrill, T.C. *Spectrometric Identification of Organic Compounds* Dennis Sawicki Ed. John Wiley & Sons, Inc. 5^e Edition, **1991**, 281.

²⁰ A) Voir 1. B) Bertrand, M.P.; Feray, L.; Nouguier, R.; Perfetti, P. *Synlett* **1999**, 7, 1148.

²¹ Polonski, T.; Chimiak, A. *Tetrahedron Lett.* **1974**, 28, 2453.

²² A) Evans, D.A.; Ennis, M.D.; Mathre, D.J. *J. Am. Chem. Soc.* **1982**, 104, 1737. B) Evans, D.A.; Dow, R.L.; Thomas, L.S.; Takacs, J.M.; Zahler, R. *J. Am. Chem. Soc.* **1990**, 112, 5290.

CHAPITRE 3

Synthèse et étude de réactivité des oxazolones

3.1 Introduction et précédents

Suite aux résultats du chapitre précédent, une double liaison carbone-azote moins électrophile est maintenant envisagée. La fonction nitroène est beaucoup trop réactive et peu basique. De plus, l'utilisation d'un auxiliaire chiral n'a pas donné les résultats attendus. Par conséquent, l'utilisation d'une imine comme précurseur à la formation du carbone quaternaire des acides aminés α,α -disubstitués a été considérée. La fonction imine est beaucoup moins électrophile que la nitroène, ce qui nous permettra de développer une réaction asymétrique catalytique.

Pour éviter les problèmes au niveau de la conformation et de la géométrie de l'imine, comme il est représenté à la figure 9, il est préférable de travailler avec une imine cyclique. L'imine acyclique peut être de stéréochimie *E* ou *Z* et en solution, l'imine peut réagir sous sa conformation *s-cis* ou *s-trans*. Il serait alors très difficile de contrôler l'attaque nucléophile avec un tel mélange de produits et de conformations. Ainsi, nous aurons recours aux oxazolones (figure 10). Ces composés peuvent donner accès à des acides aminés en raison de la présence d'un carbonyle en alpha de l'imine. Cependant, l'addition nucléophile doit être chémosélective à la fonction imine. Le travail a donc été divisé entre la synthèse et l'étude de la réactivité de cette classe de composés.

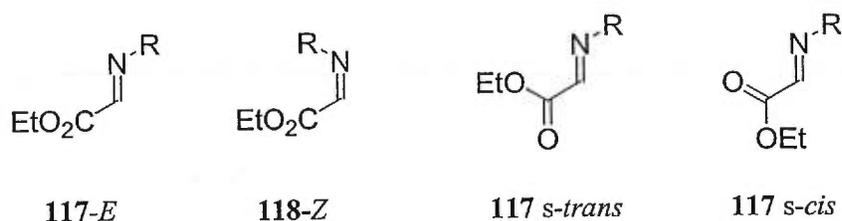
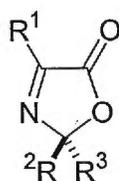


Figure 9. Isomères et conformations d'imines acycliques



119

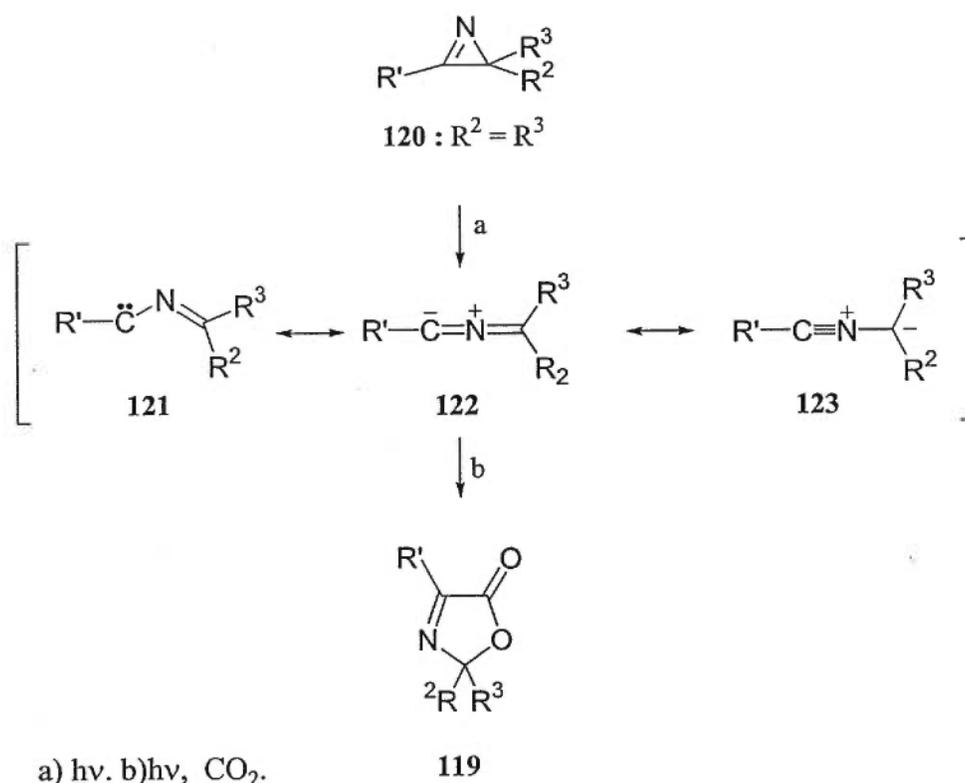
Figure 10. L'oxazolone comme précurseur aux acides aminés α,α -disubstitués

3.2 Préparation d'oxazolones

Il y a quelques synthèses d'oxazolones ayant la structure du composé **119** qui ont été rapportées dans la littérature. Certaines de ces méthodes impliquent la formation d'un centre chiral¹ à la fermeture du cycle lorsque $R^2 \neq R^3$. Les produits formés par ces méthodes sont évidemment racémiques. Il ne serait pas désirable d'avoir une oxazolone racémique dans notre cas car le stéréocontrôle lors de l'alkylation asymétrique subséquente serait beaucoup plus complexe. Il serait, en effet, beaucoup plus difficile de contrôler l'induction asymétrique à l'aide d'un catalyseur chiral ou d'un acide de Lewis chiral sur une molécule ayant un centre chiral. Toutefois, il existe d'autres méthodes de synthèse d'oxazolones achirales qui ont été rapportées (schéma 22).² On retrouve dans ces synthèses des réactions photochimiques d'aziridines (**120**). Ces dernières réarrangent en présence de dioxyde de carbone pour former les oxazolones **119**. La préparation des

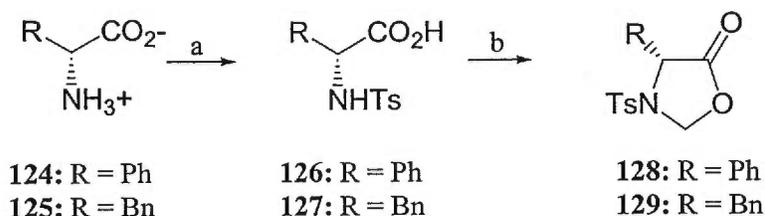
aziridines est un procédé complexe et ardu, donc peu utile pour la synthèse d'acides aminés α,α -disubstitués.

Schéma 22. Préparation d'oxazolones via les aziridines



Une autre voie plus accessible menant aux oxazolones a été imaginée et une première synthèse a été tentée (schéma 23 et tableau 5). Tout d'abord, la fonction amine des acides aminés phénylglycine et phénylalanine a été protégée avec un groupement *p*-toluènesulfonyle. Les oxazolidinones 128 et 129 ont été préparées suite à la cyclisation des acides aminés 126 et 127 avec du paraformaldéhyde. Cette réaction fonctionne avec la majorité des acides aminés ayant la fonction amine protégée par un *p*-toluènesulfonyle, un Boc ou un Cbz.³

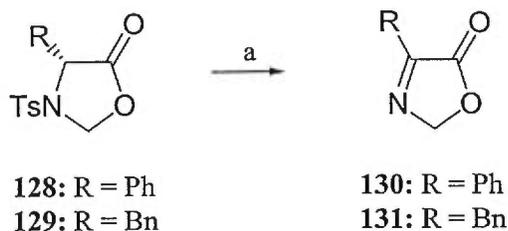
Schéma 23. Préparation d'oxazolidinones



a) TsCl, THF/ aq NaHCO₃ 2M, 83%.

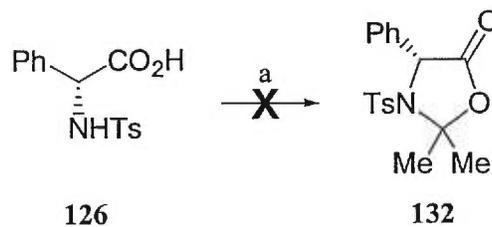
b) (CH₂O)_n, benzène, Δ, R=Ph 95%; R=Bn 100%.

La stratégie implique ensuite une déprotonation l'oxazolidinone en alpha du carbonyle pour induire l'élimination du groupement *p*-toluènesulfonate. Pour ce faire, plusieurs bases différentes ont été testées (tableau 5). Cette réaction fonctionne mais les rendements sont très bas. Les réactions étaient pourtant complètes car il y avait disparition du produit de départ et les oxazolones **130** et **131** ont été les seuls produits isolés. Il a été observé que lorsque le produit **130** est traité avec le NaHMDS, il se décompose complètement. Cela signifie que le produit formé lors de la réaction n'est pas stable en milieu basique. On suppose qu'une déprotonation peut survenir au méthylène de l'oxazolone **130**. Afin de contrer cela et d'augmenter les rendements de cette réaction, il a été suggéré de remplacer le méthylène par un acétonide. Malheureusement, aucune des expériences effectuées n'a mené au produit désiré **132** (équation 8). D'ailleurs, il n'existe aucune méthode rapportée dans la littérature visant la formation d'un acétonide entre la fonction carboxylique et l'amine sur des acides aminés simples.

Tableau 5. Formation des oxazolones **130** et **131**

a) Base, THF

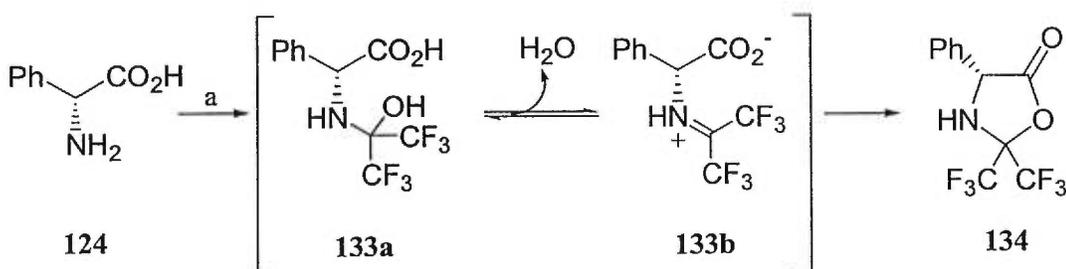
Oxazolidinone (R)	Base	Rendement ^a
128 (Ph)	Et ₃ N (reflux dans le toluène)	<5%
128 (Ph)	LDA	7%
128 (Ph)	KHMDS	10%
128 (Ph)	NaHMDS	12%
128 (Ph)	<i>t</i> -BuOK	10%
128 (Ph)	NaH	5-10%
129 (Bn)	NaHMDS	<5%
129 (Bn)	NaH	<5%

^a Rendement isolé après chromatographie.**Équation 8.** Tentative de formation du composé **132**a) DMP, *p*-TsOH, acétone, Δ.

Une méthode connue qui permet de former des oxazolidinones semblables à **132** a été développée par Burger.⁴ Le diméthoxypropane et l'acétone, qui sont utilisés dans la réaction de l'équation 8, sont remplacés par l'hexafluoroacétone. Un groupement électro-

attracteur, comme le trifluorométhyle, est nécessaire afin de permettre la cyclisation de l'intermédiaire réactionnel **133b** (schéma 24). C'est donc peut-être à cause de ce facteur manquant que l'oxazolidinone **132** n'a jamais été isolée de la réaction de l'équation 8. L'hexafluoroacétone est un gaz et existe sous forme liquide lorsqu'il est hydraté. Par contre, son utilisation sous sa forme hydratée ne permet pas de former l'oxazolidinone **134**. Une autre expérience a démontré que l'utilisation d'hexafluoroacétone gazeux, généré par un séchage du liquide hydraté sur du P_2O_5 , ne mène pas de manière efficace à la formation de l'oxazolidinone (figure 11). Cette réaction effectuée dans le $DMSO-d_6$ a été suivie par RMN. Lorsque la réaction a été maintenue à la température de la pièce pendant 24 heures, le spectre a) a été pris, lequel pourrait suggérer que le produit majoritaire observé serait l'intermédiaire iminium **133b** et l'eau ainsi générée pourrait être trappée par l'hexafluoroacétone qui est un produit très hygroscopique. Sur le spectre, le proton CH de l'intermédiaire réactionnel apparaît comme un doublet à 4.09 ppm alors que le proton NH apparaît comme un doublet à 4.81 ppm. Seulement des traces du produit cyclique **134** ont pu être détectées avec le doublet du proton CH à 5.43 ppm et le doublet du NH à 6.71 ppm. Le chauffage de cette réaction a conduit dans le meilleur des cas à 45% de cyclisation comme le montre le spectre b) de la figure 11. Les pics du produit **134** se sont intensifiés au dépend des pics de l'intermédiaire réactionnel. Il est à noter que la région des aromatiques change significativement entre les spectres a) et b) ce qui propose qu'une transformation du produit s'est faite. La conversion de cette réaction étant modérée, celle-ci ne s'est donc pas avérée assez efficace dans le but de préparer des acides aminés α,α -disubstitués. La procédure décrite par Burger,⁵ qui requiert l'utilisation d'hexafluoroacétone en cylindre, doit donc être suivie à la lettre afin de préparer les oxazolidinones.

Schéma 24. Formation d'une oxazolidinone avec l'hexafluoroacétone



a) $(CF_3)_2CO(g)$, $DMSO-d_6$.

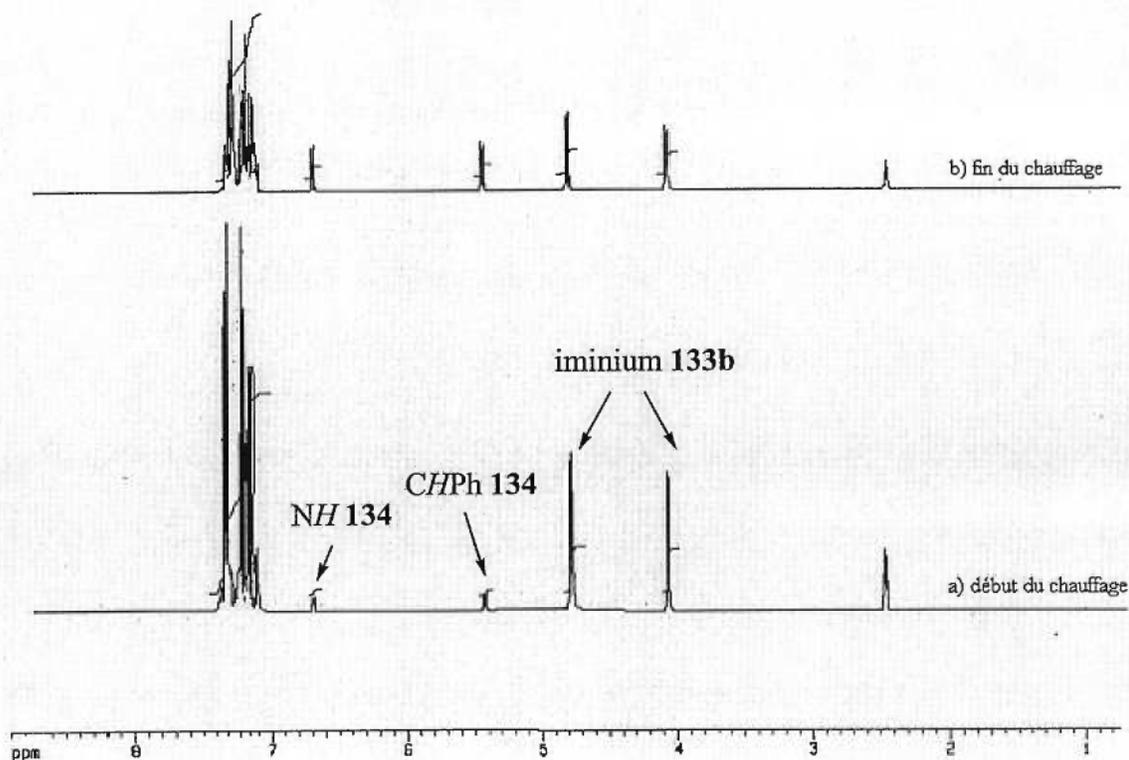
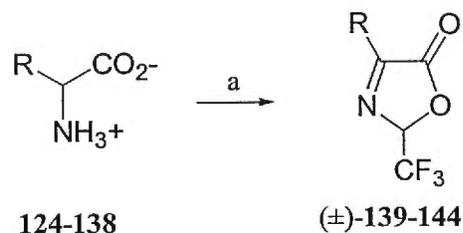


Figure 11. Formation du produit 134 suivie par RMN ^1H (400MHz, $\text{DMSO-}d_6$)

Par la suite, nous nous sommes tournés vers une autre synthèse d'oxazolones beaucoup plus simple rapportée par Steglich.⁶ Les oxazolones **139-144** formées par cette méthode possèdent un centre chiral indésirable. Comme il a été dit plus tôt, ce centre peut nous causer des problèmes lors d'additions nucléophiles stéréosélectives. D'un autre côté, cette méthode est une voie très rapide menant aux oxazolones. Elles sont formées en une seule étape à partir d'une réaction entre un acide aminé et de l'anhydride trifluoroacétique. Les rendements sont excellents pour la formation des oxazolones **139** et **144**, entrées 1 et 6 du tableau 6. Les rendements de la réaction des acides aminés **125** et **137** (entrées 2 et 5) peuvent être augmentés en laissant la réaction plus longtemps à reflux. En ce qui concerne les oxazolones provenant de la glycine (**136**) et de l'alanine

(135) (entrées 3 et 4), elles sont très volatiles et les produits ont co-évaporé avec l'anhydride trifluoroacétique.

Tableau 6. Synthèse des oxazolones (±)-139-144

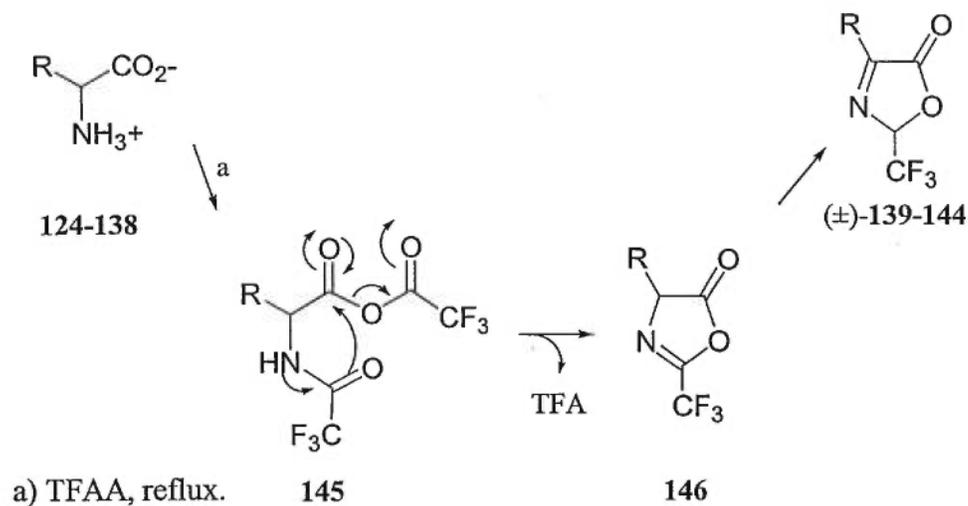
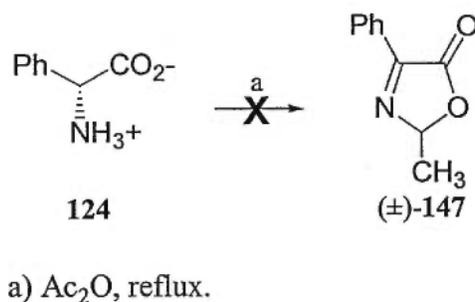


a) TFAA, reflux.

Entrée	Acide aminé (R)	Oxazolone	Temps (heure)	Rendement (%) ^a
1	124 (Ph)	139	2	100 ^b
2	125 (Bn)	140	4	52
3	135 (Me)	141	8	Produit-volatile
4	136 (H)	142	8	Produit volatile
5	137 (<i>i</i> -Pr)	143	2	58
6	138 (<i>i</i> -Bu)	144	8	100

^aRendement isolé après chromatographie. ^bRendement isolé après recristallisation.

Dans cette réaction, l'intermédiaire réactionnel est l'anhydride mixte **145** (schéma 25). Il y a ensuite cyclisation pour former le second intermédiaire **146** et isomérisation de la double liaison pour former les oxazolones **139** à **144**. La présence d'un groupement trifluorométhylacétyle sur l'intermédiaire **145** est nécessaire à la cyclisation. En l'absence d'un groupement électro-attracteur, aucune cyclisation n'est observée. D'ailleurs, cette même réaction faite dans l'anhydride acétique ne conduit pas à l'oxazolone **147** de l'équation 9.

Schéma 25. Mécanisme de formation des oxazolones **139** à **144****Équation 9.** Réaction de la phénylglycine avec l'anhydride acétique

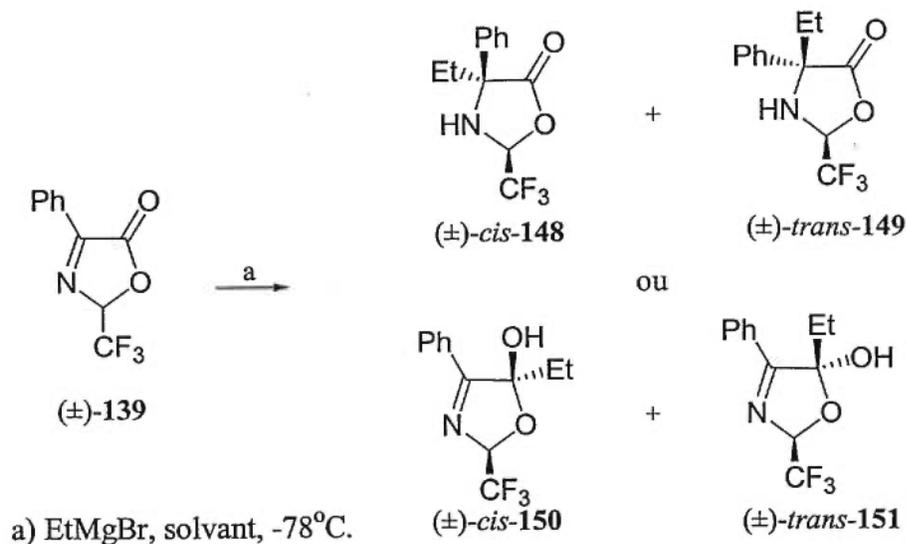
3.3 Réactivité des oxazolones

3.3.1 Additions nucléophiles organométalliques

En premier lieu, l'effet des solvants sur la chémosélectivité et l'efficacité lors d'additions nucléophiles sur l'oxazolone **139** a été étudié (tableau 7). Dans la majorité des cas (entrées 1, 2, 4 et 5), l'addition nucléophile se fait sur le carbonyle et les produits obtenus sont les oxazoles **150** et **151**. Il aurait pu arriver qu'une double addition se produise sur le carbonyle, mais une seule addition est observée et le produit isolé est une oxazole. Dans le tétrahydrofurane (entrée 3), l'addition nucléophile se fait sur l'imine et

les oxazolidinones **148** et **149** sont isolées. Il est à noter qu'aucun mélange des produits oxazoles et oxazolidinones n'est obtenu. Les rendements sont toujours très élevés, à l'exception de la réaction dans l'hexane où 25% de l'oxazolone de départ est récupéré. Le problème dans ce cas est une faible solubilité de l'oxazolone dans l'hexane. Un mélange de diastéréoisomères est obtenu pour les produits **148-149** et **150-151**. En ce qui concerne l'oxazole (**150-151**), il y a un équilibre entre les deux diastéréoisomères qui s'établit à 2 :1. Il a été remarqué qu'il est possible de séparer l'un des diastéréoisomères du mélange car la solubilité des produits dans le chloroforme est différente. Le mélange de diastéréoisomères de l'oxazolidinone (**148-149**), quant à lui, est dans un rapport de 10 :1. Le trifluorométhyle induit une bonne diastéréosélectivité malgré que le produit soit racémique.

Tableau 7. Effet du solvant sur la réactivité de l'oxazolone **139**

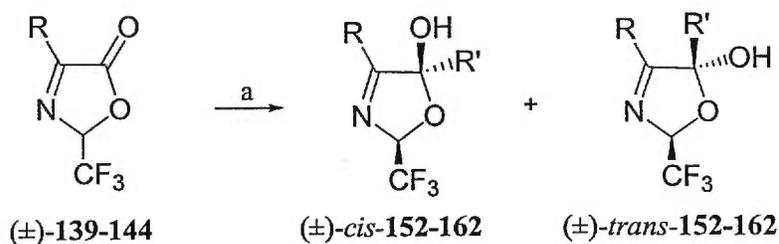


Entrée	Solvant	Produits	Rendement ^a (conversion) ^b
1	CH ₂ Cl ₂	150-151	100
2	Et ₂ O	150-151	99
3	THF	148-149	95
4	Toluène	150-151	98
5	Hexane	150-151	(75)

^a Rendement isolé après chromatographie. ^b Conversion mesurée par RMN du produit brut de la réaction.

Comme le tétrahydrofurane semble être le solvant de choix pour obtenir des alkylations chémosélectives à la fonction imine, d'autres oxazolones et nucléophiles ont été testés (tableau 8). Dans tous les cas, le carbonyle s'est avéré être plus réactif que l'imine et les oxazoles **152** à **162** ont été isolées dans des rendements allant de bon à moyen. Les oxazoles **152** à **162** ont été isolées dans un mélange de diastéréoisomères qui équilibre en solution, comme c'était le cas pour les oxazoles **150-151**.

Tableau 8. Réactivité des oxazolones avec divers réactifs de Grignard



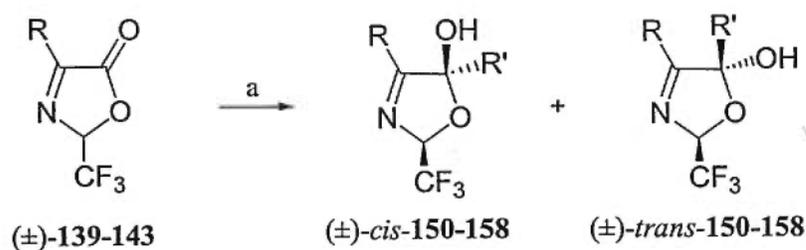
a) Nucléophile, THF, -78°C .

Oxazolone (R)	Nucléophile	Produit (R')	Rendement ^a (%)
139 (Ph)	MeMgBr	152 (Me)	58
139 (Ph)	PhMgCl	153 (Ph)	85
140 (Bn)	EtMgBr	154 (Et)	60
140 (Bn)	MeMgBr	155 (Me)	57
140 (Bn)	PhMgCl	156 (Ph)	89
143 (<i>i</i> -Pr)	EtMgBr	157 (Et)	44
143 (<i>i</i> -Pr)	MeMgBr	158 (Me)	56
143 (<i>i</i> -Pr)	PhMgCl	159 (Ph)	97
144 (<i>i</i> -Bu)	EtMgBr	160 (Et)	37
144 (<i>i</i> -Bu)	MeMgBr	161 (Me)	51
144 (<i>i</i> -Bu)	PhMgCl	162 (Ph)	64

^a Rendement isolé après chromatographie.

Différents types de nucléophiles autres que les réactifs de Grignard ont été étudiés afin de voir leur réactivité avec les oxazolones (tableau 9). Les organolithiens étant beaucoup plus basiques, de la déprotonation en alpha du trifluorométhyle suivie de décomposition semblerait survenir. Ainsi, les réactions d'alkylation avec du MeLi n'ont pas donné le produit voulu (entrée 1). Avec les cuprates ou les organocériens (entrées 2 à 4), l'alkylation se fait encore une fois sur le carbonyle et les oxazoles sont obtenues. En ce qui concerne les organozinciques (entrées 5 et 6), ceux-ci ne sont pas assez nucléophiles et aucune alkylation n'a été observée. Même en présence d'acides de Lewis, tels que $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$, MnBr_2 ou $\text{Ti}(\text{OiPr})_4$, aucune réaction n'a été observée avec les organozinciques.

Tableau 9. Réactivité des oxazolones avec d'autres réactifs



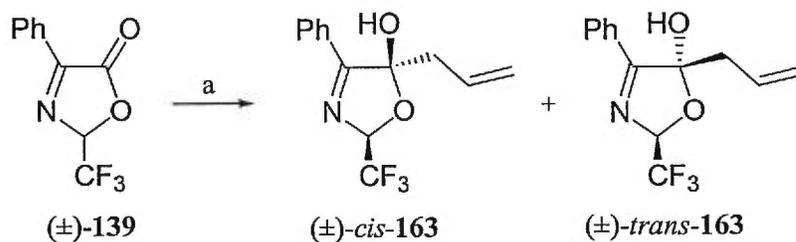
a) Nucléophile, THF, -78°C .

Entrée	Oxazolone (R)	Nucléophile	Oxazole (R')	Conversion ^b (%)
1	139 (Ph)	MeLi	152 (Me)	décomposition
2	140 (Bn)	Me_2CuMgBr	155 (Me)	100
3	143 (<i>i</i> -Pr)	Me_2CuMgBr	158 (Me)	100
4	139 (Ph)	MeCeCl_2	152 (Me)	100
5	139 (Ph)	$\text{Et}_2\text{Zn}^{\text{a}}$	150 (Et)	0
6	139 (Ph)	EtZnI^{a}	150 (Et)	0

^a Réaction réchauffée à la température de la pièce. ^b Conversion mesurée par RMN du produit brut de la réaction.

Des réactions d'allylation ont aussi été effectuées sur l'oxazolone **139** (tableau 10). Dans tous les cas, l'oxazole **163** est formée dans un mélange de diastéréoisomères. Avec le réactif de Grignard (entrée 1), tout comme avec l'allyle de titane (entrée 6), les réactions sont propres et l'oxazole est formée dans des rendements très élevés. Avec l'allyle d'étain (entrées 2 à 4), la réaction doit être effectuée dans le DMF en présence de tétrachlorure d'étain sinon il n'y a pas d'allylation. En ce qui concerne l'allyle de zinc (entrée 7), la réaction n'était pas aussi propre que dans les autres cas et un autre produit est obtenu en quantité moindre. Le spectre RMN du produit obtenu semble indiquer une double allylation.

Tableau 10. Allylation de l'oxazolone **139**



a) AllylMX_n .

Entrée	Réactif	Conditions	Résultat
1	AllylMgBr	CH_2Cl_2 , -78°C	100% Rdt. ^a
2	AllylSnBu ₃	DMF, SnCl ₄ , 4 jours, 25°C	100% conversion ^b
3	AllylSnBu ₃	CH_2Cl_2 , SnCl ₄ , 4 jours, 25°C	Aucune réaction
4	AllylSnBu ₃	DMF, TiCl ₄ , 4 jours, 25°C	Aucune réaction
5	AllylTi(O- <i>i</i> Pr) ₃	CH_2Cl_2 , -78°C	29% conversion ^b
6	AllylTi(O- <i>i</i> Pr) ₄ MgBr	CH_2Cl_2 , -78°C	96% conversion ^b
7	AllylZnBr	CH_2Cl_2 , -78°C	53% Rdt. ^a

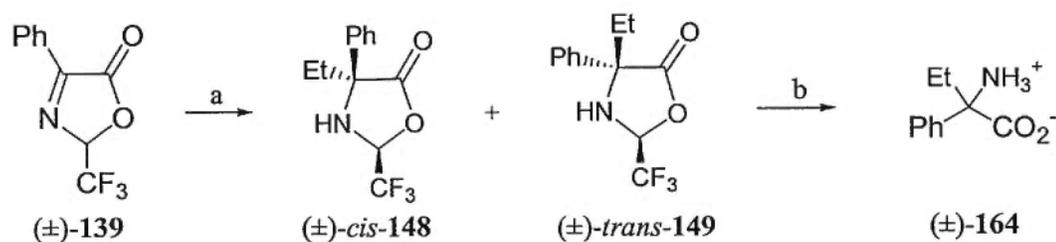
^a Rendement isolé après chromatographie. ^b Conversion mesurée par RMN.

Avec toutes les réactions d'alkylation tentées sur les oxazolones **139** à **144**, il est clair que le carbonyle est plus réactif que la fonction imine. Plusieurs oxazoles différentes ont ainsi été formées. L'encombrement stérique est probablement la cause de l'alkylation chémosélective au carbonyle. Ce site réactionnel est plus accessible aux nucléophiles que celui de l'imine. Cependant, dans un cas très spécifique l'alkylation s'est faite à l'imine. La synthèse de l'acide aminé quaternaire à partir du produit d'addition obtenu a donc été achevée.

3.3.2 Préparation d'un acide aminé α,α -disubstitué

D'abord, les oxazolidinones **148-149** ont été préparées par la méthode discutée à la section précédente. Cette réaction a été répétée à quelques reprises afin de s'assurer de sa reproductibilité. Comme il a été mentionné, les oxazolidinones ont été obtenues dans un rapport de diastéréoisomères de 10 :1. Ensuite, le mélange de diastéréoisomères est hydrolysé par un traitement à l'hydroxyde de sodium. L'acide aminé α,α -disubstitué est purifié sur résine (DOWEX H⁺) et est obtenu dans un rendement de 60% pour les deux étapes. Il est important de noter que la synthèse compte 3 étapes dont la première qui est quantitative.

Schéma 26. Achèvement de la synthèse de l'acide aminé α,α -disubstitué

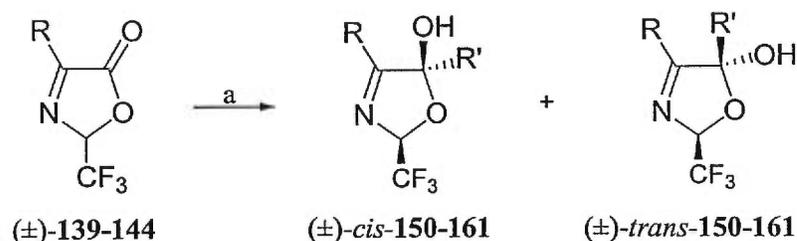


a) EtMgBr, THF, -78°C. b) 1- 2.0 M NaOH aq. THF;
2- DOWEX H⁺, 2% NH₄OH aq., 60% pour les deux étapes.

3.3.3 Effet des acides de Lewis

Il a été discuté dans le chapitre d'introduction, des alkylations provenant d'additions nucléophiles sur des imines cycliques (schéma 9, chapitre 1). Les travaux de Harwood,⁷ qui se rapproche beaucoup des nôtres, montrent que les alkylations sont sélectives au carbonyle à moins qu'il n'y ait eu une précomplexation de l'imine avec un acide de Lewis. En complexant son imine cyclique avec du $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$, il augmente le caractère électrophile de la double liaison carbone-azote et il obtient les additions nucléophiles au site réactionnel désiré.

Différents acides de Lewis ont été ajoutés aux oxazolones afin d'augmenter l'électrophilie de l'imine et de forcer les additions nucléophiles sur celle-ci (tableau 11). Malheureusement, dans tous les cas, les oxazoles ont été les seuls produits isolés. Ces résultats suggèrent qu'il n'y aurait eu aucune complexation entre l'azote et l'acide de Lewis. Le trifluorométhyle tire les électrons par l'effet inductif. En conséquence, il est fort probable que la paire d'électrons sur l'atome d'azote ne soit plus assez disponible pour une donation dans l'orbitale vide de l'acide de Lewis. Il n'en résulte aucune complexation et la fonction imine conserve la même réactivité qu'auparavant. Il est même possible que l'acide de Lewis se lie préférentiellement à l'oxygène du carbonyle et qu'il active ce dernier malgré que l'effet inductif du trifluorométhyle peut aussi se faire ressentir sur le carbonyle.

Tableau 11. Effet des acides de Lewis

a)1- Acide de Lewis; 2- Nucléophile, THF, -78°C .

Oxazolone (R)	Acide de Lewis	Nucléophile	Produit (R')
139 (Ph)	$\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$	PhMgCl	153 (Ph)
140 (Bn)	$\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$	EtMgBr	154 (Et)
143 (<i>i</i> -Pr)	$\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$	EtMgBr	157 (Et)
144 (<i>i</i> -Bu)	Et_2AlCl	MeMgBr	161 (Me)
144 (<i>i</i> -Bu)	ZrCl_4	MeMgBr	161 (Me)
144 (<i>i</i> -Bu)	CeCl_3	MeMgBr	161 (Me)
139 (Ph)	$\text{Yb}(\text{OTf})_3$	EtMgBr	150 (Et)

3.4 Modifications structurales de l'oxazolone

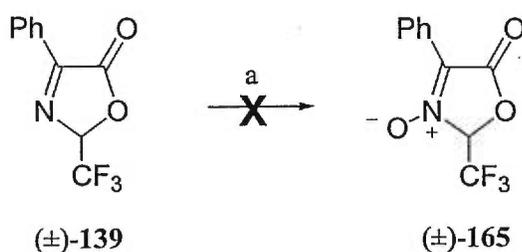
Quelques modifications de l'oxazolone de départ ont été imaginées afin de forcer les alkylations à la fonction imine. Il s'agit de façon générale d'augmenter le caractère électrophile de l'imine ou encore de réduire celui du carbonyle.

