

Université de Montréal

Synthèse asymétrique d'hétérocycles substitués
d'intérêts biologiques

par

Malken Bayrakdarian

Département de chimie

Faculté des arts et sciences

Thèse présentée à la faculté des études supérieures
en vue de l'obtention du grade de
Philosophiæ Doctor (Ph. D.)
En chimie

Janvier, 2002

©Malken Bayrakdarian, 2002



Université de Montréal

Cette thèse intitulée:

Synthèse asymétrique d'hétérocycles substitués
d'intérêts biologiques

présentée par:

Malken Bayrakdarian

a été évaluée par un jury composé des personnes suivantes:

président du jury: Prof. André B. Charette

directeur de recherche: Prof. Stephen Hanessian

membre du jury: Prof. Richard Giasson

examineur externe: Prof. D. Jean Burnell

remplaçant examinateur Davit Zargarian
représentant du doyen: Prof. Jurgen Sygusch

Thèse acceptée le

À Tania

Sommaire

Les hétérocycles substitués sont souvent retrouvés dans la nature et possèdent des activités inhibitrices importantes. En général, de nouvelles méthodes pour la synthèse de petites molécules pouvant avoir des activités biologiques importantes sont fréquemment recherchées.

La réaction de cycloaddition dipolaire [3+2] d'ylures d'azométhines avec des alcènes activés est une méthode très employée pour la synthèse des pyrrolidines substituées. Deux liens carbone-carbone sont formés et jusqu'à quatre nouveaux stéréocentres peuvent être créés en une seule étape de manière régiosélective et stéréosélective. Les nitrones sont couramment utilisées comme dipôles-1,3 qui réagissent lors de cycloadditions avec des dipolarophiles éthyléniques ou acétyléniques pour conduire respectivement à des isoxazolidines ou à des isoxazoles.

Le premier aspect étudié au cours de cette thèse fut l'application des nitrones comme dipôles lors de la formation d'une nouvelle classe de *N*-hydroxypyrrolidines polyfonctionnelles. Ce travail a permis d'étudier la réactivité particulière de ces nitrones en présence d'esters α,β -insaturés et a donné l'occasion de réaliser des réactions de cycloadditions dipolaires [3+2] de façon asymétrique dans des conditions douces. Par cette méthode, jusqu'à quatre nouveaux stéréocentres sont générés de façon régiosélective, stéréosélective et stéréospécifique. Également la modification sélective des groupements présents a été réalisée dans le but de générer des "scaffolds" d'intérêts biologiques importants. De plus, l'utilisation des acides α -aminés comme chiron de départ pour la synthèse d'une nouvelle classe de *N*-hydroxypyrrolidines substituées fut explorée. L'application sur support solide de cette réaction de cycloaddition fut réalisée dans le but de générer une nouvelle classe de petites molécules de façon combinatoire afin de pouvoir découvrir de nouveaux inhibiteurs potentiels d'enzyme. De plus, la synthèse asymétrique de façon intermoléculaire des *N*-hydroxypyrrolidines bicycliques fut étudiée.

La deuxième partie des travaux présentés porte sur une synthèse totale et stéréosélective de la A-315675, un inhibiteur puissant de la neuraminidase. Notre approche pour cette synthèse hautement stéréosélective est effectuée en commençant avec la D-sérine comme produit de départ et l'inhibiteur de la neuraminidase est isolé

avec un rendement global de 12.8 % pour 22 étapes linéaires. Le centre stéréogénique résidant de l'acide α -aminé est responsable pour la création des quatre nouveaux centres stéréogéniques sur le motif pyrrolidinique. Cette synthèse totale est très pratique avec des rendements élevés pour les étapes individuelles et des intermédiaires cristallins qui ont facilité l'attribution configurationnelle des produits isolés.

La dernière partie de cette thèse porte sur la synthèse d'un inhibiteur potentiel de la Mémapisine 2 (β -secrétase). Le but de cette recherche est d'introduire une certaine rigidité pour figer la molécule dans sa conformation bioactive en remplaçant l'isostère dipeptidique d'hydroxyéthylène dans **OM99-2** par un cyclopentane disubstitué *trans*. Notre approche pour la formation du carbocycle disubstitué est basée sur une cycloaddition [3+2] asymétrique. Le chiron de départ utilisé, la L-leucine, a induit facilement la création de trois nouveaux centres stéréogéniques de façon très efficace. Cette synthèse totale est très pratique et compte 19 étapes linéaires avec des rendements élevés pour les étapes individuelles.

Mots-clés : cycloaddition 1,3-dipolaire, inhibiteurs d'enzyme, nitrones, peptidomimétique, synthèse asymétrique.

Summary

The pyrrolidine nucleus is found as a common subunit of many naturally occurring alkaloids. Several polysubstituted pyrrolidines have shown very potent activities as enzyme inhibitors, as agonists, or antagonists of receptors. Beside their pharmacological activities, several substituted pyrrolidines and prolines are also used as chiral catalysts and auxiliaries in a variety of asymmetric reactions. We considered the pyrrolidine ring as an ideal template upon which to deploy diverse functional groups and pharmacophores.

There are numerous methods for the stereocontrolled synthesis of substituted heterocycles including pyrrolidines and prolines using a 1,3-dipolar cycloaddition. A lesser exploited reaction is the condensation of nitron enolate/ylics derived from glycinate esters with electron deficient alkenes to give polysubstituted *N*-hydroxypyrrolidines in which only carbon-carbon bond formation was observed. In contrast, there are numerous examples of isoxazolidine formation in the cycloaddition of nitrones with unsaturated compounds.

We have demonstrated the asymmetric synthesis, characterization, and further functionalization of diversely substituted *N*-hydroxypyrrolidines resulting from the reaction of chiral nitron ylics or their enolate equivalents with a variety of α,β -unsaturated esters. We chose to study a number of chemoselective transformations that would differentiate the functional appendages and offer opportunities for further modification in the context of a program aimed at generating diversity in a proline type scaffold easily assembled, since the cycloaddition reaction is possible with a variety of cinnamate esters.

The polyfunctional pyrrolidine motifs available through nitron cycloaddition methodology represent core scaffolds with functionally diverse appendages, which can find utility in displaying desirable pharmacophores to biological targets.

We have also demonstrated the synthesis of substituted *N*-hydroxypyrrolidines resulting from a 1,3-dipolar cycloaddition on solid phase. Libraries of related highly functionalized pyrrolidines or *N*-hydroxypyrrolidines could be envisaged and viewed as scaffold with potential for interaction with biological receptors.

As second part, we have described a highly stereocontrolled total synthesis of a novel neuraminidase inhibitor in 12.8% overall yield covering 22 steps from D-serine. Clearly, the resident stereogenic center of the amino acid was primarily responsible for the creation of four contiguous stereogenic centers on the proline motif. Among other attributes of this total synthesis of A-315675 are the crystallinity of crucial intermediates, consistently high yields for individual steps, and practicality.

Finally, we have reported the design of a stereocontrolled synthesis of a Memapsin 2 (β -secretase) peptidomimetic inhibitor by replacing the nonhydrolyzable hydroxyethylene dipeptide isostere with a constrained carbocyclic motif starting from L-leucine. Memapsin 2 is one of two aspartic proteases that cleave the β -amyloid precursor protein (APP) to produce amyloid- β peptide ($A\beta$) in the human brain, a key event in the progression of Alzheimer's disease, its inhibition is of significance pharmacologically.

Keywords : asymmetric synthesis, 1,3-dipolar cycloadditions, enzyme inhibitors, nitrones, pyrrolidines, peptidomimetic.

Table des Matières

Sommaire	IV
Summary	V
Liste des figures	XX
Liste des schémas	XXIII
Liste des tableaux	XXVII
Listes des abréviations	XXVIII
Remerciements	XXXII
Chapitre I. Pyrrolidines polysubstituées	1
I.1. Introduction	2
I.2. Rappel bibliographique sur les cycloadditions 1,3-dipolaires	2
I.2.1. Mécanisme des cycloadditions 1,3-dipolaires	3
I.2.2. Ylures d'azométhine	7
I.2.2.1. Dipolarophile chiral, non-racémique	8
I.2.2.2. Ylure d'azométhine chiral, non-racémique	10
I.2.2.3. Réaction de cycloaddition 1,3-dipolaire en présence d'acide de Lewis chiral	13
I.2.2.4. Complexe métallique chiral	14
I.3. Intérêt synthétique des pyrrolidines substituées	14
I.3.1. Pyrrolidines substituées ayant des activités biologiques importantes	14
I.3.2. Utilité des pyrrolidines substituées en synthèse asymétrique	15
I.4. Cycloaddition 1,3-dipolaire pour la synthèse de produits naturels	18
I.5. Conclusion	18
Chapitre II. Utilisation des nitrones pour la synthèse asymétrique de N-hydroxypyrrolidines	20
II.1. Cycloaddition 1,3-dipolaire des nitrones	21
II.1.1. Formation des nitrones	21

II.1.2. Intérêt synthétique des nitrones	22
II.1.3. Synthèse des pyrrolidinones substituées	23
II.2. Rappel et intérêt des pyrrolidines	24
II.3. Stratégie de synthèse	27
II.3.1 Régio et stéréosélectivité des cycloadditions	28
II.3.2. Synthèse des dérivés de la <i>N</i> -hydroxyglycine	29
II.3.3. Synthèse de nitrones dérivées des cétones	32
II.3.4. Synthèse des pyrrolidines racémiques via l'utilisation des nitrones	34
II.3.5. Synthèse asymétriques des pyrrolidines via l'utilisation des nitrones	38
II.3.5.1 Dipolarophile chirale, non-racémique	38
II.3.5.2 Dipôle chiral, non-racémique	42
II.4 Synthèse des pyrrolidines via l'utilisation des nitrones aromatiques	51
II.5 Conclusion	56
Chapitre III. Synthèse asymétrique de <i>N</i>-hydroxypyrrolidines dérivés d'acides α-aminés	58
III.1. Introduction	59
III.2. Contrôle par un substrat chiral non-racémique (approche Chiron)	60
III.3. Cycloadditions 1,3-dipolaire des nitrones	61
III.4. Synthèse des nitrones chirales	62
III.5. Synthèse asymétrique des <i>N</i> -hydroxypyrrolidines	63
III.5.1. Étude de réactivité et de stabilité	67
III.6. Application de la cycloaddition sur support solide	70
III.6.1. Synthèse des pyrrolidines sur support solide	70
III.6.2. Synthèse des <i>N</i> -hydroxypyrrolidines sur support solide	71
III.7. Pyrrolidines bicycliques	73
III.7.1. Synthèse asymétrique des pyrrolidines bicycliques	74
III.7.2. Synthèse asymétrique des <i>N</i> -hydroxypyrrolidines bicycliques	75
III.8. Conclusion	76

Chapitre IV. Synthèse totale de A-315675, un inhibiteur puissant de la neuraminidase	78
IV.1. Introduction	79
IV.2. Cycle biologique du virus	79
IV.3. Inhibiteurs de la neuraminidase	80
IV.4. Analyse rétrosynthétique	84
IV.5. Méthode de synthèse des alcools tertiaires	85
IV.6. Addition d'acétylure de lithium sur des nitrones	87
IV.7. Synthèse totale de A-315675	89
IV.7.1. Synthèse de l'aldéhyde 4.12	89
IV.7.2. Synthèse d'un intermédiaire important à partir d'une nitrone	94
IV.7.3. Addition conjugué du <i>cis</i> -propène	99
IV.7.4. Manipulation des groupements fonctionnels	101
IV.7.5. Fin de la synthèse totale	102
IV.8. Conclusion	105
Chapitre V. Synthèse d'un inhibiteur potentiel de la mémapsine 2 (β-secrétase)	107
V.1. Introduction	108
V.2. Mémapsine 2 (β -secrétase) et la maladie d'Alzheimer	108
V.3. Design d'un nouvel inhibiteur potentiel de la mémapsine 2 (β -secrétase)	110
V.4. Analyse rétrosynthétique d'un nouvel inhibiteur potentiel de la mémapsine 2	115
V.5. Synthèse des cyclopentanes substitués	116
V.6. Synthèse d'un nouvel inhibiteur potentiel de la mémapsine 2 (β -secrétase)	118
V.6.1. Synthèse de l'ester méthylique α,β -insaturé <i>cis</i>	118
V.6.2. Synthèse du cyclopentane disubstitué	119
V.6.3. Couplage d'un dérivé d'asparagine et fin de la synthèse de l'inhibiteur cible	121
V.7. Conclusion	123

VI. Partie expérimentale : notes générales	125
VI.1. Instrumentation	126
VI.1.1. Points de fusion	126
VI.1.2. Pouvoirs rotatoires	126
VI.1.3. Spectroscopie infrarouge	126
VI.1.4. Résonance magnétique nucléaire	126
VI.1.5. Spectroscopie de masse	127
VI.1.6. Cristallographie	127
VI.2. Purification des produits	127
VI.2.1 Chromatographie	127
VI.2.2 Les révélateurs généraux	128
VI.2.2.1 Lumière ultraviolette (254 nm)	128
VI.2.2.2 Iode	128
VI.2.2.3. Molybdate d'ammonium et sulfate de cérium aqueux	128
VI.2.2.4. Détection des groupements aminés	128
VI.2.2.5 Détection des carbonyles	129
VI.2.2.6. Détection des oléfines	129
VI.3. Purification des solvants	129
VI.3.1. Solvants usuels	129
VI.3.2. Solvants de réactions	129
VI.4. Généralités	130
VII. Partie expérimentale : synthèse des produits	131
1. <i>N,O</i>-Bis-(<i>tert</i>-butoxycarbonyl-méthyl-amino)-acétate d'éthyle (2.37)	132
2. Nitroène de <i>C</i>-(éthoxycarbonyl-méthyl)-<i>N</i>-acétate d'éthyle (2.44)	132

3. (±) 1-Hydroxy-2-méthyl-pyrrolidine-2,3,5-tricarboxylate de 2,5-diéthyle et de 3-méthyle (2.46)	133
4. (±) 1-Hydroxy-2-méthyl-4-phenyl-pyrrolidine-2,3,5-tricarboxylate de 2,5-diéthyle et de 3-méthyle (2.47)	134
5. (2<i>S</i>,3<i>S</i>,4<i>R</i>,5<i>S</i>) 1-Hydroxy-2-méthyl-4-phenyl-pyrrolidine-2,3,5-tricarboxylate de 2,5-diéthyle et de 3-(-)-menthyle (2.50)	135
6. Synthèse des pyruvates chirales (2.56-2.57)	136
6.1. Pyruvate de (-)-8-phenylmenthyle (2.56)	136
6.2. Pyruvate de (-)-menthyle (2.55)	136
6.3. Pyruvate de 2-méthoxy-(1<i>S</i>)-phenyl-éthanyle (2.57)	137
7. Nitrones dérivées des pyruvates chirales, non-racémiques (2.58-2.60)	137
7.1. Nitrone de <i>N</i>-(éthoxycarbonylméthyl)-<i>C</i>-(méthyle et carboxylate de (-)-8-phenylmenthyle (2.59)	138
7.2. Nitrone de <i>N</i>-(éthoxycarbonylméthyl)-<i>C</i>-(méthyle et carboxylate de (-)-menthyle (2.58)	138
7.3. Nitrone de <i>N</i>-(éthoxycarbonylméthyl)-<i>C</i>-(méthyle et carboxylate de 2-méthoxy-(1<i>S</i>)-phenyl-éthanyle (2.60)	139
8. Synthèse asymétrique des pyrrolidines polysubstituées (2.62)	139
9. (2<i>S</i>,3<i>S</i>,4<i>R</i>,5<i>S</i>) 1-Benzyloxy-2-méthyl-4-phenyl-pyrrolidine-2,3,5-tricarboxylate de 3-benzhydryle, de 5-éthyle et de 2-(-)-8-phenylmenthyle (2.66)	142
10. (2<i>S</i>,3<i>S</i>,4<i>R</i>,5<i>S</i>) 1-Benzyloxy-3,5-bis-hydroxyméthyl-2-méthyl-4-phenyl-pyrrolidin-2-yl)-méthanol (2.67)	143