3.4.1 Oxydation de la fonction imine en nitrone

Afin d'augmenter l'électrophilie de la fonction imine, celle-ci peut être transformée en nitrone. Une manière rapide est d'oxyder directement l'imine en nitrone⁸ de l'oxazolone. Les oxydants connus permettant de faire une telle transformation sont le diméthyledioxirane⁹ et le permanganate de potassium.¹⁰ Ces réactifs et quelques autres

ont été essayés (tableau 12). L'oxazolone de départ est soit récupérée ou encore de la décomposition est observée, sauf dans les cas d'oxydation au permanganate (entrée 6) ou au tungstate-peroxyde d'hydrogène (entrée 4). Dans ces deux cas spécifiques, le même produit est obtenu mais sa structure n'a pas été élucidée. Sur le spectre RMN proton du produit brut de la réaction, le signal du $CHCF_3$ est perdu et le spectre de masse basse résolution de ce produit ne donne aucun indice quant à la structure de cet inconnu. Bref, aucune des expériences n'a conduit à la formation du *N*-oxyde de l'oxazolone.

Tableau 12. Oxydation de l'imine de l'oxazolone 139



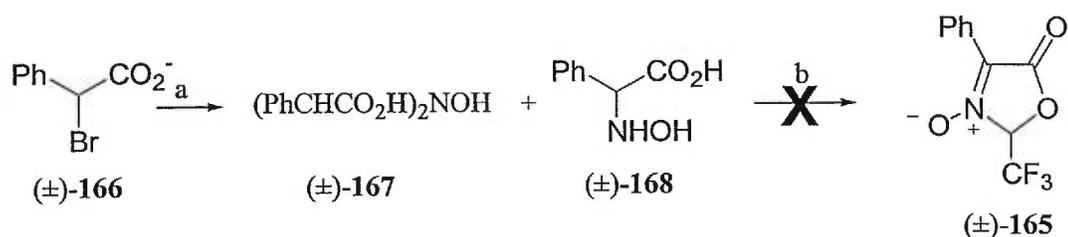
a) Oxydation.

Entrée	Oxydant	Résultat
1	mcpba	Aucune réaction
2	RuCl ₃ , NaIO ₄	Aucune réaction
3	NaOCl	Décomposition
4	Na ₂ WO ₄ , H ₂ O ₂	Produit secondaire
5	SeO ₂ , H ₂ O ₂	Aucune réaction
6	KMnO ₄	Produit secondaire
7	DMDO	Aucune réaction

Une autre voie envisagée est de faire une réaction analogue à celle que nous avons utilisée pour la formation des oxazolones. L'idée est de faire réagir l'hydroxylamine 168 avec de l'anhydride trifluoroacétique (schéma 27). Cette réaction pourrait peut-être nous conduire directement à l'oxazolone *N*-oxyde 165. L'hydroxylamine 168 a été préparée par une substitution nucléophile du bromure par de l'hydroxylamine. Cette réaction a

mené à un mélange de produits de simple 168 et de double 167 substitution. Il a été impossible de purifier le mélange car l'hydroxylamine 168 n'est pas très stable. Le traitement de cette hydroxylamine avec l'anhydride trifluoroacétique à basse température n'a mené qu'à de la décomposition. La déshydratation de l'hydroxylamine pourrait être la cause du problème.

Schéma 27. Réaction entre l'hydroxylamine 168 et l'anhydride trifluoroacétique

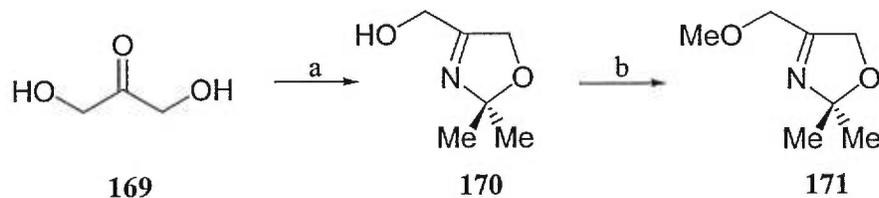


a) $\text{NH}_2\text{OH}\cdot\text{HCl}$, DMF. b) TFAA, -10°C .

3.4.2 Préparation et étude de réactivité d'une oxazoline

Une autre modification possible est de préparer une oxazoline où il n'y a plus de carbonyle. L'addition nucléophile n'aurait d'autre choix que de se faire à la fonction imine. L'acétonide de l'oxazoline alkylée serait ensuite clivé pour ainsi former un aminoalcool avec un carbone quaternaire. L'oxydation de l'alcool conduirait à l'acide aminé. Une oxazoline considérée est celle préparée par la réaction entre le dihydroxyacétone, l'acétone et l'ammoniaque dans un rendement quantitatif (schéma 28).¹¹ L'alcool est ensuite protégé dans des conditions standards pour donner l'oxazoline 171. L'addition nucléophile n'a malheureusement pas fonctionné comme voulu. L'addition de réactifs de Grignard ou d'organocériens a mené à de la décomposition. Aucune trace du produit d'alkylation n'a pu être détectée sur le spectre RMN du produit brut de la réaction. Il est possible que l'acétonide soit clivé dans la réaction et que de la décomposition subséquente est survenue.

Schéma 28. Préparation d'une oxazoline

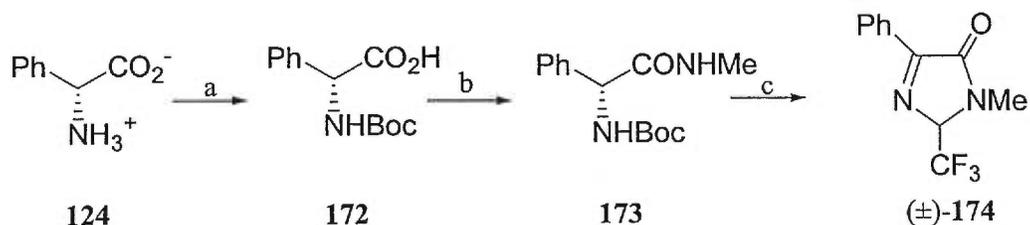


a) acétone, NH_4OH , MeOH , CHCl_3 , 3 jours, 100%. b) 1- NaH ; 2- MeI ; 100%.

3.4.3 Préparation et étude de réactivité d'une imidazolone

Une dernière modification envisagée est de faire des additions nucléophiles sur des imidazolones. On retrouve dans cette catégorie de produits un carbonyle beaucoup moins électrophile que dans le cas des oxazolones. Les additions nucléophiles risquent donc d'être plus sélectives à l'imine. Une hydrolyse subséquente de l'imidazolidinone mènerait à un acide aminé α,α -disubstitué. L'imidazolone 174 a été préparée suite à une cyclisation de l'amide 173 avec de l'anhydride trifluoroacétique (schéma 29). L'amide 173, quant à lui, a été préparé en trois étapes à partir de phénylglycine (124) dans un bon rendement.

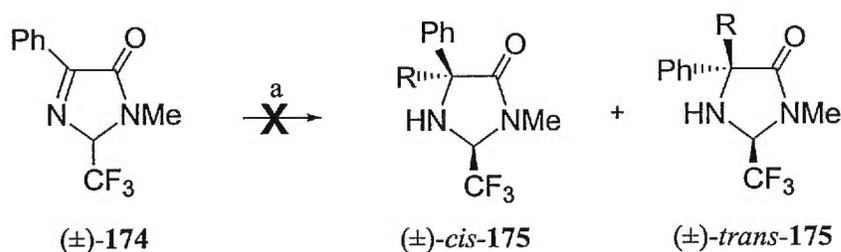
Schéma 29. Préparation de l'imidazolone 174



a) Boc_2O , NaOH aq., dioxane, 94%. b) 1- CH_2N_2 , Et_2O , 100%;
2- MeNH_2HCl , Me_3Al , CH_2Cl_2 , 82%. c) 1- TFAA; 2- SiO_2 , 63%.

Les additions nucléophiles organométalliques sur l'imidazolone **174** n'ont pas donné les résultats attendus (tableau 13). Les additions de réactifs de Grignard (entrées 1 à 3) ou d'un cuprate (entrée 5) ont mené à de la décomposition et aucun produit d'alkylation n'a pu être isolé. En ce qui concerne l'addition d'organocérien (entrée 4), la réaction était beaucoup plus propre. Tout semble indiquer que le produit majoritaire isolé est le résultat de dimérisation de deux molécules. Il a été constaté que ce produit est moins polaire que l'imidazolone de départ. La masse moléculaire de ce produit mesurée par spectroscopie de masse à basse résolution est de 445 et sur le spectre RMN proton, il y a dix protons aromatiques par rapport à deux groupements méthyles différents. Il est clair que ce produit, dont la structure reste inconnue, n'est pas une imidazolidinone de type **175**. D'ailleurs, aucune des expériences n'a mené à ce produit.

Tableau 13. Additions nucléophiles sur l'imidazolone **174**



a) Nucléophile, solvant, -78°C .

Entrée	Nucléophile	Solvant	Résultat
1	EtMgBr	THF	Décomposition
2	EtMgBr	Et ₂ O	Décomposition
3	EtMgBr	Toluène	Décomposition
4	MeCeCl ₂	THF	46 % Rdt. d'un dimère
5	Me ₂ CuMgBr	THF	Décomposition

3.5 Conclusion

La synthèse d'oxazolones achirales étant assez difficile, nous avons dû opter pour des oxazolones chirales et racémiques. La façon de préparer ces composés était très rapide et les oxazolones ont pu être obtenues dans de très bons rendements.

La réactivité des oxazolones envers des attaques nucléophiles a été étudiée. Il a été démontré que le carbonyle est beaucoup plus réactif que l'imine. Divers nucléophiles ont été étudiés, dont les réactifs de Grignard, les cuprates, les organolithiens, les organocériens, les organozincs et certains réactifs d'allylation. Un bon nombre d'oxazoles différentes ont ainsi été préparé suite aux alkylations. Dans un seul cas, l'attaque nucléophile a été sélective à l'imine. Il s'agit d'une réaction dans le THF où l'EtMgBr est ajouté à l'oxazolone **139**. L'acide aminé α,α -disubstitué a été obtenu suite à une hydrolyse en milieu basique aqueux. Une compréhension accrue de cette réaction pourrait possiblement conduire à une méthode générale d'acides aminés α,α -disubstitués.

Une activation de la fonction imine a été tentée avec des acides de Lewis. Quelques acides de Lewis ont été testés et aucuns n'ont donné les résultats attendus. Cela suggère fortement que le problème viendrait de la présence du trifluorométhyle sur la molécule. Comme il a été dit, celui-ci est un groupement électro-attracteur qui tire la paire d'électrons sur l'atome d'azote. La complexation entre l'acide de Lewis et l'azote serait quasi-absente, et le caractère électrophile de l'imine ne serait que très peu augmenté.

Des modifications de l'oxazolone ont été envisagées afin de forcer les attaques nucléophiles sur l'imine. Une première modification était de préparer l'oxazolone *N*-oxyde. Quelques oxydations de l'imine de l'oxazolone en nitrone ont été tentées mais aucunes n'ont réussi. Une synthèse de cette oxazolone *N*-oxyde a aussi été essayée sans

succès. Une seconde modification était d'alkyler des oxazolines. Une oxazoline a été préparée, mais l'addition nucléophile sur celle-ci n'a pas donné les résultats attendus. Ce composé n'était probablement pas très stable dans les conditions réactionnelles. Une dernière modification tentée a été de préparer une imidazolone et les additions nucléophiles, encore une fois, ont été sans succès. En conclusion, les oxazolones ne se sont pas avérées efficaces dans la synthèse des acides aminés alpha,alpha-disubstitués.

-
- ¹ A) Steglich, W.; Leyendecker, J.; Niewöhner, U. *Tetrahedron Lett.* **1983**, *24*, 2375 et les références qui y sont citées. B) Steglich, W.; Götze, S. *Chem. Ber.* **1976**, *109*, 2335. C) Padwa, A.; Akiba, M.; Cohen, L.A.; MacDonald, G.J. *Tetrahedron Lett.* **1981**, *22*, 2435. D) Padwa, A.; Wetmore, Jr. S.I. *J. Am. Chem. Soc.* **1974**, *96*, 2414.
- ² A) Voir 1 B), C) et D). B) Padwa, A.; Akiba, M.; Cohen, L.A.; MacDonald, G.J. *J. Org. Chem.* **1983**, *48*, 695. C) Gakis, N.; Märky, M.; Hansen, H.-J.; Heimgartner, H.; Schmid, H. *Helv. Chim. Acta* **1976**, *59*, 2149. D) Jackson, B.; Gakis, N.; Märky, M.; Hansen, H.-J.; Philipsborn, W.; Schmid, H. *Helv. Chim. Acta* **1972**, *55*, 914.
- ³ A) Reddy, G.V.; Rao, G.V.; Iyengar, D.S. *Tetrahedron Lett.* **1999**, *40*, 2653. B) Micheel, F.; Thomas, S. *Chem. Ber.* **1957**, *90*, 2907.
- ⁴ Burger, K.; Pires, R.; Fehn, S.; Golubev, A.; Winkler, D. *Amino Acids* **1996**, *11*, 301.
- ⁵ Weygand, F.; Burger, K.; Engelhardt, K. *Chem. Ber.* **1966**, *99*, 1461.
- ⁶ A) Voir 1 A).
- ⁷ Harwood, L.M.; Vines, K.J.; Drew, G.B. *Synlett* **1996**, 1051.
- ⁸ Oxydation d'imine en nitro : A) Jørgenson, K.A.; Christensen, D. *J. Org. Chem.* **1989**, *54*, 126. B) Boyd, D.R.; Coulter, P.B.; McGuckin, R.M.; Sharma, N.D.; Jennings, B.W.; Wilson, V.E. *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1* **1990**, 301.
- ⁹ Voir 8 B).
- ¹⁰ Voir 8 A).
- ¹¹ Ugi, I.; Bayler, A.; Dömling, A. *Tetrahedron* **1995**, *51*, 755.

CHAPITRE 4

Ouverture de cycle et alkylation des oxazoles

Dans le chapitre précédent, un grand nombre d'oxazoles différentes ont été préparé par des additions nucléophiles organométalliques sur des oxazolones. Ainsi, en deux étapes seulement des oxazoles ont été préparées dans d'excellents rendements à partir d'acides aminés naturels. L'utilité des oxazoles en synthèse organique a fait l'objet d'une étude additionnelle.

4.1 Introduction

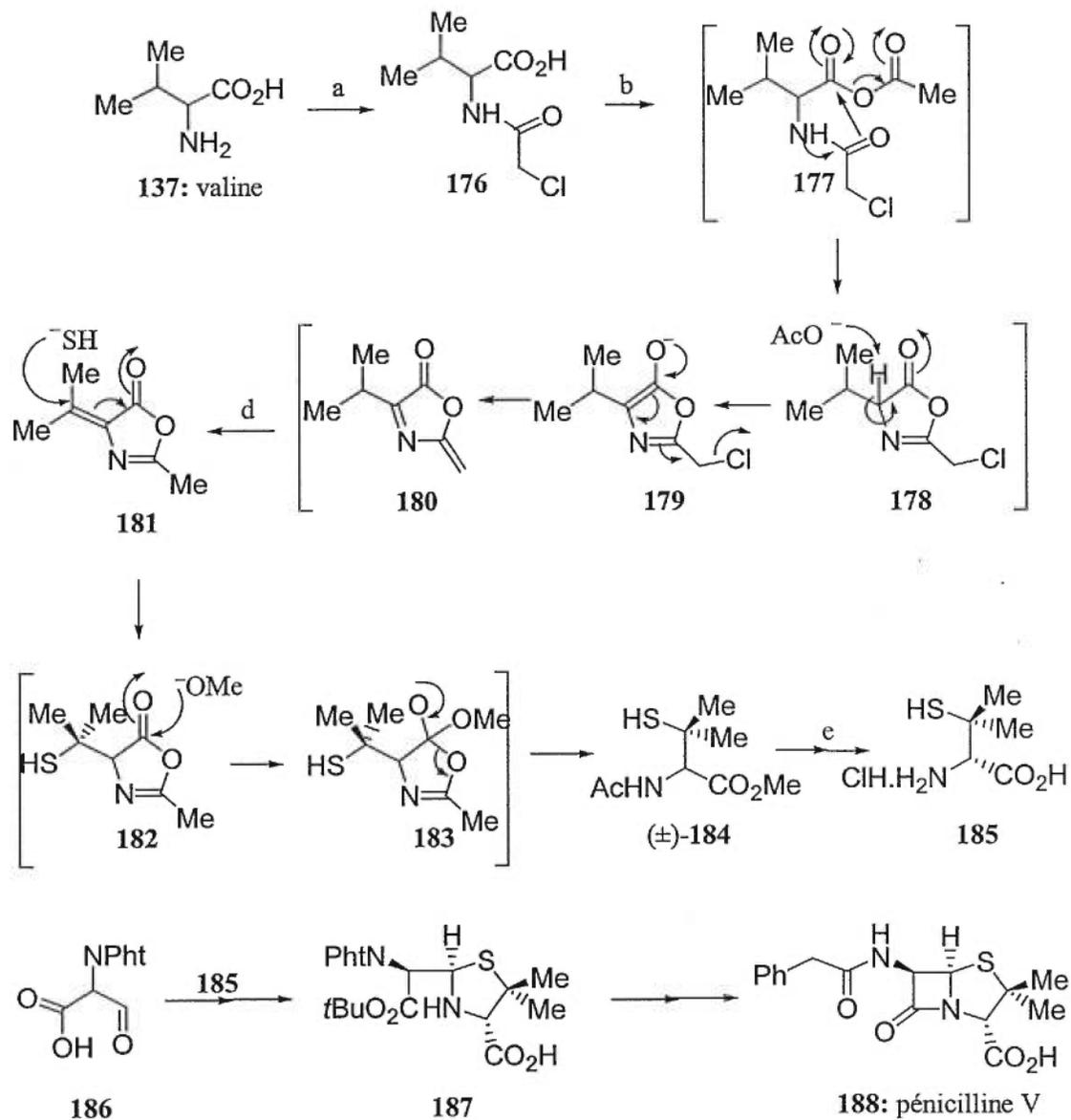
Dans la synthèse de la pénicilline V (**188**),¹ des oxazolones (**178-182**) ont été utilisées pour la préparation de la pénicillamine (**185**) à partir de la valine (schéma 30).² Un rapprochement peut être fait entre la réactivité des oxazolones **178-182** et les oxazolones présentées au chapitre précédent.

Tout d'abord la présence du chlorure, un groupement électro-attracteur, sur la molécule **177** favorise la cyclisation pour former l'oxazolone **178** tout comme ce fût le cas pour les oxazolones **139-144** qui celles-ci possèdent un groupement trifluorométhyle. Il a déjà été remarqué au chapitre 3 qu'en l'absence de groupement électro-attracteur, aucune cyclisation n'avait été détectée.

Lorsque l'on regarde le composé **183** et les oxazoles **152-162** du chapitre 3, un comportement similaire peut être envisagé. L'ouverture de cycle du composé **183** se fait par un transfert de la charge négative pour donner l'intermédiaire **184** qui est racémique. Lors de ce réarrangement, la fonction amine devient protégée par un acétate. Cette

ouverture de cycle ainsi que l'introduction d'un groupement protecteur trifluoroacétate pourrait devenir possible avec les oxazoles qui ont été préparées au chapitre 3.

Schéma 30. Préparation de la pénicilline V (188) à partir de la valine

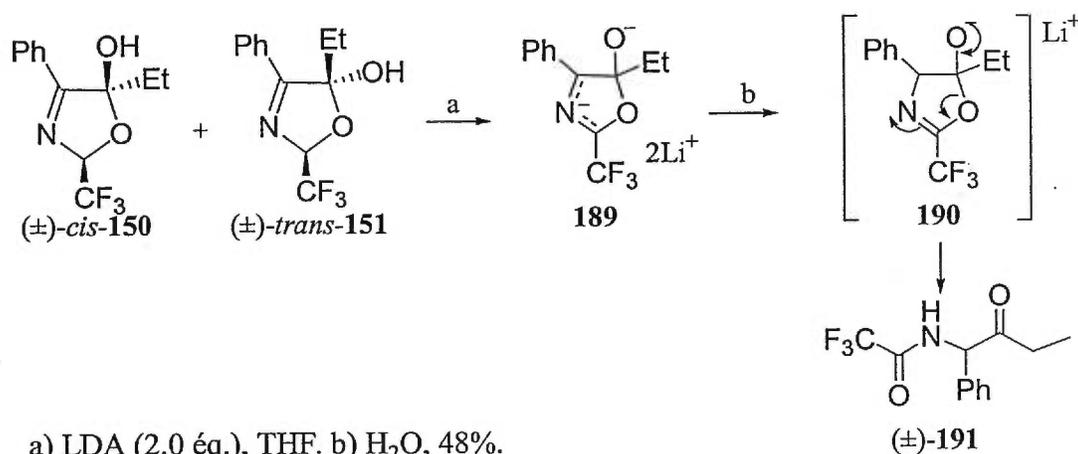


a) ClCH_2COCl , 72%. b) Ac_2O , 60°C , 75%. d) H_2S , NaOMe , 75%. e) 7 étapes + résolution.

4.2 Préparation de cétones racémiques

Nous avons étudié la réactivité des oxazoles **150-151** en présence d'une base (schéma 31). L'intermédiaire obtenu **189** est le résultat d'une double déprotonation car les protons de l'alcool et de la position alpha du trifluorométhyle ont été arrachés. Lorsque la réaction est arrêtée avec de l'eau, l'anion **189** est reprotone en position 4 de l'oxazole et le cycle est ouvert pour donner le produit **191**. Un groupement protecteur, le trifluoroacétate, est introduit sur la fonction amine dans cette même séquence de la réaction. Ainsi, cette réaction se rapproche beaucoup à la réaction utilisée dans la synthèse du fragment **184** de la pénicilline V discutée dans l'introduction de ce chapitre.

Schéma 31. Préparation d'une cétone racémique à partir des oxazoles **150-151**



Le mécanisme de la réaction du schéma 31 a été établi suite à l'arrêt de la réaction avec de l'eau deutérée. Le produit **192** a alors été isolé (figure 12). Sur le spectre RMN de ce produit, le signal à 5.51 ppm a disparu ce qui correspondait au proton à la position du deutérium. Cette expérience a permis de vérifier l'existence d'un dianion en solution et que celui-ci se reprotone en position 4 avec de l'eau.

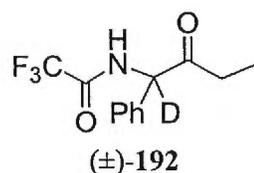
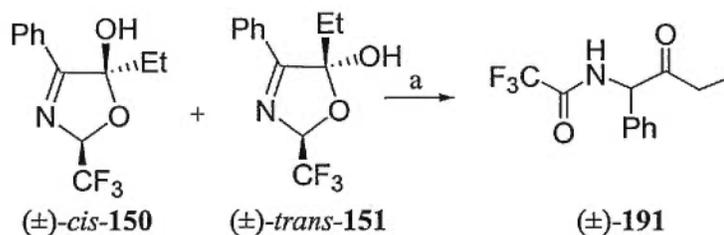


Figure 12. Produit isolé lors d'ajout de D₂O à la réaction

Différentes bases, autre que le LDA, ont été utilisées afin de vérifier la réactivité de l'oxazole, mais les résultats n'ont pas été améliorés (tableau 14). Ensuite, nous avons étudié cette réaction avec d'autres oxazoles non aromatiques. Les oxazoles **154** ont été soumises aux mêmes conditions mais l'alpha cétoamine **193** n'a pas été formée. Lorsque cette même réaction a été arrêtée avec de l'eau deutérée, aucun proton n'avait échangé pour un deutérium et seul les produits de départ **154** ont été récupérés. Le proton en alpha du trifluorométhyle n'était donc pas assez acide sur cette molécule pour être arraché. Il peut donc en être conclu que le substituant phényle sur les oxazoles **150-151** est nécessaire pour que cette réaction fonctionne. Il est fort possible que le phényle stabilise le dianion **189** par résonance ce qui augmente légèrement l'acidité du proton des oxazoles de départ.

Tableau 14. Utilisation de différentes bases pour la préparation de **191**

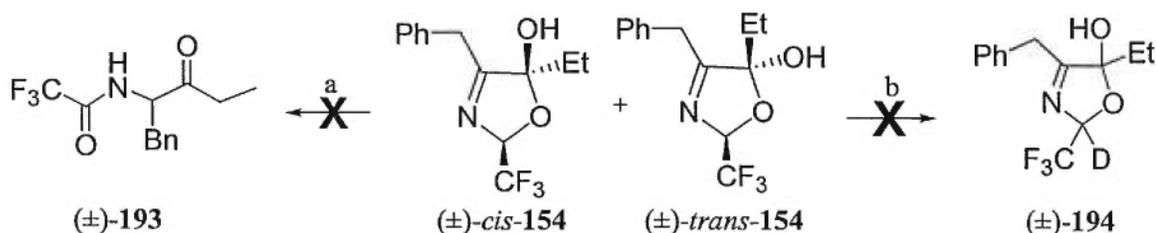


a) Base (2.0 éq.), THF. b) H₂O.

Base	Résultat ^a
<i>n</i> -BuLi	34% Rdt. + 18% de produit de départ
LDA	48% Rdt.
LiH	Aucune réaction

^a Rendement isolé après chromatographie

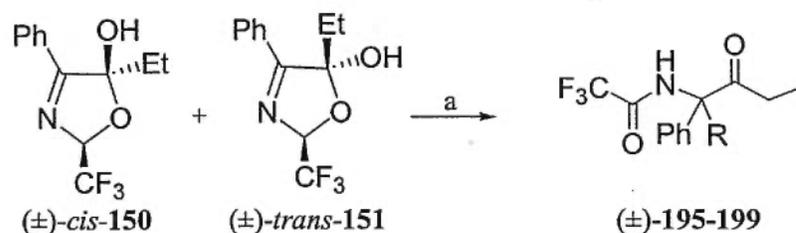
Schéma 32. Application de l'ouverture de cycle par une base aux oxazoles **154**



a) 1-LDA (2.0 éq.), THF; 2- H₂O. b) 1-LDA (2.0 éq.), THF; 2- D₂O.

L'alkylation du dianion **189** avec des électrophiles a fait l'objet d'une seconde étude. Comme il a été discuté dans le chapitre d'introduction, Trost³ a réussi à alkyler l'énolate des oxazolones (voir schéma 5, chapitre 1). Ceci suggère qu'une alkylation de l'espèce anionique des oxazoles avec des électrophiles pourrait être possible. Nous avons pu ainsi réaliser l'alkylation des oxazoles **150-151** avec de bons électrophiles (tableau 15). Cependant, avec un électrophile moins puissant comme le bromocyclohexyle, seulement des traces du produit d'alkylation ont été détectées. Dans tous les autres cas, les réactions étaient très propres et les alpha cétoamines ont été les seuls produits isolés avec des rendements modestes.

Tableau 15. Alkylation et ouverture de cycle des oxazoles **150-151**



a) 1-LDA (2.0 éq.), THF; 2- RX, 12heures; 3- H₂O.

RX	Produit	Rendement ^a
BnBr	195	48
AllylBr	196	65
MeI	197	28
<i>n</i> -BuI	198	37
C ₆ H ₁₁ Br	199	<5

^a Rendement isolé après chromatographie.

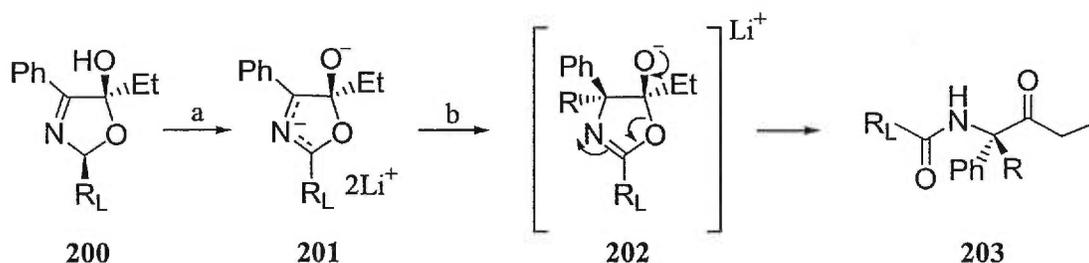
Cette réaction a permis de préparer des α -cétoamines possédant un centre quaternaire lié à un atome d'azote. Un des substituants de ce centre doit obligatoirement être un phényle.

4.3 Étude de l'espèce dianionique

Une hypothèse a ensuite été émise dans le but de contrôler le centre stéréogénique. En considérant les effets stéréoélectroniques, il est possible que l'alkylation de l'espèce anionique **189** avec des électrophiles se fasse de façon antipériplanaire à l'alcoxyde.⁴ Si tel est le cas, le centre chiral de l'alkylation peut potentiellement être induit par le centre chiral de l'alcoxyde.

Pour réaliser ceci, il a été imaginé de remplacer le groupement trifluorométhyle des oxazoles **150-151** par un substituant plus gros comme le montre la structure **200**. L'équilibre de l'oxazole **200** serait ainsi déplacé en faveur de la structure ayant le groupement éthyle *anti* par rapport à R_L . D'ailleurs, il a été observé auparavant que les oxazoles **150-151** équilibrent en solution. Le produit majoritaire observé est celui avec le trifluorométhyle *anti* au substituant éthyle. Le spectre NOESY des l'oxazole **150** de la figure 13 le prouve. Il y a un effet nOe entre le proton en alpha du trifluorométhyle à 5.92 ppm et le méthyle à 0.88 ppm. Ainsi, le groupement éthyle est *trans* au trifluorométhyle. Il serait donc peut-être possible de déplacer l'équilibre de l'oxazole en faveur du composé **200**. Avec l'alcoxyde **201** énantiopur, il se peut que l'alkylation avec des électrophiles soit stéréosélective pour ainsi former le composé **202** qui subit une ouverture de cycle pour former le composé **203**. Avant de faire une étude sur cette hypothèse, il faut s'assurer que l'espèce anionique réactive dans la solution soit cyclique, comme le montre l'espèce **201**.

Schéma 33. Alkylation antipériplanaire à l'alcoxyde



a) LDA (2.0 éq.), THF. b) 1- RX; 2- H_2O .

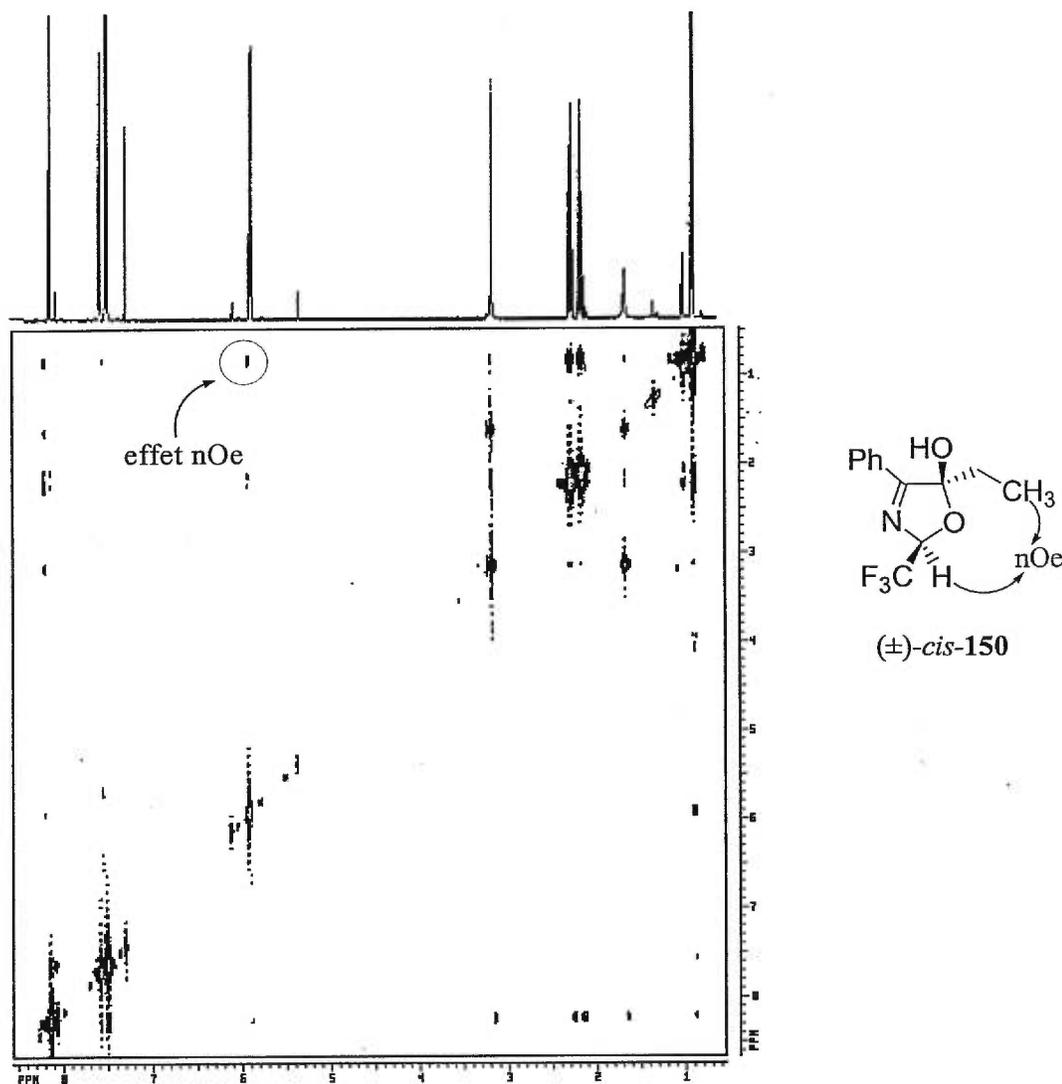
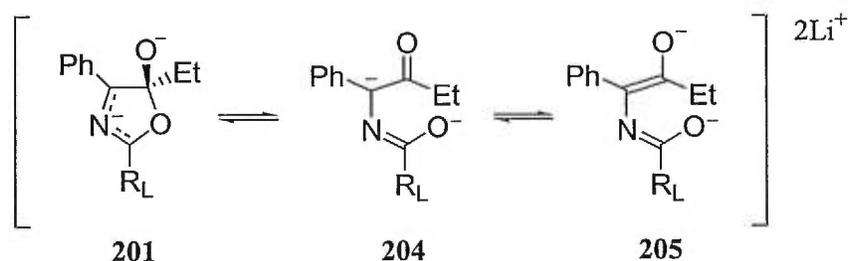


Figure 13. Spectre NOESY de l'oxazole **150** (600MHz, CDCl₃ dégazé)

Pour avoir un stéréocontrôle dans cette réaction, comme notre hypothèse le postule, l'espèce dianionique doit nécessairement être cyclique. L'espèce dianionique peut exister sous plusieurs formes différentes, toutes en équilibre, comme il est représenté au schéma 34. Il y a délocalisation du dianion dans le carbonyle et aussi dans l'imine. Si l'espèce dianionique existe en solution sous forme acyclique, le centre stéréogénique de l'alcoxyde est perdu et les deux faces de l'énolate sont énantiotopiques. Il est donc

important de connaître sous quelle forme existe l'espèce dianionique en solution. Afin d'obtenir de telles informations, la réaction a été étudiée par spectroscopie infrarouge. Un appareil de type « React IR » a été utilisé ce qui permet de collecter des spectres infrarouges à tout moment dans la solution réactionnelle.

Schéma 34. Équilibre possible des différentes formes de l'espèce dianionique



La collection de spectres infrarouges est représentée à la figure 14. Le nombre d'onde représenté sur l'abscisse et l'absorbance représentée sur l'ordonnée sont en fonction du temps. Au tout début, il y a le produit de départ, l'oxazole **150**. La base est ajoutée et la déprotonation est complète après dix minutes. Finalement, du phénol est ajouté pour arrêter la réaction après 100 minutes. La région spectrale importante est celle entre 1800 et 1500 cm^{-1} . Sur le produit de départ, on voit la vibration de la liaison imine à 1625 cm^{-1} . Lors de la déprotonation, une nouvelle bande vibrationnelle est en formation à 1650 cm^{-1} et cette bande devient très large et plus haute en énergie lorsque la base a fini de réagir. Ceci suggère que l'espèce dianionique serait acyclique en solution. La raison est que dans l'espèce cyclique, la liaison imine est affaiblie par la délocalisation de l'anion. Cette bande ainsi plus faible devrait avoir une vibration plus basse en énergie. Mais ceci n'est pas ce que l'on observe. La bande est plus haute en énergie. Dans l'espèce acyclique, il y a la présence d'un énolate. La bande qui s'est formée à 1650 cm^{-1} peut très bien être la vibration de la double liaison carbone-carbone de l'énolate. Il y a aussi une bande très faible à 1700 cm^{-1} qui peut très bien montrer la présence du carbonyle de la forme céto à l'équilibre de l'espèce acyclique. Cette collection de spectres infrarouges de la réaction suggère donc fortement la présence d'une espèce acyclique. Néanmoins, cette collection de spectres ne nous permet pas d'établir s'il y a

équilibre ou non. Il est important de noter que des spectres de référence de tous les réactifs et solvants utilisés ont été pris afin de s'assurer que les bandes décrites sont bien celles de l'intermédiaire réactionnel.

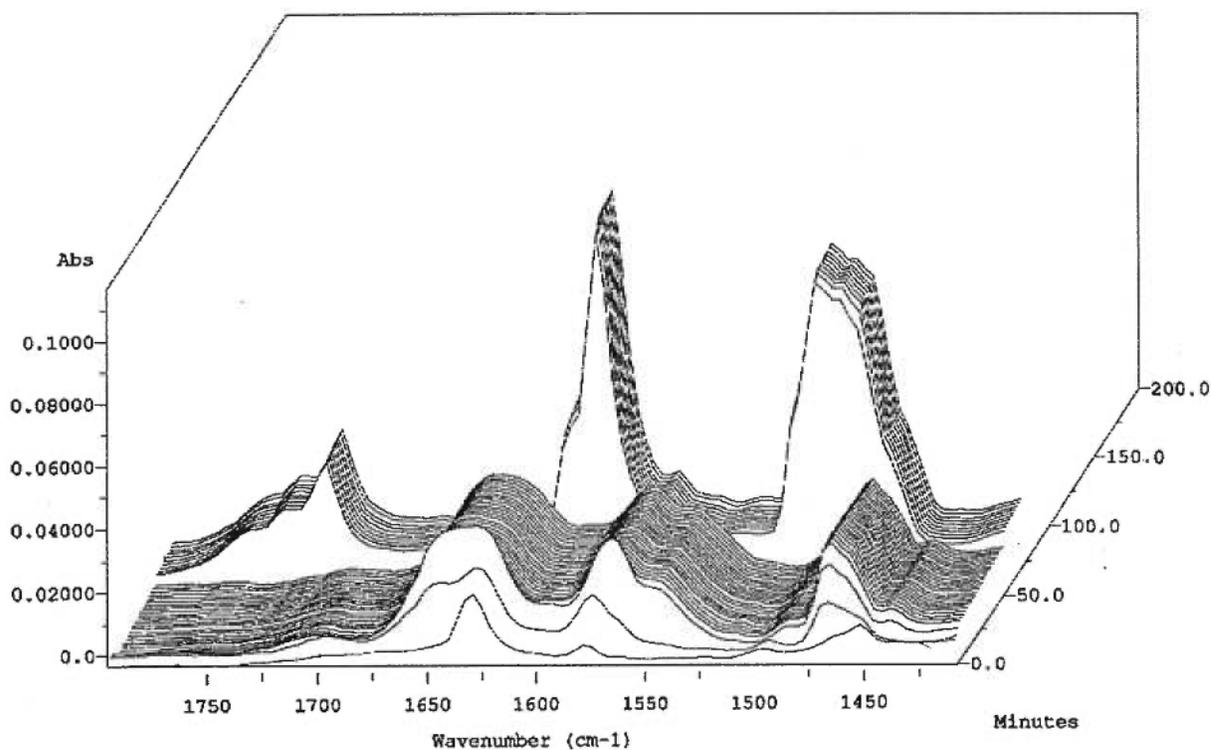


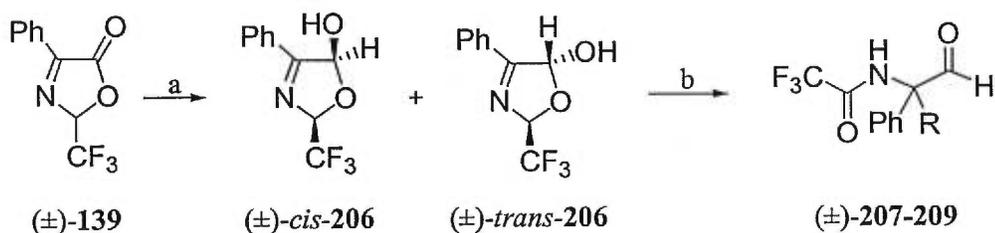
Figure 14. Collection de spectres IR lors de la formation de l'espèce anionique

Avec de telles données, il est clair qu'il serait difficile de rendre cette méthode énantiosélective. Il importe peu de savoir quelle forme à l'équilibre réagit avec l'électrophile. La seule présence de la forme acyclique dans la solution suggère qu'il ne sera pas possible d'utiliser le centre hémiacétal pour induire la chiralité de l'alkylation. Une autre approche devra être imaginée pour cette réaction.

4.4 Préparation d'aldéhydes racémiques

Il a ensuite été démontré que cette réaction d'alkylation et d'ouverture de cycle peut être utilisée pour la préparation d'aldéhydes. D'abord l'oxazolone **139** a été réduite aux oxazoles **206** avec DIBAL dans un rendement presque quantitatif. Par la suite, une déprotonation avec LDA et une alkylation avec des électrophiles ont bien fonctionné (tableau 16).

Tableau 16 . Préparation d'aldéhydes racémiques



a) DIBAL, -40°C, THF, 96%. b) 1- LDA (2.0 éq.), THF; 2- RX; 3- H₂O.

RX	Produit	Rendement ^a
BnBr	207	46
AllylBr	208	44
MeI	209	24

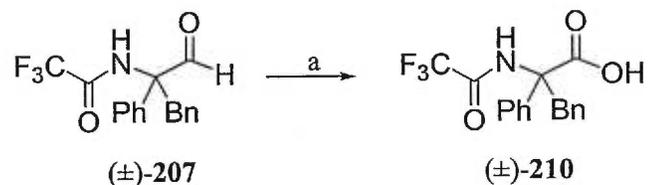
^a Rendement isolé après chromatographie.

Les rendements des alkylations varient avec les électrophiles. Même si les rendements sont moyens, aucun autre produit n'a été isolé de ces réactions. Une optimisation de cette réaction est de rigueur.

4.5 Préparation d'un acide aminé α,α -disubstitué

Afin de s'assurer que le reste de la synthèse fonctionne bien, un des aldéhydes préparés à la section précédente a été oxydé en acide. L'oxydation au periodate de sodium avec une quantité catalytique de trichlorure de ruthénium conduit à l'acide **210** dans un rendement de 75%. Ainsi, un acide aminé α,α -disubstitué a été préparé en quatre étapes seulement à partir d'un acide aminé naturel. La fonction amine a été protégée au cours de la synthèse par un groupement protecteur facile à cliver. De plus, un groupement phényle compose le centre α,α -disubstitué. Comme il a été vu au chapitre d'introduction, il est très difficile de préparer des acides aminés α,α -disubstitués avec un phényle au carbone tétrasubstitué par d'autres voies que celles qui utilisent le phenylglycine comme produit de départ ou qui visent la préparation des produits racémiques.

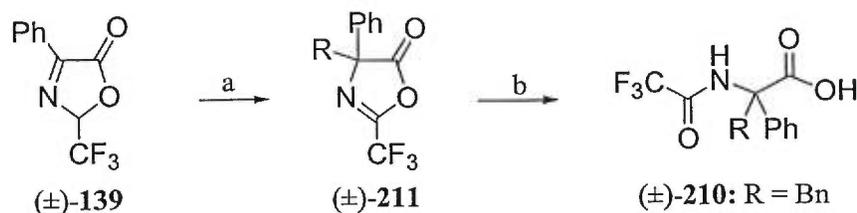
Équation 10. Oxydation de l'aldéhyde **207**



a) RuCl_3 , NaIO_4 , H_2O / MeCN / CCl_4 , 75%.

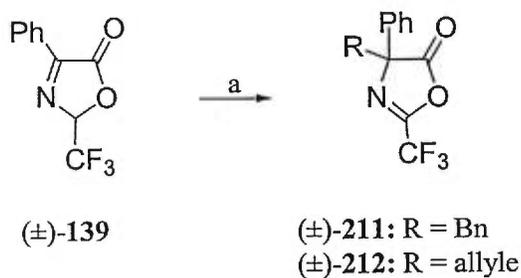
4.6 Alkylation d'oxazolones

Dans le but de préparer des acides aminés α,α -disubstitués dans un nombre restreint d'étapes, il a été envisagé d'alkyler des oxazolones (schéma 35). Cela nous éviterait de passer par l'étape de réduction de l'oxazolone avec DIBAL et par la dernière étape d'oxydation de l'aldéhyde. L'hydrolyse de l'oxazolone alkylée **211** ne devrait pas causer de problème et l'acide aminé **210** serait ainsi obtenu. L'alkylation devrait être régiosélective comme le produit **211** l'indique parce que l'anion de l'oxazolone devrait exister sous forme d'énolate. De plus, comme il a déjà été discuté, cela serait cohérent avec les résultats de Trost.⁵

Schéma 35. Alkylation et hydrolyse d'oxazolones

a) 1-Base; 2-RX. b) NaOH, H₂O.

Les expériences menées à cet effet n'ont pas donné les résultats attendus (tableau 17). Plusieurs bases ont été essayées et il y a seulement dans deux cas où le produit **211** a été isolé en quantité minime. De la décomposition est soit observée ou encore des produits secondaires sont isolés. Comme par exemple, les produits **213** à **216** (figure 15) ont pu être isolés comme produits secondaires dans des rendements de 10-25% pour les réactions par transfert de phases (entrées 4 et 5, tableau 17).

Tableau 17. Alkylation de l'oxazolone **139**

a) 1-Base; 2-RX.

Entrée	Base	Solvant	RX	Résultat
1	LDA	THF	BnBr	Décomposition
2	<i>t</i> -BuP ₄	THF	BnBr	5-10% de 211 + produits secondaires
3	NaHMDS	THF	BnBr	Aucune réaction
4	NaOH, <i>n</i> -Bu ₄ N ⁺ Br ⁻	H ₂ O / CH ₂ Cl ₂	BnBr	Produits secondaires
5	NaOH, <i>n</i> -Bu ₄ N ⁺ Br ⁻	H ₂ O / CH ₂ Cl ₂	AllylBr	Produits secondaires
6	DBU	THF	BnBr	5-10% de 212 + produits secondaires

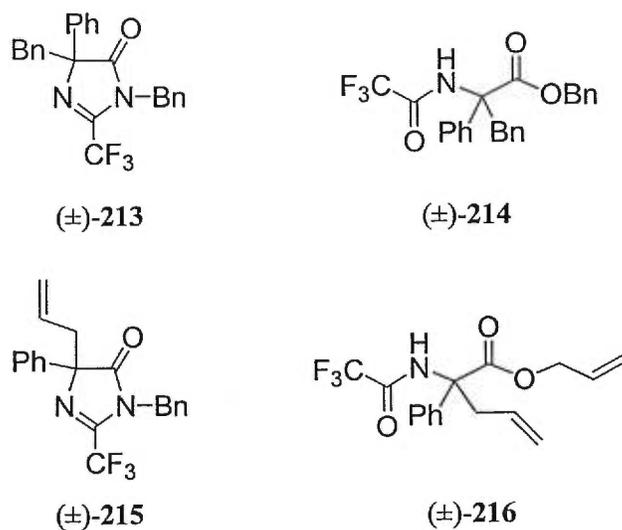
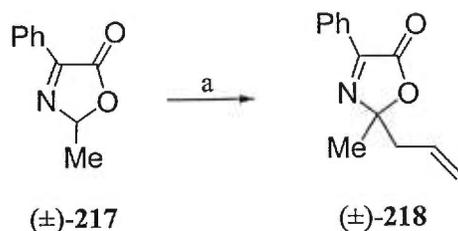


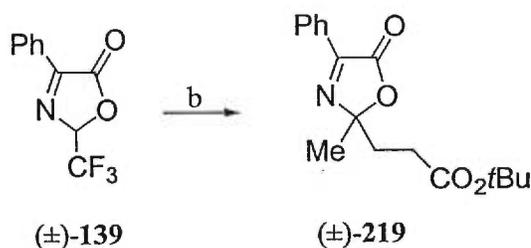
Figure 15. Autres produits obtenus suite à l'alkylation de l'oxazolone 139

La structure du produit **213** a été vérifiée par un rayon X.⁶ Ce produit tout comme le produit **215** est le résultat de dimérisation de deux molécules. Quant aux produits **214** et **216**, ils proviennent d'une alkylation suivie de l'ouverture de cycles des oxazolones. Les rendements n'ont pas été assez élevés pour rendre ces réactions très intéressantes. Pour ce qui concerne les entrées 2 et 6 du tableau 17, d'autres produits ont été isolés dans des rendements encore très bas. Dans la littérature, on retrouve deux autres exemples d'alkylation d'oxazolones sans compter la méthode de Trost. Par exemple, des alkylations⁷ ont été faites à reflux dans le DMF en présence de diisopropyléthylamine pour donner le produit **218**. Cette réaction n'a pas été régiosélective où nous l'avions prévu. Un autre exemple d'alkylation des oxazolones est par une réaction de type Michael.⁸ L'alkylation se fait encore une fois au même endroit (schéma 36). Ces résultats qui ont été publiés sont peu encourageant pour nous.

Schéma 36. Exemples d'alkylation d'oxazolones



a) AllylBr, (*i*-Pr)₂EtN, DMF, reflux.



b) CH₂=CH₂CO₂*t*Bu, Et₃N, CH₂Cl₂.

4.7 Conclusion

Une application intéressante des oxazoles a été présentée dans ce chapitre. Il a été démontré que les oxazoles peuvent être utilisées dans la synthèse d'alpha cétoamines possédant un centre quaternaire. Un fait intéressant est que l'un des substituants du centre quaternaire doit être un phényle. Cette méthodologie a été utilisée pour la synthèse d'aldéhydes. Il a été démontré que l'oxydation de l'aldéhyde en acide est possible, ce qui constitue par le fait même une synthèse d'un acide aminé α,α -disubstitué. Dans la séquence réactionnelle, un groupement protecteur facile à cliver est introduit sur l'amine.

La réaction d'ouverture du cycle de l'oxazole a été étudiée par spectroscopie infrarouge afin d'élargir nos connaissances sur cette réaction. Il a été conclu que l'espèce anionique en solution existe sous une forme acyclique. Ceci ne nous a donc pas permis d'induire la chiralité à l'aide d'une oxazole énantiomériquement pure. Les travaux futurs peuvent consister à développer cette réaction en une réaction asymétrique où un contrôle de la formation du carbone quaternaire serait fait.

-
- ¹ A) Sheehan, J.C.; Henery-Logan, K.R. *J. Am. Chem. Soc.* **1957**, *79*, 1262. B) Sheehan, J.C.; Henery-Logan, K.R. *J. Am. Chem. Soc.* **1959**, *81*, 3089.
- ² Nicolaou, K.C.; Sorensen, E.J. *Classics in Total Synthesis* Dr. Rachel Schmidt-Radde Ed., VCH, New York, **1996**, Chapitre 3.
- ³ Trost, B.M.; Ariza, X. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1997**, *36*, 2635.
- ⁴ Deslongchamps, P. *Stereoelectronic Effects in Organic Chemistry*, Pergamon Press Ltd., **1983**, Toronto, Canada, 375.
- ⁵ Voir 3.
- ⁶ Voir l'annexe 1.
- ⁷ A) Padwa, A.; Akiba, M.; Cohen, L.A.; MacDonald, G.J. *Tetrahedron Lett.* **1981**, *22*, 2435. B) Steglich, W.; Kübel, B.; Götze, S. *Chem. Ber.* **1976**, *109*, 2331.
- ⁸ A) Leyendecker, J.; Niewöhner, U.; Steglich, W. *Tetrahedron Lett.* **1983**, *24*, 2375. B) Agosta, W.C.; Margaretha, P.; Mukherjee, A.K. *J. Org. Chem.* **1996**, *61*, 3388.

Partie expérimentale

Notes générales

Les réactions chimiques ayant requis des conditions anhydrides ont été effectuées sous atmosphère d'argon ou d'azote dans de la verrerie préalablement séchée à l'étuve ou à la flamme et refroidie sous argon. Certains produits ont dû être purifiés priori à leur utilisation selon les méthodes suivantes :

benzène	distillé sur sodium
BF ₃ ·OEt ₂	distillé sous atmosphère inerte
bromure de benzyle	distillé sur CaH ₂
dichlorométhane	distillé sous CaH ₂
DMF	séché sur MS 4Å
diethyl éther	distillé sur sodium / benzophénone
Et ₃ N	distillé sur CaH ₂
pyridine	distillé sur CaH ₂
THF	distillé sur CaH ₂ / benzophénone
toluène	distillé sur sodium
<i>i</i> -Pr ₂ NH	distillé sur CaH ₂
bromure d'allyle	distillé sous atmosphère inerte

Les réactifs de Grignard ont été préparés à l'exception du MeMgBr et ils ont été titrés dans le THF avec une solution 0.5 M isopropanol dans le benzène en utilisant la phénantroline comme indicateur. Les organolithiens ont été titrés dans le THF avec de l'acide diphenyle acétique. Tous les autres produits ou réactifs ont été utilisés directement. Les rendements rapportés réfèrent aux produits isolés après purification par distillation, recristallisation ou chromatographie.

Les chromatographies sur couche mince (CCM) ont été effectuées avec des plaques de gel de silice commerciales, MERCK GF-UV254, 0.25mm, qui sont enduites d'un indicateur fluorescent sur un support de verre. Après élution avec un solvant

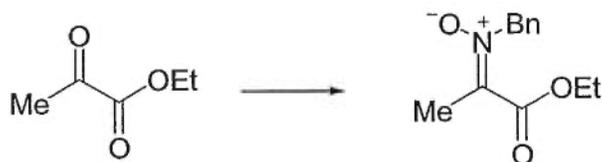
approprié, les produits sont détectés avec l'aide d'un ou plusieurs des révélateurs suivant : iode, solution aqueuse de molybdate d'ammonium et de sulfate cérique (CAM), solution aqueuse de permanganate de potassium, solution aqueuse de ninhydrine et solution aqueuse de 2,4-dinitrophenylhydrazine. Les chromatographies éclaircies ont été réalisées avec le gel de silice Silicycle (40-63 μm ; 230-240 mesh). Les chromatographies préparatives ont été réalisées avec des plaques de type MERCK GF-UV254 de 0.25mm, de 0.5mm ou de 1.0mm.

Les analyses par chromatographie en phase liquide de haute performance (HPLC) ont été effectuées avec un système Waters 600E muni de quatre pompes à solvant. Le détecteur utilisé, de type Waters 486 UV, enregistre les signaux à longueurs d'onde fixe. Les solvants utilisés sont de qualité HPLC et préalablement filtré sur membrane poreuse Supelco de 0.45 μm .

Les spectres de résonance magnétique nucléaire (RMN) ^1H , ^{13}C , et ^{19}F ont été enregistrés sur les appareils Bruker AMX-300 (300 MHz, 75 MHz et 282 MHz), ARX-400 (400 MHz, 100 MHz et 376 MHz) et DMX-600 (600 MHz, 150 MHz et 564 MHz). Les déplacements chimiques sont exprimés en ppm par rapport à une référence interne du solvant résiduel non deutéré. L'analyse des spectres est faite en spécifiant d'abord le déplacement chimique, suivie de la multiplicité des pics, de la constante de couplage, de l'intégration et de l'assignation. Dans certains cas, des analyses plus poussées par des expériences de type nOe et NOESY ont été faites. Les rapports de diastéréoisomères évalués à l'aide des spectres RMN ont été fait sous des conditions d'accumulation quantitative.

Les points de fusion ont été mesuré sur un appareil Thomas Hoover. Les spectres infrarouge ont été enregistrés sur un appareil Perkin-Elmer avec des plaques de NaCl ou des pastilles de KBr. Les bandes d'absorption sont mesurés en nombre d'onde et exprimé en cm^{-1} . L'analyse élémentaire de tous les produits purs a été effectuée au Laboratoire d'Analyse Élémentaire de l'Université de Montréal. Les spectres de masse de basse résolution ont été enregistrés au Centre Régional de Spectroscopie de Masse de

l'Université de Montréal sur un appareil de type Autospec Vg de géométrie EBEQQ et les masses exactes ont été déterminées sur un spectromètre de masse MS-50 KRATOS par la technique d'impact électronique (EI), d'ionisation chimique (CI) ou par « fast atom bombardment » (FAB). L'analyse des spectres de masse a été faite en indiquant la masse des fragments. Les structures élucidées par diffraction au rayon X ont été faite au Laboratoire de diffraction des rayons X de l'Université de Montréal avec des appareils Enraf-Nonius CAD-3 et CAD-4.

(E)-N-[2-propylidène-1-carboxylate]benzylamine N-oxyde d'éthyle (89)**89**

À 902 mg (7.77 mmol) de pyruvate d'éthyle dissout dans 77 mL de dichlorométhane anhydre est ajouté 1.00 g (8.12 mmol) de benzylhydroxylamine, 1.10 g (8.07 mmol) de chlorure de zinc anhydre et 3.0 g de sulfate de magnésium. Le mélange réactionnel est agité pendant 12 heures. Le mélange est ensuite concentré sous pression réduite et filtré sur Célite™. Le filtrat est concentré sous pression réduite et le résidu est purifié par chromatographie sur gel de silice (10% acétate d'éthyle / hexanes) pour donner 1.37 g (80%) de la nitron **89** comme une huile incolore.¹ R_f 0.45 (20% acétate d'éthyle / hexanes); RMN ¹H (CDCl₃) δ 7.50-7.33 (m, 5H, C₆H₅), 5.70 (s, 2H, CH₂benzyle), 4.28 (q, J = 9 Hz, 2H, CH₂CH₃), 2.26 (s, 3H, CH₃), 1.31 (t, J = 9 Hz, 3H, CH₂CH₃); RMN ¹³C (CDCl₃) δ 162.28, 138.2, 134.0 128.8, 128.4, 128.3, 66.9, 61.8, 15.2, 14.0; IR (film) 3282, 2981, 1717, 1532, 1455, 1297, 1127, 1032, 749, 708 cm⁻¹; SMHR calculé pour C₁₂H₁₆NO₃ (M+1H): 222.1135. Trouvé : 222.1130.

(±)-2-(N-benzylhydroxyamino)-2-méthylbutanoate d'éthyle (90)**(±)-90**

À 500 mg (2.26 mmol) de la nitron **89** dissout dans 25 mL de dichlorométhane anhydre sous argon à 0°C est ajoutée, lentement en cinq minutes, 1.10 mL (4.52 mmol) d'une solution 4.0 M de EtMgBr dans l'éther. Le mélange réactionnel est agité pendant 2 heures. Une solution saturée de chlorure d'ammonium est ensuite ajoutée au mélange réactionnel. Les phases sont séparées et la phase aqueuse est extraite 3 fois avec du

dichlorométhane. Les phases organiques combinées sont séchées avec du sulfate de sodium et filtrée sur alumine neutre. Le filtrat est concentré sous pression réduite pour donner 519 mg (91%) de l'hydroxylamine **90** comme un liquide jaune. R_f 0.41 (20% acétate d'éthyle / hexanes); RMN ^1H (CDCl_3) δ 7.41-7.26 (m, 5H, aromatique), 5.23 (s, 1H, OH), 4.21 (q, $J = 6$ Hz, 2H, $\text{CO}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$), 3.92 (d, $J = 14$ Hz, 1H, $\text{CH}_{2\text{benzyle}}$), 3.79 (d, $J = 14$ Hz, 1H, $\text{CH}_{2\text{benzyle}}$), 1.90 (m, 2H, CCH_2CH_3) 1.43 (s, 3H, CCH_3), 1.31 (t, $J = 7$ Hz, 3H, $\text{CO}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$), 0.97 (t, $J = 8$ Hz, 3H, CCH_2CH_3); RMN ^{13}C (CDCl_3) δ 170.2, 139.0, 129.0, 128.2, 127.0, 70.4, 60.7, 56.8, 30.2, 16.9, 14.3, 8.5; IR (film) 3473(b), 2978, 2881, 1731, 1496, 1455, 1372, 1306, 1241, 1148, 1028, 734, 698 cm^{-1} ; SMHR calculé pour $\text{C}_{14}\text{H}_{22}\text{NO}_3$ ($M+1\text{H}$): 252.1587. Trouvé : 252.1600.

(±)-2-amino-2-méthylbutanoate d'éthyle (91)



À 192 mg (0.767 mmol) de l'hydroxylamine **90** dans 8 mL d'une solution aqueuse 10% HCl est ajouté 250 mg (3.83 mmol) de poudre de zinc. Le mélange réactionnel est chauffé à 80°C pendant 1 heure. La solution est ensuite refroidie à la température de la pièce et traitée avec une solution saturée de bicarbonate de sodium afin d'obtenir un pH neutre. La phase aqueuse est extraite 4 fois avec du dichlorométhane et les phases organiques combinées sont lavées avec une solution saturée de chlorure de sodium. La phase organique est séchée avec du sulfate de sodium et concentrée sous pression réduite. Le 2-*N*-benzylamino-2-méthylbutanoate d'éthyle (159 mg (88%)) est obtenu comme un liquide incolore.² R_f 0.71 (30% acétate d'éthyle / hexanes); RMN ^1H (CDCl_3) δ 7.39-7.24 (m, 5H, aromatique), 4.22 (q, $J = 7$ Hz, 2H, $\text{CO}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$), 3.68 (d, $J = 12$ Hz, 1H, $\text{CH}_{2\text{benzyle}}$), 3.62 (d, $J = 12$ Hz, 1H, $\text{CH}_{2\text{benzyle}}$), 1.89 (s, 1H, NH) 1.73 (q, $J = 7$ Hz, 2H, CCH_2CH_3) 1.36 (s, 3H, CCH_3), 1.32 (t, $J = 7$ Hz, 3H, $\text{CO}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$), 0.91 (t, $J = 7$ Hz, 3H, CCH_2CH_3); RMN ^{13}C (CDCl_3) δ 176.5, 140.5, 128.4, 128.3, 127.0, 32.6,

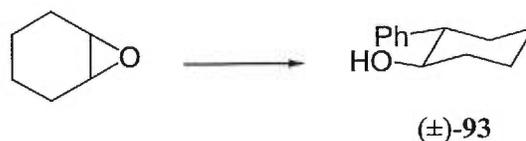
60.6, 48.6, 32.0, 21.1, 14.4, 8.1; IR (film) 3333, 2976, 2937, 1727, 1454, 1377, 1231, 1139, 1119, 1028, 733, 699 cm^{-1} ; SMHR calculé pour $\text{C}_{14}\text{H}_{22}\text{NO}_2(\text{M}+1\text{H})$: 236.1651. Trouvé : 236.1655.

Une suspension de 190 mg (0.270 mmol) d'hydroxyde de palladium 10% sur charbon dans 7 mL d'éthanol anhydre contenant 159 mg (0.676 mmol) de l'amine benzylique est purgée trois fois avec H_2 . Le mélange réactionnel est agité 12 heures sous une atmosphère d'hydrogène. La solution est filtrée sur Célite™ et la Célite™ est rincée avec du dichlorométhane. Le filtrat est concentré sous pression réduite pour donner 91 mg (93%) de l'amine **91** comme une huile incolore. RMN ^1H (CDCl_3) δ 6.93 (s, 2H, NH_2), 4.19 (q, $J = 7$ Hz, 2H, $\text{CO}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$), 1.89 (q, $J = 7$ Hz, 2H, CCH_2CH_3) 1.54 (s, 3H, CCH_3), 1.26 (t, $J = 7$ Hz, 3H, $\text{CO}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$), 0.95 (t, $J = 7$ Hz, 3H, CCH_2CH_3); RMN ^{13}C (CDCl_3) δ 170.5, 62.5, 61.3, 30.9, 22.3, 14.0, 8.3; IR (film) 3464(b), 3279, 2977, 2940, 1729, 1463, 1372, 1308, 1248, 1149, 1026 cm^{-1} .

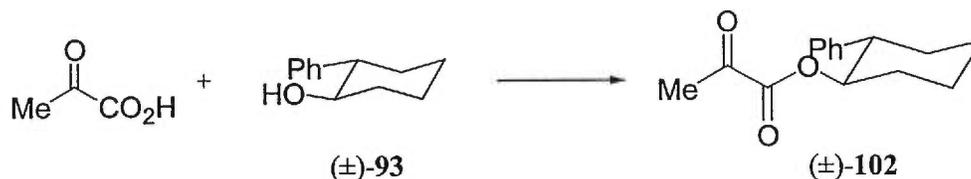
Acide (*E*)-*N*-[2-propylidène-1-carboxylique]benzylamine *N*-oxyde (**98**)



À 240 μL (2.73 mmol) d'acide pyruvique dissout dans 10 mL de dichlorométhane anhydre est ajouté 425 mg (3.45 mmol) de benzylhydroxylamine et 1.3 g de sulfate de magnésium. Le mélange réactionnel est agité pendant 12 heures. Le mélange est ensuite concentré sous pression réduite et filtré sur Célite™. Le filtrat est concentré sous pression réduite pour donner 662 mg (99%) de la nitrone **98** comme une gomme jaune.³ RMN ^1H (CDCl_3) δ 4.41 (s, 5H, C_6H_5), 5.23 (s, 2H, CH_2), 2.40 (s, 3H, CH_3); RMN ^{13}C (CDCl_3) δ 162.9, 135.3, 130.3, 129.5, 129.2, 128.3, 66.1, 15.3; IR (film) 3515(b), 3446, 3066, 3034, 1641, 1429, 1158, 912, 706 cm^{-1} .

(±)-*trans*-2-phénylcyclohexanol (93)

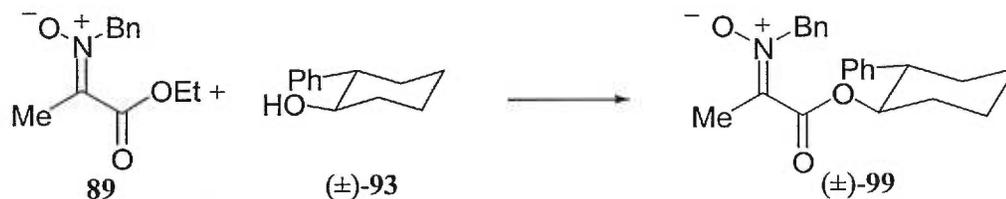
À 3.00 mL (28.5 mmol) de bromobenzène dissout dans 100 mL de tétrahydrofurane anhydre sous argon à -78°C est ajouté goutte à goutte 34.0 mL (58.4 mmol) d'une solution 1.7 M de *tert*-butyllithium dans le pentane sur une période de 30 minutes. Le mélange réactionnel est agité pendant 30 minutes et 2.90 mL (29.9 mmol) d'oxyde de cyclohexène est ajouté lentement en 15 minutes. Le mélange est agité pendant 12 heures. Le mélange réactionnel est dilué dans le dichlorométhane et une solution saturée de chlorure d'ammonium est ajoutée. De l'eau est ajoutée pour solubiliser les sels en suspension et les phases sont séparées. La phase aqueuse est extraite trois fois avec du dichlorométhane. Les phases organiques combinées sont lavées avec une solution saturée de chlorure de sodium et séchées avec du sulfate de magnésium. La solution est concentrée sous pression réduite pour donner 4.56 g (92%) de l'alcool **93** comme un solide jaune.⁴ P. f. 46-47 °C [lit. 55.5-57.0°C⁵]; RMN ¹H (CDCl₃) δ 7.51-7.22 (m, 5H, C₆H₅), 3.65 (td, J = 10 Hz et 4 Hz, 1H, CHOH), 2.44 (td, J = 10 Hz et 4 Hz, 1H, CHPh), 2.13-1.30 (m, 9H, OH et cyclohexyle); RMN ¹³C (CDCl₃) δ 143.4, 128.7, 127.9, 126.8, 74.4, 53.2, 34.4, 33.3, 26.1, 25.1.

Pyruvate de (±)-*trans*-2-phénylcyclohexyle (102)

À 0.337 mL (4.86 mmol) d'acide pyruvique dissout dans 10 mL de dichlorométhane anhydre sous azote à 0°C est ajouté quelques gouttes de DMF. À cette solution est ajouté 0.455 mL (5.10 mmol) de chlorure d'oxalyle goutte à goutte sur une

période de 5 minutes. Le mélange réactionnel est agité jusqu'à ce qu'il n'y ait plus de gaz généré. À cette solution est ajoutée 900 mg (5.10 mmol) de *trans*-2-phénylcyclohexanol (**93**) dissout dans 2 mL de dichlorométhane. Après 15 minutes, 0.70 mL (5.10 mmol) de Et₃N est ajoutée. Une solution saturée de bicarbonate de sodium est ajoutée et la phase aqueuse est extraite 4 fois avec du dichlorométhane. Les phases organiques combinées sont séchées avec du sulfate de magnésium et la solution est concentrée sous pression réduite. Le résidu est purifié par chromatographie sur gel de silice (5% acétate d'éthyle / hexanes) pour donner 483 mg (56%) du pyruvate **102** comme un solide blanc.⁷ R_f 0.68 (20% acétate d'éthyle / hexanes); RMN ¹H (CDCl₃) δ 7.77-7.17 (m, 5H, C₆H₅), 4.99 (td, J = 11 Hz et 4 Hz, 1H, CHO₂C), 2.66 (td, J = 10 Hz et 4 Hz, 1H, CHPh), 2.15-1.31 (m, 8H, cyclohexyle), 1.77 (s, 3H, COCH₃); RMN ¹³C (CDCl₃) δ 170.1, 160.3, 143.0, 128.1, 127.4, 126.3, 75.7, 49.6, 33.7, 32.2, 25.7, 24.7, 20.8; IR (NaCl) 3029, 2932, 2859, 1737, 1603, 1496, 1449, 1372, 1241, 1180, 1036, 756, 700 cm⁻¹.

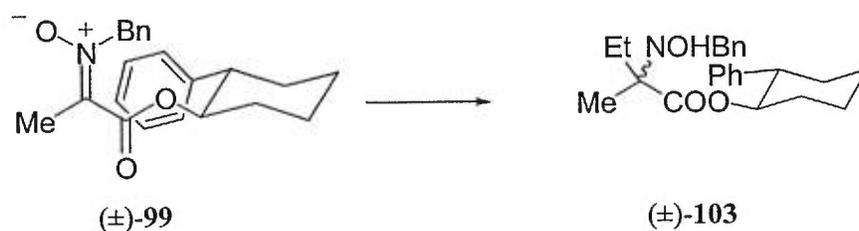
(±)-(E)-N-[2-propylidène-1-carboxylate]benzylamine N-oxyde de (±)-*trans*-2-phénylcyclohexyle (99)



À 327 mg (1.48 mmol) de la nitrone **89** dissout dans 2.0 mL de toluène anhydre est ajouté 781 mg (4.43 mmol) de (±)-*trans*-2-phénylcyclohexanol (**93**) sous argon. Le toluène est évaporé à l'aide d'une pompe et la réaction est remise sous argon. La solution est diluée dans 2.0 mL de toluène anhydre et le solvant est évaporé une seconde fois pour ensuite remettre la réaction sous argon. Le mélange réactionnel est dilué dans 2.0 mL de toluène anhydre sous argon et 124 µL (0.590 mmol) de tétraéthoxyde de titane est ajouté au mélange qui est chauffé à 35°C. L'éthanol généré est retiré de la réaction sous forme d'azéotrope avec du toluène sous vide. Du toluène anhydre est ajouté de façon régulière de sorte que la réaction ne soit jamais à sec et le mélange est pompé doucement pendant 4

jours. La réaction est suivie par RMN avec des aliquots qui sont pris de la réaction. Le mélange réactionnel est dilué dans le dichlorométhane et une solution saturée de chlorure d'ammonium est ajoutée. Les phases sont séparées. La phase aqueuse est extraite trois fois avec du dichlorométhane. Les phases organiques combinées sont lavées avec une solution saturée de chlorure de sodium et séchées avec du sulfate de magnésium. La solution est concentrée sous pression réduite et le résidu est purifié par chromatographie sur gel de silice (gradient : hexanes à 10% acétate d'éthyle / hexanes) pour donner 322 mg (62%) de la nitronne **99** comme une huile jaune. R_f 0.34 (20% acétate d'éthyle / hexanes); RMN ^1H (CDCl_3) δ 7.34-7.16 (m, 10H, C_6H_5), 5.33 (d, $J = 4$ Hz, 2H, $\text{CH}_{2\text{benzyle}}$), 5.09 (td, $J = 4$ Hz et 1 Hz, 1H, CHO_2C), 2.72 (td, $J = 4$ Hz et 1Hz, 1H, CHPh), 1.97 (s, 3H, CH_3), 2.19-1.37 (m, 8H, cyclohexyle); RMN ^{13}C (CDCl_3) δ 161.8, 142.4, 138.1, 133.8, 128.8, 128.3, 128.2, d 127.4, 126.7, 78.3, 66.4, 49.8, 33.4, 32.0, 25.5, 24.6, 15.0; IR (film) 3030, 2935, 2859, 2244, 1705, 1532, 1496, 1451, 1295, 1122, 1009, 911, 701 cm^{-1} ; SMHR calculé pour $\text{C}_{22}\text{H}_{26}\text{NO}_3(\text{M}+1\text{H})$: 352.1928. Trouvé : 352.1913; Anal. Calculée pour $\text{C}_{22}\text{H}_{25}\text{NO}_3$: C, 75.19; H, 7.17; N, 3.99. Trouvée : C, 74.79, H, 7.25, N, 3.99.