11. Synthèse des pyrrolidines polysubstituées (2.70)	144
12. (3 <i>S</i> ,5 <i>R</i> ,6 <i>S</i> ,7 <i>S</i>) 7-Méthyl-3-oxo-5-phenyl-2-oxa-1-aza-bicyclo[2.2.1]heptane-6,7-dicarboxylate d'éthyle et de (-)-8-phénylmenthyle (2.71)	147
13. (2 <i>S</i> ,3 <i>S</i> ,4 <i>R</i> ,5 <i>S</i>) 2-Méthyl-4-phenyl-pyrrolidine-2,3,5-tricarboxylate de 3-benzhydryle, de 5-éthyle et de 2-(-)-8-phenylmenthyle (2.72)	148
14. (2 <i>S</i> ,3 <i>S</i> ,4 <i>R</i> ,5 <i>S</i>) <i>tert</i> -Butoxycarbonyl-2-méthyl-4-phenyl-pyrrolidine-2,3,5-tricarboxylate de 3-benzhydryle, de 5-éthyle et de 2-(-)-8-phenylmenthyle (2.73)	149
15. (2 <i>S</i> ,3 <i>S</i> ,4 <i>R</i> ,5 <i>S</i>) <i>tert</i> -Butoxycarbonyl-3-benzylcarbamoyle-2-méthyl-4-phenyl-pyrrolidine-2,5-dicarboxylate de 5-éthyle et de 2-(-)-8-phenylmenthyle (2.75)	150
16. (2 <i>S</i> ,3 <i>S</i> ,4 <i>R</i> ,5 <i>S</i>) <i>tert</i> -Butoxycarbonyl-3-Benzylcarbamoyle-2,5-bis-hydroxyméthyl-2-méthyl-4-phenyl-pyrrolidine (2.76)	151
17. Nitroène de <i>C</i> -phényl- <i>N</i> -acétate d'éthyle (2.77)	152
18. (±)(2 <i>S</i> ,4 <i>R</i> ,5 <i>R</i>) 1-Hydroxy-5-phenyl-pyrrolidine-2,4-dicarboxylate de 2-éthyle et de 4-méthyle (2.78)	153
18.1 (±)(2 <i>S</i> ,4 <i>S</i> ,5 <i>R</i>) 1-Hydroxy-5-phenyl-pyrrolidine-2,4-dicarboxylate de 2-éthyle et de 4-méthyle (2.79)	154
19. Synthèse asymétrique de pyrrolidines substituées (2.81-2.82)	154
19.1. (2 <i>S</i> ,4 <i>S</i> ,5 <i>R</i>) 1-Hydroxy-5-phenyl-pyrrolidine-2,4-dicarboxylate de 2-éthyle et de 4-(-)-menthyle (2.81)	154
19.2 (2 <i>S</i> ,4 <i>R</i> ,5 <i>R</i>) 1-Hydroxy-5-phenyl-pyrrolidine-2,4-dicarboxylate de 2-éthyle et de 4-(-)-8-phenylmenthyle (2.81)	155

20. (*R*)-4-(Méthoxy-méthyl-carbamoyl)-2,2-diméthyl-oxazolidine-3-carboxylate de *tert*-butyle (3.9) 155
21. (4*R*)-(Méthoxy-méthyl-carbamoyl)-(2,2,5*S*)-triméthyl-oxazolidine-3-carboxylate de *tert*-butyle (3.10) 156
22. (4*S*)-Formyl-2,2-diméthyl-(5*S*)-phenyl-oxazolidine-3-carboxylate de *tert*-butyle (3.15) 156
23. Nitrones dérivées d'acides α -aminés (3.11-3.12) 158
- 23.1 Nitrone de *C*-[(4*S*)-3-(*tert*-butoxycarbonyl)-2,2-diméthyl-1,3-oxazolidine]-*N*-acétate d'éthyle (3.11) 159
- 23.2 Nitrone de *C*-[(4*S*,5*S*)-3-(*tert*-butoxycarbonyl)-2,2,5-triméthyl-1,3-oxazolidine]-*N*-acétate d'éthyle (3.12) 159
24. Nitrone de *C*-[(4*S*,5*S*)-3-(*tert*-butoxycarbonyl)-2,2-diméthyl-1,3-oxazolidine-5-phényl]-*N*-acétate d'éthyle (3.16) 160
25. Synthèse asymétrique des pyrrolidines polysubstituées (3.17, 3.19 et 3.20) 160
- 25.1. (5*R*)-(3-*tert*-Butoxycarbonyl-2,2-diméthyl-oxazolidin-(4*S*)-yl)-1-hydroxy-pyrrolidine-(2*R*,4*S*)-dicarboxylate de 4-benzyle et de 2-éthyle (3.17) 161
- 25.2. (5*R*)-(3-*tert*-Butoxycarbonyl-(2,2,5*S*)-triméthyl-oxazolidin-(4*S*)-yl)-1-hydroxy-pyrrolidine-(2*R*,4*S*)-dicarboxylate de 4-benzyle et de 2-éthyle (3.19) 161
- 25.3. (5*R*)-(3-*tert*-Butoxycarbonyl-2,2-diméthyl-(5*S*)-phenyl-oxazolidin-(4*S*)-yl)-1-hydroxy-pyrrolidine-(2*R*,4*S*)-dicarboxylate de 4-benzyle et de 2-benzyle (3.20) 161
26. (7*S*)-*tert*-Butoxycarbonylamino-1-hydroxy-4-oxo-octahydro-pyrano[(4*S*,3*R*-b]pyrrole-(2*R*)-carboxylate d'éthyle (3.23) 162

27. (7*R*)-(3-*tert*-Butoxycarbonyl-2,2-diméthyl-oxazolidin-(4*S*)-yl)-3-oxo-2-oxa-1-aza-bicyclo[2.2.1]heptane-(6*R*)-carboxylate d'éthyle (3.25) 163
28. (4*S*)-((3*S*)-Benzylcarbamoyle-(5*R*)-éthoxycarbonyl-1-hydroxy-pyrrolidin-(2*R*)-yl)-2,2-diméthyl-oxazolidine-3-carboxylate de *tert*-butyle (3.26) 164
29. (4*S*)-((5*R*)-Éthoxycarbonyl-1-hydroxy-(3*S*)-hydroxyméthyl-pyrrolidin-(2*R*)-yl)-2,2-diméthyl-oxazolidine-3-carboxylate de *tert*-butyle (3.27) 165
30. (5*R*)-(3-*tert*-Butoxycarbonyl-2,2-diméthyl-oxazolidin-(4*S*)-yl)-(4*S*)-hydroxyméthyl-pyrrolidine-(1,2*R*)-dicarboxylate de 2-éthyle et de 1-(2,2,2-trichloro-éthyle) (3.29) 165
31. Nitrones dérivées de la L-sérine (3.30-3.32) 166
- 31.1. Nitrone de C-[(4*R*)-3-(*tert*-butoxycarbonyl)-2,2-diméthyl-1,3-oxazolidine]-*N*-acétate d'éthyle (3.30) 167
- 31.2. Nitrone de C-[(4*R*)-3-(*tert*-butoxycarbonyl)-2,2-diméthyl-1,3-oxazolidine]-*N*-acétate de benzyle (3.31) 167
- 31.3. Nitrone de C-[(4*R*)-3-(*tert*-butoxycarbonyl)-2,2-diméthyl-1,3-oxazolidine]-*N*-acétate d'allyle (3.32) 167
32. Synthèse des pyrrolidines polysubstituées (3.36-3.37) 168
- 32.1. (5*S*)-(3-*tert*-Butoxycarbonyl-2,2-diméthyl-oxazolidin-(4*R*)-yl)-1-hydroxy-pyrrolidine-(2*S*,4*R*)-dicarboxylate de dibenzyle (3.36) 168
- 32.2. (5*S*)-(3-*tert*-Butoxycarbonyl-2,2-diméthyl-oxazolidin-(4*R*)-yl)-1-hydroxy-pyrrolidine-(2*S*,4*R*)-dicarboxylate de benzyle et d'allyle (3.37) 168
33. Synthèse des *N*-hydroxypyrrolidines bicycliques (3.41-3.42) 169
- 33.1 (7*R*)-*tert*-Butoxycarbonylamino-1-hydroxy-4-oxo-octahydro-pyrano[(4*R*,3*S*-b)pyrrole-(2*S*)-carboxylate de benzyle (3.41) 169

- 33.2 (7*R*)-*tert*-Butoxycarbonylamino-1-hydroxy-4-oxo-octahydro-pyrano[(4*R*,3*S*-b)pyrrole-(2*S*)-carboxylate d'allyle (3.42) 170
34. (7*R*)-*tert*-Butoxycarbonylamino-1-hydroxy-4-oxo-octahydro-pyrano [(4*R*,3*S*-b)pyrrole-(2*S*)-carboxylate de méthyle (3.43) 170
35. Synthèse sur la résine de Wang de 3.46 171
36. Cycloaddition sur la résine et la synthèse de (7*R*)-*tert*-Butoxycarbonylamino -1-hydroxy-4-oxo-octahydro-pyrano[(4*R*,3*S*-b)pyrrole-(2*S*)-carboxylate de benzyle (3.41) 171
37. (5*R*)-(tert-Butyl-diméthyl-silanyloxy)-7-hydroxy-7-aza-bicyclo[2.2.1] heptane-(1*R*, 2*R*)-dicarboxylate de 2-benzyle et de 1-méthyle (3.64) 172
38. (*R*)-4-But-3-enoïl-2,2-diméthyl-oxazolidine-3-carboxylate de *tert*-butyle (4.15) 173
39. (4*R*,1'*S*)-4-(1-Hydroxy-1-méthyl-but-3-ènyl)-2,2-diméthyl-oxazolidine-3-carboxylate de *tert*-butyle (4.16) 174
40. (4*R*,1'*S*)-4-(1-Méthoxy-1-méthyl-but-3-ènyl)-2,2-diméthyl-oxazolidine-3-carboxylate de *tert*-butyle (4.17) 174
41. (1*R*,2*S*)-(1-Hydroxyméthyl-2-méthoxy-2-méthyl-pent-4-ènyl)-carbamate de *tert*-butyle (4.18) 175
42. (4*R*,1'*S*)-4-(1-Hydroxy-1-méthyl-butyl)-2,2-diméthyl-oxazolidine 3-carboxylate de *tert*-butyle (4.19) 176
43. (4*R*,1'*S*)-4-(1-Méthoxy-1-méthyl-butyl)-2,2-diméthyl oxazolidine 3-

carboxylate de <i>tert</i> -butyle (4.20)	177
44. (1 <i>R</i> ,2 <i>S</i>)-(1-Hydroxyméthyl-2-méthoxy-2-méthyl-pentyl)-carbamate de <i>tert</i> -butyle (4.22)	178
45. (1 <i>S</i> ,2 <i>S</i>)-(1-Formyl-2-méthoxy-2-méthyl-pentyl)-carbamate de <i>tert</i> -butyle (4.12)	179
46. (4 <i>R</i>)-Acétyl-2,2-diméthyl-oxazolidine-3-carboxylate de <i>tert</i> -butyle (4.23)	179
47. (4 <i>R</i> ,1' <i>R</i>)-4-(1-Hydroxy-1-méthyl-butyl)-2,2-diméthyl-oxazolidine-3-carboxylate de <i>tert</i> -butyle (4.24)	180
48. (3 <i>S</i>)-Méthyl-3-(4-méthyl-pent-3-ènyl)-oxiranyl benzyl-carbamate de méthyle (4.26)	181
49. 3-Benzyl-(4 <i>R</i>)-((1 <i>S</i>)-hydroxy-1,5-diméthyl-hex-4-ènyl)-oxazolidin-2-one (4.28)	181
50. 3-Benzyl-(4 <i>R</i>)-((1 <i>S</i>)-méthoxy-1,5-diméthyl-hex-4-ènyl)-oxazolidin-2-one (4.29)	182
51. 3-Benzyl-(4 <i>R</i>)-(4-hydroxy-(1 <i>S</i>)-méthoxy-1-méthyl-butyl)-oxazolidin-2-one (4.30)	183
52. (4 <i>R</i>)-(3-benzyl-2-oxo-oxazolidin-4-yl)-(4 <i>S</i>)-méthoxy-toluène-4-sulfonate de pentyle (4.31)	184
53. 3-Benzyl-(4 <i>R</i>)-(4-iodo-(1 <i>S</i>)-méthoxy-1-méthyl-butyl)-oxazolidin-2-one (4.32)	185

54. 3-Benzyl-(4*R*)-((1*S*)-méthoxy-1-méthyl-butyl)-oxazolidin-2-one (4.33) 186
55. (1*R*,2*S*)-(1-Hydroxyméthyl-2-méthoxy-2-méthyl-pentyl)-carbamate de *tert*-butyle (4.22) 187
56. Nitrone de *C*-[(2*R*)-2-(*tert*-butoxycarbonylamino)-3-(*tert*-butyldiphényl-silyloxy)]-*N*-benzyle (4.34) 188
57. (4*R*,5*R*) 4-(Benzyl-hydroxy-amino)-5-*tert*-butoxycarbonylamino-6-(*tert*-butyl-diphényl-silanyloxy)-hex-2-ynoate de méthyle (5.35) 189
58. [(1*R*)-(1-Benzyl-5-oxo-2,5-dihydro-1*H*-pyrrol-(2*R*)-yl)-2-(*tert*-butyl-diphényl-silanyloxy)-éthyl]-carbamate de *tert*-butyle (4.36) 189
59. Nitrone de *C*-[(2*R*,3*S*)-2-(*tert*-butoxycarbonylamino)-3-méthyl-3-triéthyl-silyloxy]-*N*-benzyle (4.37) 191
60. (4*R*,5*R*,6*R*) 4-(Benzyl-hydroxy-amino)-5-*tert*-butoxycarbonylamino-6-triéthylsilanyloxy-hept-2-ynoate de méthyle (4.38) 192
61. [(1*R*)-(1-Benzyl-5-oxo-2,5-dihydro-1*H*-pyrrol-(2*R*)-yl)-(2*R*)-triéthylsilanyloxy-propyl]-carbamate de *tert*-butyle (4.39) 193
62. Nitrone de *C*-[(2*R*,3*S*)-2-(*tert*-butoxycarbonylamino)-3-méthoxy-3-méthyl-pentyl]-*N*-benzyle (4.40) 194
63. Nitrone de *C*-[(2*R*,3*S*)-2-(*tert*-butoxycarbonylamino)-3-méthoxy-3-méthyl-pentyl]-*N*-2,4-diméthoxybenzyle (4.41) 195
64. (4*R*,5*R*,6*S*) 5-*tert*-Butoxycarbonylamino-4-[hydroxy-(4-méthoxy-benzyl)-amino]-6-méthoxy-6-méthyl-non-2-ynoate d'éthyle (4.42) 195