(2S)-2-(N-benzylhydroxyamino)-2-méthylbutanoate de (±)-trans-2-phénylcyclohexyle et (2R)-2-(N-benzylhydroxyamino)-2-méthylbutanoate de (±)-trans-2-phénylcyclohexyle (103)



À 133 mg (0.378 mmol) de la nitronne **99** dissout dans 4.0 mL d'éther anhydre à -40°C sous argon est ajouté 78 μL (0.76 mmol) de diéthylzinc goutte à goutte. Le mélange réactionnel est agité pendant 12 heures à -40°C . Le mélange réactionnel est ensuite dilué dans l'éther et traité avec une solution saturée de chlorure d'ammonium. De

l'eau est ajoutée pour solubiliser les sels en suspension. Les phases sont séparées et la phase aqueuse est extraite trois fois avec de l'éther. Les phases organiques combinées sont lavées avec une solution saturée de chlorure de sodium et séchées avec du sulfate de magnésium. La solution est concentrée sous pression réduite pour donner 141 mg (98%) de l'hydroxylamine **103** comme une huile jaune. Les excès diastéréoisomères sont mesurés par intégration relative des triplets à 0.73 ppm (majeur) et 0.64 ppm (mineur) du spectre RMN ^1H . Rapport diastéréoisomères : 3.3 : 1 (53 % de). R_f 0.54 et 0.46 (20% acétate d'éthyle / hexanes); RMN ^1H (CDCl_3) δ 7.37-7.04 (m, 20H, C_6H_5 majeur et mineur), 5.11 (td, $J = 10$ Hz et 4 Hz, 1H, $\text{CO}_2\text{CH}_{\text{mineur}}$), 5.95 (td, $J = 10$ Hz et 4 Hz, 1H, $\text{CO}_2\text{CH}_{\text{majeur}}$), 3.68 (d, $J = 14$ Hz, 1H, $\text{CH}_2\text{benzyle}$ majeur), 3.57 (d, $J = 14$ Hz, 1H, $\text{CH}_2\text{benzyle}$ mineur), 3.40 (d, $J = 14$ Hz, 1H, $\text{CH}_2\text{benzyle}$ majeur), 3.37 (d, $J = 14$ Hz, 1H, $\text{CH}_2\text{benzyle}$ mineur), 2.76 (m, 2H, CHPh majeur et mineur), 2.26-1.25 (m, 20H, CH_2CH_3 et cyclohexyle majeur et mineur), 1.22 (s, 3H, CCH_3 majeur), 1.12 (s, 3H, CCH_3 mineur), 0.73 (t, $J = 8$ Hz, 3H, CH_2CH_3 majeur), 0.64 (t, $J = 8$ Hz, 3H, CH_2CH_3 mineur); RMN ^{13}C (CDCl_3) δ 172.9, 143.3, 142.9, 128.8, 128.3, 128.3, 128.0, 127.9, 127.5, 127.4, 126.9, 126.7, 126.6, 77.0, 76.8, 70.9, 56.8, 55.5, 49.8, 49.7, 33.8, 33.4, 32.3, 32.2, 30.0, 29.5, 25.7, 25.6, 24.6, 24.5, 16.8, 14.8, 8.3, 8.0; IR (film) 3525, 3029, 2937, 2860, 1728, 1495, 1444, 1243, 1161, 1014, 911 cm^{-1} ; SMHR calculé pour $\text{C}_{24}\text{H}_{32}\text{NO}_3(\text{M}+1\text{H})$: 382.2392. Trouvé : 382.2382; Anal. Calculée pour $\text{C}_{24}\text{H}_{31}\text{NO}_3$: C, 75.41; H, 8.17; N, 3.66. Trouvée : C, 75.29, H, 8.40, N, 3.68.

(S)-2-amino-2-méthylbutanoate de (\pm)-*trans*-2-phénylcyclohexyle et (R)-2-amino-2-méthylbutanoate de (\pm)-*trans*-2-phénylcyclohexyle (104**)**



À 141 mg (0.369 mmol) de l'hydroxylamine **103** est ajouté 4 mL d'une solution aqueuse 10% HCl et 123 mg (1.89 mmol) de poudre de zinc. Le mélange réactionnel est

chauffé à 80°C pendant 1 heure et la solution est ensuite refroidie à la température de la pièce. Une solution saturée de bicarbonate de sodium est ajoutée afin d'obtenir un pH neutre. La phase aqueuse est extraite 4 fois avec du dichlorométhane et les phases organiques combinées sont lavées avec une solution saturée de chlorure de sodium. La phase organique est séchée avec du sulfate de sodium puis concentrée sous pression réduite pour donner 134 mg (100%) d'un mélange de diastéréoisomères de l'amine benzylique comme un liquide incolore. Les excès diastéréoisomères sont mesurés par intégration relative des singulets à 1.11 ppm (majeur) et 1.07 ppm (mineur) du spectre RMN ^1H . Rapport diastéréoisomères : 3 : 1. R_f 0.62 (30% acétate d'éthyle / hexanes); RMN ^1H (CDCl_3) δ 7.35-7.13 (m, 20H, aromatique majeure et mineur), 5.10 (td, $J = 10$ Hz et 4 Hz, 2H, CO_2CH majeure et mineur), 3.32 (d, $J = 12$ Hz, 1H, CH_2 benzyle majeure), 3.20 (d, $J = 12$ Hz, 1H, CH_2 benzyle majeure), 3.36 (d, $J = 12$ Hz, 1H, CH_2 benzyle mineur) 3.13 (d, $J = 12$ Hz, 1H, CH_2 benzyle mineur) 2.73 (dt, $J = 11$ Hz et 4 Hz, 2H, CHPh mineur et majeure) 2.24-1.29 (m, 11H, NH , CH_2CH_3 et cyclohexyle mineur et majeure) 1.11 (s, 3H, CCH_3 majeure) 1.07 (s, 3H, CCH_3 mineur), 0.56 (t, $J = 7$ Hz, 3H, CH_2CH_3 majeure), 0.55 (t, $J = 7$ Hz, 3H, CH_2CH_3 mineur); RMN ^{13}C (CDCl_3) δ 169.9, 142.6, 128.7, d 128.4, 127.9, 127.7, 126.8, 126.6, 126.5, 78.7, 61.0, 60.9, 49.4, 49.2, 33.7, 33.5, 33.3, 32.0, 31.9, 30.7, 30.3, 29.7, 26.0, 25.6, 24.6, 22.7, 21.8, 7.7; IR (film) 3385, 2935, 1741, 1602, 1522, 1495, 1451, 1257, 1177, 1125, 1009, 912, 756, 735, 701 cm^{-1} ; SMHR calculé pour $\text{C}_{24}\text{H}_{32}\text{NO}_2(\text{M}+1\text{H})$: 366.2433. Trouvé : 366.2446.

Une suspension de 104 mg (0.148 mmol) d'hydroxyde de palladium 10% sur charbon dans 4 mL d'éthanol anhydre contenant 135 mg (0.369 mmol) de l'amine benzylique est purgée trois fois avec H_2 . Le mélange réactionnel est agité 12 heures sous une atmosphère d'hydrogène. La solution est filtrée sur CéliteTM et la CéliteTM est rincée avec du dichlorométhane. Le filtrat est concentré sous pression réduite pour donner 80 mg (79%) d'un mélange de diastéréoisomères de l'amine **104** comme une huile incolore. RMN ^1H (CDCl_3) δ 7.30-7.14 (m, 10H, aromatique majeure et mineur), 4.99 (td, $J = 10$ Hz et 4 Hz, 2H, CO_2CH majeure et mineur), 2.74 (dt, $J = 11$ Hz et 4 Hz, 2H, CHPh majeure et mineur) 2.16-1.32 (m, 24H, NH_2 , CH_2CH_3 et cyclohexyle majeure et mineur) 1.30 (s, 3H, CCH_3 majeure) 1.26 (s, 3H, CCH_3 mineur), 0.51 (t, $J = 7$ Hz, 3H, CH_2CH_3 mineur), 0.45 (t, $J = 7$ Hz, 3H, CH_2CH_3 majeure); RMN ^{13}C (CDCl_3) δ 175.7, 175.6, 143.3, 143.2, 140.7, 140.6, d 128.4, d 128.3, d

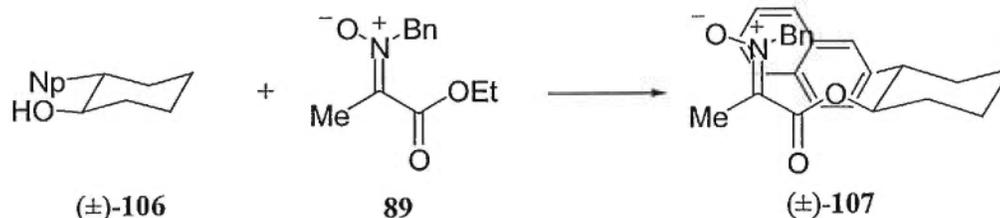
128.2, 128.0, 127.6, 127.5, 126.9, 126.7, 126.6, 76.6, 76.4, 62.8, 62.4, 50.1, 50.0, 48.2, 47.9, 34.3, 34.0, 32.6, 32.5, 31.5, 29.7, 26.1, 25.8, 24.8, 21.3, 20.2, 7.8, 7.7; IR (film) 2935(b), 2859, 1721, 1495, 1451, 1234, 1146, 1122, 1015, 910, 733, 699 cm^{-1} ; SMHR calculé pour $\text{C}_{17}\text{H}_{26}\text{NO}_2(\text{M}+1\text{H})$: 276.1964. Trouvé : 276.1971.

(±)-*trans*-2-(2-naphtyl)cyclohexanol (106)



À 400 mg (1.94 mmol) de 2-bromonaphtalène dissout dans 15 mL d'éther anhydre sous argon à -78°C est ajouté goutte à goutte 2.28 mL (3.87 mmol) d'une solution 1.70 M de *tert*-butyllithium dans le pentane sur une période de 10 minutes. Le mélange réactionnel est agité pendant 30 minutes et 209 μL (2.03 mmol) d'oxyde de cyclohexène est ajouté lentement en quelques minutes. Le mélange est agité pendant 12 heures. Le mélange réactionnel est ensuite dilué dans l'éther et une solution saturée de chlorure d'ammonium est ajoutée. Une plus petite quantité d'eau est ajoutée et les phases sont séparées. La phase aqueuse est extraite trois fois avec du dichlorométhane. Les phases organiques combinées sont lavées avec une solution saturée de chlorure de sodium et séchées avec du sulfate de magnésium. La solution est concentrée sous pression réduite pour donner 349 mg (79%) de l'alcool **106** comme un solide blanc. P. f. 79-82 $^\circ\text{C}$ [lit. 82 $^\circ\text{C}^8$]; R_f 0.36 (20% acétate d'éthyle / hexanes); RMN ^1H (CDCl_3) δ 7.86-7.41 (m, 7H, naphthyle), 3.80 (td, $J = 10$ Hz et 4 Hz, 1H, *CHOH*), 2.67 (dt, $J = 10$ Hz et 4 Hz, 1H, *CH*naphthyle), 2.18-1.35 (m, 9H, cyclohexyle et *OH*); RMN ^{13}C (CDCl_3) δ 140.6, 133.5, 132.5, 128.4, 127.5, 127.5, 126.6, 126.0, 125.8, 125.4, 74.2, 53.3, 34.4, 33.2, 26.0, 25.0; IR (NaCl) 3578(b), 3408, 3055, 2936, 2929, 2857, 2360, 2247, 1631, 1508, 1448, 1272, 1052, 909 cm^{-1} ; Anal. Calculée pour $\text{C}_{16}\text{H}_{18}\text{O}$: C, 84.91; H, 8.02. Trouvée : C, 84.42, H, 8.35.

(±)-(E)-N-[2-propylidène-1-carboxylate]benzylamine N-oxyde de (±)-*trans*-2-(2-naphtyl)cyclohexyle (107)



La procédure est la même que pour la nitrone **99** et 59 mg (35%) de la nitrone **107** est obtenu comme une huile jaune. R_f 0.23 (20% acétate d'éthyle / hexanes); RMN ^1H (CDCl_3) δ 7.80-7.18 (m, 12H, aromatique), 5.23 (td, $J = 5$ Hz et 1H, CHO_2C), 5.20 (s, 2H, $\text{CH}_{2\text{benzyle}}$), 2.91 (td, $J = 3$ Hz, 1H, $\text{CH}_{\text{naphtyle}}$), 2.07 (s, 3H, CH_3), 2.24-1.28 (m, 8H, cyclohexyle); RMN ^{13}C (CDCl_3) δ 161.8, 139.9, 138.1, 133.7, 133.3, 132.4, 128.6, 128.3, 128.1, 128.0, 127.5, 127.5, 126.1, 126.0, 125.7, 125.5, 78.2, 66.3, 49.9, 33.5, 32.1, 25.6, 24.7, 15.0; IR (film) 3056, 2933, 2858, 1708, 1531, 1453, 1289, 1145, 1116, 1012, 853, 749 cm^{-1} ; SMHR calculé pour $\text{C}_{26}\text{H}_{28}\text{NO}_3(\text{M}+1\text{H})$: 402.2062. Trouvé : 402.2069.

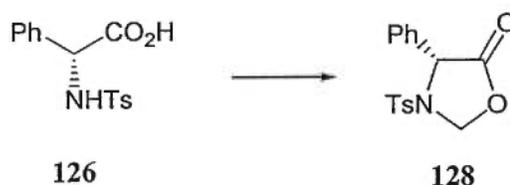
(R)-N-(Tosyl)phénylglycine (126)



Le (R)-N-(tosyl)phénylglycine a été préparé par l'addition d'une solution de 7.19 g (37.7 mmol) de chlorure de *p*-toluènesulfonyle dans 50 mL d'éther à une solution de 5.70 g (37.7 mmol) de (R)-phénylglycine dans 25 mL de NaHCO_3 aq 2.0 M. La solution résultante est agitée pendant 12 heures. La solution est diluée dans l'éther. Les phases du filtrat sont séparées et une solution aqueuse 10% HCl est ajoutée à la phase aqueuse

jusqu'à l'obtention d'un pH de 4. Le précipité blanc est filtré et pompé sous vide pour donner 9.54 g (83%) de l'acide aminé **126**.⁹ P. f. 161-163 [lit. 159-160°C¹⁰]; RMN ¹H (CDCl₃) δ 7.61 (d, J = 8 Hz, 2H, 3,5-C₆H₄tosyle), 7.36-7.11 (m, 7H, C₆H₅ et 2,6-C₆H₄tosyle), 5.65 (d, J = 8 Hz, 1H, NH), 5.08 (d, J = 8 Hz, 1H, CHPh), 2.37 (s, 3H, CH₃tosyl); SHMR calculé pour C₁₅H₁₆NO₄S(M+1H): 306.0800. Trouvé : 306.0789.

(R)-N-(Tosyl)-4-phényl-5-oxazolidinone (128)



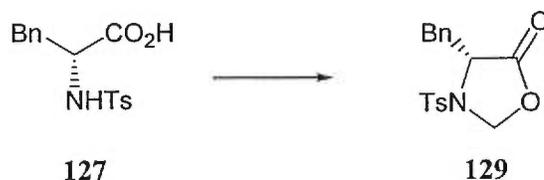
À une solution 1.10 g (3.62 mmol) de (R)-N-(tosyl)phényl glycine (**126**) dans 25 mL de benzène est ajouté 217 mg (7.23 mmol) de paraformaldéhyde et une quantité catalytique de *p*-TsOH (selon la procédure décrite par Micheel).¹¹ La solution hétérogène est chauffée à 90°C pendant 3 heures. La solution homogène résultante est ensuite refroidie à la température de la pièce et le solvant est évaporé sous pression réduite. Le solide résultant est pompé sous vide pendant 24 heures pour donner 1.09 g (95%) de l'oxazolidinone **128**. P. f. 134-136 °C; R_f 0.24 (20% acétate d'éthyle / hexanes); RMN ¹H (CDCl₃) δ 7.75 (d, J = 8 Hz, 2H, 3,5-C₆H₄tosyle), 7.50 (d, 2H, J = 5 Hz, 2,6-C₆H₄tosyle), 7.40-7.35 (m, 5H, C₆H₅CH), 5.68 (d, J = 7 Hz, 1H, CH₂), 5.28 (d, J = 7 Hz, 1H, CH₂), 5.19 (s, 1H, CHPh), 2.45 (s, 3H, CH₃tosyl); RMN ¹³C (CDCl₃) 170.0, 145.6, 133.0, 131.4, 130.4, d 129.0, 127.6, 126.4, 79.1, 59.7, 21.6; IR (NaCl) 3473, 3366, 1799, 1597, 1453, 1360, 1186, 1028, 910, 669 cm⁻¹; SMHR calculé pour C₁₆H₁₆NO₄S(M+1H): 318.0811. Trouvé : 318.0800.

4-phényl-5(2H)-oxazolone (130)

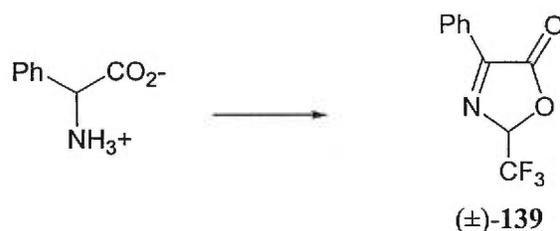
À une solution de 202 mg (0.630 mmol) de l'oxazolidinone **128** dans 4 mL de tétrahydrofurane anhydre sous argon est ajouté 693 μL (0.693 mmol) d'une solution 1.0 M de NaHMDS dans le THF. La solution résultante est agitée pendant 24 heures. Une solution saturée de chlorure d'ammonium est ajoutée à la solution verte. La phase aqueuse est extraite 4 fois avec de l'éther. Les phases organiques combinées sont concentrées sous pression réduite. Le résidu est chromatographié sur gel de silice (10% acétate d'éthyle / hexanes) pour donner 12 mg (12%) de l'oxazolone **130**. R_f 0.32 (20% acétate d'éthyle / hexanes); RMN ^1H (CDCl_3) δ 8.39 (d, $J = 9$ Hz, 2H, 2,6- C_6H_5), 7.61-7.49 (m, 3H, 3,4,5- C_6H_5), 5.96 (s, 2H, CH_2).

(S)-N-(Tosyl)phénylalanine (127)

La protection de la fonction amine de la phénylalanine a été faite de la même façon que pour le phénylglycine.¹² RMN ^1H ($(\text{CD}_3)_2\text{CO}$) δ 7.57 (d, $J = 8$ Hz, 2H, 3,5- C_6H_4 tosyle), 7.26 (d, $J = 7$ Hz, C_6H_5 et 2,6- C_6H_4 tosyle), 7.24-7.18 (m, 5H, $\text{CH}_2\text{C}_6\text{H}_5$), 6.72 (d, $J = 8$ Hz, 1H, NH), 4.12 (td, $J = 4$ Hz et 1 Hz, 1H, CHBn), 3.11 (dd $J = 15$ Hz et 7 Hz, 1H, CH_2Ph), 2.95 (dd, $J = 12$ Hz et 8 Hz, 1H, CH_2Ph) 2.37, (s, 3H, CH_3 tosyle).

(S)-N-(Tosyl)-4-benzyl-5-oxazolidinone (129)

À une solution 704 mg (2.20 mmol) de *N*-(tosyl)phénylalanine (127) dans 22 mL de benzène est ajouté 80 mg (2.7 mmol) de paraformaldéhyde et une quantité catalytique de *p*-TsOH (selon la procédure de Micheel).¹³ La solution hétérogène est chauffée à 90°C pendant 3 heures. La solution homogène résultante est refroidie à la température de la pièce et le solvant est évaporé sous pression réduite. Le solide résultant est mis sous vide pendant 24 heures pour donner 729 mg (100%) de l'oxazolidinone 129.¹⁴ P. f. 124-166 °C; *R_f* 0.45 (20% acétate d'éthyle / hexanes); RMN ¹H (CDCl₃) δ 7.69 (d, *J* = 8 Hz, 2H, 3,5-C₆H₄(tosyle), 7.35 (d, 2H, *J* = 8 Hz, 2,6-C₆H₄(tosyle), 7.32-7.24 (m, 5H, CH₂C₆H₅), 5.26 (d, *J* = 6 Hz, 1H, CH₂cycle), 4.32 (t, *J* = 4 Hz, 1H, CHBn), 4.27 (d, *J* = 6 Hz, 1H, CH₂cycle), 3.23 (d, *J* = 4 Hz, 2H, CH₂Ph), 2.43 (s, 3H, CH₃(tosyle)); RMN ¹³C (CDCl₃) 171.5, 145.4, 134.2, 132.8, 130.4, 129.9, 128.7, 127.6, 127.5, 79.3, 58.5, 37.1, 21.5; IR (NaCl) 3032, 2932, 1793, 1596, 1494, 1453, 1397, 1345, 1165, 1102, 1018 cm⁻¹.

(±)-4-phényl-2-trifluorométhyl-5(2H)-oxazolone (139)

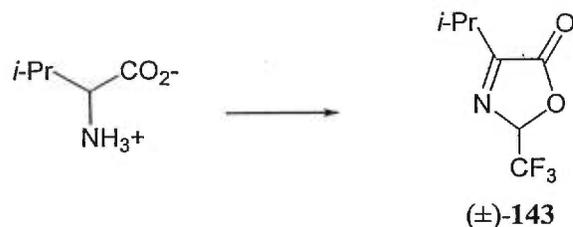
L'oxazolone a été préparée selon la procédure de Steglich¹⁵ par l'addition de 20 mL d'anhydride trifluoroacétique à 5.2 g (3.4 mmol) de phenylglycine. La réaction exothermique est ensuite maintenue à reflux pendant 2 heures. Le mélange réactionnel

est refroidi à la température de la pièce et le solvant est évaporé à sec sous pression réduite. Le résidu est dissout dans du dichlorométhane et filtré sur SiO₂. La solution est concentrée sous pression réduite et le résidu est recristallisé dans un mélange de solvant dichlorométhane / hexanes pour donner 5.0 g (100%) de l'oxazolone **139** comme un solide blanc. P. f. 87-88 °C [lit. 85-86°C¹⁶]; R_f 0.59 (30% acétate d'éthyle / hexanes); RMN ¹H (CDCl₃) δ 8.45 (d, J = 7 Hz, 2H, 2,6-C₆H₅), 7.70-7.53 (m, 3H, 3,4,5-C₆H₅), 6.28 (q, J = 5 Hz, 1H, CF₃CH); RMN ¹³C (CDCl₃) δ 162.6, 160.5, 133.9, 129.0, 128.9, 127.1, 120.3 (q, J = 282 Hz, CHCF₃), 92.2 (q, J = 35 Hz, CHCF₃); RMN ¹⁹F (CDCl₃) δ -80.2 (d, J = 4 Hz); IR (NaCl) 1794, 1194, 1047, 969, 866, 803, 701 cm⁻¹; Anal. Calculée pour C₁₀H₆F₃NO₂: C, 52.41; H, 2.64; N, 6.11. Trouvée: C, 52.23, H, 2.61, N, 6.09.

(±)-4-benzyl-2-trifluorométhyl-5(2H)-oxazolone (140)



L'oxazolone **140** a été préparée par la même procédure que l'oxazolone **139** pour donner 3.1 g (52%) d'une huile jaune. R_f 0.56 (20% acétate d'éthyle / hexanes); RMN ¹H (CDCl₃) δ 7.39-7.33 (m, 5H, CH₂C₆H₅), 6.10 (q, J = 4 Hz, 1H, CF₃CH), 4.05 (d, J = 1 Hz, 2H, CH₂Ph); RMN ¹³C (CDCl₃) δ 167.2, 163.3, 132.6, 129.3, 128.9, 127.7, 120.2 (q, J = 281 Hz, CHCF₃), 92.8 (q, J = 35 Hz, CF₃), 34.3; IR (Film) 3067, 3034, 2961, 1814, 1647, 1497, 1455, 1372, 1274, 1206, 1085, 1013, 872, 748, 703 cm⁻¹; SMHR calculé pour C₁₁H₇F₃NO₂(M-1H): 242.0422. Trouvé: 242.0429; Anal. Calculée pour C₁₁H₈F₃NO₂: C, 54.33; H, 3.32; N, 5.76. Trouvée: C, 54.33, H, 3.42, N, 5.79.

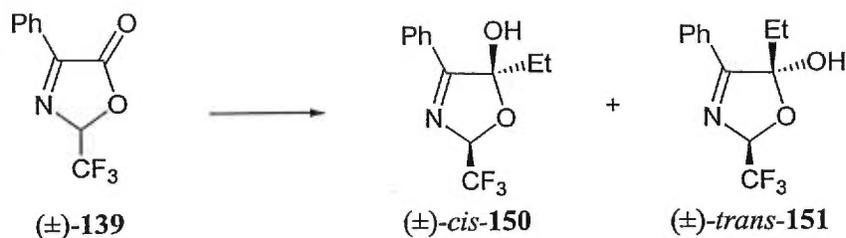
(±)-4-isopropyl-2-trifluorométhyl-5(2H)-oxazolone (143)

L'oxazolone **143** a été préparée par la même procédure que l'oxazolone **139** pour donner 4.76 g (58% Rdt) d'une huile jaune. R_f 0.58 (20% acétate d'éthyle / hexanes); RMN ^1H (CDCl_3) δ 6.08 (q, $J = 2$ Hz, 1H, CHCF_3), 3.05 (sept, $J = 2$ Hz, 1H, $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$), 1.33 (d, $J = 2$ Hz, 3H, $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$), 1.30 (d, $J = 2$ Hz, 3H, $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$); RMN ^{13}C (CDCl_3) δ 172.5, 162.9, 120.1 (q, $J = 281$ Hz, CHCF_3), 92.6 (q, $J = 35$ Hz, CHCF_3), 28.3, 18.2, 18.1; IR (film) 2981, 1804, 1644, 1470, 1370, 1275, 1197, 1160, 1063, 1006, 871, 703 cm^{-1} .

(±)-4-(2-méthylpropyl)-2-trifluorométhyl-5(2H)-oxazolone (144)

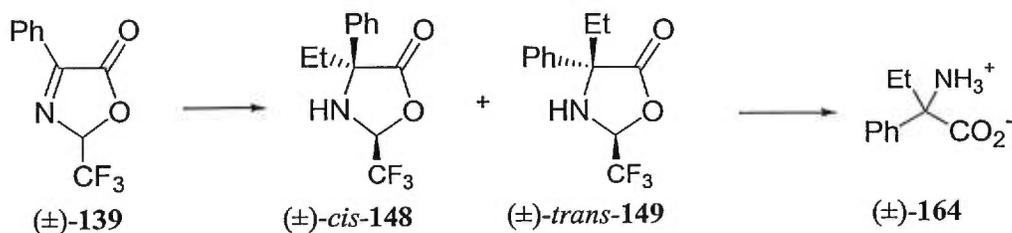
L'oxazolone **144** a été préparée par la même procédure que l'oxazolone **139** pour donner 6.9 g (100%) d'une huile jaune. R_f 0.63 (20% acétate d'éthyle / hexanes); RMN ^1H (CDCl_3) δ 6.13 (q, $J = 2$ Hz, 1H, CHCF_3), 2.59 (td, $J = 7$ Hz et 2 Hz, 2H, $\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)_2$), 2.24 (sept, $J = 7$ Hz, 1H, $\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)$), 1.02 (d, $J = 4$ Hz, 3H, $\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)$), 1.00 (d, $J = 4$ Hz, 3H, $\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)$); RMN ^{13}C (CDCl_3) δ 168.4, 163.8, 120.1 (q, $J = 281$ Hz, CHCF_3), 92.9, (q, $J = 35$ Hz, CHCF_3), 36.5, 25.9, 21.9, 21.8; IR (film) 2967, 2878, 1808, 1648, 1469, 1373, 1274, 1198, 1161, 1034, 871, 702 cm^{-1} ; SMHR calculé pour $\text{C}_8\text{H}_{11}\text{F}_3\text{NO}_2(\text{M}+1\text{H})$: 210.0747. Trouvé : 210.0742; Anal. Calculée pour $\text{C}_8\text{H}_{10}\text{F}_3\text{NO}_2$: C, 45.94; H, 4.82; N, 6.70. Trouvée : C, 45.94, H, 4.86, N, 6.53.

(±)-5-éthyl-4-phényl-2-trifluorométhyl-2,5-dihydro-oxazol-5-ol (150-151)



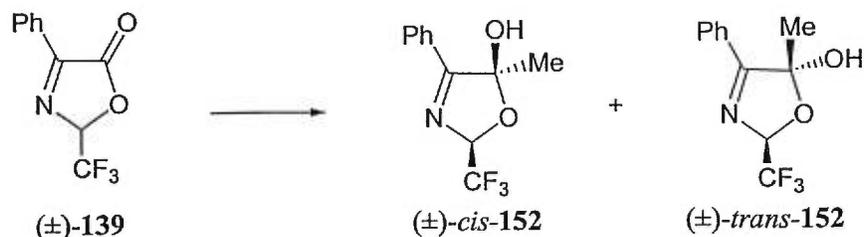
À 1.01 g (4.41 mmol) de l'oxazolone 139 dissout dans 40 mL de dichlorométhane anhydre à -78°C sous argon est ajouté 2.90 mL (6.61 mmol) une solution 2.3 M de EtMgBr dans l'éther sur une période de 15 minutes. Après 1 heure, le mélange réactionnel est dilué dans du dichlorométhane et versé dans une solution saturée de chlorure d'ammonium. Les phases sont séparées et la phase aqueuse est extraite 2 fois avec du dichlorométhane. Les phases organiques combinées sont ensuite séchées sur sulfate de sodium et concentrées sous pression réduite. Le résidu est purifié par chromatographie sur gel de silice (10% acétate d'éthyle / hexanes) pour donner 1.03 g (100%) des oxazoles 150-151 comme un solide blanc. Les excès diastéréoisomères sont mesurés par intégration relative des quadruplets à 5.84 ppm (majeur) et 6.09 ppm (mineur) du spectre RMN ¹H quoiqu'il est possible d'enrichir en un des diastéréoisomères étant donné que l'un est peu soluble dans le chloroforme. Rapport diastéréoisomères : 12 : 1. Les énantiomères sont aussi analysés sur HPLC chiral. Conditions : colonne Chiracel OJ; éluant 90 :10 hexanes :*i*-PrOH; débit, 1 mL/min; détecteur UV, 254 nm; majeur diastéréoisomère, T_r 4.91 min, T_r 5.64; mineur diastéréoisomère, T_r 8.47, T_r 9.48. P. f. mélange 93-94°C; R_f 0.45 (30% acétate d'éthyle / hexanes); majeur : RMN ¹H (CDCl₃) δ 8.12 (d, J = 2 Hz, 2H, 2,6-C₆H₅), 7.58-7.45 (m, 3H, 3,4,5-C₆H₅), 5.84 (q, J = 5 Hz, 1H, CHCF₃), 3.08 (s, 1H, OH), 2.20 (m, 1H, CH₂CH₃), 2.09 (m, 1H, CH₂CH₃), 0.81 (t, J = 7 Hz, 3H, CH₂CH₃); RMN ¹³C (CDCl₃) δ 173.0, 132.3, 128.8, 128.7, 128.6, 121.6 (q, J = 283 Hz, CHCF₃), 112.9, 97.2 (q, J = 33 Hz, CHCF₃), 30.5, 7.21; RMN ¹⁹F (CDCl₃) δ -82.1 (d, J = 5 Hz); IR (KBr) 3193(b), 1622, 1456, 1378, 1270, 1181, 1076, 913, 777, 694 cm⁻¹; SMHR calculé pour C₁₂H₁₃F₃NO₂(M+1H) : 260.0902. Trouvé : 260.0898; Anal. Calculée pour C₁₂H₁₂F₃NO₂: C, 55.60; H, 4.67; N, 5.40. Trouvée : C, 55.34, H, 4.66, N, 5.37.

(±)-2-phényl-2-aminobutanoïque acide (164)



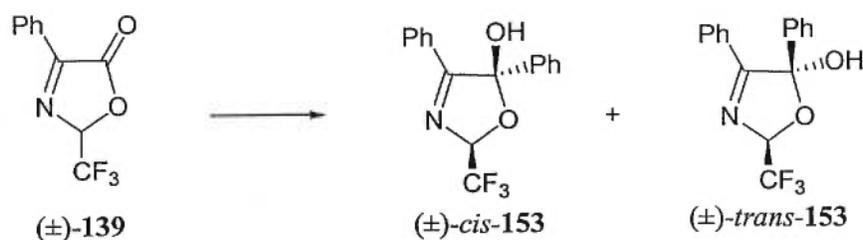
À 128 mg (0.557 mmol) de l'oxazolone **139** dissout dans 5.0 mL de tétrahydrofurane anhydre à -78°C est ajouté goutte à goutte sous argon 506 μL (1.11 mmol) une solution 2.2 M de EtMgBr dans l'éther. Après 1 heure, le mélange réactionnel est dilué dans l'éther et versé dans une solution saturée de chlorure d'ammonium. Les phases sont séparées et la phase aqueuse est extraite 2 fois avec de l'éther. Les phases organiques combinées sont séchées avec du sulfate de sodium et concentrées sous pression réduite. RMN ^1H (CDCl_3) δ 7.72 (d, $J = 7$ Hz, 2H, 2,6- C_6H_5), 7.41-7.29 (m, 3H, 3,4,5- C_6H_5), 5.50 (quint, $J = 5$ Hz, 1H, CHCF_3), 3.10 (d, $J = 9$ Hz, 1H, NH), 2.23-2.02 (m, 2H, CH_2CH_3) 1.58 (s, 1H, OH), 0.93 (t, $J = 7$ Hz, 3H, CH_2CH_3); RMN ^{19}F (CDCl_3) δ -83.4 (d, $J = 4$ Hz).

Le produit brut est ensuite agité pendant une heure dans 2 mL d'une solution 1 : 1 tétrahydrofurane : NaOH 2.0 M aqueux. Le mélange est ensuite dilué dans de l'éther, les phases sont séparées et la phase aqueuse est lavée 2 fois à l'éther. La phase aqueuse est concentrée sous pression réduite et le résidu est purifié par résine à échange ionique (DOWEX H^+) pour donner 52 mg (62%) de l'acide aminé non naturel **164** comme un solide blanc.¹⁶ RMN ^1H (D_2O , pH 6) δ 7.51-7.44 (m, 5Hz, C_6H_5), 2.44-2.37 (m, 2H, CH_2CH_3), 0.99 (t, $J = 7$ Hz, 3H, CH_2CH_3); RMN ^{13}C (D_2O , pH 6) δ 174.9, 136.7, 132.3, 131.9, 128.3, 68.6, 30.5, 9.8; IR (NaCl) 3370(b), 30.81, 2920, 1628, 1388, 1278, 1056, 932, 862, 782, 694 cm^{-1} .

(±)-5-méthyl-4-phényl-2-trifluorométhyl-2,5-dihydro-oxazol-5-ol (152)

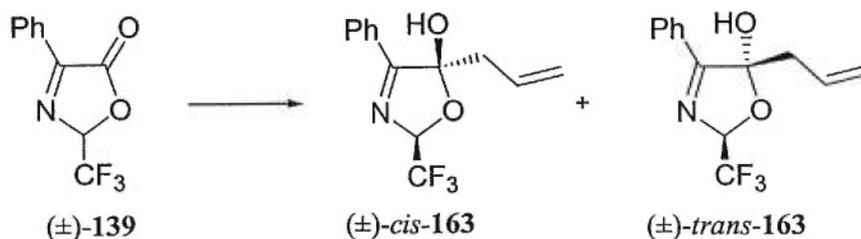
À 310 mg (1.35 mmol) de l'oxazolone **139** dissout dans 10 mL de tétrahydrofurane anhydre à -78°C est ajouté goutte à goutte sous argon 676 μL (2.03 mmol) une solution 3.0 M de MeMgBr dans l'éther. Après 1 heure, le mélange réactionnel est dilué dans de l'éther et versé dans une solution saturée de chlorure d'ammonium. Les phases sont séparées et la phase aqueuse est extraite 2 fois avec de l'éther. Les phases organiques combinées sont séchées sur sulfate de sodium et concentrées sous pression réduite. Le résidu est purifié par chromatographie sur gel de silice (10% acétate d'éthyle / hexanes) pour donner 193 mg (58%) d'un mélange de diastéréoisomères des oxazoles **152** comme un solide blanc. Les excès diastéréoisomères sont mesurés par intégration relative des pics à 25.3 ppm (majeur) et 24.8 ppm (mineur) du spectre RMN ^{13}C . Rapport diastéréoisomères : 1.3 : 1. P. f. $103\text{--}105^{\circ}\text{C}$; R_f 0.32 (20% acétate d'éthyle / hexanes); RMN ^1H (CDCl_3) δ 8.14–8.05 (m, 4H, 2,6- C_6H_5), 7.59–7.43 (m, 6H, 3,4,5- C_6H_5), 5.87 (m, 2H, CHCF_3), 1.78 (s, 3H, CH_3), 1.77 (s, 3H, CH_3); RMN ^{13}C (CDCl_3) δ 173.5, 132.3, d 128.8, 128.7, 128.4, d 121.8 (q, $J = 282$ Hz, CHCF_3), 110.3, 110.1, d 96.8 (q, $J = 32$ Hz, CHCF_3), 25.3, 24.8; IR (NaCl) 3280(b), 1629, 1577, 1462, 1450, 1379, 1302, 1072, 1049, 953, 858, 779, 706 cm^{-1} ; SMHR calculé pour $\text{C}_{11}\text{H}_{11}\text{F}_3\text{NO}_2(\text{M}+1\text{H})$: 246.0730. Trouvé: 246.0742; Anal. Calculée pour $\text{C}_{11}\text{H}_{10}\text{F}_3\text{NO}_2$: C, 53.88; H, 4.11; N, 5.71. Trouvée: C, 53.89; H, 4.28; N, 5.70.