65. (4*R*,5*R*,6*S*) 5-*tert*-Butoxycarbonylamino-4-[hydroxy-(4-(2,4-diméthoxy-benzyl))-amino]-6-méthoxy-6-méthyl-non-2-ynoate d'éthyle (4.43) 196
66. (4*R*,5*R*,6*S*) 5-*tert*-Butoxycarbonylamino-4-[hydroxy-(4-méthoxy-benzyl)-amino]-6-méthoxy-6-méthyl-non-2-ynoate de *tert*-butyle (4.44) 197
67. (2*S*)-Méthoxy-(1*R*)-[1'-(4-méthoxy-benzyl)-5'-oxo-2',5'-dihydro-1H-pyrrol-(2'*R*)-yl]-(2*S*)-méthyl-pentyl}-carbamate de *tert*-butyle (4.45) 198
68. (2*S*)-Méthoxy-(1*R*)-[1'-(4-méthoxy-benzyl)-5'-oxo-2',5'-dihydro-1H-pyrrol-(2'*R*)-yl]-(2*S*)-méthyl-pentyl}-carbamate de *tert*-butyle (4.45) 199
69. {(2*S*)-Méthoxy-(1*R*)-[1-(4-(2,4-diméthoxy-benzyl))-5-oxo-2,5-dihydro-1H-pyrrol-(2*R*)-yl]-(2*S*)-méthyl-pentyl}-carbamate de *tert*-butyle (4.46) 200
70. {(2*S*)-Méthoxy-(1*R*)-[1-(4-méthoxy-benzyl)-5-oxo-(3*S*)-*Z*-propènyl-pyrrolidin-(2*R*)-yl]-(2*S*)-méthyl-pentyl}-carbamate de *tert*-butyle (4.54) 201
71. {(2*S*)-Méthoxy-(1*R*)-[1-(4-(2,4-diméthoxy-benzyl))-5-oxo-(3*S*)-*Z*-propènyl-pyrrolidin-(2*R*)-yl]-(2*S*)-méthyl-pentyl}-carbamate de *tert*-butyle (4.55) 202
72. *N*-{(2*S*)-Méthoxy-(1*R*)-[1-(4-méthoxy-benzyl)-5-oxo-(3*S*)-*Z*-propènyl-pyrrolidin-(2*R*)-yl]-(2*S*)-méthyl-pentyl}-acétamide (4.56) 203
73. *N*-{(2*S*)-Méthoxy-(1*R*)-[1-(4-(2,4-diméthoxy-benzyl))-5-oxo-(3*S*)-*Z*-propènyl-pyrrolidin-(2*R*)-yl]-(2*S*)-méthyl-pentyl}-acétamide (4.58) 205
74. (2*R*)-((1*R*)-Acetylamino-(2*S*)-methoxy-(2*S*)-méthyl-pentyl)-5-oxo-(3*S*)-*Z*-propènyl-pyrrolidine-1-carboxylate de *tert*-butyle (4.59) 206

75. (2R)-((1R)-Acétylamino-(2S)-méthoxy-(2S)-méthyl-pentyl)-(5R/S)-méthoxy-(3S)-Z-propènyle-pyrrolidine-1-carboxylate de *tert*-butyle (4.65) 207
76. (2R)-((1R)-Acétylamino-(2S)-méthoxy-(2S)-méthyl-pentyl)-(5R)-cyano-(3S)-Z-propènyle-pyrrolidine-1-carboxylate de *tert*-butyle (4.66) 208
77. Acide (5R)-((1R)-Acétylamino-(2S)-méthoxy-(2S)-méthyl-pentyl)-(4S)-Z-propènyle-pyrrolidine-(2R)-carboxylique (4.8) 209
78. (5S)-*tert*-Butoxycarbonylamino-4-hydroxy-7-méthyl-oct-2-ynoate de méthyle (5.12) 209
79. (4S)-Isobutyl-(5S)-méthoxycarbonyléthynyle-2,2-diméthyl-oxazolidine-3-carboxylate de *tert*-butyle (5.13) 210
80. (4S)-Isobutyl-(5S)-(2-méthoxycarbonyl-vinyle)-2,2-diméthyl-oxazolidine-3-carboxylate de *tert*-butyle (5.14) 211
81. (4S)-Isobutyl-(5S, 5'R)-(2-méthoxycarbonyl-4-méthylène-cyclopentyle)-2,2-diméthyl-oxazolidine-3-carboxylate de *tert*-butyle (5.15) 212
82. (4S)-Isobutyl-(5S,5'R)-((2R)-méthoxycarbonyl-4-méthylène-cyclopentyle)-2,2-diméthyl-oxazolidine-3-carboxylate de *tert*-butyle (5.16) 212
83. (5S,5'R)-((2R)-Butylcarbamoyle-4-méthylène-cyclopentyle)-(4S)-isobutyl-2,2-diméthyl-oxazolidine-3-carboxylate de *tert*-butyle (5.18) 213
84. (5S,5'R)-((2R)-Butylcarbamoyle-4-oxo-cyclopentyle)-(4S)-isobutyl-2,2-diméthyl-oxazolidine-3-carboxylate de *tert*-butyle (5.19) 214

85. (5 <i>S</i> ,5' <i>R</i>)-((2 <i>R</i>)-Butylcarbamoyl-4-hydroxy-cyclopentyl)-(4 <i>S</i>)-isobutyl-2,2-diméthyl-oxazolidine-3-carboxylate de <i>tert</i> -butyle (5.20)	215
86. (5 <i>S</i> ,5' <i>R</i>)-((2 <i>R</i>)-Butylcarbamoyl-cyclopentyl)-(4 <i>S</i>)-isobutyl-2,2-diméthyl-oxazolidine-3-carboxylate de <i>tert</i> -butyle (5.21)	215
87. [(1 <i>S</i>)-{(1 <i>S</i>)-[(2 <i>R</i>)-Butylcarbamoyl-cyclopentyl)-(2 <i>S</i>)-hydroxy-méthyl]-3-méthyl-butylcarbamoyl)-(2 <i>S</i>)-(trityl-carbamoyl)-éthyl]-carbamate de <i>tert</i> -butyle (5.30)	216
88. <i>N</i> ¹ -{(1 <i>S</i>)-[(2 <i>R</i>)-Butylcarbamoyl-cyclopentyl)-(2 <i>S</i>)-hydroxy-méthyl]-3-méthyl-butyl)-(2 <i>S</i>)-(4-méthyl-pentanoylamino)- <i>N</i> ⁴ -trityl-succinamide (5.31)	217
89. <i>N</i> ¹ -{(1 <i>S</i>)-[(2 <i>R</i>)-Butylcarbamoyl-cyclopentyl)-(2 <i>S</i>)-hydroxy-méthyl]-3-méthyl-butyl)-(2 <i>S</i>)-(4-méthyl-pentanoylamino)- <i>N</i> ⁴ -succinamide (5.1)	218
VIII. Références	221
Annexe I	XXXIII
Annexe II	XLIII
Annexe III	LIII
Annexe IV	LXVII
Annexe V	LXXVII
Annexe VI	LXXXVII
Annexe VII	XCVII
Annexe VIII	CXII
Annexe IX	CXXII

Listes des figures

Figure 1.1. Formes de résonance zwitterioniques d'un dipôle	2
Figure 1.2. Représentation générale d'une cycloaddition 1,3-dipolaire	3
Figure 1.3. Représentation générale des intermédiaires d'une cycloaddition 1,3-dipolaire	4
Figure 1.4. Représentation générale d'une cycloaddition stéréospécifique	4
Figure 1.5. Représentation générale d'une cycloaddition non-stéréospécifique	5
Figure 1.6. Représentation générale du contrôle régiosélectif	7
Figure 1.7. Schéma général d'une réaction de cycloaddition	8
Figure 1.8. État de transition proposé en présence du titane (IV)	10
Figure 1.9. État de transition proposé pour l'addition d'un ylure chiral	11
Figure 1.10. État de transition proposé pour l'approche d'un ylure chiral	13
Figure 1.11. Pyrrolidines substituées biologiquement actives	15
Figure 1.12. Pyrrolidines substituées utilisées comme auxiliaires chiraux	16
Figure 1.13. Pyrrolidines substituées utilisées comme catalyseurs chiraux	17
Figure 1.14. Alcaloïdes pyrrolidiniques naturels	18
Figure 2.1. Représentation générale d'une cycloaddition 1,3-dipolaire d'une nitrone	21
Figure 2.2. La formation d'une nitrone par oxydation	21
Figure 2.3. La formation d'une nitrone par condensation	22
Figure 2.4. Hydrogénéolyse de la liaison N-O des isoxazolidines substituées	22
Figure 2.5. Représentation de l'amplitude des coefficients pour les esters α,β -insaturés	28
Figure 2.6. Représentation générale de la <i>N</i> -hydroxyglycine 2.24	29
Figure 2.7. Des études NOESY de la nitrone 2.44	34
Figure 2.8. Coordination possible de l'additif à la nitrone 2.44	36
Figure 2.9. Isomérisation possible de la nitrone 2.44	36
Figure 2.10. Deux états de transition possibles pour l'approche du nitrone 2.44	37
Figure 2.11. Effets nOe obtenus par étude NOESY pour le composé 2.47	38
Figure 2.12. Coordination d'un acide de Lewis à un ester α,β -insaturé	40
Figure 2.13. Deux états de transition possibles pour la nitrone 2.44	40

Figure 2.14. États de transition proposés pour la formation des cyclopentanones	45
Figure 2.15. États de transition possibles pour l'approche de la nitroène 2.59	47
Figure 2.16. Réaction de l'énolate/ylure d'une nitroène à un ester cinnamique <i>cis et trans</i>	49
Figure 2.17. Deux états de transition possibles pour la nitroène 2.77	53
Figure 2.18. Étude conformationnelle de l'imine 2.80 et la nitroène 2.77	54
Figure 2.19. Effets nOe obtenus pour les composés 2.75 et 2.76	55
Figure 2.20. États de transition possibles pour l'addition du nitroène 2.77	56
Figure 3.1. Alcaloïdes octahydroindoliques	59
Figure 3.2. Représentation générale d'une pyrrolizidine et une indolizidine	59
Figure 3.3. Effets nOe obtenus par étude NOESY pour les nitroènes 3.11-3.12 et 3.16	63
Figure 3.4. État de transition proposé pour l'approche de la nitroène 3.11	64
Figure 3.5. Pyrrolidines bicycliques avec l'enchaînement d'un bicyclo[2.2.1] Heptane	73
Figure 4.1. Médicaments antiviraux contre la neuraminidase	81
Figure 4.2. Inhibiteurs de la neuraminidase	81
Figure 4.3. DANA 4.2 lié au virus de l'influenza A dans le site actif	82
Figure 4.4. Inhibiteurs potentiels de la neuraminidase	83
Figure 4.5. Analyse rétrosynthétique du produit cible 4.8	85
Figure 4.6. Quelques exemples généraux de produits naturels qui contiennent des alcools tertiaires	86
Figure 4.7. État de transition proposé pour l'addition d'un Grignard	89
Figure 4.8. État de transition proposé pour l'attaque d'acétylure de lithium	97
Figure 4.9. État de transition proposé lors de la cyclisation en présence du zinc	98
Figure 4.10. Intermédiaire réactif proposé pour l'addition du TMS-CN	103
Figure 5.1. Inhibiteurs potentiels de la mémapsine 2	109
Figure 5.2. Inhibiteurs potentiels de la seconde génération	110
Figure 5.3. Conception d'un nouvel inhibiteur potentiel rigide	111
Figure 5.4. Inhibiteur avec une conformation rigidifiée	112
Figure 5.5. Modélisation moléculaire d'un analogue de OM99-2 dans le site	

actif de la β -sécrétase	113
Figure 5.6. Modélisation moléculaire d'un analogue simplifié dans le site actif de la β -sécrétase	114
Figure 5.7. Approche général de nouveaux inhibiteurs de la mémapsine 2	115
Figure 5.8. Analyse rétrosynthétique d'un inhibiteur potentiel 5.1	116
Figure 5.9. Synthèse de produits naturels par une réaction de cycloaddition [3+2]	116
Figure 5.10. États de transition proposés pour la formation du carbocycle substitué	119

Liste des schémas

Schéma 1.1. La synthèse asymétrique des pyrrolidines via des dipolarophiles chiraux	9
Schéma 1.2. La synthèse asymétrique des pyrrolidines via des dipolarophiles chiraux	9
Schéma 1.3. La synthèse asymétrique des pyrrolidines via des dipolarophiles chiraux	10
Schéma 1.4. La synthèse asymétrique des pyrrolidines bicyclique via un dipôle chiral	11
Schéma 1.5. La synthèse asymétrique des pyrrolidines via un dipôle chiral	12
Schéma 1.6. La synthèse asymétrique des pyrrolidines via un dipôle chiral	12
Schéma 1.7. Synthèse asymétrique des pyrrolidines via un acide de Lewis chiral	13
Schéma 1.8. La synthèse asymétrique des pyrrolidines via un complexe chiral	14
Schéma 1.9. Diels-Alder asymétrique en présence d'une pyrrolidinone substituée	16
Schéma 1.10. Addition asymétrique en présence d'une pyrrolidine substituée	17
Schéma 1.11. Addition conjuguée des nitroalcanes à des énones cycliques	18
Schéma 1.12. Synthèse totale de la (-)-spirotryprostatine B par une cycloaddition 1,3-dipolaire asymétrique	19
Schéma 2.1. La synthèse asymétrique des isoxazolidines bicycliques	22
Schéma 2.2. La synthèse asymétrique des pyrrolidinones substituées	23
Schéma 2.3. La synthèse asymétrique des pyrrolidinones substituées	24
Schéma 2.4. Synthèse racémique de pyrrolidines substituées via un complexe de cuivre	25
Schéma 2.5. Différenciation sélective des groupements fonctionnels présents	25
Schéma 2.6. Formation des nitrones 2.22 par une condensation	27
Schéma 2.7. Représentation générale des <i>N</i> -hydroxypyrrolidines 2.23	27
Schéma 2.8. Synthèse des dérivés de la <i>N</i> -hydroxyglycine 2.25	30
Schéma 2.9. Synthèse des <i>N</i> -hydroxyglycines 2.27 par la réduction des oximes	30
Schéma 2.10. Formation d'une oxime dérivée de la glyoxylate 2.33	31
Schéma 2.11. Synthèse de la <i>N</i> -hydroxyglycine 2.25	31
Schéma 2.12. Synthèse des dérivés de la <i>N</i> -hydroxyglycine 2.36	31

Schéma 2.13. Synthèse des <i>N</i> -hydroxyglycines par l'alkylation du <i>N,O</i> -bis-(Boc)hydroxylamine	32
Schéma 2.14. Synthèse des cétonitrones 2.41 par une simple condensation	33
Schéma 2.15. Isomérisation <i>Z/E</i> de la nitrone 2.42	33
Schéma 2.16. Formation de la nitrone 2.44 dérivée de l'ester pyruvique	34
Schéma 2.17. Synthèse des <i>N</i> -hydroxypyrrolidines racémiques	34
Schéma 2.18. Approche rétrosynthétique	39
Schéma 2.19. Synthèse des dipolarophiles chiraux 2.48-2.49	39
Schéma 2.20. Synthèse des <i>N</i> -hydroxypyrrolidines via un dipolarophile chiral	40
Schéma 2.21. Approche rétrosynthétique	42
Schéma 2.22. Synthèse des pyruvates 2.55-2.57 et les nitrones 2.58-2.60	42
Schéma 2.23. La synthèse des différentes cinnamates	43
Schéma 2.24. Synthèse asymétrique des <i>N</i> -Hydroxypyrrolidines via un dipôle chiral	44
Schéma 2.25. Synthèse des cyclopentanones substitués	45
Schéma 2.26. Réduction des esters avec Dibal-H	46
Schéma 2.27. La conformation cisoïde de 2.59	46
Schéma 2.28. Synthèse asymétrique de diverses <i>N</i> -hydroxypyrrolidines substituées	48
Schéma 2.29. Synthèse de la lactone bicyclique 2.71	50
Schéma 2.30. Synthèse d'un "scaffold" prototype 2.76	51
Schéma 2.31. Synthèse racémique des <i>N</i> -hydroxypyrrolidines	52
Schéma 2.32. Synthèse asymétrique des <i>N</i> -hydroxypyrrolidines	55
Schéma 2.33. Structure rayon X du <i>N</i> -hydroxypyrrolidine 2.81	56
Schéma 3.1. Approche pour la synthèse de molécules bicycliques	60
Schéma 3.2. Isomérisation imine/énamine	61
Schéma 3.3. Approche rétrosynthétique	61
Schéma 3.4. Synthèse des nitrones 3.11-3.12	62
Schéma 3.5. Synthèse de la nitrone 3.16	63
Schéma 3.6. Synthèse des <i>N</i> -hydroxypyrrolidines 3.17-3.20	64
Schéma 3.7. Stéréomutorotation dipolaire syn/anti du nitrone 3.11	65

Schéma 3.8. Synthèse des pyrrolidines bicycliques	66
Schéma 3.9. Études de transformation chémosélective sur la lactone bicyclique	
3.25	67
Schéma 3.10. Synthèse des différentes nitrones 3.30-3.34	68
Schéma 3.11. Synthèse de différents dérivés des <i>N</i> -hydroxypyrrolidines	68
Schéma 3.12. Intermédiaire réactionnel menant à la décomposition des nitrones	
3.34-3.35	69
Schéma 3.13. Synthèse des <i>N</i> -hydroxypyrrolidines bicycliques	70
Schéma 3.14. Synthèse des pyrrolidines via l'imine sur support solide	71
Schéma 3.15. Synthèse des pyrrolidines via le dipolarophile sur support solide	71
Schéma 3.16. La voie synthétique envisagée sur support solide	72
Schéma 3.17. Synthèse du dipolarophile sur la résine de Wang	72
Schéma 3.18. Synthèse de <i>N</i> -hydroxypyrrolidine sur support solide	73
Schéma 3.19. Synthèse de la 4-hydroxyproline bicyclique	74
Schéma 3.20. Synthèse d'un dérivé 7-azabicyclo[2.2.1]heptane	74
Schéma 3.21. Synthèse de l'acide 7-azabicycloheptane carboxylique	75
Schéma 3.22. Approche rétrosynthétique	75
Schéma 3.23. Synthèse d'un dérivé de la 4-hydroxyproline bicyclique	76
Schéma 4.1. Représentation générale pour la synthèse d'alcool tertiaire	86
Schéma 4.2. Alkylation asymétrique du pyruvate de benzyle développée par Mukaiyama	86
Schéma 4.3. Synthèse des alcools tertiaires par la méthodologie du SRS	87
Schéma 4.4. Addition du propiolate de lithium sur la nitrone 4.13 selon Vallée et Coll.	88
Schéma 4.5. Addition de l'acétylure de lithium sur les nitrones 4.13-4.14 selon Merino et Coll.	89
Schéma 4.6. Voie synthétique pour la synthèse d'alcool tertiaire	89
Schéma 4.7. Synthèse de l'éther méthylique 4.18	90
Schéma 4.8. Étude de différentes conditions pour la formation de l'éther méthylique 4.20	91
Schéma 4.9. Synthèse de l'aldéhyde 4.12	92

Schéma 4.10. Synthèse du diastéréoisomère 4.24 non-désiré	92
Schéma 4.11. Analyse rétrosynthétique de l'alcool 4.22	93
Schéma 4.12. Époxidation de Sharpless et la synthèse du carbamate cyclique 4.30	93
Schéma 4.13. Synthèse asymétrique de l'alcool 4.22	94
Schéma 4.14. Étude de modèles représentatifs	95
Schéma 4.15. Réduction d'un acétylure avec du zinc et formation de lactame	95
Schéma 4.16. Synthèse des adduits 4.42-4.44	96
Schéma 4.17. Réduction d'acétylure avec du zinc et formation des lactames 4.45 et 4.46	97
Schéma 4.18. Réduction avec du zinc d'acétylure avec une chaîne alkyle en α	98
Schéma 4.19. Synthèse des lactames α,β -insaturées 4.45 et 4.46 en deux étapes	99
Schéma 4.20. Addition du vinylcuprate à une lactame α,β -insaturée	100
Schéma 4.21. Addition conjuguée d'un groupement <i>cis</i> -propènyle	101
Schéma 4.22. Isomérisation partielle du groupement <i>cis</i> -propènyle	101
Schéma 4.23. Modification des groupes protecteurs et la synthèse de la lactame 4.59	102
Schéma 4.24. Addition du TMSCN à des aminaux en présence du SnCl_4	103
Schéma 4.25. Addition d'un organocuprate à un aminaux	104
Schéma 4.26. Synthèse de la molécule cible 4.8	105
Schéma 4.27. Synthèse totale d'un inhibiteur potentiel de la Neuraminidase	106
Schéma 5.1. Synthèse des cyclopentanes trisubstitués	117
Schéma 5.2. Synthèse d'un ester α,β -insaturé <i>cis</i> 5.14	118
Schéma 5.3. Cycloaddition donnant un carbocycle substitué 5.15	119
Schéma 5.4. Une déoxygénation et la synthèse du carbocycle disubstitué <i>trans</i> 5.21	120
Schéma 5.5. Formation d'un alcène endocyclique par la réaction de Shapiro	121
Schéma 5.6. Différentes conditions examinées pour le couplage d'un dérivé de l'asparagine	122
Schéma 5.7. Synthèse de la molécule cible 5.1	123
Schéma 5.8. Approche de synthèse de différents motifs centraux	124

Liste des Tableaux

Tableau 2.1. Différentes conditions examinées pour la synthèse racémique des <i>N</i> -hydroxypyrrolidines	35
Tableau 2.2. Déplacements chimiques des acrylates, crotonates et cinnamates	41
Tableau 2.3. Déplacements chimiques des nitrones 2.58-2.60	43
Tableau 2.4. Amélioration de sélectivité due à des études de différents esters cinnamiques et de nitrones	44
Tableau 2.5. Études de différents esters cinnamiques	48
Tableau 3.1. Étude de réactivité des différentes nitrones 3.30-3.34 à des esters α,β -insaturés	69

Liste des abréviations

$[\alpha]_D$:	pouvoir rotatoire à la raie du Sodium (589 nm) à 25 °C
Å :	angström
δ :	déplacement chimique
μ :	micro
Ac :	acétyle
AL :	acide de Lewis
Ar :	aromatique
Atm. :	atmosphère
Bn :	benzyle
Boc :	<i>tert</i> -butoxycarbonyle
BR :	basse résolution
Bu :	butyle
<i>c</i> :	concentration en g / 100 mL
°C :	degré Celsius
Calc. :	calculé
CAN :	nitrate d'ammonium cérique
Cat. :	catalytique
Cbz :	benzyloxycarbonyle
CCM :	chromatographie sur couche mince
Coll. :	collaborateur(s)
COSY :	spectroscopie de corrélation
D :	debye
Da :	Dalton
DBU :	1,8-diazabicyclo[5.4.0]undéc-7-ène
DCM :	dichlorométhane
DEAD :	azodicarboxylate de diéthyle
Dibal-H :	hydrure de diisobutylaluminium
DIPT :	tartrate de diisopropyle
DMAP :	4-diméthylaminopyridine
DMB :	2,4-diméthoxybenzyle

DMF :	<i>N,N</i> -diméthylformamide
DMPU :	<i>N,N</i> -diméthylpropylurée
DMS :	diméthylsulfide
DMSO :	diméthylsulfoxyde
EDC :	1-éthyl-3-(3-diméthylaminopropyl)carbodiimide
e.e. :	excès énantiomère
Et :	éthyle
éq. ou équiv.:	équivalent(s)
ESA :	époxydation de Sharpless asymétrique
FAB :	fast atom bombardement
g :	gramme
HMDS :	hexaméthylidisylazane
HMPA :	hexaméthylphosphoramide
HOBt :	1-hydroxybenzotriazole
HOMO :	la plus haute orbitale moléculaire occupée
HR :	haute résolution
IC ₅₀ :	concentration d'inhibition (50%)
Im. :	imidazole
IR :	infrarouge
<i>J</i> :	constante de couplage
IR-TF :	infrarouge par transformée de Fourier
<i>K_i</i> :	constante d'inhibition
L :	litre
LAH :	hydrure de lithium et d'aluminium
LDA :	diisopropyl amidure de lithium
LUMO :	la plus basse orbitale moléculaire inoccupée
m :	milli
M :	molaire
Me :	méthyle
MHz :	mégahertz
min. :	minute(s)

mol :	moles
MTBD :	<i>N</i> -méthyl-1,3,7-triazabicyclo[4.4.0]déc-5-ène
MTO :	méthyltrioxorhenium
n :	nano
N :	normale
NIS :	<i>N</i> -iodosuccinimide
NMM :	<i>N</i> -méthylmorpholine
NMO :	oxyde de <i>N</i> -méthylmorpholine
nOe :	effet nucléaire d'Overhauser
NOESY :	spectroscopie de l'effet nucléaire d'Overhauser
Nu :	nucléophile
p.f. :	point de fusion
Ph :	phényle
PMB :	<i>p</i> -méthoxybenzyle
ppm :	partie par million
Pr :	propyle
psi :	livre par pouce carré
pyr :	pyridine
RMN :	résonance magnétique nucléaire
SM :	spectroscopie de masse
Super-Hydride [®] :	triéthylborohydrure de lithium
<i>t</i> :	<i>tert</i>
TBAF :	fluorure de tétrabutyle ammonium
TBAI :	iodure de tétrabutyle ammonium
TBDMS ou TBS :	<i>tert</i> -butyldiméthylsilyle
TBDPS :	<i>tert</i> -butyldiphénylsilyle
TES :	triéthylsilyle
TFA :	acide trifluoroacétique
THF :	tétrahydrofurane
T.M. :	tamis moléculaire
TMS :	triméthylsilyle

tp :	température de la pièce
TPAP :	perruthénate de tétra- <i>n</i> -propylammonium
Troc :	trichloroéthoxycarbonyle
Ts :	tosyle
p-TsOH ou TsOH :	acide <i>para</i> -toluènesulfonique
UHP :	péroxyde d'hydrogène complexé à l'urée
VAZO :	1,1'-Azobis(cyclohexanecarbonitrile)

Remerciements

Je tiens d'abord à remercier, tout particulièrement, le professeur Stephen Hanessian pour son support au cours de ces cinq années de recherche. Par sa compétence et à travers un optimisme et un enthousiasme exemplaire, il a su m'apprendre à gérer les difficultés rencontrées lors de ce travail et m'enseigner la manière d'appréhender positivement chaque situation délicate. La confiance et la liberté qu'il m'a accordées, ses idées et son soutien ont grandement contribué à ma formation de chimiste organicien dans d'excellentes conditions; qu'il reçoive ici l'expression de ma profonde gratitude.

Je souhaite également à remercier le personnel de l'Université de Montréal, le Dr Tan Pham Viet Minh, Sylvie Bilodeau et Robert Mayer, pour leur service et leur assistance concernant les spectres à deux dimensions et les expériences de variation de température, ainsi que Mustapha Harraj et Michael Evans pour avoir effectué les analyses de spectroscopie de masse. Un merci en particulier au Dr Michel Simard pour l'analyse des diverses structures de rayons X. J'aimerais aussi remercier Carol Major et Elaine Fournelle, ainsi que Benoît Larouche, Benoît Carrier et spécialement Eric Thérien pour les services administratifs, techniques et informatiques rendus.

De plus, je voudrais remercier l'ensemble du groupe de recherche du professeur Hanessian, et spécialement Eric Thérien, Martin Tremblay, XueHong Luo, Cécile Gauchet, Jianguo Ma, Alex Jr. Munro, Mehran Seid, Franck Rappel, Stephen Claridge, Roberto Margarita et Adrian Hall pour les nombreuses discussions et leur amitié.

Enfin, je ne saurais oublier dans ces remerciements mes parents Pascal et Alice, mon frère Alex, pour leur soutien durant toutes ses années d'études. Un grand merci à ma femme Tania qui m'a soutenu quotidiennement, pour sa patience, sa complicité et sa compréhension.

Chapitre I.
Pyrrolidines polysubstituées

I.1. Introduction

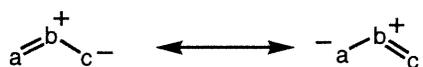
La cycloaddition dipolaire [3+2] d'ylures d'azométhines avec des alcènes activés est une méthode très employée pour la synthèse des pyrrolidines.¹ Deux liens carbone-carbone sont formés et jusqu'à quatre nouveaux stéréocentres peuvent être créés en une seule étape de manière régiosélective et stéréosélective.

Cette méthode est utilisée pour la formation de prolines fonctionnalisées ayant des activités biologiques importantes.² Les pyrrolidines, des aza-hétérocycles à cinq atomes, sont souvent retrouvées dans des organismes vivants. Suite à la découverte du premier alcaloïde pyrrolidinique dans les années 1970 dans le venin des fourmis *Solenopsis*, plusieurs chimistes se sont intéressés à ces nouveaux produits naturels.³ Depuis, ces composés ont été extraits à partir de plantes, d'animaux et de micro-organismes. Il est bien de mentionner qu'en plus de l'utilité de ces composés comme agents chimiothérapeutiques, les pyrrolidines possédant une symétrie C₂ peuvent être utilisées comme catalyseurs ou auxiliaires chiraux dans plusieurs réactions asymétriques.⁴

I.2. Rappel bibliographique sur les cycloadditions 1,3-dipolaires

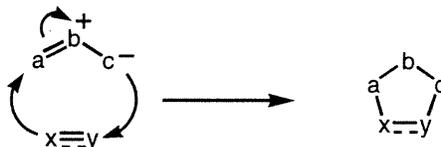
Les cycloadditions 1,3-dipolaires⁵ sont des réactions péricycliques à six électrons π mettant en jeu un dipôle-1,3 et un dipolarophile. Le dipôle-1,3 se caractérise par un système à trois atomes (dont au moins un est un hétéroatome) possédant quatre électrons π alors que le dipolarophile est une espèce à deux électrons π contenant une double ou une triple liaison. Le dipôle-1,3 est stabilisé sous forme de résonance zwitterionique dont la charge positive est située sur l'atome central et la charge négative est distribuée sur les deux atomes terminaux (Figure 1.1).