(±)-5-phényl-4-phényl-2-trifluorométhyl-2,5-dihydro-oxazol-5-ol (153)



Les oxazoles **153** ont été préparées par la même procédure que les oxazoles **152**, à l'exception de l'utilisation de PhMgCl, pour donner 310 mg (85%) d'une huile incolore d'un mélange de diastéréoisomères 1:1. R_f 0.22 (20% acétate d'éthyle / hexanes); RMN ^1H (CDCl_3) δ 7.95 (d, $J = 8$ Hz, 2H, 2,6- C_6H_5), 7.85 (d, $J = 8$ Hz, 2H, 2,6- C_6H_5), 7.58-7.29 (m, 6H, 3,4,5- C_6H_5), 6.11 (q, $J = 5$ Hz, 1H, CHCF_3), 6.05 (q, 1H, $J = 5$ Hz, CHCF_3); RMN ^{13}C (CDCl_3) δ 172.9, 172.6, 138.1, 138.0, 132.2, 132.0, 129.4, 129.3, 129.2, 128.6, 128.5, d 128.4, 128.2, 126.2, 125.6, d 122.3 (q, $J = 282$ Hz, CHCF_3), 110.5, 110.2, d 97.6 (q, $J = 33$ Hz, CHCF_3); IR (film) 3372(b), 1625, 1578, 1496, 1449, 1390, 1274, 1182, 1153, 1056, 909, 962, 763, 696 cm^{-1} ; SMHR calculé pour $\text{C}_{16}\text{H}_{13}\text{F}_3\text{NO}_2(\text{M}+1\text{H})$: 308.0888. Trouvé : 308.0898; Anal. Calculée pour $\text{C}_{16}\text{H}_{12}\text{F}_3\text{NO}_2$: C, 62.54; H, 3.94; N, 4.56. Trouvée : C, 62.25, H, 3.90, N, 4.54.

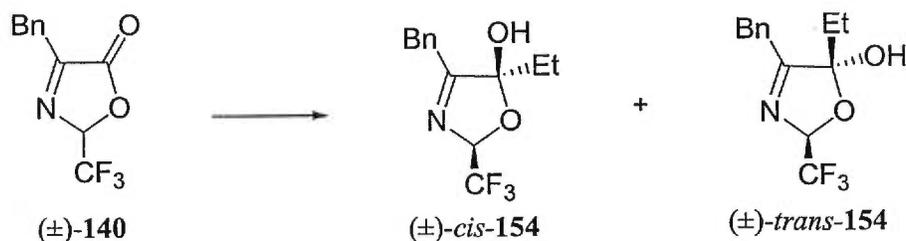
(±)-5-allyl-4-phényl-2-trifluorométhyl-2,5-dihydro-oxazol-5-ol (163)



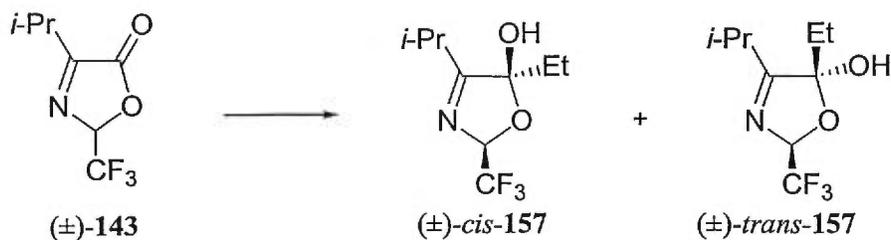
Les oxazoles **163** ont été préparées par la même procédure que les oxazoles **152**, à l'exception de l'utilisation d'allylMgBr, pour donner 101 mg (100%) d'une huile jaune d'un mélange de diastéréoisomères 1:1. Les diastéréoisomères sont analysés sur HPLC chiral. Conditions : colonne Chiracel OJ; éluant, 90:10 hexanes : *i*-PrOH; débit, 1

mL/min; détecteur UV, 254 nm; premier diastéréoisomère, T_r 5.71 min, T_r 6.57; second diastéréoisomère, T_r 7.88, T_r 8.77. R_f 0.37 (20% acétate d'éthyle / hexanes); RMN ^1H (CDCl_3) δ 8.10 (d, $J = 7$ Hz, 2H, 2,6- C_6H_5), 8.04 (d, $J = 7$ Hz, 2H, 2,6- C_6H_5), 7.57-7.45 (m, 6H, 3,4,5- C_6H_5), 6.04 (q, $J = 5$ Hz, 1H, CHCF_3), 5.91-5.83 (m, 1H, $\text{CH}_2=\text{CHCH}_2$), 5.80 (q, $J = 5$ Hz, 1H, CHCF_3), 5.67-5.57 (m, 1H, $\text{CH}_2=\text{CHCH}_2$), 5.27-5.00 (m, 4H, $\text{CH}_2=\text{CH}$), 3.74 (s, 1H, OH), 3.38 (s, 1H, OH), 2.93-2.16 (m, 4H, $\text{CH}_2=\text{CHCH}_2$); RMN ^{13}C (CDCl_3) δ 172.6, 172.5, 132.2, 132.1, 129.8, 129.4, 129.0, 128.8, 128.7, 128.6, 121.4, 121.0, d 121.5 (q $J = 282$ Hz, CHCF_3), 111.3, 110.3, d 97.4 (q $J = 33$ Hz, CHCF_3), 42.8, 41.9; RMN ^{19}F (CDCl_3) δ -81.1 (d, $J = 5$ Hz), -82.0 (d, $J = 5$ Hz); IR (film) 3370(b), 3081, 2920, 1628, 1388, 1278, 1056, 932, 862, 782, 694 cm^{-1} ; SMHR calculé pour $\text{C}_{13}\text{H}_{13}\text{F}_3\text{NO}_2(\text{M}+1\text{H})$: 272.0897. Trouvé : 272.0898.

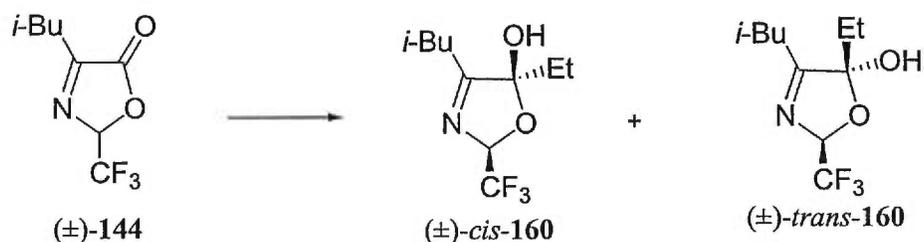
(±)-5-éthyl-4-benzyl-2-trifluorométhyl-2,5-dihydro-oxazol-5-ol (154)



La procédure est la même que pour les oxazoles **152**, à l'exception de l'utilisation de EtMgBr et 168 mg (60%) des oxazoles **154** est obtenu comme un mélange de diastéréoisomères 2.6 :1 sous forme d'une huile jaune. R_f 0.34 (20% acétate d'éthyle / hexanes); Majeur : RMN ^1H (CDCl_3) δ 7.38-7.28 (m, 5H, C_6H_5), 5.71 (q, $J = 5$ Hz, 1H, CHCF_3), 3.90 (d, $J = 15$ Hz, 1H, $\text{CH}_{2\text{benzyle}}$), 3.80 (d, $J = 15$ Hz, 1H, $\text{CH}_{2\text{benzyle}}$), 3.07 (s, 1H, OH), 1.92 (m, 2H, CH_2CH_3), 0.74 (t, $J = 7$ Hz, 3H, CH_2CH_3); RMN ^{13}C (CDCl_3) δ 177.7, 134.2, 129.2, 128.6, 127.2, 121.5 (q, $J = 282$ Hz, CHCF_3), 113.0, 97.4 (q, $J = 33$ Hz, CHCF_3), 34.5, 29.4, 6.9; IR (film) 3373(b), 2978, 2941, 1658, 1603, 1497, 1455, 1389, 1283, 1185, 1051, 940, 863, 729, 705 cm^{-1} ; SMHR calculé pour $\text{C}_{13}\text{H}_{15}\text{F}_3\text{NO}_2(\text{M}+1\text{H})$: 274.1068. Trouvé : 274.1055; Anal. Calculée pour $\text{C}_{13}\text{H}_{14}\text{F}_3\text{NO}_2$: C, 57.14; H, 5.16; N, 5.13. Trouvée : C, 56.98, H, 5.12, N, 5.07.

(±)-5-éthyl-4-isopropyl-2-trifluorométhyl-2,5-dihydro-oxazol-5-ol (157)

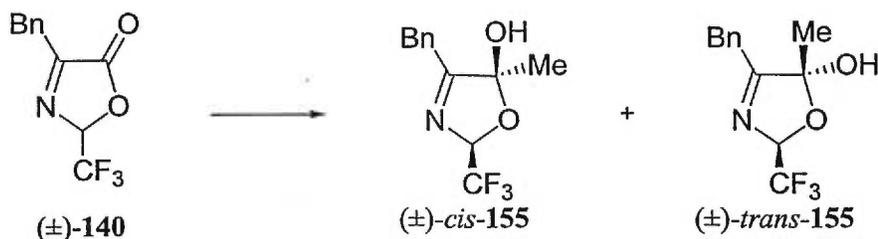
La procédure est la même que pour les oxazoles **154** et **166** mg (44%) des oxazole **157** est obtenu comme un mélange de diastéréoisomères 1.8 :1 sous forme d'un liquide incolore. R_f 0.62 (20% acétate d'éthyle / hexanes); RMN ^1H (CDCl_3) δ 5.78 (q, $J = 5$ Hz, 1H, CHCF_3 majeur), 5.66 (q, $J = 5$ Hz, 1H, CHCF_3 mineur), 3.45 (s, 1H, OH), 3.04 (s, 1H, OH), 2.69 (m, 2H, $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ majeur + mineur), 1.87 (m, 4H, CH_2CH_3 majeur + mineur), 1.29-1.22 (m, 12H, $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ majeur + mineur), 0.94 (t, $J = 7$ Hz, 3H, CH_2CH_3 majeur), 0.84 (t, $J = 7$ Hz, 3H, CH_2CH_3 mineur); RMN ^{13}C (CDCl_3) δ 184.0, 183.6, d 121.7 (q, $J = 282$ Hz, CHCF_3), 113.2, 112.4, d 97.2 (q, $J = 33$ Hz, CHCF_3), 29.6, 29.3, 28.0, 27.8, 21.5, 21.1, d 20.2, 7.2; IR (film) 3400(b), 2978, 2940, 1651, 1467, 1387, 1283, 1179, 1155, 1033, 937, 863 cm^{-1} ; Anal. Calculée pour $\text{C}_9\text{H}_{14}\text{F}_3\text{NO}_2$: C, 48.00; H, 6.27; N, 6.22. Trouvée : C, 47.93, H, 6.28, N, 6.17.

(±)-5-éthyl-4-(2-méthylpropyl)-2-trifluorométhyl-2,5-dihydro-oxazol-5-ol (160)

La procédure est la même que pour les oxazoles **154** et **132** mg (37%) des oxazoles **160** est obtenu comme un mélange de diastéréoisomères 1.6 :1 sous forme d'un liquide incolore. R_f 0.40 (20% acétate d'éthyle / hexanes); RMN ^1H (CDCl_3) δ 5.80 (q, $J =$ Hz, 1H, CHCF_3 majeur), 5.78 (q, $J = 5$ Hz, 1H, CHCF_3 mineur), 2.33 (m, 4H,

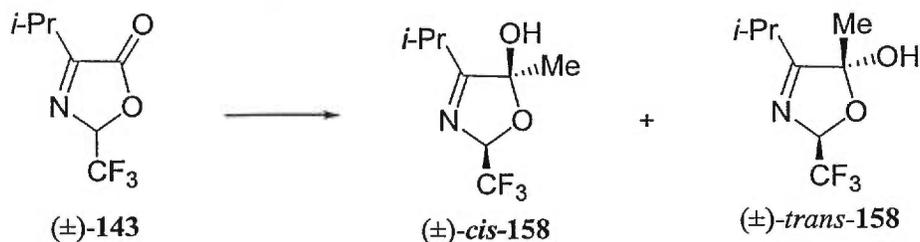
$CH_2CH(CH_3)_{2\text{majeur} + \text{mineur}}$, 1.83 (m, 4H, $CH_2CH_3_{\text{majeur} + \text{mineur}}$), 1.00-0.95 (m, 12H, $CH(CH_3)_{2\text{majeur} + \text{mineur}}$), 0.93 (t, $J = 7\text{Hz}$, 3H, $CH_2CH_3_{\text{majeur}}$), 0.83 (t, $J = 7\text{ Hz}$, 3H, $CH_2CH_3_{\text{mineur}}$); RMN ^{13}C (CDCl_3) δ 178.6, 178.3, d 121.9 (q, $J = 282\text{ Hz}$, CHCF_3), 112.7, 112.0, d 97.4 (q, $J = 33\text{ Hz}$, CHCF_3), 37.0, 36.8, 29.3, 29.0, 25.4, 25.3, 22.4, 22.3, 22.2, d 7.0; IR (film) 3376(b), 2963, 1658, 1468, 1389, 1282, 1154, 1039 cm^{-1} ; SMHR calculé pour $\text{C}_{10}\text{H}_{17}\text{F}_3\text{NO}_2(\text{M}+1\text{H})$: 240.1205. Trouvé: 240.1211; Anal. Calculée pour $\text{C}_{10}\text{H}_{16}\text{F}_3\text{NO}_2$: C, 50.20; H, 6.74; N, 5.85. Trouvée: C, 50.19, H, 6.75, N, 5.72.

(±)-5-méthyl-4-benzyl-2-trifluorométhyl-2,5-dihydro-oxazol-5-ol (155)



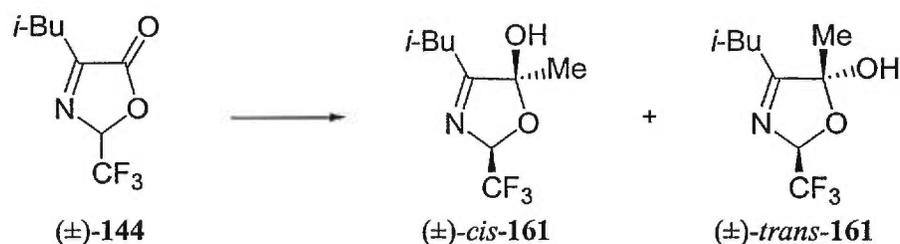
La procédure est la même que pour les oxazoles **152** et 190 mg (57%) des oxazoles **155** est obtenu comme un mélange de diastéréoisomères 5.6 :1 sous forme d'un solide blanc. P. f. : 88-91°C; R_f 0.26 (20% acétate d'éthyle / hexanes); Majeur : RMN ^1H (CDCl_3) δ 7.37-7.29 (m, 5H, C_6H_5), 5.73 (q, $J = 5\text{ Hz}$, 1H, CHCF_3), 3.92 (d, $J = 15\text{ Hz}$, 1H, $\text{CH}_{2\text{benzyle}}$), 3.79 (d, $J = 15\text{ Hz}$, 1H, $\text{CH}_{2\text{benzyle}}$), 2.80 (s, 1H, OH), 1.49 (s, 3H, CH_3); RMN ^{13}C (CDCl_3) δ 177.9, 134.4, 129.0, 128.7, 127.2, 121.5 (q, $J = 282\text{ Hz}$, CHCF_3), 110.2, 96.8 (q, $J = 33\text{ Hz}$, CHCF_3), 34.4, 23.5; IR (NaCl) 3192(b), 1658, 1599, 1493, 1453, 1382, 1283, 1168, 1147, 1039, 954, 860, 725 cm^{-1} ; SMHR calculé pour $\text{C}_{12}\text{H}_{13}\text{F}_3\text{NO}_2(\text{M}+1\text{H})$: 260.0908. Trouvé: 260.0898; Anal. Calculée pour $\text{C}_{12}\text{H}_{12}\text{F}_3\text{NO}_2$: C, 55.60; H, 4.67; N, 5.40. Trouvée: C, 55.45, H, 4.87, N, 5.37.

(±)-5-méthyl-4-isopropyl-2-trifluorométhyl-2,5-oxazol-5-ol (158)



La procédure est la même que pour les oxazoles **152** et 188 mg (56%) des oxazoles **158** est obtenu sous forme d'un solide blanc. P. f. 55-58°C; R_f 0.19 (20% acétate d'éthyle / hexanes); RMN ^1H (CDCl_3) δ 5.81 (q, $J = 5$ Hz, 1H, CHCF_3), 3.59 (s, 1H, OH), 2.76 (sept, $J = 1$ Hz, 1H, $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$), 1.64 (s, 3H, CH_3), 1.29 (d, $J = 7$ Hz, 3H, $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$), 1.24 (d, $J = 7$ Hz, 3H, $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$); RMN ^{13}C (CDCl_3) δ 183.8, 121.8 (q, $J = 282$ Hz, CHCF_3), 110.3, 97.1 (q, $J = 33$ Hz, CHCF_3), 27.9, 24.0, 20.8, 20.7; IR (NaCl) 3375(b), 2979, 2939, 1655, 1470, 1386, 1284, 1196, 1088, 1040, 951, 896, 861 cm^{-1} ; SMHR calculé pour $\text{C}_8\text{H}_{13}\text{F}_3\text{NO}_2(\text{M}+1\text{H})$: 212.0902. Trouvé : 212.0898; Anal. Calculée pour $\text{C}_8\text{H}_{12}\text{F}_3\text{NO}_2$: C, 45.50; H, 5.73; N, 6.63. Trouvée : C, 45.49, H, 5.74, N, 6.52.

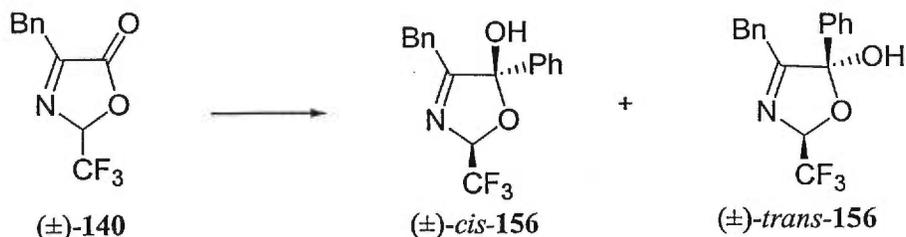
(±)-5-méthyl-4-(2-méthylpropyl)-2-trifluorométhyl-2,5-dihydro-oxazol-5-ol (161)



La procédure est la même que pour les oxazoles **152** et 175 mg (51%) des oxazole **161** est obtenu comme un solide blanc. P. f. 70-71°C; R_f 0.17 (20% acétate d'éthyle / hexanes); RMN ^1H (CDCl_3) δ 5.82 (q, $J = 5$ Hz, 1H, CHCF_3), 3.49 (s, 1H, OH), 2.38-2.21 (m, 3H, $\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)_2$), 1.60 (s, 3H, COHCH_3), 1.00 (d, $J = 7\text{Hz}$, 6H, $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$); RMN ^{13}C (CDCl_3) δ 178.7, 121.8 (q, $J = 282$ Hz, CHCF_3), 110.2, 97.4 (q, $J = 33$ Hz, CHCF_3), 36.6, 25.6, 23.6, 22.3; IR (NaCl) 3359(b), 2963, 1658, 1468, 1385, 1279, 1189,

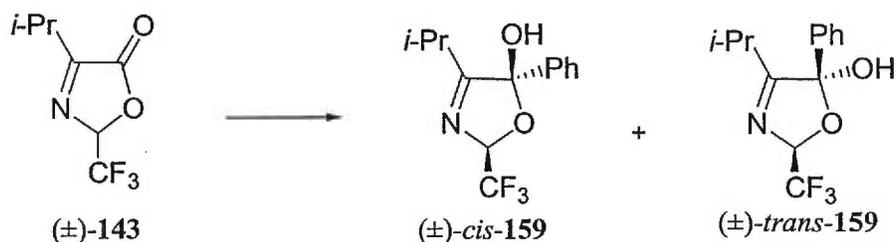
1042, 953, 863 cm^{-1} ; Anal. Calculée pour $\text{C}_9\text{H}_{14}\text{F}_3\text{NO}_2$: C, 48.00; H, 6.27; N, 6.22. Trouvée : C, 48.10, H, 6.38, N, 6.08.

(±)-5-phényl-4-benzyl-2-trifluorométhyl-2,5-dihydro-oxazol-5-ol (156)



La procédure est la même que pour les oxazoles **153** et 357 mg (89%) des oxazoles **156** est obtenu comme un mélange de diastéréoisomères 1.3 :1 sous forme d'une huile jaune. R_f 0.47 (20% acétate d'éthyle / hexanes); RMN ^1H (CDCl_3) δ 7.56-7.07 (m, 20H, C_6H_5), 6.01 (q, $J = 5$ Hz, 1H, CHCF_3 mineur), 5.95 (q, $J = 5$ Hz, 1H, CHCF_3 majeur), 3.72 (m, 2H, CH_2 benzyle mineur + majeur), 3.54 (m, 2H, CH_2 benzyle mineur + majeur); RMN ^{13}C (CDCl_3) δ 177.9, 176.8, 137.3, 137.1, 134.5, 134.4, 129.6, 129.0, 128.9, 128.6, 128.5, 128.4, 128.3, 126.9, 126.8, 126.3, 125.9, d 122.6 (q, $J = 282$ Hz, CHCF_3), 110.9, 110.5, d 98.3 (q, $J = 33$ Hz, CHCF_3), 34.3, 34.1; IR (film) 3302(b), 3065, 3033, 1659, 1496, 1452, 1391, 1280, 1179, 1151, 1048, 1003, 972, 864, 763, 697 cm^{-1} ; SMHR calculé pour $\text{C}_{17}\text{H}_{15}\text{F}_3\text{NO}_2(\text{M}+1\text{H})$: 322.1064. Trouvé : 322.1055; Anal. Calculée pour $\text{C}_{17}\text{H}_{14}\text{F}_3\text{NO}_2$: C, 63.55; H, 4.39; N, 4.36. Trouvée : C, 63.43, H, 4.65, N, 4.43.

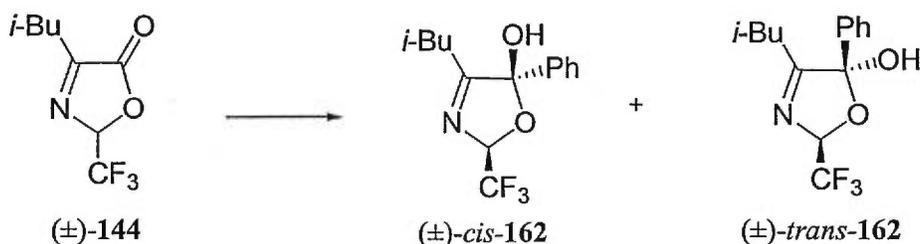
(±)-5-phényl-4-isopropyl-2-trifluorométhyl-2,5-dihydro-oxazol-5-ol (159)



La procédure est la même que pour les oxazoles **153** et 125 mg (97%) des oxazoles **159** est obtenu comme un mélange de diastéréoisomères 1 :1 sous forme d'une huile incolore. R_f 0.39 (30% acétate d'éthyle / hexanes); RMN ^1H (CDCl_3) δ 7.58-7.40

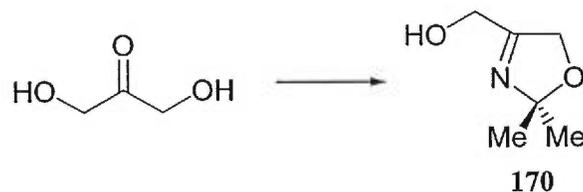
(m, 10H, C_6H_5), 5.99 (q, $J = 5$ Hz, 1H, $CHCF_3$), 5.91 (q, $J = 5$ Hz, 1H, $CHCF_3$), 3.71 (s, 1H, OH), 3.34 (s, 1H, OH), 2.57 (m, 2H, $CH(CH_3)_2$), 1.26 (m, 12H, $CH(CH_3)_2$), 0.85 (m, 6H, CH_3); RMN ^{13}C ($CDCl_3$) δ 184.2, 183.0, d 137.7, d 129.5, d 128.5, 126.2, 125.7, d 121.4 (q, $J = 282$ Hz, $CHCF_3$), 110.8, 110.5, d 98.1 (q, $J = 33$ Hz, $CHCF_3$), 27.8, 27.6, 21.1, 20.8, 20.6, 20.5; RMN ^{19}F ($CDCl_3$) δ -80.7 (d, $J = 5$ Hz), -81.9 (d, $J = 5$ Hz); IR (film) 3373(b), 2977, 2936, 1655, 1451, 1387, 1281, 1179, 1152, 1056, 1034, 959, 864, 772, 699 cm^{-1} ; SMHR calculé pour $C_{13}H_{15}F_3NO_2(M+1H)$: 274.1046. Trouvé : 274.1055.

(±)-5-phényl-4-(2-méthylpropyl)-2-trifluorométhyl-2,5-dihydro-oxazol-5-ol (162)



La procédure est la même que pour les oxazoles **153** et 203 mg (64%) des oxazoles **162** est obtenu comme un mélange de diastéréoisomères 1 :1 sous forme d'un solide blanc. R_f 0.20 (20% acétate d'éthyle / hexanes); RMN 1H ($CDCl_3$) δ 7.56-7.39 (m, 10H, C_6H_5), 5.96 (q, $J = 5$ Hz, 1H, $CHCF_3$), 5.88 (q, $J = 5$ Hz, 1H, $CHCF_3$), 2.26-1.88 (m, 6H, $CH_2CH(CH_3)_2$), 0.91 (d, $J = 7$ Hz, 3H, CH_3), 0.87 (d, $J = 7$ Hz, 3H, CH_3), 0.81 (d, $J = 7$ Hz, 3H, CH_3), 0.76 (d, $J = 7$ Hz, 3H, CH_3); RMN ^{13}C ($CDCl_3$) δ 178.8, 177.8, 137.8, 137.5, 129.5, d 128.5, 126.2, 125.7, d 121.9 (q, $J = 282$ Hz, $CHCF_3$), 110.9, 110.6, d 98.2 (q, $J = 33$ Hz, $CHCF_3$), 36.6, 36.4, 25.7, 25.6, 22.1, d 22.0; IR (NaCl) 3296(b), 2962, 1657, 1451, 1388, 1278, 1185, 1063, 864, 700 cm^{-1} ; SMHR calculé pour $C_{14}H_{17}F_3NO_2(M+1H)$: 288.1207. Trouvé : 288.1211; Anal. Calculée pour $C_{14}H_{16}F_3NO_2$: C, 58.53; H, 5.61; N, 4.88. Trouvée : C, 58.29, H, 5.94, N, 4.86.

2,5-dihydro-4-hydroxyméthyl-2,2-diméthyl-1,3-oxazole (170)



Selon la procédure de Ugi,¹⁸ une solution contenant 5.0 mL d'acétone, 2.9 mL d'ammoniaque aqueuse 12% et 14 mL de chloroforme est préparée. À cette solution est ajoutée par portions en 20 minutes 2.51 g (13.9 mmol) de 1,3-dihydroxyacétone dans 14 mL de méthanol à 0°C. La solution est agitée pendant 3 jours à la température de la pièce. Environ le 2/3 du solvant est évaporé sous pression réduite, 7 mL d'eau est ajoutée à la solution résultante et la phase aqueuse est extraite 3 fois avec du chloroforme. Les phases organiques combinées sont séchées avec du sulfate de magnésium. La solution est concentrée sous pression réduite et 2.02g (100%) de l'oxazoline **170** comme une huile incolore est obtenue. R_f 0.18 (50% acétate d'éthyle / hexanes); RMN ¹H (CDCl₃) δ 4.59 (s, 2H, CH₂OH), 4.34 (s, 2H, CH₂cycle), 1.41 (s, 6H, CH₃); RMN ¹³C (CDCl₃) δ 170.9, 109.4, 73.0, 59.4, 26.8; IR (film) 3368(b), 2984, 2933, 2857, 1666, 1453, 1374, 1245, 1217, 1139, 1064, 870, 755 cm⁻¹.

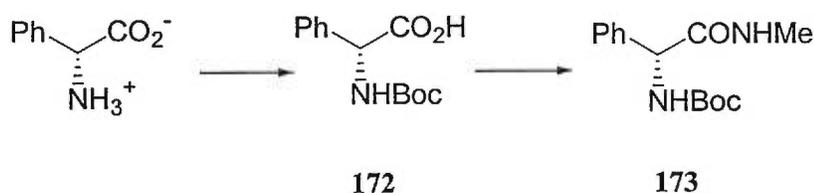
4-méthoxyméthyle-2,2-diméthyl-2,5-dihydro-oxazole (171)



À une suspension de 334 mg (8.42 mmol) d'hydrure de sodium, lavé à l'hexane, dans 25 mL de tétrahydrofurane à 0°C est ajouté rapidement une solution de l'oxazole **170** (725 mg, 5.61 mmol) dans 5 mL de tétrahydrofurane suivie de 1.00 mL (16.8 mmol) d'iodométhane. La solution est agitée pendant 12 heures. Une solution saturée de chlorure d'ammonium est ajoutée et la phase aqueuse est extraite 3 fois avec du dichlorométhane. Les phases organiques combinées sont séchées avec du sulfate de

magnésium et concentrées sous pression réduite. Le résidu est purifié par chromatographie sur gel de silice (gradient : hexanes à 30% acétate d'éthyle / hexanes) pour obtenir 799 mg (100%) de l'oxazole **171** comme un liquide orange très volatil. R_f 0.33 (20% acétate d'éthyle / hexanes); RMN ^1H (CDCl_3) δ 4.41 (s, 2H, CH_2OCH_3), 3.99 (s, 2H, $\text{CH}_{2\text{cycle}}$), 3.18 (s, 3H, OCH_3), 1.20 (s, 6H, $\text{C}(\text{CH}_3)_2$); RMN ^{13}C (CDCl_3) δ 167.8, 109.4, 73.3, 69.5, 58.7, 26.6; IR (film) 2990, 2932, 1737, 1668, 1455, 1367, 1246, 1114, 1059, 911, 857, 638.

(R)-N(Boc)-2-amino-2-phénylméthylacétamide (173)

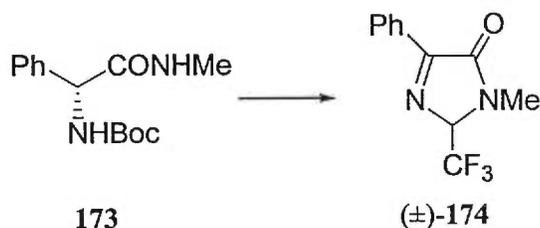


À une solution de (R)-phénylglycine (2.50 g, 16.5 mmol) dans 33 mL de dioxane, 8.3 ml de NaOH_{aq} 2.0 M et 25 mL d'eau distillée, est ajouté le Boc_2O (3.97 g, 18.2 mmol) à 0°C en une seule portion. La solution est agitée pendant 2 heures et ensuite concentrée sous pression réduite à environ 20 mL. À la solution résultante, 45 mL d'éther est ajouté et la solution est acidifiée à un pH 3 avec une solution aqueuse 1.0 M d'acide citrique. La phase aqueuse est extraite 3 fois avec de l'éther. Les phases organiques combinées sont séchées avec du sulfate de sodium et la solution est concentrée sous pression réduite pour donner 3.93 g (94%) de **172** d'une huile incolore très dense.

À une solution de l'acide **172** (337 mg, 1.34 mmol) dans 5 mL d'éther, une solution 1.3 M de diazométhane dans l'éther est ajoutée rapidement jusqu'à ce que la couleur de la solution réactionnelle demeure jaune pâle. L'excédant de diazométhane est détruit par l'addition d'acide acétique jusqu'à la disparition de la coloration jaune. La solution est ensuite filtrée sur alumine neutre et le filtrat est concentré sous pression réduite pour donner 355 mg (100% Rdt) de l'ester comme un solide blanc. R_f 0.68 (20% acétate d'éthyle / hexanes); RMN ^1H (CDCl_3) δ 7.38-7.27 (m, 5H, aromatique), 5.56 (d, $J = 7$ Hz, 1H, NH), 5.33 (d, $J = 7$ Hz, 1H, CHPh), 3.73 (s, 3H, CO_2CH_3), 1.55 (s, 9H, CH_3Boc).

À 332 mg (4.95 mmol) de méthylamine hydrochlorure dans 4 mL de dichlorométhane à -10°C sous argon, est ajouté 476 μL de triméthylaluminium. Le mélange est agité pendant 30 minutes. Une solution de 439 mg (1.65 mmol) de l'ester méthylique de *N*-(Boc)phénylglycine dissout dans 2 mL de dichlorométhane anhydre est ajoutée goutte à goutte en 5 minutes. Le mélange réactionnel est agité pendant 24 heures. Le mélange est dilué dans du dichlorométhane et une solution saturée de chlorure d'ammonium est ajoutée. Une solution 1.0 M de sel de Rochelle est ensuite ajoutée. Le mélange biphasique est fortement agité pendant 12 heures. Les phases sont séparées et la phase aqueuse est extraite 3 fois avec du dichlorométhane. Les phases organiques combinées sont lavées avec une solution saturée de chlorure de sodium et séchées sur sulfate de sodium. La phase organique est ensuite filtrée sur silice avec de l'acétate d'éthyle et le filtrat est concentré sous pression réduite pour donner 357 mg (82%) de l'amide **173** comme un solide blanc. P. f. $124\text{--}125^{\circ}\text{C}$; R_f 0.23 (30% acétate d'éthyle / hexanes); RMN ^1H (CDCl_3) δ 7.34–7.25 (m, 5H, aromatique), 6.73 (s, 1H, NH), 6.01 (s 1H, NH), 5.28 (s, 1H, CH), 2.69 (d, $J = 18$ Hz, 3H, NHCH_3), 1.39 (s, 9H, CH_3Boc); RMN ^{13}C (CDCl_3) 171.0, 155.3, 138.5, 128.7, 128.0, 127.0, 79.9, 58.1, 28.3, 26.3; IR (NaCl) 3308, 2978, 1660, 1527, 1497, 1366, 1250, 1168, 1062. cm^{-1} ; SMHR calculé pour $\text{C}_{14}\text{H}_{21}\text{N}_2\text{O}_3(\text{M}+1\text{H})$: 265.1552. Trouvé : 265.1546.

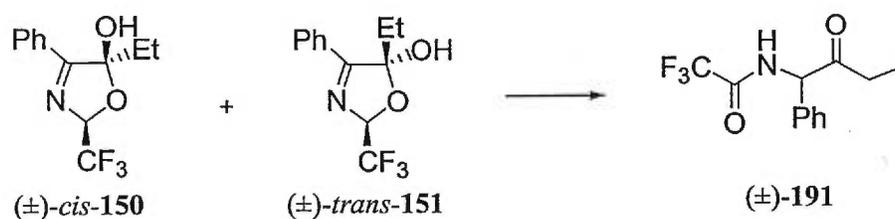
(±)-3-méthyl-5-phényl-2-trifluorométhyl-2,3-dihydroimidazol-4-one (174)



À 129 mg (0.488 mmol) de *N*-(Boc)-2-amino-2-phénylméthylacétamide (**173**), 2 mL d'anhydride trifluoroacétique est ajouté à -10°C . Le mélange est agité et réchauffé lentement à la température de la pièce pendant 4 heures. Le mélange est ensuite concentré sous pression réduite et le résidu est pompé sous vide pendant 1 heure. Le résidu est

purifié par chromatographie sur gel de silice (5% acétate d'éthyle/hexanes) pour donner 75 mg (63%) de l'imidazolone **174** comme un solide blanc. P. f. 83-84 °C; R_f 0.29 (20% acétate d'éthyle / hexanes); RMN ^1H (CDCl_3) δ 8.48 (dd, $J = 7$ Hz et 1 Hz, 2H, 2,6- C_6H_5), 7.61-7.26 (m, 3H, 3,4,5- C_6H_5), 5.55 (q, $J = 5$ Hz, 1H, CF_3CH), 3.22 (s, 3H, NCH_3); RMN ^{13}C (CDCl_3) 167.2, 164.2, 132.9, 129.3, 128.8, 128.6, 122.1 (q, $J = 283$ Hz, CHCF_3), 80.3 (q, $J = 32$ Hz, CHCF_3), 28.7; IR (NaCl) 3081, 2915, 1708, 1604, 1373, 1262, 1182, 1140, 860, 692 cm^{-1} ; SMHR calculé pour $\text{C}_{11}\text{H}_{10}\text{N}_2\text{O}$ (M+1H): 243.0745. Trouvé : 243.0755; Anal. Calculée pour $\text{C}_{11}\text{H}_9\text{F}_3\text{N}_2\text{O}$: C, 54.55; H, 3.75; N, 11.57. Trouvée : C, 54.49, H, 3.78, N, 11.30.