Figure 1.1. Formes de résonance zwitterioniques d'un dipôle



Généralement, les dipôles-1,3 sont générés *in situ* en présence du dipolarophile qui est le plus souvent un alcène ou un alcyne. La réaction conduit à la formation d'un hétérocycle à cinq chaînons par un mécanisme concerté (Figure 1.2).

Figure 1.2. Représentation générale d'une cycloaddition 1,3-dipolaire



La diversité de ces dipôles⁵ et dipolarophiles permet d'accéder facilement à des hétérocycles à cinq chaînons polyfonctionnalisés dont certains présentent un intérêt synthétique majeur en chimie organique.⁶

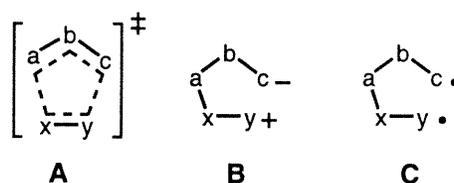
I.2.1. Mécanisme des cycloadditions 1,3-dipolaires

Le mécanisme des cycloadditions 1,3-dipolaires a longtemps fait l'objet de controverses. Trois hypothèses (Figure 1.3) ont été proposées sur l'état de transition de ces réactions :

- un mécanisme concerté impliquant un état de transition à cinq chaînons, (A)
- un mécanisme non-concerté impliquant un intermédiaire zwitterionique, (B)
- un mécanisme non-concerté impliquant un intermédiaire diradicalaire, (C)

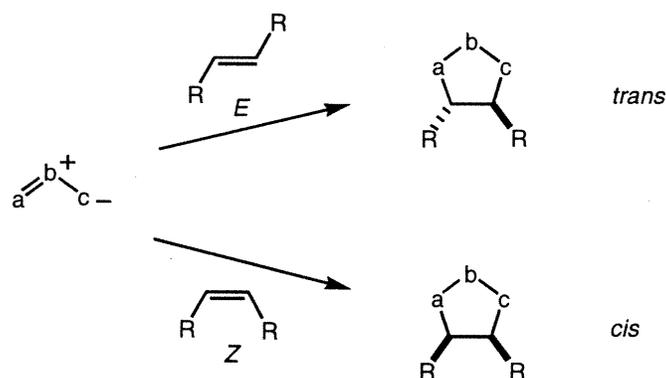
L'étude des différents paramètres pouvant influencer la réactivité, la régiosélectivité et la stéréosélectivité des cycloadditions 1,3-dipolaires a permis de conclure qu'il s'agissait d'un mécanisme concerté (A). En effet, la polarité des solvants utilisés en cycloaddition n'a pas d'influence significative sur la réactivité ce qui va à l'encontre d'un mécanisme impliquant un intermédiaire zwitterionique (B).⁸

Figure 1.3. Représentation générale des intermédiaires d'une cycloaddition 1,3-dipolaire.



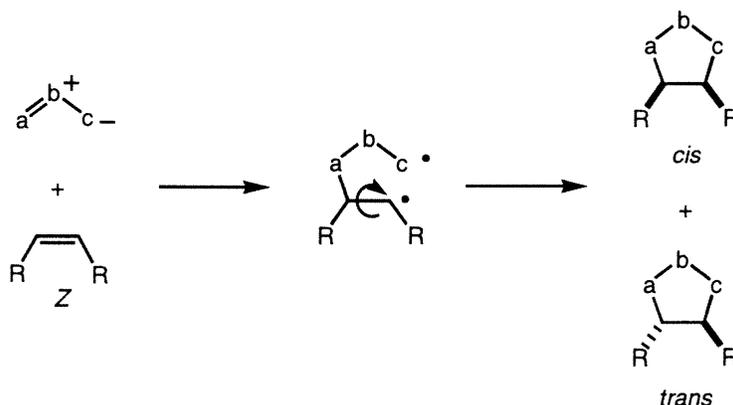
De plus, la conservation de la géométrie l'oléfine (*Z* ou *E*) dans le cycloadduit (*cis* ou *trans*) implique que les cycloadditions sont stéréospécifiques (Figure 1.4). Si cette observation va dans le sens d'un mécanisme concerté où les deux liaisons sont formées de manière synchronisée empêchant une isomérisation, elle va à l'encontre d'un mécanisme impliquant une espèce biradicalaire (**C**) envisagé par certains auteurs.⁹

Figure 1.4. Représentation générale d'une cycloaddition stéréospécifique



En effet, la rotation possible de la liaison dans l'espèce biradicalaire devrait conduire à un mélange de cycloadduit *cis* et *trans* (Figure 1.5) contrairement à ce qui est observé.

Figure 1.5. Représentation générale d'une cycloaddition non-stéréospécifique

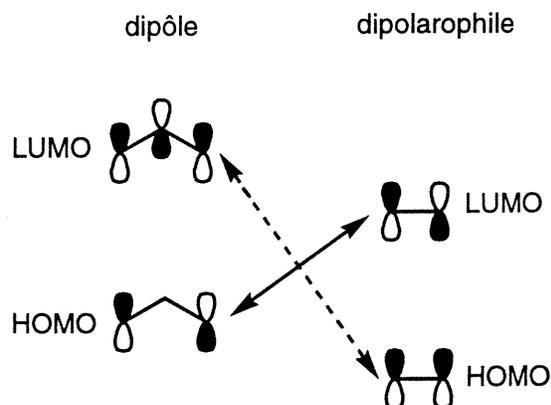


En fait, le mécanisme concerté s'est imposé grâce à la théorie des orbitales moléculaires frontières permettant ainsi d'expliquer les problèmes de réactivité et surtout de régiosélectivité.

En 1971, Sustmann¹⁰ a démontré que les effets des substituants sur le dipôle ou le dipolarophile dans la cycloaddition [3+2] peuvent être évalués en utilisant la théorie des orbitales moléculaires frontières établie par Fukui¹¹ en 1964. Ce modèle de réactivité repose sur l'interaction entre l'orbitale occupée la plus haute en énergie (HOMO pour Highest Occupied Molecular Orbital) et l'orbitale vacante la plus basse en énergie (LUMO pour Lowest Unoccupied Molecular Orbital) du dipôle et du dipolarophile. Il en résulte une stabilisation qui est fonction de la différence d'énergie entre les orbitales mises en jeu. Plus cette différence est faible et plus la stabilisation est importante. Pour les cycloadditions, il existe trois cas qui se distinguent en fonction des énergies relatives des orbitales.

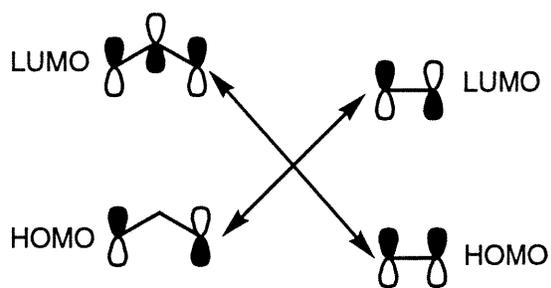
Cas I

Interaction HOMO (dipôle)-LUMO (dipolarophile) contrôle la réaction. Des substituants électrodonneurs sur le dipôle (HOMO élevée) et électroattracteurs sur le dipolarophile (LUMO abaissée) accélèrent la réaction en diminuant la différence d'énergie entre les orbitales.



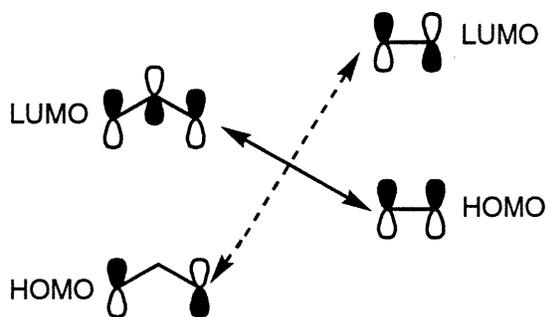
Cas II

Les deux interactions HOMO (dipôle)-LUMO (dipolarophile) et l'interaction LUMO (dipôle)-HOMO (dipolarophile) contrôlent la réaction. Des substituants électrodonneurs et électroattracteurs sur le dipôle comme sur le dipolarophile accélèrent la réaction.



Cas III

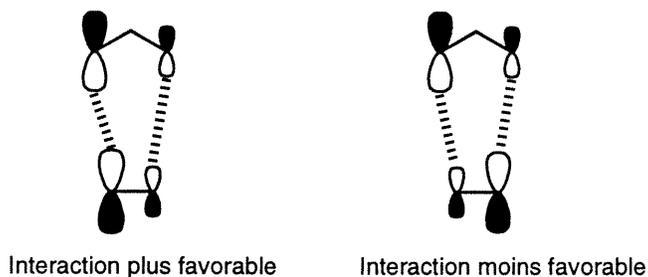
Interaction LUMO (dipôle)-HOMO (dipolarophile) contrôle la réaction. Des substituants électroattracteurs sur le dipôle (HOMO abaissée) et électrodonneurs sur le dipolarophile (LUMO élevée) accélèrent la réaction en diminuant la différence d'énergie entre les orbitales.



Dans tous les cas cités précédemment, c'est l'amplitude des coefficients des orbitales interagissant qui contrôle la régiosélectivité. L'interaction stabilisante a lieu entre des atomes possédant des coefficients énergétiques similaires (ou de même grosseur) (Figure 1.6). Comme ce sont les substituants qui déterminent l'amplitude des

coefficients, on peut en déduire qu'ils contrôlent la régiosélectivité de la réaction de cycloaddition.

Figure 1.6. Représentation générale du contrôle régiosélectif

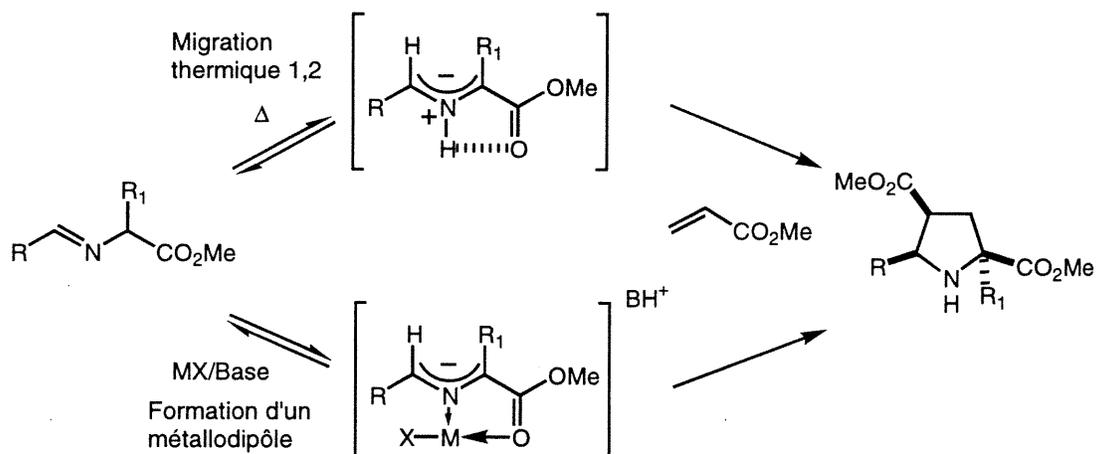


Grâce à ces règles simples, la majorité des résultats expérimentaux¹² ont pu être rationalisés.

I.2.2 Ylures d'azométhine

La réaction de cycloaddition d'ylures d'azométhine avec un alcène est la méthode de synthèse de pyrrolidines la plus couramment utilisée. En général, les imines¹³ dérivées des esters α -aminés sont connues pour réagir avec des alcènes activés en présence d'un acide de Lewis pour générer des pyrrolidines polysubstituées.^{1b,c} Dans les conditions réactionnelles, il y a coordination en présence d'acide de Lewis entre l'atome d'azote de l'imine et le groupement carbonyle de l'ester (Figure 1.7). Par l'addition d'une base (généralement une amine tertiaire), une déprotonation en α du groupement ester est éventuellement favorisée menant ainsi à la formation d'un métallodipôle. Ce dernier est susceptible d'intervenir dans une réaction de cycloaddition 1,3-dipolaire. Les ylures d'azométhine peuvent aussi être générés par la migration thermique 1,2 d'un proton.

Figure 1.7. Schéma général d'une réaction de cycloaddition

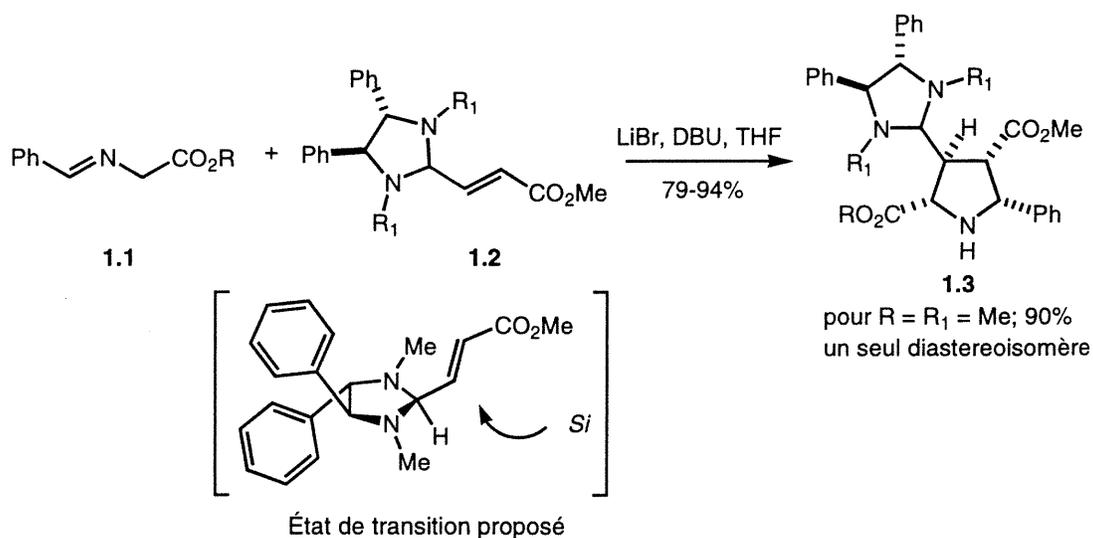


Trois stratégies de synthèse asymétrique des pyrrolidines sont connues : la réaction d'ylures d'azométhine avec des oléfines chirales, la réaction d'ylures d'azométhine chiraux avec des oléfines activées et la réaction d'ylures d'azométhine avec des oléfines activées en présence d'un catalyseur chiral.