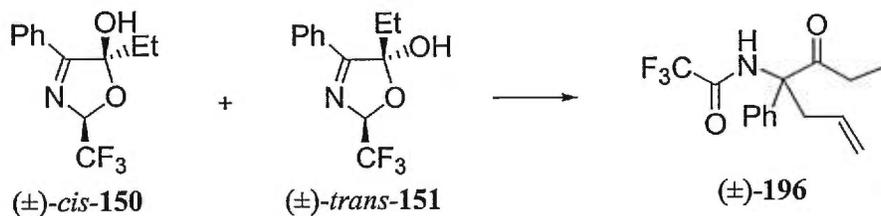
(±)-*N*-(TFA)-1-amino-1-phényl-2-butanone (**191**)



Le réactif de LDA est préparé par l'ajout en cinq minutes de 312 μL (0.779 mmol) d'une solution 2.5 M de *n*-BuLi dans l'hexane à une solution de 109 μL (0.722 mmol) de diisopropylamine dans 2.0 mL de tétrahydrofurane anhydre à 0°C sous argon. Le mélange est agité pendant une heure. À ce mélange est ajouté lentement en une portion une solution de 101 mg (0.390 mmol) des oxazoles **150-151** dans 1.0 mL de tétrahydrofurane. Le mélange est agité pendant 12 heures. Le mélange réactionnel est ensuite dilué dans l'éther et de l'eau est ajoutée. Les phases sont séparées et la phase aqueuse est extraite 2 fois avec de l'éther. Les phases organiques combinées sont séchées sur sulfate de sodium, concentrées sous pression réduite et le résidu est purifié sur plaque préparative 0.5 mm (20% acétate d'éthyle / hexanes) pour donner 49 mg (48%) de l' α -cétamine **191** comme un solide blanc. P. f. 86-88 °C, R_f 0.47 (20% acétate d'éthyle / hexanes); RMN ^1H (CDCl_3) δ 7.80 (s, 1H, NH), 7.44-7.30 (m, 5H, C_6H_5), 5.51 (d, $J = 6$ Hz, 1H, CHPh), 2.45 (q, $J = 7$ Hz, 2H, CH_2CH_3), 1.04 (t, $J = 7$ Hz, 3H, CH_2CH_3);

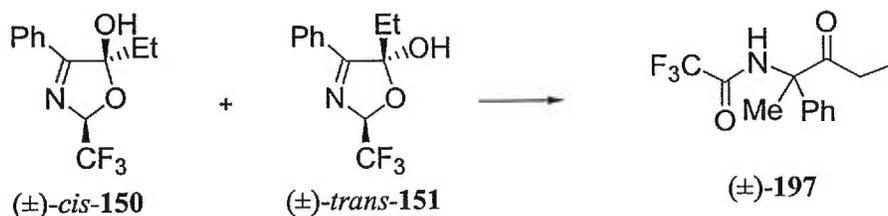
RMN ^{13}C (CDCl_3) δ 204.5, 156.1 (q, $J = 38$ Hz, COCF_3), 134.6, 129.4, 129.1, 127.8, 115.5 (q, $J = 288$ Hz, COCF_3), 62.6, 32.7, 7.5; IR (NaCl) 3334(b), 2982, 2944, 1698, 1174, 701 cm^{-1} ; SMHR calculé pour $\text{C}_{12}\text{H}_{13}\text{F}_3\text{NO}_2(\text{M}+1\text{H})$: 260.0908. Trouvé : 260.0898.

(\pm)-*N*-(TFA)-4-amino-4-phénylhepta-6-ène-3-one (196)



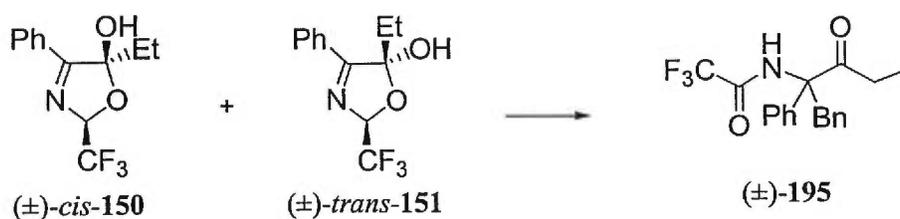
Le réactif de LDA est préparé par la même procédure que pour la préparation du composé 191. À ce réactif est ajouté lentement en une portion une solution de 90 mg (0.347 mmol) des oxazoles 150-151 dans 1.0 mL de tétrahydrofurane. Le mélange est agité pendant une heure et 33 μL (0.382 mmol) de bromure d'allyle est ajouté. L'agitation est poursuivie pendant 12 heures. Le mélange réactionnel est ensuite dilué dans l'éther et de l'eau est ajoutée. Les phases sont séparées et la phase aqueuse est extraite 2 fois avec de l'éther. Les phases organiques combinées sont séchées sur sulfate de sodium, concentrées sous pression réduite et le résidu est purifié sur plaque préparative 0.5 mm (20% acétate d'éthyle / hexanes) pour donner 67 mg (65%) de l' α -cétoamine 196 comme une huile jaune. R_f 0.55 (20% acétate d'éthyle / hexanes); RMN ^1H (CDCl_3) δ 8.33 (s, 1H, NH), 7.42-7.31 (m, 5H, C_6H_5), 5.54-5.44 (m, 1H, $\text{CH}=\text{CH}_2$), 5.24-5.18 (m, 2H, $\text{CH}=\text{CH}_2$), 3.78 (dd, $J = 7$ Hz et 14 Hz, 1H, $\text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}_2$), 3.15 (dd, $J = 7$ Hz et 14 Hz, 1H, $\text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}_2$), 2.35 (qd, $J = 10$ Hz et 7 Hz, 1H, CH_2CH_3), 2.22 (qd, $J = 10$ Hz et 7 Hz, 1H, CH_2CH_3), 0.95 (t, $J = 7$ Hz, 3H, CH_2CH_3); RMN ^{13}C (CDCl_3) δ 206.4, 154.9 (q, $J = 37$ Hz, COCF_3), 137.0, 130.1, 129.1, 128.6, 126.0, 120.5, 115.4 (q, $J = 289$ Hz, COCF_3), 69.4, 34.7, 28.8, 8.1; IR (film) 3358, 2983, 1736, 1711, 1514, 1214, 1164, 698 cm^{-1} ; SMHR calculé pour $\text{C}_{15}\text{H}_{17}\text{F}_3\text{NO}_2(\text{M}+1\text{H})$: 300.1205. Trouvé : 300.1211; Anal. Calculée pour $\text{C}_{15}\text{H}_{16}\text{F}_3\text{NO}_2$: C, 60.20; H, 5.39; N, 4.68. Trouvée : C, 60.37, H, 5.54, N, 4.39.

(±)-*N*-(TFA)-4-amino-4-phényl-3-pentanone (197)



La procédure pour la préparation du composé **197** est la même que celle décrite pour la préparation du composé **196** à l'exception de l'utilisation d'iodométhane comme agent alkylant. L' α -cétoamine **197** (30 mg, 28%) est obtenu sous la forme d'un solide jaune. Les énantiomères sont analysés par HPLC chiral. Conditions : colonne Regis Welk-O 1; éluant, 90 :10 hexanes : *i*-PrOH; débit, 0.5 mL/min; détecteur, UV 254 nm; T_r 12.17, T_r 16.58. P. f. 47-49 °C; R_f 0.46 (20% acétate d'éthyle / hexanes); RMN ^1H (CDCl_3) δ 8.44 (s, 1H, NH), 7.42-7.31 (m, 5H, C_6H_5), 2.38 (qd, $J = 10$ Hz et 7 Hz, 1H, CH_2CH_3), 2.18 (qd, $J = 10$ Hz et 7 Hz, 1H, CH_2CH_3), 2.04 (s, 3H, CCH_3), 0.97 (t, $J = 7$ Hz, 3H, CH_2CH_3); RMN ^{13}C (CDCl_3) δ 207.4, 155.0 (q, $J = 37$ Hz, COCF_3), 137.2, 129.0, 128.5, 126.0, 115.4 (q, $J = 289$ Hz, COCF_3), 66.3, 29.6, 28.5, 18.7, 8.3; IR (NaCl) 3358, 2971, 1732, 1711, 1514, 1156, 701 cm^{-1} ; SMHR calculé pour $\text{C}_{13}\text{H}_{15}\text{F}_3\text{NO}_2(\text{M}+1\text{H})$: 274.1060. Trouvé : 274.1055; Anal. Calculée pour $\text{C}_{13}\text{H}_{14}\text{F}_3\text{NO}_2$: C, 57.14; H, 5.16; N, 5.13. Trouvée : C, 57.67, H, 5.53, N, 4.94.

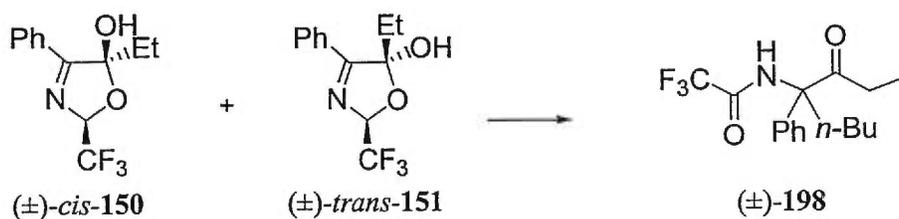
(±)-*N*-(TFA)-2-amino-1,2-diphényl-3-pentanone (195)



La procédure pour la préparation du composé **195** est la même que celle décrite pour la préparation du composé **196** à l'exception de l'utilisation de bromure de benzyle

comme agent alkylant. L' α -cétoamine **195** (67 mg, 48%) est obtenu sous la forme d'un solide blanc. Les énantiomères analysés par HPLC chiral. Conditions : Colonne Regis Welk-O 1; éluant, 90 :10 hexanes : *i*-PrOH; débit, 0.5 mL/min; détecteur, UV 254 nm; T_r 12.58, T_r 18.35. P. f. 140-142 °C, R_f 0.64 (20% acétate d'éthyle / hexanes); RMN ^1H (CDCl_3) δ 8.11 (s, 1H, NH), 7.46-6.98 (m, 10H, C_6H_5), 4.24 (d, $J = 19$ Hz, 1H, $\text{CH}_2\text{benzyle}$), 3.82 (d, $J = 19$ Hz, 1H, $\text{CH}_2\text{benzyle}$), 2.67 (dq, $J = 10$ Hz et 7 Hz, 1H, CH_2CH_3), 2.32 (dq, $J = 10$ Hz et 7 Hz, 1H, CH_2CH_3), 0.98 (t, $J = 9$ Hz, 3H, CH_2CH_3); RMN ^{13}C (CDCl_3) δ 206.2, 155.3 (q, $J = 37$ Hz, COCF_3), 137.6, 134.1, 129.3, 129.2, 128.6, 128.5, 127.5, 126.0, 115.4 (q, $J = 289$ Hz, COCF_3), 70.4, 36.6, 29.4, 8.4; IR (NaCl) 3356, 3065, 3033, 2982, 2942, 1736, 1710, 1514, 1449, 1310, 1214, 1166, 890, 739 cm^{-1} ; SMHR calculé pour $\text{C}_{19}\text{H}_{19}\text{F}_3\text{NO}_2(\text{M}+1\text{H})$: 350.1380. Trouvé : 350.1368; Anal. Calculée pour $\text{C}_{19}\text{H}_{18}\text{F}_3\text{NO}_2$: C, 65.32; H, 5.19; N, 4.01. Trouvée : C, 64.90, H, 5.22, N, 3.82.

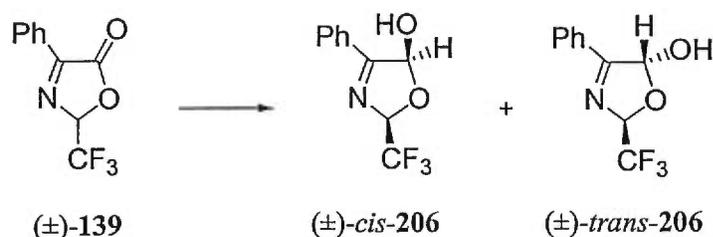
(\pm)-*N*-(TFA)-4-amino-4-phényl-3-octanone (198)



La procédure pour la préparation du composé **195** est la même que celle décrite pour la préparation du composé **196** à l'exception de l'utilisation de 1-iodobutane comme agent alkylant. L' α -cétoamine **198** (44 mg, 37%) est obtenu comme une huile jaune. R_f 0.77 (20% acétate d'éthyle / hexanes); RMN ^1H (CDCl_3) δ 8.39 (s, 1H, NH), 7.40-7.31 (m, 5H, C_6H_5), 3.01 (td, $J = 13$ Hz et 5 Hz, 1H, $\text{CH}_2(\text{CH}_2)_2\text{CH}_3$), 2.37 (td, $J = 13$ Hz et 5 Hz, 1H, $\text{CH}_2(\text{CH}_2)_2\text{CH}_3$), 2.34-2.17 (dq, $J = 22$ Hz et 7 Hz, 2H, COCH_2CH_3), 1.45-1.38 (m, 2H, $\text{CH}_2(\text{CH}_2)_2\text{CH}_3$), 1.29-1.23 (m, 2H, $\text{CH}_2(\text{CH}_2)_2\text{CH}_3$), 0.96-0.87 (m, 6H, COCH_2CH_3 et $\text{CH}_2(\text{CH}_2)_2\text{CH}_3$); RMN ^{13}C (CDCl_3) δ 207.3, 154.8 (q, $J = 37$ Hz, COCF_3),

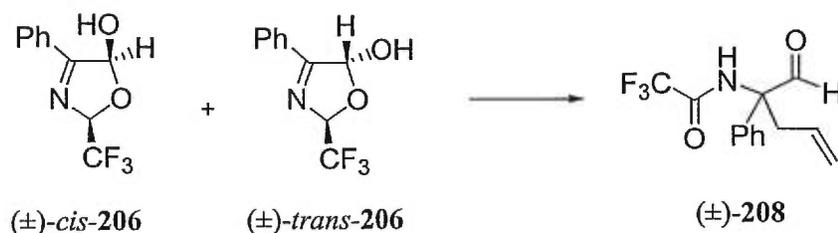
137.6, 129.0, 128.4, 126.0, 115.4 (q, $J = 289$ Hz, COCF_3), 69.8, 29.8, 28.4, 25.7, 22.5, 13.7, 8.2; SMHR calculé pour $\text{C}_{16}\text{H}_{21}\text{F}_3\text{NO}_2(\text{M}+1\text{H})$: 316.1530. Trouvé : 316.1524.

(±)-4-phényl-2-trifluorométhyl-2,5-dihydro-oxazol-5-ol (206)



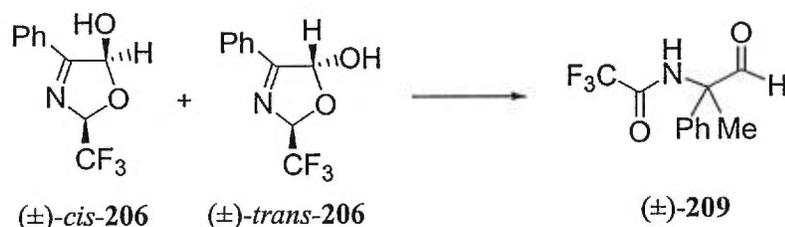
À 673 mg (2.94 mmol) de l'oxazolone **139** dissout dans 10 mL de tétrahydrofurane anhydre à -78°C sous argon est ajouté sur une période de dix minutes 5.90 mL (5.87 mmol) d'une solution 1.0 M de DIBAL dans l'hexane. Le mélange réactionnel est réchauffé à -45°C . Après 3 heures, le mélange réactionnel est dilué dans l'éther, versé dans une solution 10% de sel de Rochelle et agité pendant 20 minutes. Les phases sont séparées et la phase aqueuse est extraite 3 fois avec de l'éther. Les phases organiques combinées sont séchées sur sulfate de magnésium, filtrées sur silice et concentrées sous pression réduite pour donner 650 mg (96%) d'un mélange de diastéréoisomères 2.4 : 1 des oxazoles **206** comme un solide jaune. P. f. $139\text{-}141^\circ\text{C}$; R_f 0.34 (20% acétate d'éthyle / hexanes); RMN ^1H (DMSO) δ 7.98 (d, $J = 8\text{Hz}$, 4H, 2,6- C_6H_5), 7.82-7.53 (m, 6H, 3,4,5- C_6H_5), 6.61 (m, 2H, CHOH), 6.24 (q, $J = 5$ Hz, 1H, CHCF_3 major), 6.41 (q, $J = 5$ Hz, 1H, CHCF_3 mineur); RMN ^{13}C (DMSO) δ 177.3, 176.9, 137.5, 137.4, 134.3, 134.1, 134.0, 133.9, 131.8, 127.6 (q, $J = 282$ Hz, CHCF_3), 106.6, 103.0 (q, $J = 32$ Hz, CHCF_3); IR (NaCl) 3216(b), 2929, 1630, 1268, 1182, 1152, 1061, 1049, 774, 689 cm^{-1} ; SMHR calculé pour $\text{C}_{10}\text{H}_9\text{F}_3\text{NO}_2(\text{M}+1\text{H})$: 232.0580. Trouvé : 232.0585.

(±)-*N*-(TFA)-2-amino-2-phénylpenta-4-èneal (**208**)



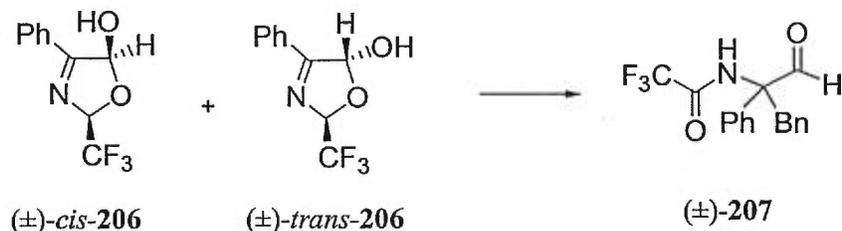
La procédure d'alkylation est la même que pour l' α -cétoamine **196** et 34 mg (44%) de l'aldéhyde **208** est obtenu comme une huile jaune. R_f 0.43 (20% acétate d'éthyle / hexanes); RMN ^1H (CDCl_3) δ 9.22 (s, 1H, CHO), 7.68 (s, 1H, NH), 7.45-7.32 (m, 5H, C_6H_5), 5.57-5.48 (m, 1H, $\text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}_2$), 5.27-5.22 (m, 2H, $\text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}_2$), 3.59 (dd, $J = 8$ Hz et 14 Hz, 1H, $\text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}_2$), 3.12 (dd, $J = 8$ Hz et 14 Hz, 1H, $\text{CH}_2=\text{CHCH}_2$); RMN ^{13}C (CDCl_3) δ 193.5, 155.8, 155.6 (q, $J = 37$ Hz, COCF_3), 133.3, 129.5, 129.4, 129.1, 126.3, 121.3, 115.4 (q, $J = 289$ Hz, COCF_3), 68.3, 34.4; IR (film) 3374(b), 3082, 2924, 2851, 2720, 1713, 1526, 1215, 1169, 928 cm^{-1} ; SMHR calculé pour $\text{C}_{13}\text{H}_{13}\text{F}_3\text{NO}_2(\text{M}+1\text{H})$: 272.0908. Trouvé : 272.0898.

(±)-*N*-(TFA)-2-amino-2-phénylpropanal (**209**)



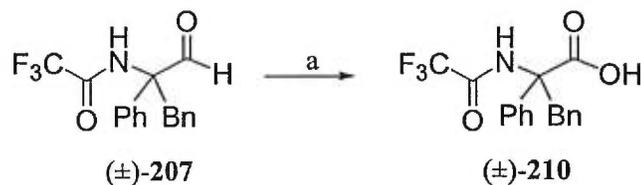
La procédure d'alkylation est la même que pour l' α -cétoamine **197** et 25 mg (24%) de l'aldéhyde **209** est obtenu comme une huile jaune. R_f 0.31 (20% acétate d'éthyle / hexanes); RMN ^1H (CDCl_3) δ 9.19 (s, 1H, CHO), 7.82 (s, 1H, NH), 7.52-7.31 (m, 5H, C_6H_5), 2.01 (s, 3H, CH_3); RMN ^{13}C (CDCl_3) δ 193.4, 155.6 (q, $J = 37$ Hz, COCF_3), 134.0, 129.3, 129.0, 126.3, 115.4 (q, $J = 289$ Hz, COCF_3), 65.7, 17.6; IR (film) 3372(b), 3063, 2923, 1717, 1527, 1212, 1177, 698 cm^{-1} ; SMHR calculé pour $\text{C}_{11}\text{H}_{11}\text{F}_3\text{NO}_2(\text{M}+1\text{H})$: 246.0733. Trouvé : 246.0742.

(±)-*N*-(TFA)-2-amino-2,3-diphénylpropanal (**207**)



La procédure d'alkylation est la même que pour l' α -cétoamine **195** et 62 mg (46%) de l'aldéhyde **207** est obtenu comme un solide blanc. P. f. 68-71 °C; R_f 0.36 (20% acétate d'éthyle / hexanes); RMN ^1H (CDCl_3) δ 9.39 (s, 1H, CHO), 7.50-7.01 (m, 11H, C_6H_5 , NH), 4.09 (d, $J = 14$ Hz, 1H, CH_2), 3.80 (d, $J = 14$ Hz, 1H, CH_2); RMN ^{13}C (CDCl_3) 193.1, 155.8 (q, $J = 37$ Hz, COCF_3), 133.6, 133.2, 129.6, 129.4, 129.2, 128.7, 127.6, 126.5, 115.3 (q, $J = 289$ Hz, COCF_3), 69.8, 36.1; IR (NaCl) 3372(b), 3033, 2852, 1718, 1528, 1497, 1215, 1170 cm^{-1} ; SMHR calculé pour $\text{C}_{17}\text{H}_{15}\text{F}_3\text{NO}_2(\text{M}+1\text{H})$: 322.1050. Trouvé : 322.1055; Anal. Calculée pour $\text{C}_{17}\text{H}_{14}\text{F}_3\text{NO}_2$: C, 63.55; H, 4.39; N, 4.36. Trouvée : C, 64.08, H, 4.30, N, 4.24.

(±)-*N*-(TFA)-2,3-diphényl-2-aminopropionique acide (**210**)



À une solution de 23 mg (0.07 mmol) de l'aldéhyde **207** dans 0.7 mL de 3 : 2 : 2 $\text{CH}_3\text{CN} : \text{CCl}_4 : \text{H}_2\text{O}$ est ajoutée 0.5 mg de trichlorure de ruthénium et 61 mg (0.29 mmol) de periodate de sodium. La suspension est agitée pendant 12 heures. De l'eau distillée et du dichlorométhane sont ajoutés et les phases sont séparées. La phase aqueuse est extraite 2 fois et les phases organiques combinées sont séchées avec du sulfate de magnésium. La solution est concentrée sous pression réduite. Le résidu est repris dans de l'éther et filtré

sur de la Célite™. Le filtrat est concentré pour obtenir 18 mg (75%) de l'acide carboxylique **210** comme un solide blanc. RMN ¹H (CDCl₃) δ 7.50-7.01 (m, 12H, C₆H₅ et NH), 4.09 (d, J = 13 Hz, 1H, CH₂), 3.95 (d, J = 13 Hz, 1H, CH₂); RMN ¹³C (CDCl₃) 174.3, 155.4 (q, J = 37 Hz, COCF₃), 137.0, 134.3, 129.5, 128.9, 128.7, 128.6, 127.6, 125.7, 115.2 (q, J = 288 Hz, COCF₃), 66.5, 37.4; IR (NaCl) 3362(b), 2924, 1723, 1712, 1529, 1498, 1216, 1169 cm⁻¹; SMHR calculé pour C₁₇H₁₅F₃NO₃(M+1H): 338.1004. Trouvé : 338.1011.

-
- ¹ A) Belzecki, C.; Panfil, I. *J. Org. Chem.* **1979**, *44*, 1212. B) Polonski, T.; Chimiak, A. *J. Org. Chem.* **1976**, *41*, 2092.
- ² A) Liu, W.; Rag, P.; Benezra, S. *A. J. Chem. Soc., Perkin Trans 1* **1995**, *5*, 553. B) Wagner, I.; Musso, H. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1983**, *22*, 816. et les références qui y sont citées.
- ³ Voir 1.
- ⁴ Schwartz, A.; Madan, P.; Whitesell, J.K.; Lawrence, R.M. *Org. Synth.* **1990**, *69*, 1.
- ⁵ Voir 4.
- ⁶ Whitesell, J.K.; Nabona, K.; Deyo, D. *J. Org. Chem.* **1989**, *54*, 2258.
- ⁷ Dumas, B.; Mezrhab, B.; d'Angelo, J. *J. Org. Chem.* **1996**, *61*, 2293.
- ⁸ González-Camenon, A. M.; Badía, D.; Domínguez, E.; Urriaga, M. K.; Arriortua, I. M.; Solans, X. *Tetrahedron* **1994**, *50*, 10971.
- ⁹ Voir 8.
- ¹⁰ Micheel, F.; Thomas, S. *Chem. Ber.* **1957**, *90*, 2907.
- ¹¹ A) Nouvet, A.; Lamaty, F.; Lazaro, R. *Tetrahedron Lett.* **1998**, *39*, 2099. B) Tanner, D.; Somfai, P. *Tetrahedron* **1988**, *44*, 613. C) El-Nagger, A. M.; Ahmed, F. S. M.; Abd El-Salam, A. M.; El-Gazzer, M. A. *J. Heterocycl. Chem.* **1982**, *19*, 1025. D) Lee, R.; McElroy, W. D. *Biochemistry* **1969**, *8*, 130.
- ¹² Voir 11.
- ¹³ A) Reddy, G. V.; Rao, G. V.; Iyengar, D. S. *Synth. Commun.* **1999**, *29*, 4071. B) Reddy, G. V.; Iyengar, D. S. *Chem. Lett.* **1999**, *4*, 299.
- ¹⁴ Steglich, W.; Götze, S. *Chem. Ber.* **1976**, *106*, 2335.
- ¹⁵ Mukherjee, A. K.; Margaretha, P.; Agosta, W. C. *J. Org. Chem.* **1996**, *61*, 3388.
- ¹⁶ A) O'Donnell, M. J.; Fang, Z.; Ma, X.; Huffinan, J. C. *Heterocycles* **1997**, *46*, 617. B) Pirkle, W. H.; Heire, R.; Hyun, M. H. *Chirality* **1992**, *4*, 302. C) O'Donnell, M.; Bennett, W. D.; Jacobsen, W. N.; Ma, Y.; *Tetrahedron Lett.* **1989**, *30*, 3913. D) Garbarino, J. A.; Sierra, J.; Tapia, R. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **1973**, *17*, 1866.
- ¹⁷ Ugi, I.; Dömling, A.; Bayler, A. *Tetrahedron* **1995**, *51*, 755.

Annexe I

Acta Cryst. (1999). C55, 000–000

CHAR52

ANDRÉ CHARETTE, NANCY AND FRANCINE BÉLANGER-GARIÉPY

Département de Chimie, Université de Montréal, C.P. 6128, Succ. Centre-ville, Montréal, Québec, Canada H3C 3J7. E-mail: XXXXXXXXXX

Abstract

resume

Comment

comment

Experimental

Synthesis was carried out by reaction of ...

Crystal data

$C_{24}H_{19}F_3N_2O$

$M_r = 408.41$

Orthorhombic

Pb_{ca}

$a = 17.1635(2) \text{ \AA}$

$b = 17.8913(2) \text{ \AA}$

$c = 26.3927(2) \text{ \AA}$

$V = 8104.60(14) \text{ \AA}^3$

$Z = 16$

$D_x = 1.339 \text{ Mg m}^{-3}$

D_m not measured

Cu $K\alpha$ radiation

$\lambda = 1.54178 \text{ \AA}$

Cell parameters from 7288 reflections

$\theta = 6.70\text{--}140.31^\circ$

$\mu = 0.852 \text{ mm}^{-1}$

$T = 293(2) \text{ K}$

Block

Colourless

$0.60 \times 0.49 \times 0.44 \text{ mm}$

Crystal source: synthesized by the authors,
see text

Data collection

Bruker AXS SMART 2K diffractometer

ω scans

Absorption correction:

multi-scan SADABS (Sheldrick, 1996)

$$T_{\min} = 0.37, T_{\max} = 0.77$$

78897 measured reflections

7803 independent reflections

Refinement

Refinement on F^2

$$R[F^2 > 2\sigma(F^2)] = 0.0486$$

$$wR(F^2) = 0.1476$$

$$S = 1.072$$

7803 reflections

598 parameters

H-atom parameters constrained

$$w = 1/[\sigma^2(F_o^2) + (0.0793P)^2 + 0.5831P]$$

$$\text{where } P = (F_o^2 + 2F_c^2)/3$$

5897 reflections with

$$>2\sigma(I)$$

$$R_{\text{int}} = 0.0675$$

$$\theta_{\max} = 73.09^\circ$$

$$h = -17 \rightarrow 18$$

$$k = -22 \rightarrow 22$$

$$l = -32 \rightarrow 32$$

$$(\Delta/\sigma)_{\max} = 0.000$$

$$\Delta\rho_{\max} = 0.238 \text{ e } \text{\AA}^{-3}$$

$$\Delta\rho_{\min} = -0.204 \text{ e } \text{\AA}^{-3}$$

Extinction correction: *SHELXL97* (Sheldrick, 1997)

Extinction coefficient: 0.00037 (4)

Scattering factors from *International Tables for Crystallography* (Vol. C)

Table 1. Fractional atomic coordinates and equivalent isotropic displacement parameters (\AA^2)

XVII

$$U_{\text{eq}} = (1/3)\sum_i \sum_j U^{ij} a^i a^j \mathbf{a}_i \cdot \mathbf{a}_j.$$

	Occupancy	<i>x</i>	<i>y</i>	<i>z</i>	U_{eq}
F11	0.51 (3)	0.9745 (6)	0.0620 (7)	0.5484 (3)	0.117 (3)
F12	0.51 (3)	0.8615 (4)	0.0181 (7)	0.5499 (4)	0.114 (3)
F13	0.51 (3)	0.9511 (7)	-0.0329 (5)	0.5930 (4)	0.136 (3)
F31	0.49 (3)	0.9194 (16)	-0.0396 (4)	0.5875 (5)	0.187 (5)
F32	0.49 (3)	0.9832 (6)	0.0490 (8)	0.5538 (4)	0.124 (4)
F33	0.49 (3)	0.8630 (6)	0.0420 (13)	0.5439 (4)	0.134 (4)
O14	1	0.80209 (8)	0.12261 (7)	0.72888 (5)	0.0687 (3)
N11	1	0.94832 (8)	0.13440 (8)	0.63374 (5)	0.0575 (3)
C12	1	0.90484 (11)	0.07944 (10)	0.62312 (6)	0.0594 (4)
N13	1	0.84353 (9)	0.06479 (7)	0.65578 (5)	0.0597 (4)
C14	1	0.84746 (10)	0.11767 (9)	0.69403 (6)	0.0537 (4)
C15	1	0.91854 (10)	0.16565 (9)	0.68161 (6)	0.0511 (4)
C16	1	0.92093 (15)	0.03098 (14)	0.57766 (8)	0.0832 (6)
C17	1	0.78394 (12)	0.00652 (10)	0.65336 (8)	0.0750 (5)
C18	1	0.71668 (11)	0.02217 (9)	0.61824 (6)	0.0581 (4)
C19	1	0.70394 (12)	0.09009 (9)	0.59499 (7)	0.0667 (5)
C110	1	0.63950 (13)	0.10061 (11)	0.56445 (7)	0.0737 (5)
C111	1	0.58741 (13)	0.04402 (12)	0.55664 (8)	0.0772 (5)
C112	1	0.59965 (14)	-0.02384 (12)	0.57933 (9)	0.0829 (6)
C113	1	0.66374 (12)	-0.03450 (10)	0.60991 (8)	0.0725 (5)
C114	1	0.89552 (11)	0.24839 (9)	0.67479 (6)	0.0597 (4)
C115	1	0.83060 (10)	0.26313 (8)	0.63760 (6)	0.0542 (4)
C116	1	0.75604 (11)	0.27852 (9)	0.65460 (6)	0.0617 (4)
C117	1	0.69668 (12)	0.29519 (10)	0.62087 (8)	0.0699 (5)
C118	1	0.71156 (13)	0.29676 (11)	0.56949 (8)	0.0730 (5)
C119	1	0.78479 (13)	0.28054 (11)	0.55204 (7)	0.0729 (5)
C120	1	0.84421 (12)	0.26403 (10)	0.58559 (6)	0.0635 (4)
C121	1	0.98157 (10)	0.15961 (9)	0.72219 (6)	0.0539 (4)
C122	1	0.96332 (12)	0.16080 (12)	0.77315 (7)	0.0711 (5)
C123	1	1.02206 (15)	0.15704 (13)	0.80903 (7)	0.0846 (6)
C124	1	1.09879 (14)	0.15357 (12)	0.79451 (8)	0.0792 (6)
C125	1	1.11709 (13)	0.15386 (13)	0.74454 (8)	0.0815 (6)
C126	1	1.05921 (11)	0.15675 (12)	0.70824 (7)	0.0698 (5)
F21	0.42 (3)	0.5545 (6)	0.1848 (7)	0.4570 (4)	0.083 (2)
F22	0.42 (3)	0.5837 (8)	0.2835 (5)	0.4189 (4)	0.108 (3)
F23	0.42 (3)	0.6702 (6)	0.2228 (10)	0.4584 (4)	0.097 (3)

F41	0.58 (3)	0.6142 (13)	0.2877 (3)	0.4202 (3)	0.146 (3)	XVIII
F42	0.58 (3)	0.6691 (4)	0.2025 (9)	0.4600 (3)	0.096 (2)	
F43	0.58 (3)	0.5471 (5)	0.1983 (8)	0.4502 (4)	0.121 (3)	
O24	1	0.72843 (8)	0.13079 (8)	0.27519 (5)	0.0759 (4)	
N21	1	0.57884 (8)	0.11931 (7)	0.36831 (5)	0.0550 (3)	
C22	1	0.62448 (10)	0.17185 (9)	0.38086 (6)	0.0529 (4)	
N23	1	0.68707 (8)	0.18616 (7)	0.34912 (5)	0.0566 (3)	
C24	1	0.68250 (10)	0.13561 (10)	0.30976 (6)	0.0577 (4)	
C25	1	0.61000 (10)	0.08863 (9)	0.32033 (6)	0.0536 (4)	
C26	1	0.61096 (13)	0.21596 (10)	0.42857 (7)	0.0666 (5)	
C27	1	0.74679 (12)	0.24465 (10)	0.35214 (8)	0.0710 (5)	
C28	1	0.81211 (10)	0.23020 (9)	0.38863 (6)	0.0571 (4)	
C29	1	0.82973 (12)	0.16049 (10)	0.40776 (7)	0.0696 (5)	
C210	1	0.89277 (13)	0.15053 (13)	0.43960 (8)	0.0818 (6)	
C211	1	0.93838 (14)	0.20924 (16)	0.45266 (9)	0.0903 (7)	
C212	1	0.92167 (16)	0.27891 (15)	0.43432 (10)	0.0964 (8)	
C213	1	0.85854 (14)	0.28962 (12)	0.40249 (8)	0.0796 (6)	
C214	1	0.63312 (12)	0.00604 (9)	0.32786 (7)	0.0647 (5)	
C215	1	0.69462 (11)	-0.00921 (9)	0.36719 (6)	0.0586 (4)	
C216	1	0.77019 (12)	-0.02599 (10)	0.35279 (7)	0.0679 (5)	
C217	1	0.82641 (14)	-0.04333 (11)	0.38875 (9)	0.0794 (6)	
C218	1	0.80764 (15)	-0.04387 (11)	0.43904 (8)	0.0836 (6)	
C219	1	0.73393 (15)	-0.02651 (12)	0.45412 (7)	0.0823 (6)	
C220	1	0.67716 (13)	-0.00947 (10)	0.41862 (7)	0.0691 (5)	
C221	1	0.54769 (10)	0.09488 (9)	0.27971 (6)	0.0565 (4)	
C222	1	0.55775 (14)	0.13335 (13)	0.23491 (7)	0.0809 (6)	
C223	1	0.49835 (15)	0.13604 (16)	0.19948 (9)	0.0982 (8)	
C224	1	0.42926 (15)	0.10141 (15)	0.20812 (9)	0.0912 (7)	
C225	1	0.41758 (14)	0.06511 (15)	0.25276 (9)	0.0917 (7)	
C226	1	0.47612 (13)	0.06184 (13)	0.28842 (8)	0.0796 (6)	

Table 2. Selected geometric parameters (\AA , $^\circ$)

F11—C16	1.322 (7)	F21—C26	1.347 (7)	XIX
F12—C16	1.278 (7)	F22—C26	1.321 (6)	
F13—C16	1.319 (6)	F23—C26	1.292 (8)	
F31—C16	1.291 (7)	F41—C26	1.303 (6)	
F32—C16	1.282 (8)	F42—C26	1.320 (6)	
F33—C16	1.350 (9)	F43—C26	1.276 (7)	
O14—C14	1.2083 (19)	O24—C24	1.209 (2)	
N11—C12	1.266 (2)	N21—C22	1.268 (2)	
N11—C15	1.4730 (19)	N21—C25	1.4800 (19)	
C12—N13	1.385 (2)	C22—N23	1.386 (2)	
C12—C16	1.506 (2)	C22—C26	1.504 (2)	
N13—C14	1.385 (2)	N23—C24	1.380 (2)	
N13—C17	1.462 (2)	N23—C27	1.467 (2)	
C14—C15	1.527 (2)	C24—C25	1.527 (2)	
C15—C121	1.526 (2)	C25—C221	1.518 (2)	
C15—C114	1.543 (2)	C25—C214	1.543 (2)	
C17—C18	1.507 (3)	C27—C28	1.500 (3)	
C18—C19	1.379 (2)	C28—C213	1.378 (2)	
C18—C113	1.379 (2)	C28—C29	1.379 (2)	
C19—C110	1.381 (3)	C29—C210	1.382 (3)	
C110—C111	1.366 (3)	C210—C211	1.355 (3)	
C111—C112	1.370 (3)	C211—C212	1.368 (4)	
C112—C113	1.378 (3)	C212—C213	1.384 (3)	
C114—C115	1.508 (2)	C214—C215	1.505 (2)	
C115—C116	1.384 (3)	C215—C216	1.385 (3)	
C115—C120	1.393 (2)	C215—C220	1.390 (2)	
C116—C117	1.385 (3)	C216—C217	1.389 (3)	
C117—C118	1.380 (3)	C217—C218	1.366 (3)	
C118—C119	1.370 (3)	C218—C219	1.362 (3)	
C119—C120	1.383 (3)	C219—C220	1.386 (3)	
C121—C122	1.381 (2)	C221—C222	1.379 (3)	
C121—C126	1.383 (3)	C221—C226	1.382 (3)	
C122—C123	1.385 (3)	C222—C223	1.384 (3)	
C123—C124	1.373 (3)	C223—C224	1.357 (3)	
C124—C125	1.356 (3)	C224—C225	1.360 (3)	
C125—C126	1.381 (3)	C225—C226	1.378 (3)	
C12—N11—C15	106.28 (14)	N11—C12—C16	121.04 (18)	
N11—C12—N13	117.18 (15)	N13—C12—C16	121.76 (17)	

C14—N13—C12	106.71 (13)	C110—C111—C112	119.4 (2)
C14—N13—C17	123.58 (16)	C111—C112—C113	120.08 (19)XX
C12—N13—C17	129.72 (16)	C112—C113—C18	121.19 (18)
O14—C14—N13	124.99 (16)	C115—C114—C15	115.65 (13)
O14—C14—C15	129.57 (15)	C116—C115—C120	118.19 (16)
N13—C14—C15	105.44 (13)	C116—C115—C114	120.47 (15)
N11—C15—C121	109.21 (13)	C120—C115—C114	121.31 (16)
N11—C15—C14	104.36 (13)	C115—C116—C117	120.97 (16)
C121—C15—C14	112.07 (12)	C118—C117—C116	119.98 (19)
N11—C15—C114	110.68 (13)	C119—C118—C117	119.73 (19)
C121—C15—C114	109.35 (13)	C118—C119—C120	120.44 (18)
C14—C15—C114	111.09 (14)	C119—C120—C115	120.67 (18)
F12—C16—F32	115.4 (7)	C122—C121—C126	118.57 (17)
F12—C16—F31	85.6 (11)	C122—C121—C15	121.44 (16)
F32—C16—F31	111.3 (8)	C126—C121—C15	119.91 (15)
F12—C16—F13	109.5 (6)	C121—C122—C123	120.0 (2)
F32—C16—F13	92.4 (9)	C124—C123—C122	120.64 (19)
F31—C16—F13	25.5 (11)	C125—C124—C123	119.57 (19)
F12—C16—F11	107.2 (6)	C124—C125—C126	120.6 (2)
F32—C16—F11	13.6 (11)	C125—C126—C121	120.64 (18)
F31—C16—F11	122.9 (10)	C22—N21—C25	105.97 (13)
F13—C16—F11	105.7 (6)	N21—C22—N23	117.26 (14)
F12—C16—F33	19.8 (11)	N21—C22—C26	120.83 (16)
F32—C16—F33	104.7 (6)	N23—C22—C26	121.91 (15)
F31—C16—F33	105.2 (7)	C24—N23—C22	106.85 (13)
F13—C16—F33	128.2 (8)	C24—N23—C27	123.25 (15)
F11—C16—F33	93.7 (9)	C22—N23—C27	129.83 (15)
F12—C16—C12	114.5 (5)	O24—C24—N23	125.31 (17)
F32—C16—C12	113.5 (5)	O24—C24—C25	129.05 (16)
F31—C16—C12	113.5 (6)	N23—C24—C25	105.63 (14)
F13—C16—C12	109.0 (5)	N21—C25—C221	108.80 (13)
F11—C16—C12	110.5 (5)	N21—C25—C24	104.28 (12)
F33—C16—C12	107.9 (6)	C221—C25—C24	113.84 (13)
N13—C17—C18	115.50 (15)	N21—C25—C214	109.75 (13)
C19—C18—C113	118.19 (18)	C221—C25—C214	110.04 (13)
C19—C18—C17	123.99 (16)	C24—C25—C214	109.94 (14)
C113—C18—C17	117.80 (16)	F43—C26—F23	115.2 (8)
C18—C19—C110	120.45 (17)	F43—C26—F41	110.9 (6)
C111—C110—C19	120.72 (19)	F23—C26—F41	88.7 (9)

F43—C26—F42	108.9 (6)	C28—C29—C210	120.74 (18)
F23—C26—F42	16.0 (11)	C211—C210—C29	120.5 (2) XXI
F41—C26—F42	104.7 (6)	C210—C211—C212	119.7 (2)
F43—C26—F22	90.5 (7)	C211—C212—C213	120.3 (2)
F23—C26—F22	108.0 (7)	C28—C213—C212	120.5 (2)
F41—C26—F22	23.2 (9)	C215—C214—C25	116.28 (14)
F42—C26—F22	123.7 (7)	C216—C215—C220	118.00 (18)
F43—C26—F21	14.0 (9)	C216—C215—C214	120.44 (16)
F23—C26—F21	105.4 (6)	C220—C215—C214	121.52 (17)
F41—C26—F21	122.2 (9)	C215—C216—C217	120.78 (18)
F42—C26—F21	96.8 (7)	C218—C217—C216	120.1 (2)
F22—C26—F21	103.4 (6)	C219—C218—C217	120.1 (2)
F43—C26—C22	112.2 (4)	C218—C219—C220	120.38 (19)
F23—C26—C22	116.0 (6)	C219—C220—C215	120.6 (2)
F41—C26—C22	111.6 (5)	C222—C221—C226	117.86 (17)
F42—C26—C22	108.3 (5)	C222—C221—C25	123.65 (16)
F22—C26—C22	111.9 (5)	C226—C221—C25	118.48 (16)
F21—C26—C22	111.1 (5)	C221—C222—C223	120.3 (2)
N23—C27—C28	115.73 (14)	C224—C223—C222	120.9 (2)
C213—C28—C29	118.27 (18)	C223—C224—C225	119.5 (2)
C213—C28—C27	118.01 (17)	C224—C225—C226	120.3 (2)
C29—C28—C27	123.69 (15)	C225—C226—C221	121.1 (2)
C15—N11—C12—N13	1.7 (2)	O14—C14—C15—C114	-58.5 (2)
C15—N11—C12—C16	-176.58 (17)	N13—C14—C15—C114	120.92 (14)
N11—C12—N13—C14	-0.6 (2)	N11—C12—C16—F12	-132.3 (8)
C16—C12—N13—C14	177.65 (17)	N13—C12—C16—F12	49.6 (8)
N11—C12—N13—C17	179.42 (17)	N11—C12—C16—F32	3.3 (9)
C16—C12—N13—C17	-2.3 (3)	N13—C12—C16—F32	-174.9 (9)
C12—N13—C14—O14	178.71 (16)	N11—C12—C16—F31	131.6 (14)
C17—N13—C14—O14	-1.3 (3)	N13—C12—C16—F31	-46.5 (14)
C12—N13—C14—C15	-0.75 (17)	N11—C12—C16—F13	104.7 (7)
C17—N13—C14—C15	179.23 (15)	N13—C12—C16—F13	-73.5 (7)
C12—N11—C15—C121	118.04 (15)	N11—C12—C16—F11	-11.1 (7)
C12—N11—C15—C14	-1.95 (17)	N13—C12—C16—F11	170.8 (6)
C12—N11—C15—C114	-121.53 (16)	N11—C12—C16—F33	-112.3 (10)
O14—C14—C15—N11	-177.81 (16)	N13—C12—C16—F33	69.6 (10)
N13—C14—C15—N11	1.63 (16)	C14—N13—C17—C18	99.2 (2)
O14—C14—C15—C121	64.1 (2)	C12—N13—C17—C18	-80.8 (2)
N13—C14—C15—C121	-116.42 (14)	N13—C17—C18—C19	-9.2 (3)

N13—C17—C18—C113	172.44 (18)	C26—C22—N23—C24	179.31 (15)
C113—C18—C19—C110	0.3 (3)	N21—C22—N23—C27	176.73 (XXII)
C17—C18—C19—C110	-178.06 (19)	C26—C22—N23—C27	-3.8 (3)
C18—C19—C110—C111	-0.1 (3)	C22—N23—C24—O24	-178.71 (17)
C19—C110—C111—C112	-0.2 (3)	C27—N23—C24—O24	4.1 (3)
C110—C111—C112—C113	0.3 (3)	C22—N23—C24—C25	0.32 (17)
C111—C112—C113—C18	-0.2 (3)	C27—N23—C24—C25	-176.83 (15)
C19—C18—C113—C112	-0.2 (3)	C22—N21—C25—C221	-121.56 (15)
C17—C18—C113—C112	178.3 (2)	C22—N21—C25—C24	0.26 (17)
N11—C15—C114—C115	62.58 (19)	C22—N21—C25—C214	117.98 (15)
C121—C15—C114—C115	-177.06 (14)	O24—C24—C25—N21	178.63 (18)
C14—C15—C114—C115	-52.86 (19)	N23—C24—C25—N21	-0.35 (17)
C15—C114—C115—C116	102.68 (18)	O24—C24—C25—C221	-62.9 (2)
C15—C114—C115—C120	-79.4 (2)	N23—C24—C25—C221	118.07 (15)
C120—C115—C116—C117	-0.7 (2)	O24—C24—C25—C214	61.0 (2)
C114—C115—C116—C117	177.30 (15)	N23—C24—C25—C214	-117.96 (14)
C115—C116—C117—C118	-0.1 (3)	N21—C22—C26—F43	-5.8 (8)
C116—C117—C118—C119	1.1 (3)	N23—C22—C26—F43	174.7 (8)
C117—C118—C119—C120	-1.3 (3)	N21—C22—C26—F23	129.5 (8)
C118—C119—C120—C115	0.4 (3)	N23—C22—C26—F23	-50.0 (8)
C116—C115—C120—C119	0.6 (3)	N21—C22—C26—F41	-131.0 (11)
C114—C115—C120—C119	-177.42 (16)	N23—C22—C26—F41	49.6 (11)
N11—C15—C121—C122	-158.21 (16)	N21—C22—C26—F42	114.3 (7)
C14—C15—C121—C122	-43.1 (2)	N23—C22—C26—F42	-65.2 (7)
C114—C15—C121—C122	80.5 (2)	N21—C22—C26—F22	-105.9 (7)
N11—C15—C121—C126	25.2 (2)	N23—C22—C26—F22	74.6 (7)
C14—C15—C121—C126	140.34 (17)	N21—C22—C26—F21	9.2 (6)
C114—C15—C121—C126	-96.03 (19)	N23—C22—C26—F21	-170.3 (6)
C126—C121—C122—C123	-1.8 (3)	C24—N23—C27—C28	-103.4 (2)
C15—C121—C122—C123	-178.42 (18)	C22—N23—C27—C28	80.1 (2)
C121—C122—C123—C124	1.3 (3)	N23—C27—C28—C213	-164.10 (18)
C122—C123—C124—C125	0.0 (4)	N23—C27—C28—C29	18.0 (3)
C123—C124—C125—C126	-0.8 (3)	C213—C28—C29—C210	-0.6 (3)
C124—C125—C126—C121	0.2 (3)	C27—C28—C29—C210	177.3 (2)
C122—C121—C126—C125	1.1 (3)	C28—C29—C210—C211	0.1 (3)
C15—C121—C126—C125	177.77 (18)	C29—C210—C211—C212	0.3 (4)
C25—N21—C22—N23	-0.07 (19)	C210—C211—C212—C213	-0.1 (4)
C25—N21—C22—C26	-179.56 (15)	C29—C28—C213—C212	0.8 (3)
N21—C22—N23—C24	-0.2 (2)	C27—C28—C213—C212	-177.2 (2)

C211—C212—C213—C28	-0.4 (4)	N21—C25—C221—C222	121.8 (2)
N21—C25—C214—C215	-60.2 (2)	C24—C25—C221—C222	6.0 (2)
C221—C25—C214—C215	-179.93 (15)	C214—C25—C221—C222	-117.9 (2)
C24—C25—C214—C215	53.92 (19)	N21—C25—C221—C226	-56.6 (2)
C25—C214—C215—C216	-104.14 (19)	C24—C25—C221—C226	-172.37 (17)
C25—C214—C215—C220	78.1 (2)	C214—C25—C221—C226	63.7 (2)
C220—C215—C216—C217	0.7 (3)	C226—C221—C222—C223	-2.2 (3)
C214—C215—C216—C217	-177.17 (16)	C25—C221—C222—C223	179.5 (2)
C215—C216—C217—C218	-0.1 (3)	C221—C222—C223—C224	0.3 (4)
C216—C217—C218—C219	-0.8 (3)	C222—C223—C224—C225	1.6 (4)
C217—C218—C219—C220	1.1 (3)	C223—C224—C225—C226	-1.7 (4)
C218—C219—C220—C215	-0.5 (3)	C224—C225—C226—C221	-0.2 (4)
C216—C215—C220—C219	-0.4 (3)	C222—C221—C226—C225	2.1 (3)
C214—C215—C220—C219	177.47 (17)	C25—C221—C226—C225	-179.4 (2)

Data collection: SMART (Bruker, 1996). Cell refinement: SAINT (Bruker, 1998). Data reduction: SAINT (Bruker, 1998). Program(s) used to solve structure: *SHELXS-97* (Sheldrick, 1990). Program(s) used to refine structure: *SHELXL97* (Sheldrick, 1997). Molecular graphics: *SHELXTL* (Bruker, 1999). Software used to prepare material for publication: *SHELXTL* (Bruker, 1999).

The financial supports of the Natural Sciences and Engineering Research Council of Canada and the Fonds FCAR du Ministère de l'Éducation du Québec are gratefully acknowledged.

Supplementary data for this paper are available from the IUCr electronic archives (Reference: PRINTCIF). Services for accessing these data are described at the back of the journal.

References

- International Tables for Crystallography* (1992). Vol. C. Tables 4.2.6.8 and 6.1.1. 4, Dordrecht: Kluwer Academic Publishers.
- SMART (1996) Release 4.00; Bruker AXS Inc., Madison, WI 53719-1173
- SAINT (1998) Release 5.00; Bruker AXS Inc., Madison, WI 53719-1173
- Sheldrick, G. M. SADABS (1996) (Siemens Area Detector Absorption Corrections)
- Sheldrick, G. M. (1990). *SHELXS97*. Program for the Solution of *Crystal Structures*. University of Göttingen, Germany.
- Sheldrick, G. M. (1997). *SHELXL97*. Program for the Refinement of *Crystal Structures*. University of Göttingen, Germany.
- SHELXTL* (1999) Release 5.10; Bruker AXS Inc., Madison, WI 53719-1173
- Spek, A. L. (1995). *PLATON* Molecular Geometry Program, July 1995 version. University of Utrecht, Utrecht, Holland.

Fig. 1 *ORTEP* (Johnson, 1976) drawing of the molecule. Ellipsoids correspond to 40% probability.

Data reduction processing was carried out by the use of the program SAINT (Bruker, 1998), which applied Lorentz and polarization corrections to three-dimensionally integrated diffraction spots. The program SADABS (Sheldrick, 1996) was utilized for the scaling of diffraction data, the application of a decay correction, and an empirical absorption correction based on redundant reflections. The space group was confirmed by XPREP routine in *SHELXTL* program (Bruker, 1999). The structure was solved by direct method using *SHELXS97* (Sheldrick, 1990) and difmap synthesis using *SHELXL97* (Sheldrick, 1997). All non-H atoms anisotropic, hydrogen atoms are isotropic. H atoms are constrained to the parent site using a riding model; *SHELXL97* defaults, C—H 0.93 to 0.97 Å. The isotropic factors, U_{iso} , were adjusted to a value 20% higher than U_{eq} of the parent site. A final verification of possible voids was performed using the VOID routine of the *PLATON* program (Spek, 1995). XXIV

Data collection: SMART (Bruker, 1996). Cell refinement: SAINT (Bruker, 1998). Data reduction: SAINT (Bruker, 1998). Program(s) used to solve structure: *SHELXS-97* (Sheldrick, 1990). Program(s) used to refine structure: *SHELXL97* (Sheldrick, 1997). Molecular graphics: *SHELXTL* (Bruker, 1999). Software used to prepare material for publication: *SHELXTL* (Bruker, 1999).

The tables of data shown below are not normally printed in *Acta Cryst. Section C* but the data will be available electronically *via* the online contents pages at

<http://www.iucr.org/journals/acta/tocs/actac/actac.html>

Specific tables may be included in the printed manuscript at the discretion of the Co-editor. If you wish to include any of the following tables in your paper, please state which tables are required in the `_publ_contact_letter` field of the CIF. In the case of tables of atomic coordinates, please state whether you wish the coordinates of any H atoms to be included.

Table S1. Fractional atomic coordinates and equivalent isotropic displacement parameters (\AA^2)

$$U_{\text{eq}} = (1/3)\sum_i\sum_j U^{ij} a^i a^j a_i \cdot a_j.$$

	Occupancy	<i>x</i>	<i>y</i>	<i>z</i>	<i>U</i> _{eq}
F11	0.51 (3)	0.9745 (6)	0.0620 (7)	0.5484 (3)	0.117 (3)
F12	0.51 (3)	0.8615 (4)	0.0181 (7)	0.5499 (4)	0.114 (3)
F13	0.51 (3)	0.9511 (7)	-0.0329 (5)	0.5930 (4)	0.136 (3)
F31	0.49 (3)	0.9194 (16)	-0.0396 (4)	0.5875 (5)	0.187 (5)
F32	0.49 (3)	0.9832 (6)	0.0490 (8)	0.5538 (4)	0.124 (4)
F33	0.49 (3)	0.8630 (6)	0.0420 (13)	0.5439 (4)	0.134 (4)
O14	1	0.80209 (8)	0.12261 (7)	0.72888 (5)	0.0687 (3)
N11	1	0.94832 (8)	0.13440 (8)	0.63374 (5)	0.0575 (3)
C12	1	0.90484 (11)	0.07944 (10)	0.62312 (6)	0.0594 (4)
N13	1	0.84353 (9)	0.06479 (7)	0.65578 (5)	0.0597 (4)
C14	1	0.84746 (10)	0.11767 (9)	0.69403 (6)	0.0537 (4)
C15	1	0.91854 (10)	0.16565 (9)	0.68161 (6)	0.0511 (4)
C16	1	0.92093 (15)	0.03098 (14)	0.57766 (8)	0.0832 (6)
C17	1	0.78394 (12)	0.00652 (10)	0.65336 (8)	0.0750 (5)
H17A	1	0.7635	-0.0013	0.6872	0.090
H17B	1	0.8086	-0.0397	0.6428	0.090
C18	1	0.71668 (11)	0.02217 (9)	0.61824 (6)	0.0581 (4)
C19	1	0.70394 (12)	0.09009 (9)	0.59499 (7)	0.0667 (5)
H19	1	0.7390	0.1291	0.5999	0.080
C110	1	0.63950 (13)	0.10061 (11)	0.56445 (7)	0.0737 (5)
H110	1	0.6315	0.1467	0.5490	0.088
C111	1	0.58741 (13)	0.04402 (12)	0.55664 (8)	0.0772 (5)
H111	1	0.5441	0.0515	0.5361	0.093
C112	1	0.59965 (14)	-0.02384 (12)	0.57933 (9)	0.0829 (6)
H112	1	0.5646	-0.0628	0.5741	0.100
C113	1	0.66374 (12)	-0.03450 (10)	0.60991 (8)	0.0725 (5)
H113	1	0.6714	-0.0807	0.6252	0.087
C114	1	0.89552 (11)	0.24839 (9)	0.67479 (6)	0.0597 (4)
H11A	1	0.8801	0.2681	0.7075	0.072
H11B	1	0.9412	0.2759	0.6639	0.072
C115	1	0.83060 (10)	0.26313 (8)	0.63760 (6)	0.0542 (4)
C116	1	0.75604 (11)	0.27852 (9)	0.65460 (6)	0.0617 (4)
H116	1	0.7456	0.2777	0.6892	0.074
C117	1	0.69668 (12)	0.29519 (10)	0.62087 (8)	0.0699 (5)
H117	1	0.6468	0.3053	0.6328	0.084
C118	1	0.71156 (13)	0.29676 (11)	0.56949 (8)	0.0730 (5)
H118	1	0.6720	0.3088	0.5468	0.088
C119	1	0.78479 (13)	0.28054 (11)	0.55204 (7)	0.0729 (5)
H119	1	0.7946	0.2806	0.5174	0.088
C120	1	0.84421 (12)	0.26403 (10)	0.58559 (6)	0.0635 (4)
H120	1	0.8938	0.2534	0.5733	0.076
C121	1	0.98157 (10)	0.15961 (9)	0.72219 (6)	0.0539 (4)
C122	1	0.96332 (12)	0.16080 (12)	0.77315 (7)	0.0711 (5)
H122	1	0.9116	0.1641	0.7834	0.085
C123	1	1.02206 (15)	0.15704 (13)	0.80903 (7)	0.0846 (6)

H123	1	1.0094	0.1569	0.8433	0.101
C124	1	1.09879 (14)	0.15357 (12)	0.79451 (8)	0.0792 (6)
H124	1	1.1380	0.1510	0.8188	0.095
C125	1	1.11709 (13)	0.15386 (13)	0.74454 (8)	0.0815 (6)
H125	1	1.1691	0.1521	0.7346	0.098
C126	1	1.05921 (11)	0.15675 (12)	0.70824 (7)	0.0698 (5)
H126	1	1.0726	0.1568	0.6741	0.084
F21	0.42 (3)	0.5545 (6)	0.1848 (7)	0.4570 (4)	0.083 (2)
F22	0.42 (3)	0.5837 (8)	0.2835 (5)	0.4189 (4)	0.108 (3)
F23	0.42 (3)	0.6702 (6)	0.2228 (10)	0.4584 (4)	0.097 (3)
F41	0.58 (3)	0.6142 (13)	0.2877 (3)	0.4202 (3)	0.146 (3)
F42	0.58 (3)	0.6691 (4)	0.2025 (9)	0.4600 (3)	0.096 (2)
F43	0.58 (3)	0.5471 (5)	0.1983 (8)	0.4502 (4)	0.121 (3)
O24	1	0.72843 (8)	0.13079 (8)	0.27519 (5)	0.0759 (4)
N21	1	0.57884 (8)	0.11931 (7)	0.36831 (5)	0.0550 (3)
C22	1	0.62448 (10)	0.17185 (9)	0.38086 (6)	0.0529 (4)
N23	1	0.68707 (8)	0.18616 (7)	0.34912 (5)	0.0566 (3)
C24	1	0.68250 (10)	0.13561 (10)	0.30976 (6)	0.0577 (4)
C25	1	0.61000 (10)	0.08863 (9)	0.32033 (6)	0.0536 (4)
C26	1	0.61096 (13)	0.21596 (10)	0.42857 (7)	0.0666 (5)
C27	1	0.74679 (12)	0.24465 (10)	0.35214 (8)	0.0710 (5)
H27A	1	0.7216	0.2911	0.3616	0.085
H27B	1	0.7689	0.2516	0.3186	0.085
C28	1	0.81211 (10)	0.23020 (9)	0.38863 (6)	0.0571 (4)
C29	1	0.82973 (12)	0.16049 (10)	0.40776 (7)	0.0696 (5)
H29	1	0.7988	0.1197	0.3991	0.084
C210	1	0.89277 (13)	0.15053 (13)	0.43960 (8)	0.0818 (6)
H210	1	0.9040	0.1032	0.4522	0.098
C211	1	0.93838 (14)	0.20924 (16)	0.45266 (9)	0.0903 (7)
H211	1	0.9809	0.2022	0.4740	0.108
C212	1	0.92167 (16)	0.27891 (15)	0.43432 (10)	0.0964 (8)
H212	1	0.9529	0.3193	0.4433	0.116
C213	1	0.85854 (14)	0.28962 (12)	0.40249 (8)	0.0796 (6)
H213	1	0.8474	0.3372	0.3904	0.096
C214	1	0.63312 (12)	0.00604 (9)	0.32786 (7)	0.0647 (5)
H21A	1	0.5867	-0.0218	0.3369	0.078
H21B	1	0.6514	-0.0133	0.2957	0.078
C215	1	0.69462 (11)	-0.00921 (9)	0.36719 (6)	0.0586 (4)
C216	1	0.77019 (12)	-0.02599 (10)	0.35279 (7)	0.0679 (5)
H216	1	0.7834	-0.0256	0.3186	0.081
C217	1	0.82641 (14)	-0.04333 (11)	0.38875 (9)	0.0794 (6)
H217	1	0.8769	-0.0546	0.3786	0.095
C218	1	0.80764 (15)	-0.04387 (11)	0.43904 (8)	0.0836 (6)
H218	1	0.8452	-0.0561	0.4630	0.100
C219	1	0.73393 (15)	-0.02651 (12)	0.45412 (7)	0.0823 (6)
H219	1	0.7216	-0.0261	0.4884	0.099
C220	1	0.67716 (13)	-0.00947 (10)	0.41862 (7)	0.0691 (5)
H220	1	0.6269	0.0019	0.4293	0.083
C221	1	0.54769 (10)	0.09488 (9)	0.27971 (6)	0.0565 (4)
C222	1	0.55775 (14)	0.13335 (13)	0.23491 (7)	0.0809 (6)
H222	1	0.6046	0.1576	0.2285	0.097
C223	1	0.49835 (15)	0.13604 (16)	0.19948 (9)	0.0982 (8)
H223	1	0.5059	0.1620	0.1693	0.118
C224	1	0.42926 (15)	0.10141 (15)	0.20812 (9)	0.0912 (7)
H224	1	0.3902	0.1025	0.1837	0.109
C225	1	0.41758 (14)	0.06511 (15)	0.25276 (9)	0.0917 (7)
H225	1	0.3699	0.0424	0.2592	0.110
C226	1	0.47612 (13)	0.06184 (13)	0.28842 (8)	0.0796 (6)
H226	1	0.4673	0.0370	0.3188	0.096

Table S2. Anisotropic displacement parameters (\AA^2)

	U_{11}	U_{22}	U_{33}	U_{12}	U_{13}	U_{23}
F11	0.118 (7)	0.167 (6)	0.067 (3)	0.013 (4)	0.021 (3)	-0.022 (3)
F12	0.077 (4)	0.156 (5)	0.109 (6)	-0.003 (3)	-0.013 (3)	-0.075 (5)

F13	0.175 (6)	0.097 (5)	0.136 (4)	0.077 (5)	-0.011 (4)	-0.033 (4)
F31	0.344 (14)	0.071 (3)	0.147 (6)	-0.010 (6)	0.038 (8)	-0.038 (3)
F32	0.067 (4)	0.175 (7)	0.130 (6)	0.009 (4)	0.008 (3)	-0.088 (6)
F33	0.131 (6)	0.206 (10)	0.064 (3)	-0.006 (4)	-0.015 (2)	-0.037 (4)
O14	0.0563 (8)	0.0845 (9)	0.0652 (7)	-0.0025 (6)	0.0082 (6)	0.0070 (6)
N11	0.0538 (9)	0.0673 (8)	0.0514 (7)	0.0001 (6)	0.0012 (6)	-0.0042 (6)
C12	0.0588 (11)	0.0615 (9)	0.0580 (9)	0.0045 (8)	-0.0051 (7)	-0.0068 (7)
N13	0.0582 (9)	0.0524 (7)	0.0687 (8)	-0.0074 (6)	-0.0047 (7)	-0.0013 (6)
C14	0.0497 (10)	0.0557 (8)	0.0558 (8)	0.0005 (7)	-0.0030 (7)	0.0066 (6)
C15	0.0485 (10)	0.0544 (8)	0.0503 (8)	-0.0034 (7)	0.0017 (6)	-0.0016 (6)
C16	0.0826 (18)	0.0915 (16)	0.0755 (13)	0.0082 (12)	-0.0057 (12)	-0.0267 (12)
C17	0.0786 (14)	0.0522 (9)	0.0942 (13)	-0.0155 (9)	-0.0190 (11)	0.0102 (9)
C18	0.0600 (11)	0.0485 (8)	0.0658 (9)	-0.0037 (7)	0.0007 (8)	-0.0023 (7)
C19	0.0789 (13)	0.0517 (9)	0.0695 (10)	-0.0095 (8)	-0.0070 (9)	0.0022 (7)
C110	0.0851 (15)	0.0660 (11)	0.0700 (11)	-0.0007 (10)	-0.0089 (10)	0.0058 (8)
C111	0.0671 (14)	0.0869 (14)	0.0776 (12)	0.0011 (10)	-0.0081 (10)	-0.0034 (10)
C112	0.0670 (14)	0.0760 (13)	0.1059 (16)	-0.0168 (10)	-0.0099 (12)	-0.0033 (11)
C113	0.0666 (13)	0.0530 (9)	0.0980 (14)	-0.0111 (8)	-0.0044 (10)	0.0069 (9)
C114	0.0667 (12)	0.0514 (8)	0.0611 (9)	-0.0055 (7)	-0.0059 (8)	-0.0009 (7)
C115	0.0601 (11)	0.0451 (7)	0.0574 (8)	-0.0031 (7)	-0.0006 (7)	0.0019 (6)
C116	0.0688 (12)	0.0578 (9)	0.0585 (9)	0.0018 (8)	0.0046 (8)	0.0002 (7)
C117	0.0634 (13)	0.0655 (10)	0.0809 (12)	0.0081 (9)	0.0009 (9)	-0.0001 (9)
C118	0.0792 (15)	0.0653 (11)	0.0745 (11)	0.0072 (9)	-0.0164 (10)	0.0022 (9)
C119	0.0861 (15)	0.0750 (12)	0.0576 (9)	0.0035 (10)	-0.0022 (9)	0.0049 (8)
C120	0.0663 (12)	0.0632 (10)	0.0610 (9)	0.0013 (8)	0.0052 (8)	0.0036 (7)
C121	0.0542 (11)	0.0544 (8)	0.0531 (8)	-0.0024 (7)	-0.0026 (7)	-0.0005 (6)
C122	0.0623 (12)	0.0944 (14)	0.0566 (9)	-0.0080 (10)	-0.0004 (8)	-0.0001 (9)
C123	0.0922 (18)	0.1068 (17)	0.0547 (10)	-0.0153 (13)	-0.0139 (10)	0.0036 (10)
C124	0.0742 (15)	0.0832 (13)	0.0801 (13)	-0.0038 (11)	-0.0274 (11)	0.0047 (10)
C125	0.0587 (13)	0.1011 (16)	0.0847 (14)	0.0043 (11)	-0.0122 (10)	-0.0023 (11)
C126	0.0536 (12)	0.0913 (13)	0.0647 (10)	0.0018 (9)	-0.0029 (8)	-0.0048 (9)
F21	0.085 (5)	0.105 (4)	0.060 (3)	-0.006 (3)	0.021 (2)	-0.005 (3)
F22	0.163 (6)	0.080 (5)	0.080 (3)	0.066 (5)	-0.003 (3)	-0.008 (3)
F23	0.073 (4)	0.133 (7)	0.086 (5)	0.001 (3)	-0.024 (3)	-0.042 (4)
F41	0.274 (10)	0.055 (2)	0.109 (3)	-0.001 (4)	-0.008 (5)	-0.024 (2)
F42	0.097 (3)	0.142 (6)	0.049 (2)	0.002 (2)	-0.0100 (17)	-0.009 (2)
F43	0.078 (3)	0.168 (6)	0.116 (5)	0.007 (3)	0.011 (3)	-0.077 (4)
O24	0.0588 (9)	0.1021 (10)	0.0667 (7)	-0.0025 (7)	0.0100 (6)	0.0021 (7)
N21	0.0536 (9)	0.0585 (7)	0.0530 (7)	-0.0020 (6)	0.0008 (6)	-0.0052 (6)
C22	0.0533 (10)	0.0513 (8)	0.0542 (8)	0.0016 (7)	-0.0060 (7)	-0.0017 (6)
N23	0.0525 (9)	0.0545 (7)	0.0626 (8)	-0.0080 (6)	-0.0059 (6)	0.0012 (6)
C24	0.0524 (10)	0.0659 (10)	0.0548 (8)	-0.0011 (7)	-0.0005 (7)	0.0036 (7)
C25	0.0521 (10)	0.0571 (9)	0.0515 (8)	-0.0044 (7)	0.0007 (7)	-0.0065 (6)
C26	0.0720 (14)	0.0660 (11)	0.0618 (10)	0.0053 (9)	-0.0088 (9)	-0.0088 (8)
C27	0.0666 (13)	0.0558 (9)	0.0905 (13)	-0.0144 (8)	-0.0131 (10)	0.0129 (9)
C28	0.0535 (10)	0.0548 (9)	0.0628 (9)	-0.0063 (7)	0.0003 (7)	-0.0037 (7)
C29	0.0709 (13)	0.0580 (9)	0.0799 (12)	-0.0036 (8)	-0.0147 (9)	-0.0034 (8)
C210	0.0774 (15)	0.0814 (13)	0.0864 (13)	0.0087 (11)	-0.0197 (11)	-0.0039 (11)
C211	0.0702 (15)	0.1181 (19)	0.0826 (14)	-0.0080 (13)	-0.0190 (11)	-0.0069 (13)
C212	0.0905 (18)	0.1030 (18)	0.0956 (16)	-0.0389 (14)	-0.0206 (13)	-0.0093 (13)
C213	0.0855 (16)	0.0656 (11)	0.0876 (13)	-0.0243 (10)	-0.0091 (11)	-0.0012 (9)
C214	0.0748 (13)	0.0545 (9)	0.0647 (10)	-0.0011 (8)	-0.0063 (9)	-0.0093 (7)
C215	0.0684 (12)	0.0461 (8)	0.0613 (9)	-0.0006 (7)	-0.0003 (8)	-0.0042 (7)
C216	0.0767 (14)	0.0601 (10)	0.0668 (10)	0.0058 (9)	0.0061 (9)	-0.0046 (8)
C217	0.0746 (15)	0.0697 (12)	0.0938 (14)	0.0152 (10)	-0.0035 (11)	-0.0100 (10)
C218	0.1036 (19)	0.0675 (12)	0.0796 (13)	0.0200 (11)	-0.0216 (12)	-0.0073 (9)
C219	0.1083 (19)	0.0779 (13)	0.0607 (10)	0.0136 (12)	-0.0019 (11)	-0.0010 (9)
C220	0.0770 (14)	0.0660 (10)	0.0643 (10)	0.0044 (9)	0.0062 (9)	0.0013 (8)
C221	0.0549 (11)	0.0601 (9)	0.0544 (8)	-0.0031 (7)	-0.0036 (7)	-0.0054 (7)
C222	0.0723 (14)	0.1006 (15)	0.0699 (11)	-0.0165 (11)	-0.0104 (10)	0.0174 (10)
C223	0.0909 (18)	0.129 (2)	0.0748 (13)	-0.0152 (15)	-0.0211 (12)	0.0252 (13)
C224	0.0803 (17)	0.1086 (18)	0.0846 (14)	-0.0100 (13)	-0.0284 (12)	0.0018 (13)
C225	0.0653 (15)	0.1170 (19)	0.0929 (15)	-0.0243 (13)	-0.0177 (12)	0.0054 (13)
C226	0.0657 (14)	0.1005 (15)	0.0727 (11)	-0.0188 (11)	-0.0095 (10)	0.0102 (10)