1.2.2.1. Dipolarophile chiral, non-racémique¹⁴

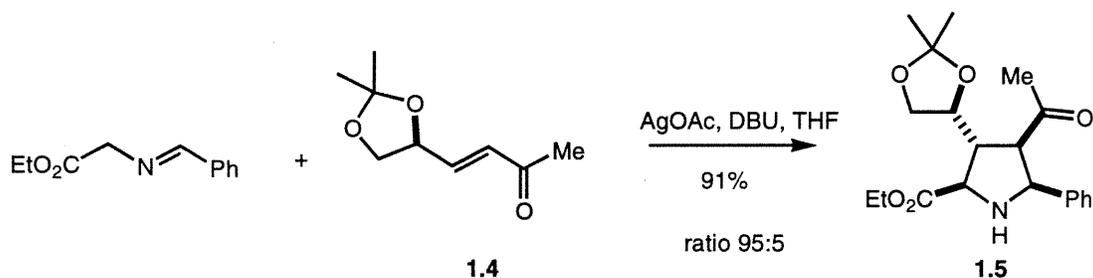
En 1991 Kanemasa et coll.¹⁵ ont démontré la synthèse diastéréosélective de pyrrolidines **1.3** en utilisant un ylure d'azométhine **1.1** et un ester α,β -insaturé **1.2** comprenant un groupement chiral d'imidazoline ayant une symétrie C_2 (Schéma 1.1). Ils expliquent les différences de diastéréosélectivité à travers leurs différentes études entreprises. La face d'attaque de l'ylure dépend de la nature des substituants sur l'azote ($R_1 = \text{Me}$ ou Ph) du groupement chiral de l'oléfine et d'un effet stérique causé par l'ester de l'ylure ($R = \text{Me}$ ou *tert*-butyl) lors de l'approche (Schéma 1.1).

Schéma 1.1. La synthèse asymétrique des pyrrolidines via des dipolarophiles chiraux



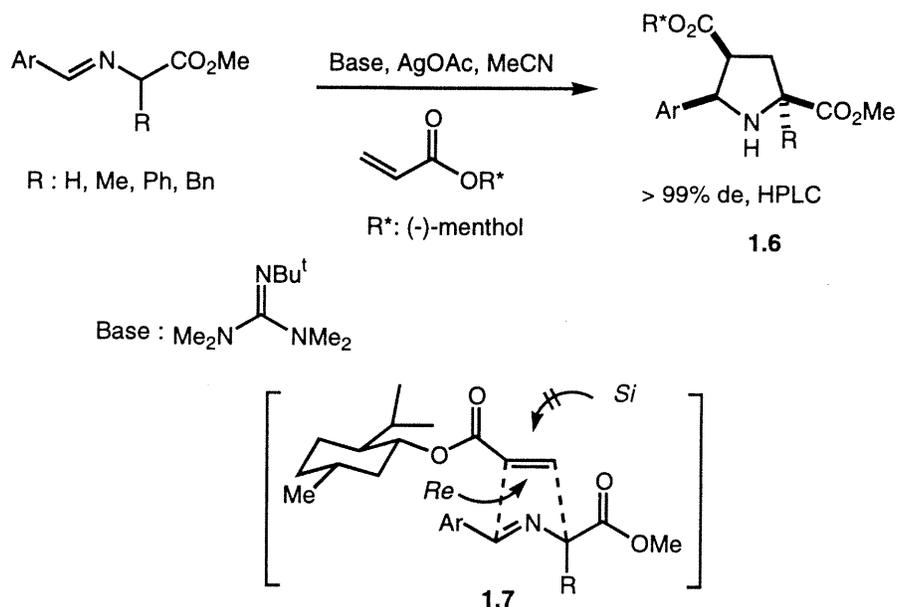
En 1995 Pätzel et coll.¹⁶ ont employé des cétones α,β -insaturées chirales **1.4** possédant un stéréocentre en position γ , substituée par un groupement hydroxyle ou par un groupement amine protégé (Schéma 1.2). La réaction de cycloaddition génère un mélange diastéréomérique de pyrrolidines substituées **1.5** avec un rendement de 91%.

Schéma 1.2. La synthèse asymétrique des pyrrolidines via des dipolarophiles chiraux



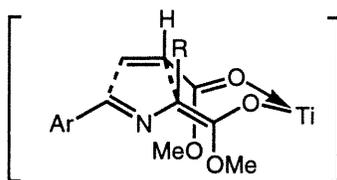
En 1995 Grigg et coll.¹⁷ ont utilisé le (-)-menthol comme auxiliaire chiral dans la synthèse des pyrrolidines **1.6** optiquement pures (Schéma 1.3). Ils ont également constaté que plus la base utilisée est forte (2-*tert*-butyl-1,1,3,3-tétraméthyl guanidine > DBU > Et₃N), plus la cycloaddition est rapide et plus les rendements sont élevés. La spécificité de cette réaction de cycloaddition est manifestée dans l'état de transition **1.7** de type *endo* et par l'effet stérique causé par le groupement isopropyle bloquant la face *Si* du dipolarophile.

Schéma 1.3. La synthèse asymétrique des pyrrolidines via des dipolarophiles chiraux



Les diverses études entreprises par ce groupe ont démontré que l'acétate d'argent (AgOAc) est le catalyseur le plus efficace pour ces réactions, et les meilleurs résultats sont observés dans l'acétonitrile. De plus, une inversion très particulière et importante de régiochimie a été constatée en utilisant un catalyseur de titane (IV) dans une réaction de cycloaddition (Figure 1.8).¹⁸

Figure 1.8. État de transition proposé en présence du titane (IV)

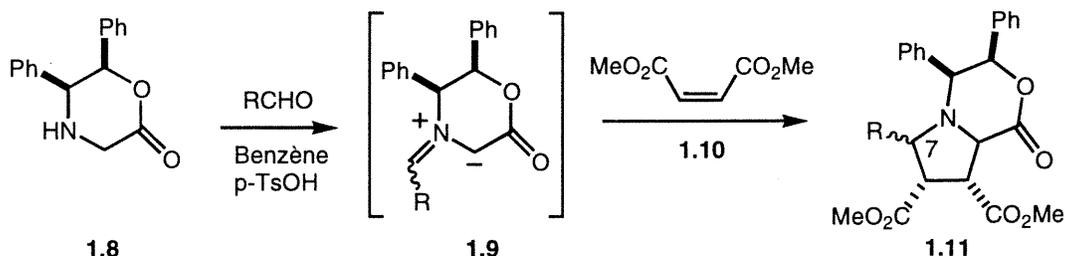


I.2.2.2. Ylure d'azométhine chiral, non-racémique¹⁹

En 1992 Williams et coll.²⁰ ont décrit la synthèse asymétrique de pyrrolidines par une réaction de cycloaddition entre des ylures d'azométhine chiraux dérivés du (5*S*,6*S*)-diphénylmorpholin-2-one **1.8** et des alcènes doublement activés, comme le diméthyle

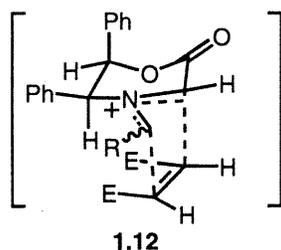
maléate. Dans le milieu réactionnel, l'ylure **1.9** formé en présence d'aldéhydes aliphatiques ou aromatiques subit une addition 1,3-dipolaire subséquente avec un dipolarophile **1.10** pour donner le cycloadduit bicyclique **1.11** (Schéma 1.4).

Schéma 1.4. La synthèse asymétrique des pyrrolidines bicyclique via un dipôle chiral

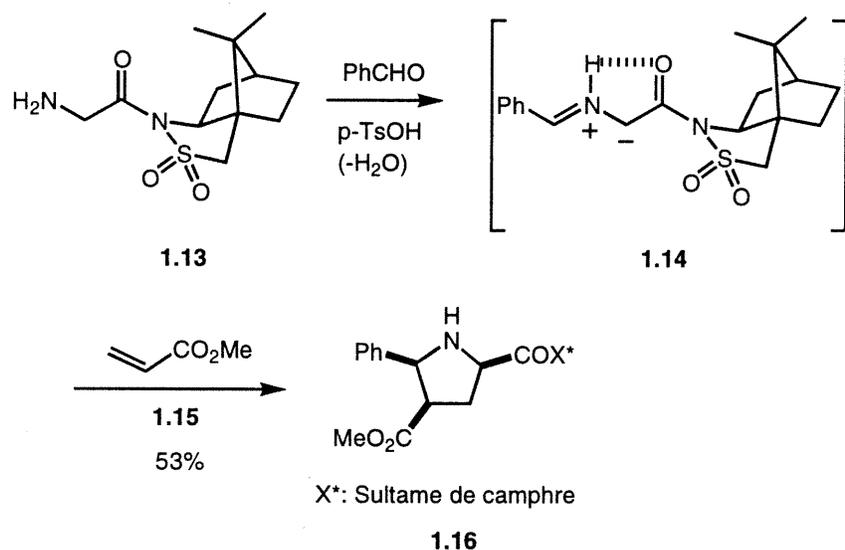


Dans tous les cas, la réaction est *endo*-sélective **1.12** et l'approche du dipolarophile se produit par la face la moins encombrée de l'ylure **1.9** (Figure 1.9). Selon ce groupe, la faible sélectivité relative du groupement en position C-7 est expliquée par un mélange *E/Z* de l'ylure **1.9** formé durant la réaction de cycloaddition.

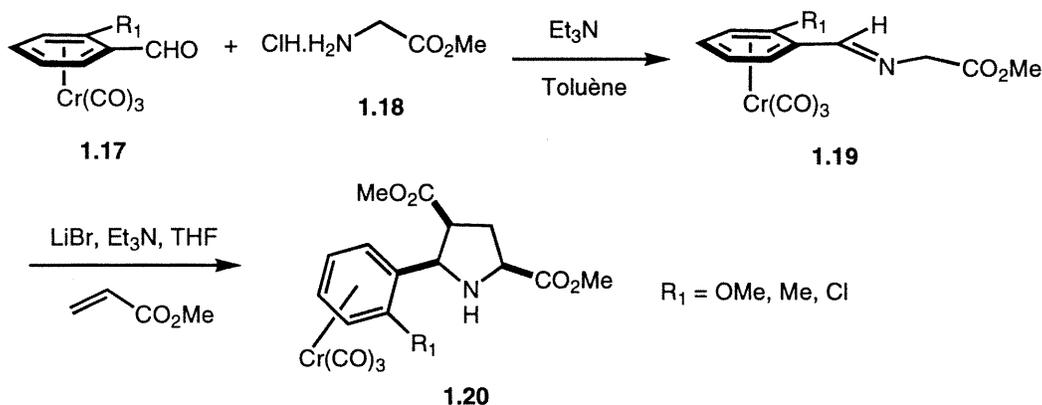
Figure 1.9. État de transition proposé pour l'addition d'un ylure chiral



En 1994 Garner et coll.²¹ ont utilisé un dérivé du sultame de camphre introduit par Oppolzer²² comme auxiliaire chiral dans leur synthèse de pyrrolidines. Durant la réaction, le glycyll de sultame **1.13** effectue une condensation avec la benzaldéhyde pour donner l'imine comme intermédiaire. Ce dernier génère l'ylure d'azométhine **1.14** par une tautomérisation catalysée en présence de l'acide *para*-toluènesulfonique. Finalement, l'ylure réagit par cycloaddition selon un processus *endo* avec le dipolarophile **1.15** pour enfin donner le cycloadduit **1.16** (Schéma 1.5).

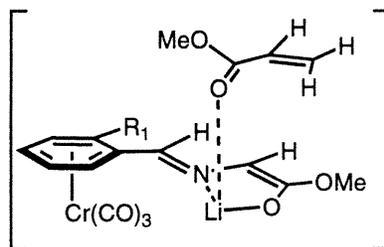
Schéma 1.5. La synthèse asymétrique des pyrrolidines via un dipôle chiral

En 1999 le groupe de Kündig²³ a démontré l'utilisation d'un complexe de chrome chiral dans une réaction de cycloaddition pour générer des pyrrolidines substituées de façon diastéréosélective. Les complexes énantiopurs dérivés de la benzaldéhyde substituée en position *ortho* sont obtenus par une résolution avec la L-valinol.²⁴ Le complexe d'imine **1.19**, formé par la condensation de **1.17** et l'ester α -aminé **1.18**, réagit avec l'acrylate de méthyle en présence de LiBr et de la Et₃N dans du THF pour donner le cycloadduit **1.20** (Schéma 1.6).

Schéma 1.6. La synthèse asymétrique des pyrrolidines via un dipôle chiral

La sélectivité *endo/syn* observée peut être le résultat d'une chélation entre l'atome de lithium, l'azote de l'imine et l'oxygène du carbonyle. De plus la complexation de l'arène avec du $\text{Cr}(\text{CO})_3$ permet l'approche du diénophile par la face la moins encombrée. La combinaison de ces deux facteurs permet d'expliquer la haute diastéréosélectivité observée (Figure 1.10).

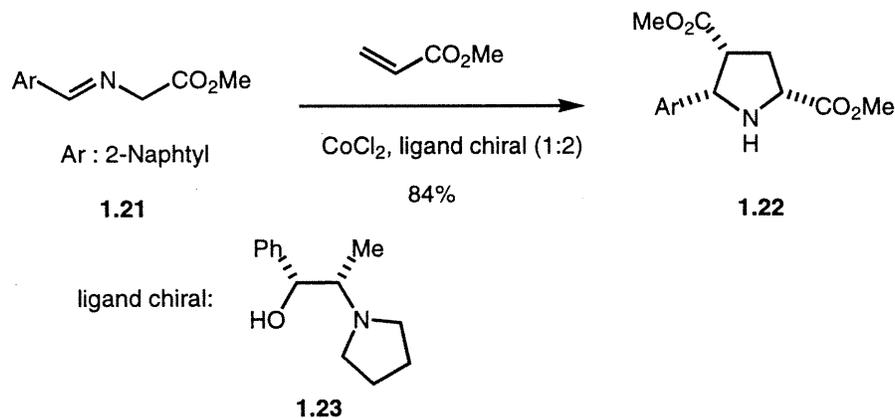
Figure 1.10. État de transition proposé pour l'approche d'un ylure chiral



1.2.2.3. Réaction de cycloaddition 1,3-dipolaire en présence d'acide de Lewis chiral

En 1991 Grigg et coll.²⁵ ont démontré qu'il est possible d'obtenir des pyrrolidines **1.22** de manière énantiosélective par l'addition de l'acrylate de méthyle sur une imine **1.21** formée à partir de l'ester méthylique de la glycine et de la benzaldéhyde. La réaction de cycloaddition se déroule en présence d'un acide de Lewis (CoCl_2) et d'un ligand chiral tel que le dérivé de l'éphédrine (**1.23**) (Schéma 1.7). Les excès énantiomériques ainsi obtenus sont de l'ordre de 96%.