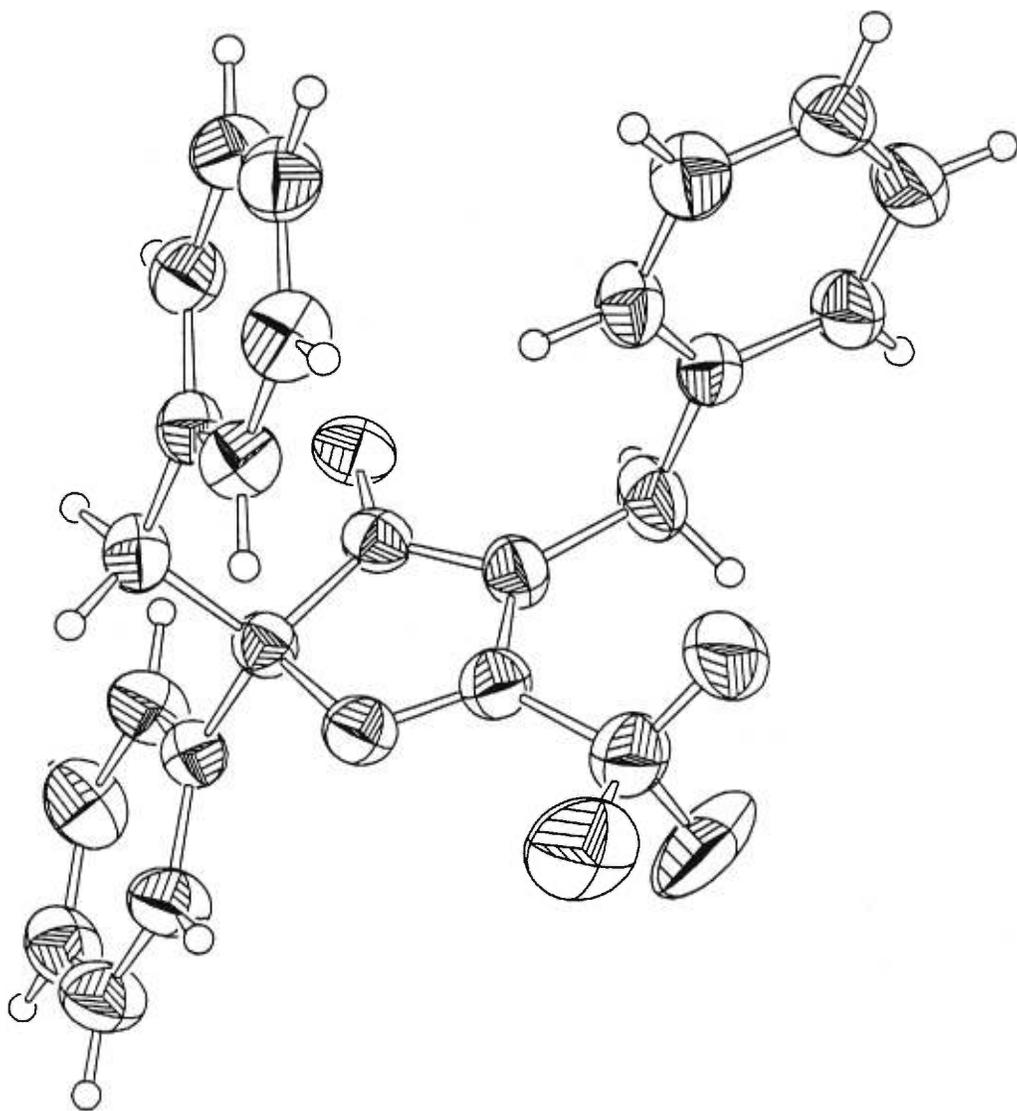
Table S3. Geometric parameters (\AA , $^\circ$)

F11—C16	1.322 (7)	F21—C26	1.347 (8)
F12—C16	1.278 (7)	F22—C26	1.321 (6)
F13—C16	1.319 (6)	F23—C26	1.292 (8)
F31—C16	1.291 (7)	F41—C26	1.303 (6)
F32—C16	1.282 (8)	F42—C26	1.320 (6)
F33—C16	1.350 (9)	F43—C26	1.276 (7)
O14—C14	1.2083 (19)	O24—C24	1.209 (2)
N11—C12	1.266 (2)	N21—C22	1.268 (2)
N11—C15	1.4730 (19)	N21—C25	1.4800 (19)
C12—N13	1.385 (2)	C22—N23	1.386 (2)
C12—C16	1.506 (2)	C22—C26	1.504 (2)
N13—C14	1.385 (2)	N23—C24	1.380 (2)
N13—C17	1.462 (2)	N23—C27	1.467 (2)
C14—C15	1.527 (2)	C24—C25	1.527 (2)
C15—C121	1.526 (2)	C25—C221	1.518 (2)
C15—C114	1.543 (2)	C25—C214	1.543 (2)
C17—C18	1.507 (3)	C27—C28	1.500 (3)
C17—H17A	0.9700	C27—H27A	0.9700
C17—H17B	0.9700	C27—H27B	0.9700
C18—C19	1.379 (2)	C28—C213	1.378 (2)
C18—C113	1.379 (2)	C28—C29	1.379 (2)
C19—C110	1.381 (3)	C29—C210	1.382 (3)
C19—H19	0.9300	C29—H29	0.9300
C110—C111	1.366 (3)	C210—C211	1.355 (3)
C110—H110	0.9300	C210—H210	0.9300
C111—C112	1.370 (3)	C211—C212	1.368 (4)
C111—H111	0.9300	C211—H211	0.9300
C112—C113	1.378 (3)	C212—C213	1.384 (3)
C112—H112	0.9300	C212—H212	0.9300
C113—H113	0.9300	C213—H213	0.9300
C114—C115	1.508 (2)	C214—C215	1.505 (2)
C114—H11A	0.9700	C214—H21A	0.9700
C114—H11B	0.9700	C214—H21B	0.9700
C115—C116	1.384 (3)	C215—C216	1.385 (3)
C115—C120	1.393 (2)	C215—C220	1.390 (2)
C116—C117	1.385 (3)	C216—C217	1.389 (3)
C116—H116	0.9300	C216—H216	0.9300
C117—C118	1.380 (3)	C217—C218	1.366 (3)
C117—H117	0.9300	C217—H217	0.9300
C118—C119	1.370 (3)	C218—C219	1.362 (3)
C118—H118	0.9300	C218—H218	0.9300
C119—C120	1.383 (3)	C219—C220	1.386 (3)
C119—H119	0.9300	C219—H219	0.9300
C120—H120	0.9300	C220—H220	0.9300
C121—C122	1.381 (2)	C221—C222	1.379 (3)
C121—C126	1.383 (3)	C221—C226	1.382 (3)
C122—C123	1.385 (3)	C222—C223	1.384 (3)
C122—H122	0.9300	C222—H222	0.9300
C123—C124	1.373 (3)	C223—C224	1.357 (3)
C123—H123	0.9300	C223—H223	0.9300
C124—C125	1.356 (3)	C224—C225	1.360 (3)
C124—H124	0.9300	C224—H224	0.9300
C125—C126	1.381 (3)	C225—C226	1.378 (3)
C125—H125	0.9300	C225—H225	0.9300
C126—H126	0.9300	C226—H226	0.9300
C12—N11—C15	106.28 (14)	C12—N13—C17	129.72 (16)
N11—C12—N13	117.18 (15)	O14—C14—N13	124.99 (16)
N11—C12—C16	121.04 (18)	O14—C14—C15	129.57 (15)
N13—C12—C16	121.76 (17)	N13—C14—C15	105.44 (13)
C14—N13—C12	106.71 (13)	N11—C15—C121	109.21 (13)
C14—N13—C17	123.58 (16)	N11—C15—C14	104.36 (13)

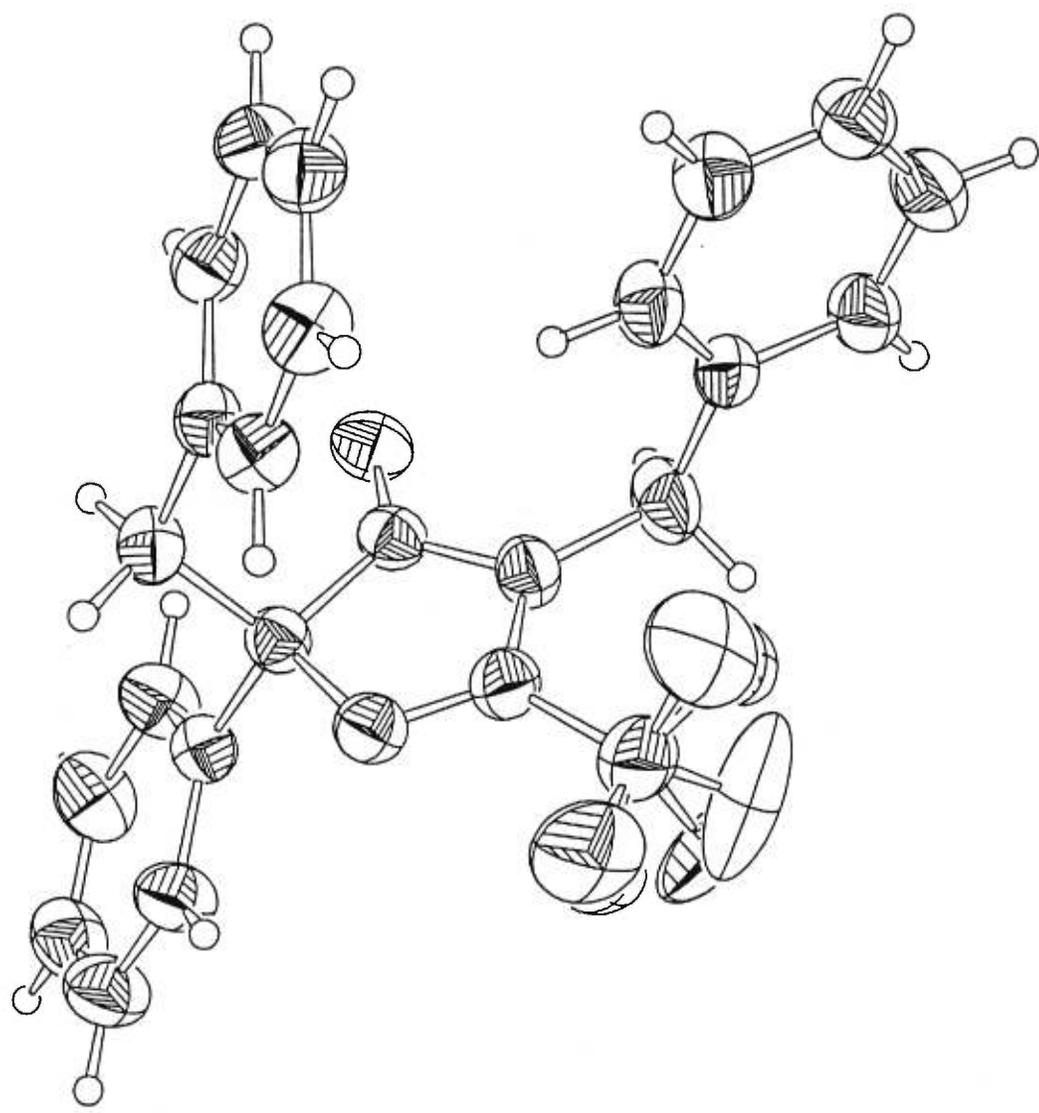
C121—C15—C14	112.07 (12)	C118—C117—H117	120.0
N11—C15—C114	110.68 (13)	C116—C117—H117	120.0
C121—C15—C114	109.35 (13)	C119—C118—C117	119.73 (19)
C14—C15—C114	111.09 (14)	C119—C118—H118	120.1
F12—C16—F32	115.4 (7)	C117—C118—H118	120.1
F12—C16—F31	85.6 (11)	C118—C119—C120	120.44 (18)
F32—C16—F31	111.3 (8)	C118—C119—H119	119.8
F12—C16—F13	109.5 (6)	C120—C119—H119	119.8
F32—C16—F13	92.4 (9)	C119—C120—C115	120.67 (18)
F31—C16—F13	25.5 (11)	C119—C120—H120	119.7
F12—C16—F11	107.2 (6)	C115—C120—H120	119.7
F32—C16—F11	13.6 (11)	C122—C121—C126	118.57 (17)
F31—C16—F11	122.9 (10)	C122—C121—C15	121.44 (16)
F13—C16—F11	105.7 (6)	C126—C121—C15	119.91 (15)
F12—C16—F33	19.8 (11)	C121—C122—C123	120.0 (2)
F32—C16—F33	104.7 (6)	C121—C122—H122	120.0
F31—C16—F33	105.2 (7)	C123—C122—H122	120.0
F13—C16—F33	128.2 (8)	C124—C123—C122	120.64 (19)
F11—C16—F33	93.7 (9)	C124—C123—H123	119.7
F12—C16—C12	114.5 (5)	C122—C123—H123	119.7
F32—C16—C12	113.5 (5)	C125—C124—C123	119.57 (19)
F31—C16—C12	113.5 (6)	C125—C124—H124	120.2
F13—C16—C12	109.0 (5)	C123—C124—H124	120.2
F11—C16—C12	110.5 (5)	C124—C125—C126	120.6 (2)
F33—C16—C12	107.9 (6)	C124—C125—H125	119.7
N13—C17—C18	115.50 (15)	C126—C125—H125	119.7
N13—C17—H17A	108.4	C125—C126—C121	120.64 (18)
C18—C17—H17A	108.4	C125—C126—H126	119.7
N13—C17—H17B	108.4	C121—C126—H126	119.7
C18—C17—H17B	108.4	C22—N21—C25	105.97 (13)
H17A—C17—H17B	107.5	N21—C22—N23	117.26 (14)
C19—C18—C113	118.19 (18)	N21—C22—C26	120.83 (16)
C19—C18—C17	123.99 (16)	N23—C22—C26	121.91 (15)
C113—C18—C17	117.80 (16)	C24—N23—C22	106.85 (13)
C18—C19—C110	120.45 (17)	C24—N23—C27	123.25 (15)
C18—C19—H19	119.8	C22—N23—C27	129.83 (15)
C110—C19—H19	119.8	O24—C24—N23	125.31 (17)
C111—C110—C19	120.72 (19)	O24—C24—C25	129.05 (16)
C111—C110—H110	119.6	N23—C24—C25	105.63 (14)
C19—C110—H110	119.6	N21—C25—C221	108.80 (13)
C110—C111—C112	119.4 (2)	N21—C25—C24	104.28 (12)
C110—C111—H111	120.3	C221—C25—C24	113.84 (13)
C112—C111—H111	120.3	N21—C25—C214	109.75 (13)
C111—C112—C113	120.08 (19)	C221—C25—C214	110.04 (13)
C111—C112—H112	120.0	C24—C25—C214	109.94 (14)
C113—C112—H112	120.0	F43—C26—F23	115.2 (8)
C112—C113—C18	121.19 (18)	F43—C26—F41	110.9 (6)
C112—C113—H113	119.4	F23—C26—F41	88.7 (9)
C18—C113—H113	119.4	F43—C26—F42	108.9 (6)
C115—C114—C15	115.65 (13)	F23—C26—F42	16.0 (11)
C115—C114—H11A	108.4	F41—C26—F42	104.7 (6)
C15—C114—H11A	108.4	F43—C26—F22	90.5 (7)
C115—C114—H11B	108.4	F23—C26—F22	108.0 (7)
C15—C114—H11B	108.4	F41—C26—F22	23.2 (9)
H11A—C114—H11B	107.4	F42—C26—F22	123.7 (7)
C116—C115—C120	118.19 (16)	F43—C26—F21	14.0 (9)
C116—C115—C114	120.47 (15)	F23—C26—F21	105.4 (6)
C120—C115—C114	121.31 (16)	F41—C26—F21	122.2 (9)
C115—C116—C117	120.97 (16)	F42—C26—F21	96.8 (7)
C115—C116—H116	119.5	F22—C26—F21	103.4 (6)
C117—C116—H116	119.5	F43—C26—C22	112.2 (4)
C118—C117—C116	119.98 (19)	F23—C26—C22	116.0 (6)

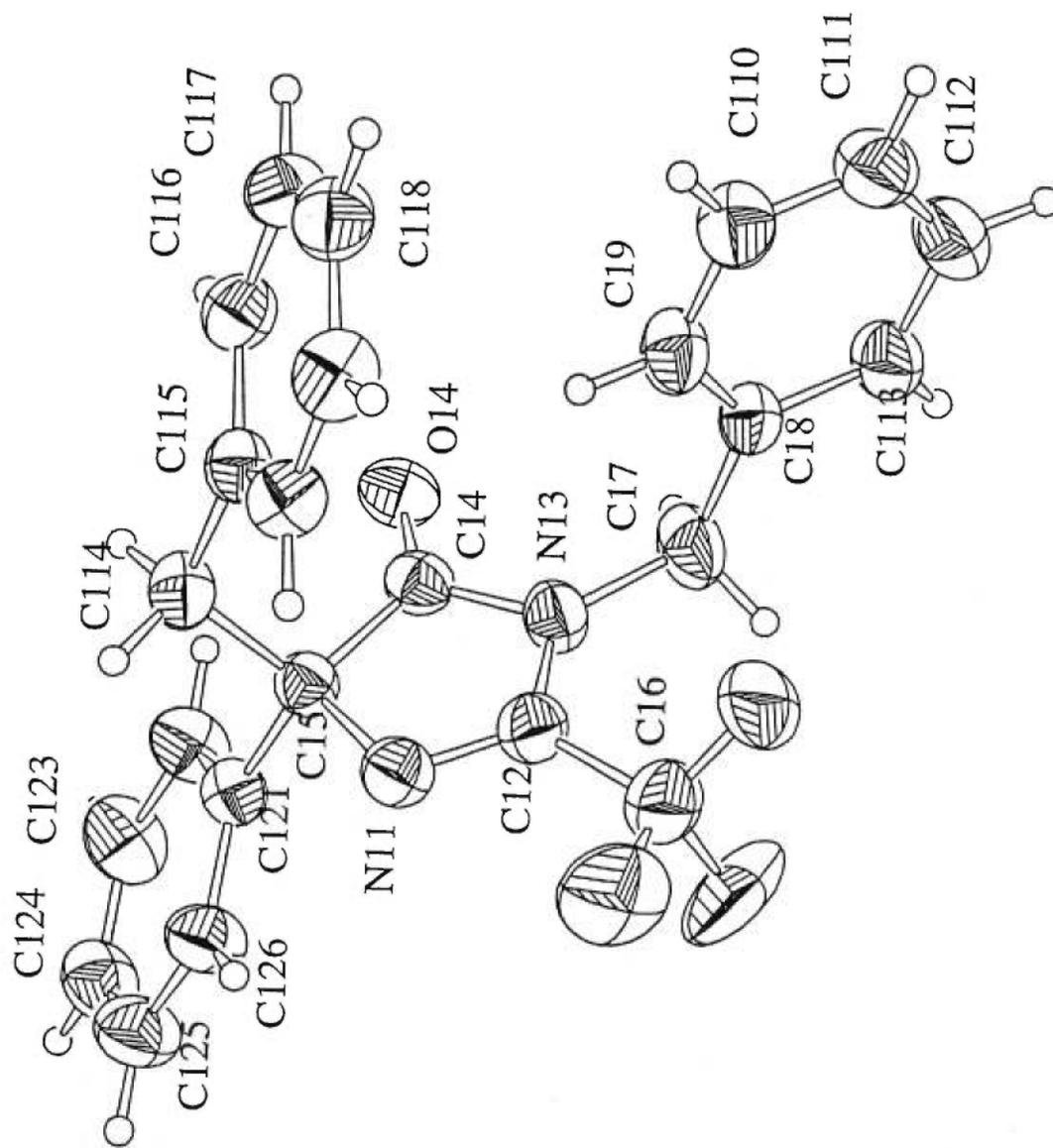
F41—C26—C22	111.6 (5)	C216—C215—C214	120.44 (16)
F42—C26—C22	108.3 (5)	C220—C215—C214	121.52 (17)
F22—C26—C22	111.9 (5)	C215—C216—C217	120.78 (16) XXX
F21—C26—C22	111.1 (5)	C215—C216—H216	119.6
N23—C27—C28	115.73 (14)	C217—C216—H216	119.6
N23—C27—H27A	108.3	C218—C217—C216	120.1 (2)
C28—C27—H27A	108.3	C218—C217—H217	119.9
N23—C27—H27B	108.3	C216—C217—H217	119.9
C28—C27—H27B	108.3	C219—C218—C217	120.1 (2)
H27A—C27—H27B	107.4	C219—C218—H218	120.0
C213—C28—C29	118.27 (18)	C217—C218—H218	120.0
C213—C28—C27	118.01 (17)	C218—C219—C220	120.38 (19)
C29—C28—C27	123.69 (15)	C218—C219—H219	119.8
C28—C29—C210	120.74 (18)	C220—C219—H219	119.8
C28—C29—H29	119.6	C219—C220—C215	120.6 (2)
C210—C29—H29	119.6	C219—C220—H220	119.7
C211—C210—C29	120.5 (2)	C215—C220—H220	119.7
C211—C210—H210	119.8	C222—C221—C226	117.86 (17)
C29—C210—H210	119.8	C222—C221—C25	123.65 (16)
C210—C211—C212	119.7 (2)	C226—C221—C25	118.48 (16)
C210—C211—H211	120.1	C221—C222—C223	120.3 (2)
C212—C211—H211	120.1	C221—C222—H222	119.9
C211—C212—C213	120.3 (2)	C223—C222—H222	119.9
C211—C212—H212	119.8	C224—C223—C222	120.9 (2)
C213—C212—H212	119.8	C224—C223—H223	119.5
C28—C213—C212	120.5 (2)	C222—C223—H223	119.5
C28—C213—H213	119.8	C223—C224—C225	119.5 (2)
C212—C213—H213	119.8	C223—C224—H224	120.3
C215—C214—C25	116.28 (14)	C225—C224—H224	120.3
C215—C214—H21A	108.2	C224—C225—C226	120.3 (2)
C25—C214—H21A	108.2	C224—C225—H225	119.9
C215—C214—H21B	108.2	C226—C225—H225	119.9
C25—C214—H21B	108.2	C225—C226—C221	121.1 (2)
H21A—C214—H21B	107.4	C225—C226—H226	119.5
C216—C215—C220	118.00 (18)	C221—C226—H226	119.5
C15—N11—C12—N13	1.7 (2)	N11—C12—C16—F11	-11.1 (7)
C15—N11—C12—C16	-176.58 (17)	N13—C12—C16—F11	170.8 (6)
N11—C12—N13—C14	-0.6 (2)	N11—C12—C16—F33	-112.3 (10)
C16—C12—N13—C14	177.65 (17)	N13—C12—C16—F33	69.6 (10)
N11—C12—N13—C17	179.42 (17)	C14—N13—C17—C18	99.2 (2)
C16—C12—N13—C17	-2.3 (3)	C12—N13—C17—C18	-80.8 (2)
C12—N13—C14—O14	178.71 (16)	N13—C17—C18—C19	-9.2 (3)
C17—N13—C14—O14	-1.3 (3)	N13—C17—C18—C113	172.44 (18)
C12—N13—C14—C15	-0.75 (17)	C113—C18—C19—C110	0.3 (3)
C17—N13—C14—C15	179.23 (15)	C17—C18—C19—C110	-178.06 (19)
C12—N11—C15—C121	118.04 (15)	C18—C19—C110—C111	-0.1 (3)
C12—N11—C15—C14	-1.95 (17)	C19—C110—C111—C112	-0.2 (3)
C12—N11—C15—C114	-121.53 (16)	C110—C111—C112—C113	0.3 (3)
O14—C14—C15—N11	-177.81 (16)	C111—C112—C113—C18	-0.2 (3)
N13—C14—C15—N11	1.63 (16)	C19—C18—C113—C112	-0.2 (3)
O14—C14—C15—C121	64.1 (2)	C17—C18—C113—C112	178.3 (2)
N13—C14—C15—C121	-116.42 (14)	N11—C15—C114—C115	62.58 (19)
O14—C14—C15—C114	-58.5 (2)	C121—C15—C114—C115	-177.06 (14)
N13—C14—C15—C114	120.92 (14)	C14—C15—C114—C115	-52.86 (19)
N11—C12—C16—F12	-132.3 (8)	C15—C114—C115—C116	102.68 (18)
N13—C12—C16—F12	49.6 (8)	C15—C114—C115—C120	-79.4 (2)
N11—C12—C16—F32	3.3 (9)	C120—C115—C116—C117	-0.7 (2)
N13—C12—C16—F32	-174.9 (9)	C114—C115—C116—C117	177.30 (15)
N11—C12—C16—F31	131.6 (14)	C115—C116—C117—C118	-0.1 (3)
N13—C12—C16—F31	-46.5 (14)	C116—C117—C118—C119	1.1 (3)
N11—C12—C16—F13	104.7 (7)	C117—C118—C119—C120	-1.3 (3)
N13—C12—C16—F13	-73.5 (7)	C118—C119—C120—C115	0.4 (3)

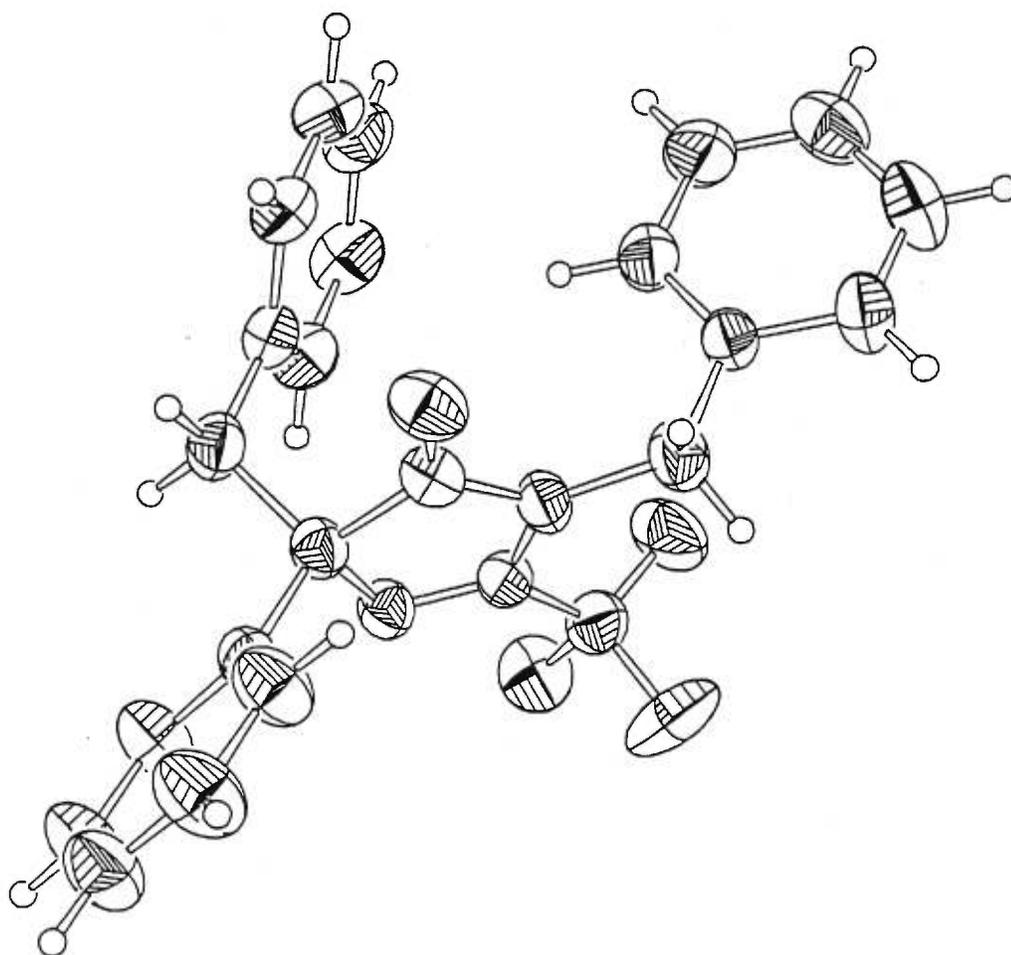
C116—C115—C120—C119	0.6 (3)	N21—C22—C26—F22	-105.9 (7)
C114—C115—C120—C119	-177.42 (16)	N23—C22—C26—F22	74.6 (7)
N11—C15—C121—C122	-158.21 (16)	N21—C22—C26—F21	9.2 (6) XXXI
C14—C15—C121—C122	-43.1 (2)	N23—C22—C26—F21	-170.3 (6)
C114—C15—C121—C122	80.5 (2)	C24—N23—C27—C28	-103.4 (2)
N11—C15—C121—C126	25.2 (2)	C22—N23—C27—C28	80.1 (2)
C14—C15—C121—C126	140.34 (17)	N23—C27—C28—C213	-164.10 (18)
C114—C15—C121—C126	-96.03 (19)	N23—C27—C28—C29	18.0 (3)
C126—C121—C122—C123	-1.8 (3)	C213—C28—C29—C210	-0.6 (3)
C15—C121—C122—C123	-178.42 (18)	C27—C28—C29—C210	177.3 (2)
C121—C122—C123—C124	1.3 (3)	C28—C29—C210—C211	0.1 (3)
C122—C123—C124—C125	0.0 (4)	C29—C210—C211—C212	0.3 (4)
C123—C124—C125—C126	-0.8 (3)	C210—C211—C212—C213	-0.1 (4)
C124—C125—C126—C121	0.2 (3)	C29—C28—C213—C212	0.8 (3)
C122—C121—C126—C125	1.1 (3)	C27—C28—C213—C212	-177.2 (2)
C15—C121—C126—C125	177.77 (18)	C211—C212—C213—C28	-0.4 (4)
C25—N21—C22—N23	-0.07 (19)	N21—C25—C214—C215	-60.2 (2)
C25—N21—C22—C26	-179.56 (15)	C221—C25—C214—C215	-179.93 (15)
N21—C22—N23—C24	-0.2 (2)	C24—C25—C214—C215	53.92 (19)
C26—C22—N23—C24	179.31 (15)	C25—C214—C215—C216	-104.14 (19)
N21—C22—N23—C27	176.73 (16)	C25—C214—C215—C220	78.1 (2)
C26—C22—N23—C27	-3.8 (3)	C220—C215—C216—C217	0.7 (3)
C22—N23—C24—O24	-178.71 (17)	C214—C215—C216—C217	-177.17 (16)
C27—N23—C24—O24	4.1 (3)	C215—C216—C217—C218	-0.1 (3)
C22—N23—C24—C25	0.32 (17)	C216—C217—C218—C219	-0.8 (3)
C27—N23—C24—C25	-176.83 (15)	C217—C218—C219—C220	1.1 (3)
C22—N21—C25—C221	-121.56 (15)	C218—C219—C220—C215	-0.5 (3)
C22—N21—C25—C24	0.26 (17)	C216—C215—C220—C219	-0.4 (3)
C22—N21—C25—C214	117.98 (15)	C214—C215—C220—C219	177.47 (17)
O24—C24—C25—N21	178.63 (18)	N21—C25—C221—C222	121.8 (2)
N23—C24—C25—N21	-0.35 (17)	C24—C25—C221—C222	6.0 (2)
O24—C24—C25—C221	-62.9 (2)	C214—C25—C221—C222	-117.9 (2)
N23—C24—C25—C221	118.07 (15)	N21—C25—C221—C226	-56.6 (2)
O24—C24—C25—C214	61.0 (2)	C24—C25—C221—C226	-172.37 (17)
N23—C24—C25—C214	-117.96 (14)	C214—C25—C221—C226	63.7 (2)
N21—C22—C26—F43	-5.8 (8)	C226—C221—C222—C223	-2.2 (3)
N23—C22—C26—F43	174.7 (8)	C25—C221—C222—C223	179.5 (2)
N21—C22—C26—F23	129.5 (8)	C221—C222—C223—C224	0.3 (4)
N23—C22—C26—F23	-50.0 (8)	C222—C223—C224—C225	1.6 (4)
N21—C22—C26—F41	-131.0 (11)	C223—C224—C225—C226	-1.7 (4)
N23—C22—C26—F41	49.6 (11)	C224—C225—C226—C221	-0.2 (4)
N21—C22—C26—F42	114.3 (7)	C222—C221—C226—C225	2.1 (3)
N23—C22—C26—F42	-65.2 (7)	C25—C221—C226—C225	-179.4 (2)

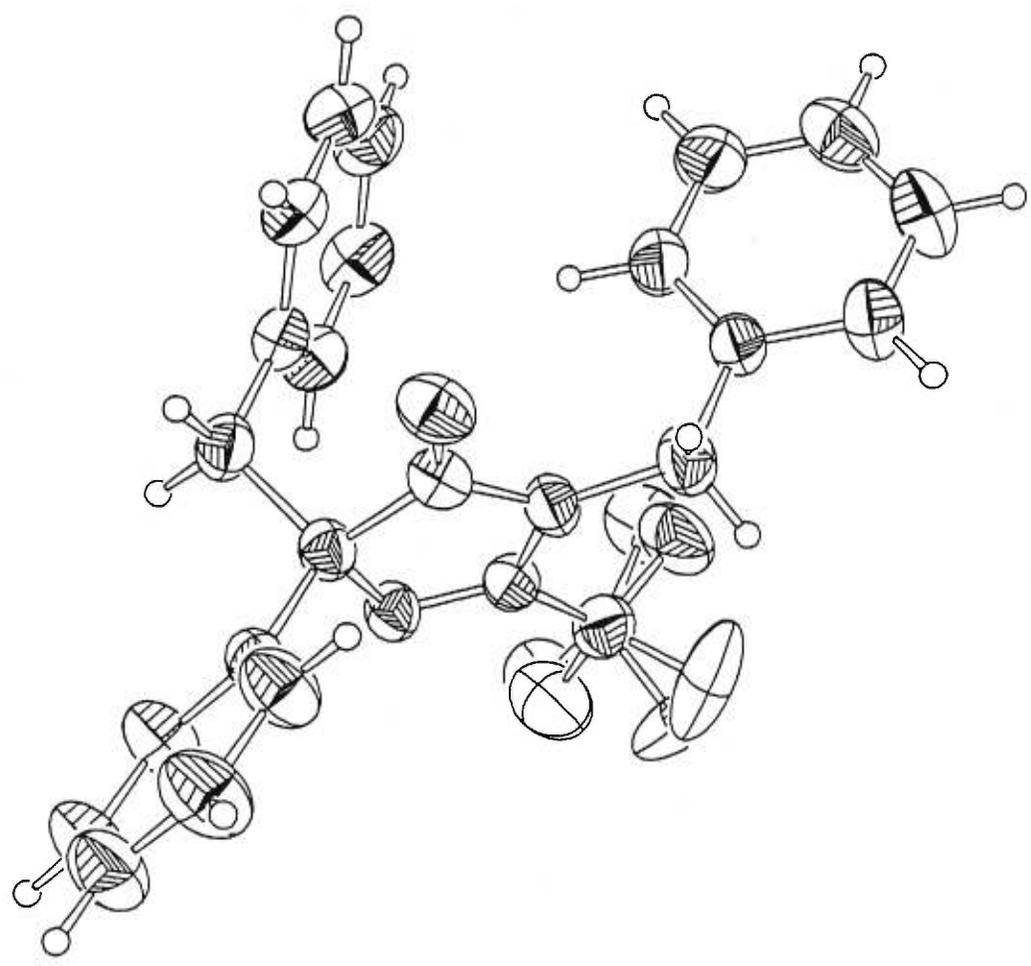


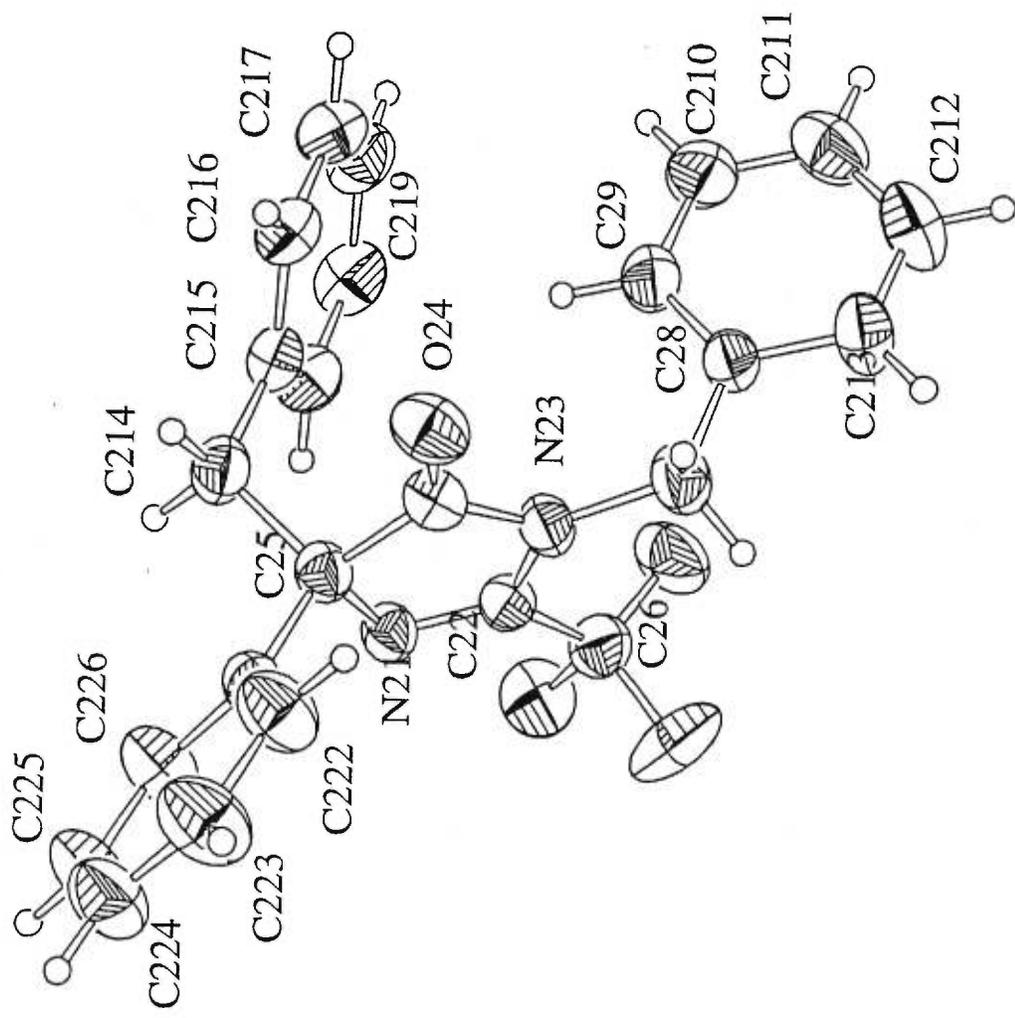
Molecule I Char 52
Savo School Work 1.001











C

XXXVII

Volume 2, Chap. 52