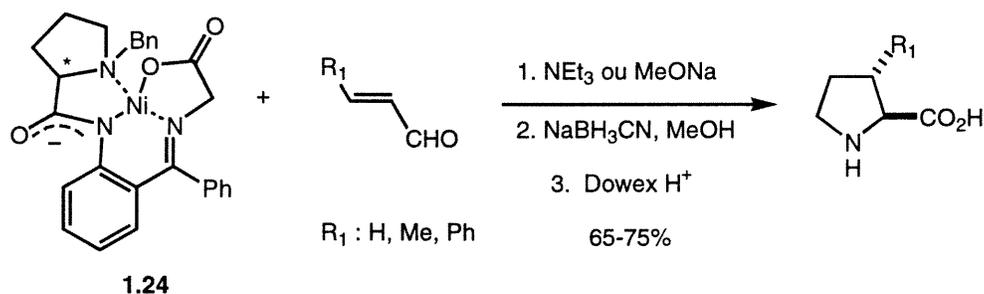
Schéma 1.7. Synthèse asymétrique des pyrrolidines via un acide de Lewis chiral



I.2.2.4. Complexe métallique chiral

Au début des années 1980, Belokon et coll.²⁶ ont introduit un complexe chiral **1.24** où la charge du cation métallique central est stabilisée par deux charges négatives; l'une portée par le groupement carboxylate et l'autre par le groupement amide. Ce complexe chiral peut être utilisé dans différents types de réactions incluant des réactions d'alkylation²⁷, des condensations aldoliques²⁶ et des réactions d'addition de type Michael²⁸ (Schéma 1.8). Dans tous ces cas, les produits mono-alkylés sont formés avec des excès énantiomères très élevés.

Schéma 1.8. La synthèse asymétrique des pyrrolidines via un complexe chiral



I.3. Intérêt synthétique des pyrrolidines substituées

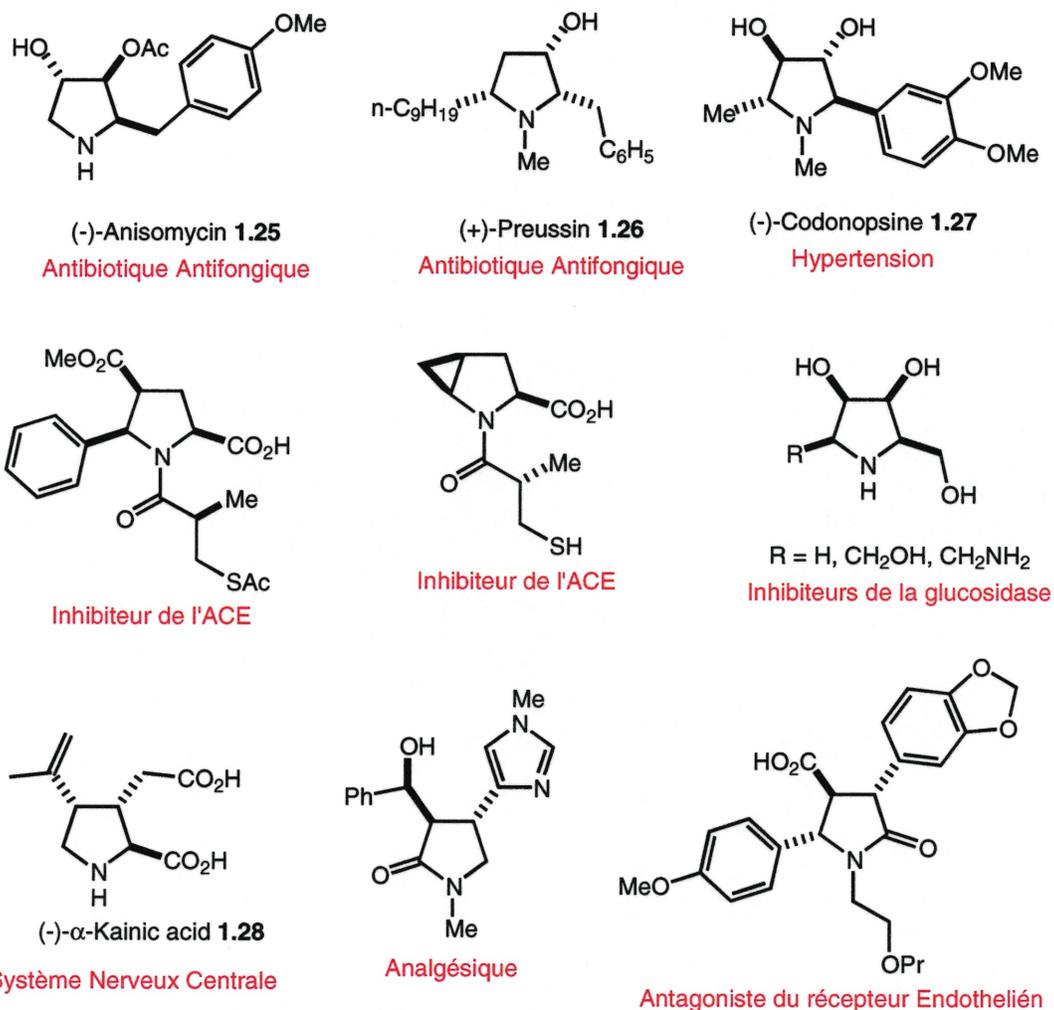
La synthèse de pyrrolidines fonctionnalisées a suscité un intérêt particulier car elle permet d'accéder à des composés ayant des activités biologiques importantes. En plus de leurs activités pharmacologiques, plusieurs prolines et pyrrolidines substituées sont aussi utilisées dans une variété de réactions asymétriques comme catalyseurs et auxiliaires chiraux.

I.3.1. Pyrrolidines substituées ayant des activités biologiques importantes

Plusieurs pyrrolidines polysubstituées ont démontré des activités importantes comme des inhibiteurs^{2b, 29} d'enzymes en tant qu'agonistes ou antagonistes de récepteurs

(Figure 1.11).³⁰ Dans la nature, il existe plusieurs pyrrolidines, telles que la (-)-anisomycin (**1.25**) et la (+)-preussin (**1.26**), deux antibiotiques qui démontrent des activités antifongiques importantes.³¹ Les pyrrolidines polyhydroxylées sont considérées comme des "azasucres", mimant les hydrates de carbone et se comportent comme des inhibiteurs de la glucosidase.³²

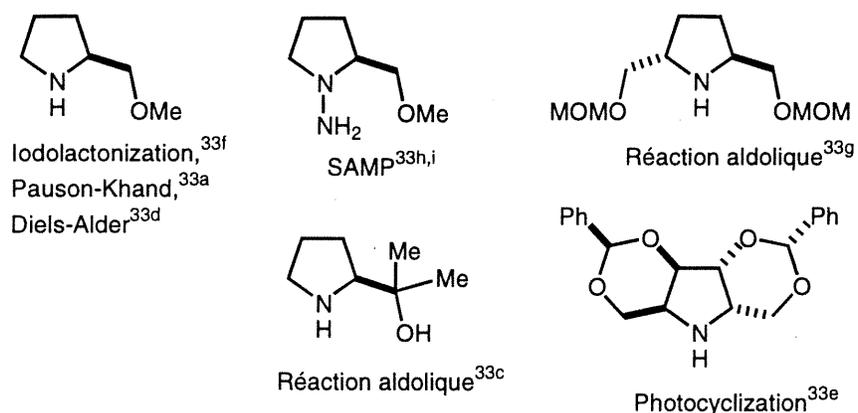
Figure 1.11. Pyrrolidines substituées biologiquement actives



I.3.2. Utilité des pyrrolidines substituées en synthèse asymétrique

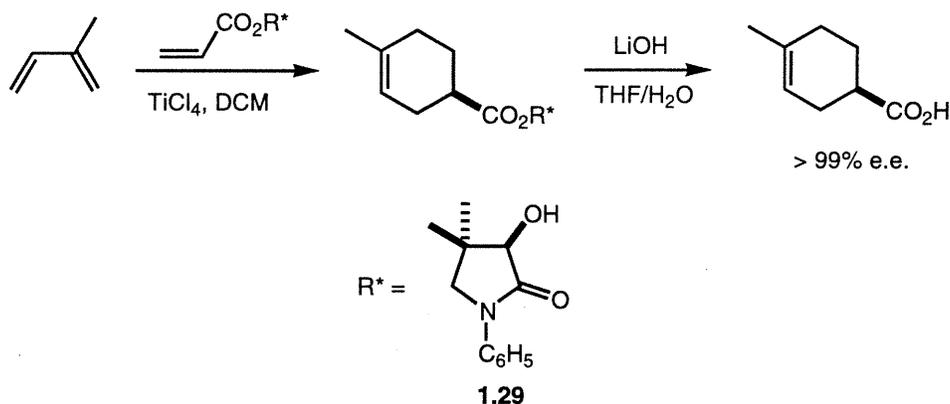
En synthèse asymétrique, les pyrrolidines substituées jouent un rôle primordial lors de la création de nouveaux centres stéréogéniques dans différents types de réactions. Elles sont couramment utilisées comme auxiliaires chiraux (Figure 1.12).³³

Figure 1.12. Pyrrolidines substituées utilisées comme auxiliaires chiraux

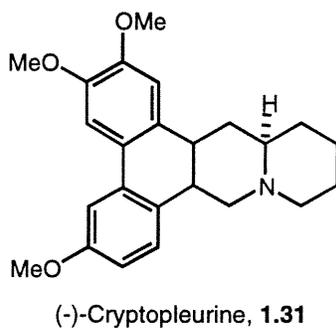
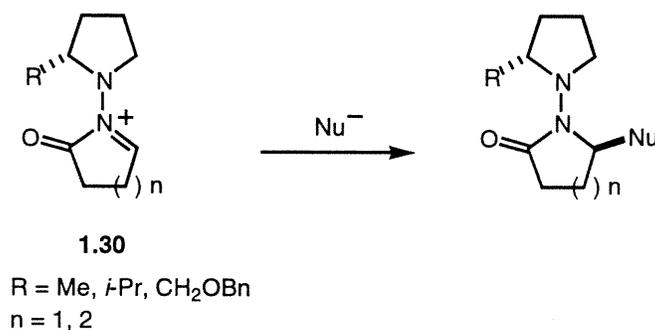


En 1999, Camps et coll.³⁴ ont utilisé une pyrrolidinone **1.29** comme auxiliaire chiral dans des réactions de Diels-Alder (Schéma 1.9). Cette réaction manifeste une diastéréosélectivité élevée dans la majorité des exemples démontrés par les chercheurs.

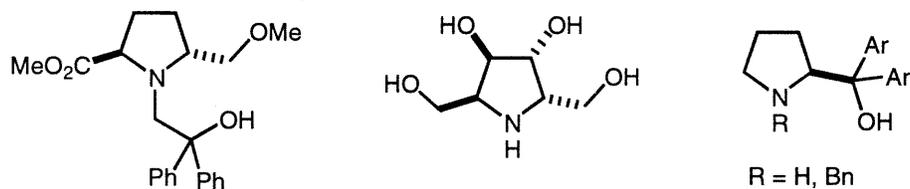
Schéma 1.9. Diels-Alder asymétrique en présence d'une pyrrolidinone substituée



En 1994, Kibayashi et coll.³⁵ ont démontré l'utilité des dérivés de SAMP^{33h,i} **1.30** comme auxiliaires chiraux dans des réactions d'addition de nucléophile sur des ions hydrazoniums (Schéma 1.10). Ils ont même exploité cette méthodologie dans la synthèse asymétrique d'alcaloïdes naturels, comme la (-)-cryptopleurine (**1.31**).³⁶

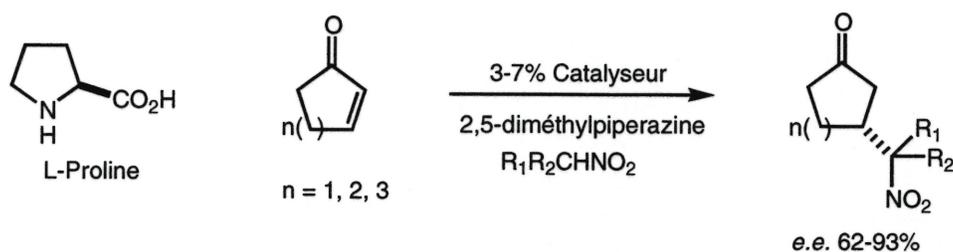
Schéma 1.10. Addition asymétrique en présence d'une pyrrolidine substituée

Les pyrrolidines substituées peuvent également être utilisées comme catalyseurs chiraux dans des réactions asymétriques (Figure 1.13).³⁷

Figure 1.13. Pyrrolidines substituées utilisées comme catalyseurs chiraux

En 1997, Yamaguchi et coll.^{38a} ont démontré l'utilité de la L-proline^{38b,c} comme catalyseur pour l'addition asymétrique de différents nitroalcane à des énone cycliques et acycliques de façon très convenable. En 2000, Hanessian et coll.^{38d} ont amélioré cette réaction d'addition de différents nitroalcane à des énone cycliques en présence d'un additif le 2,5-diméthylpiperazine et la L-proline comme catalyseur, obtenant ainsi des meilleurs résultats (Schéma 1.11).

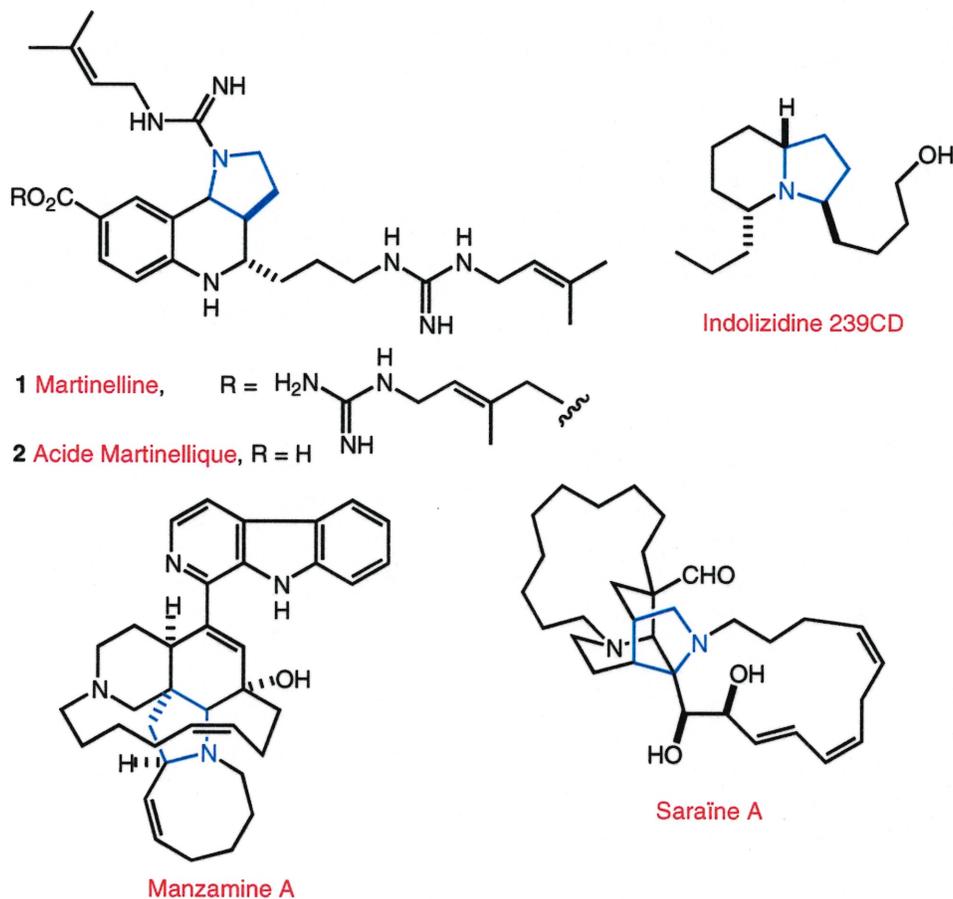
Schéma 1.11. Addition conjuguée des nitroalcanes à des énones cycliques



I.4. Cycloaddition 1,3-dipolaire pour la synthèse de produits naturels

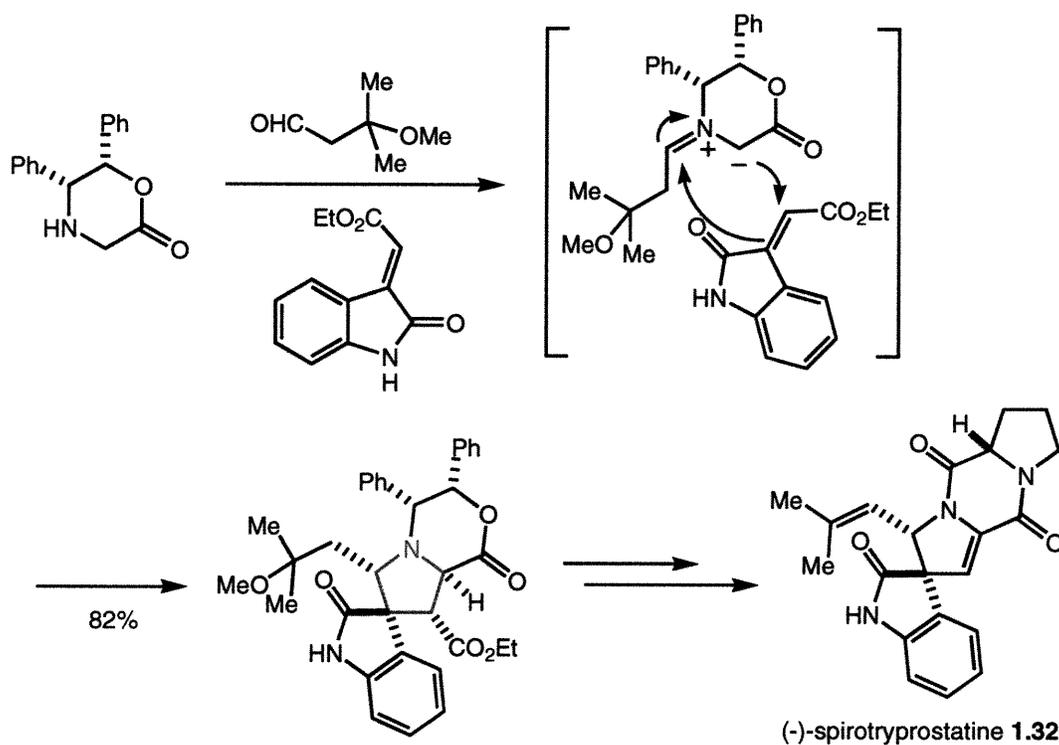
La cycloaddition 1,3-dipolaire est une méthode de synthèse très efficace pour la synthèse de pyrrolidines de manière régiosélective et stéréosélective. Pour cette raison, plusieurs groupes de recherche se sont intéressés à la synthèse des alcaloïdes pyrrolidiniques naturels en utilisant cette réaction comme étape clé (Figure 1.14).³⁹

Figure 1.14. Alcaloïdes pyrrolidiniques naturels



En 2000, le groupe de recherche de Williams⁴⁰ a effectué la synthèse totale de la (-)-spirotryprostatine B (**1.32**) dans laquelle l'étape clé est une cycloaddition 1,3-dipolaire asymétrique (Schéma 1.12).

Schéma 1.12. Synthèse totale de la (-)-spirotryprostatine B par une cycloaddition 1,3-dipolaire asymétrique



I.5. Conclusion

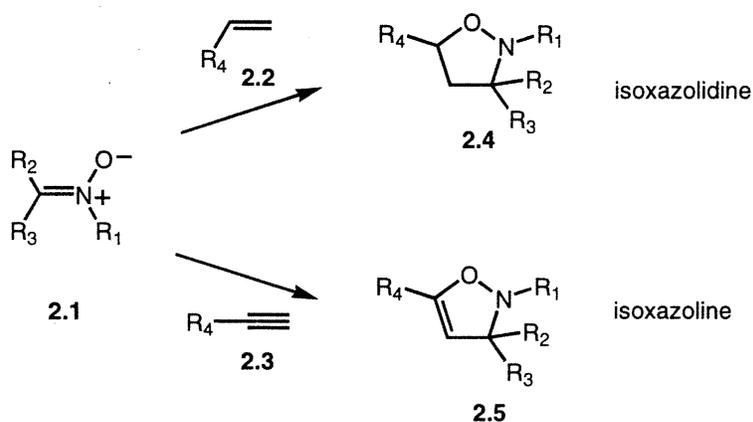
La réaction de cycloaddition dipolaire [3+2] entre des ylures d'azométhines et des alcènes est une méthode couramment utilisée pour la construction de pyrrolidines substituées ayant des activités biologiques importantes. De plus, l'efficacité de ce processus a mené à la synthèse asymétrique de plusieurs alcaloïdes naturels.

Chapitre II.
**Utilisation des nitrones pour la synthèse asymétrique de *N*-
hydroxypyrrolidines**

II.1. Cycloaddition 1,3-dipolaire des nitrones

Les nitrones **2.1** ont été découvertes par Beckmann⁴¹ en 1886 lors d'une étude sur la *N*-alkylation des oximes. Cependant, ce n'est qu'au début des années 1960 que leur réactivité a été étudiée par Huisgen.⁴² Elles réagissent comme dipôles-1,3 lors de cycloadditions avec des dipolarophiles éthyléniques **2.2** ou acétyléniques **2.3** pour conduire respectivement à des isoxazolidines **2.4** et à des isoxazolines **2.5** (Figure 2.1).⁴³

Figure 2.1. Représentation générale d'une cycloaddition 1,3-dipolaire d'une nitronne

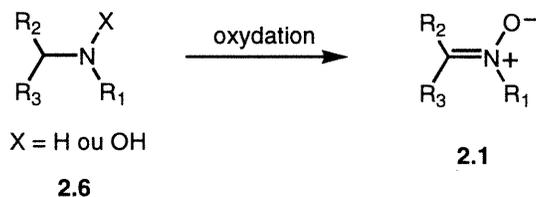


II.1.1. Formation des nitrones^{43, 44}

Deux méthodes sont couramment employées pour former les nitrones :

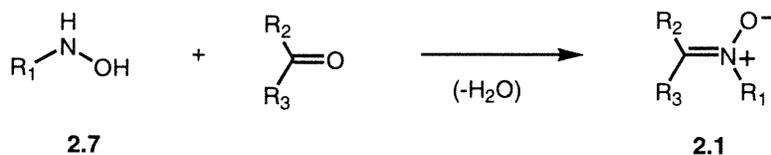
- L'oxydation d'amines ou d'hydroxylamines *N,N*-substituées **2.6** par des agents oxydants notamment le peroxyde d'hydrogène en présence d'un catalyseur comme le trioxorhenium de méthyle (Figure 2.2).⁴⁵

Figure 2.2. La formation d'une nitronne par oxydation



- La condensation d'hydroxylamines *N*-substituées **2.7** sur des aldéhydes⁴⁶ ou des cétones⁴⁷ (Figure 2.3).

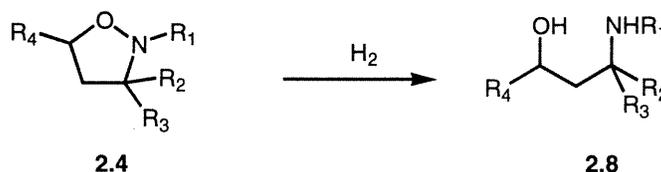
Figure 2.3. La formation d'une nitrone par condensation



II.1.2. Intérêt synthétique des nitrones⁴⁸

L'accès rapide à des 1,3-aminoalcools **2.8** par hydrogénolyse de la liaison N-O des isoxazolidines **2.4** (Figure 2.4) a suscité un intérêt croissant pour les nitrones comme en témoignent les nombreuses synthèses de produits naturels utilisant cette méthode.⁴⁹

Figure 2.4. Hydrogénolyse de la liaison N-O des isoxazolidines substituées



Par exemple, Holmes et coll.⁵⁰ ont utilisé une cycloaddition intramoléculaire de nitrone (Schéma 2.1) pour la synthèse de l'alcaloïde naturel (-)-indolizidine 209B (**2.9**).

Schéma 2.1. La synthèse asymétrique des isoxazolidines bicycliques

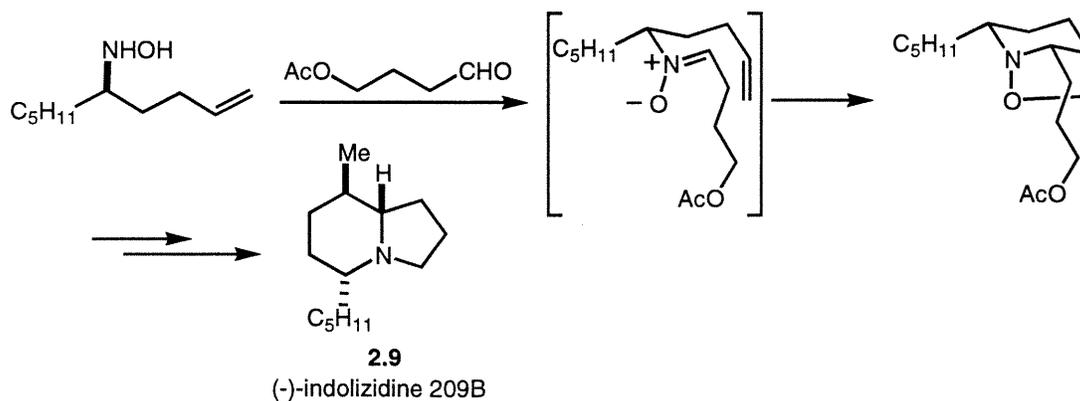
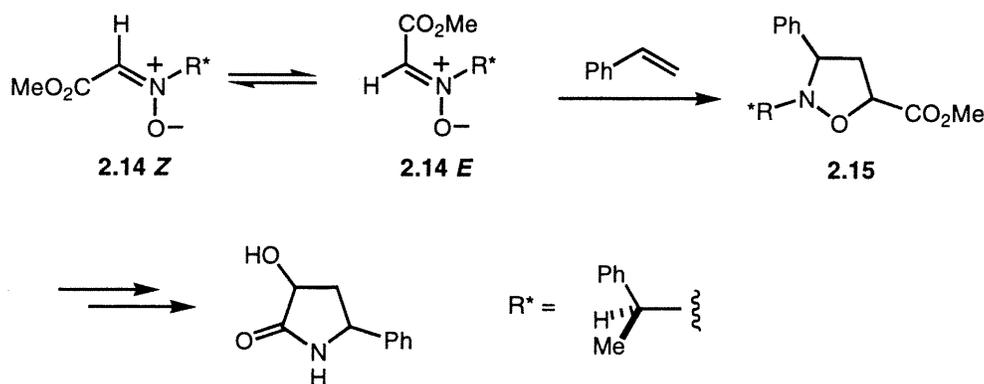


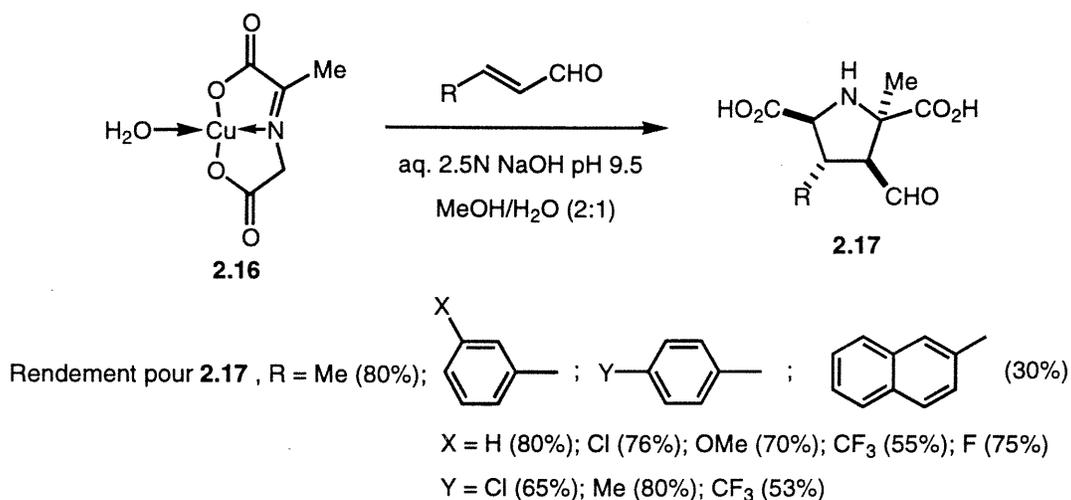
Schéma 2.3. La synthèse asymétrique des pyrrolidinones substituées



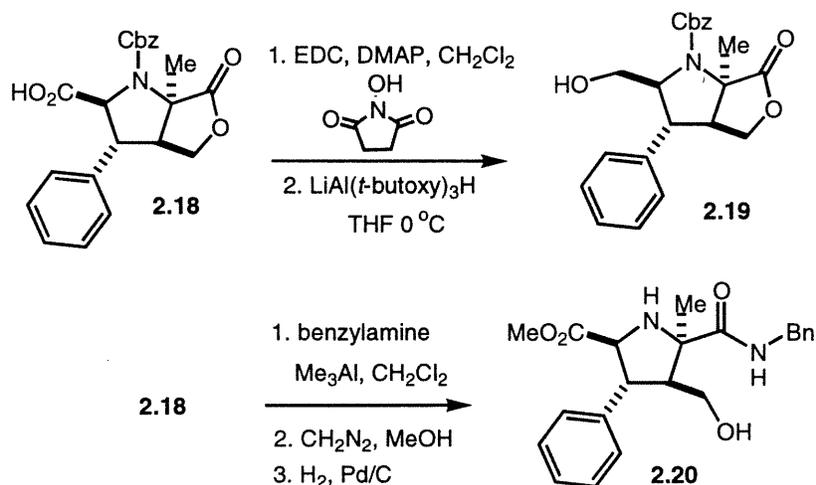
II.2. Rappel et intérêt des pyrrolidines

Les pyrrolidines sont souvent retrouvées dans des organismes vivants et dans plusieurs alcaloïdes naturels possédant des activités inhibitrices d'enzymes importantes. Par une réaction de cycloaddition 1,3-dipolaire, il est possible de former plusieurs pyrrolidines polysubstituées pouvant avoir des activités biologiques importantes. Nous considérons les pyrrolidines substituées comme un modèle idéal qui déploie une diversité de groupements fonctionnels et se démontrent comme des "scaffolds" de type "cogwheel" aptent à réagir avec des récepteurs biologiques sur une dimension multivectorielle.

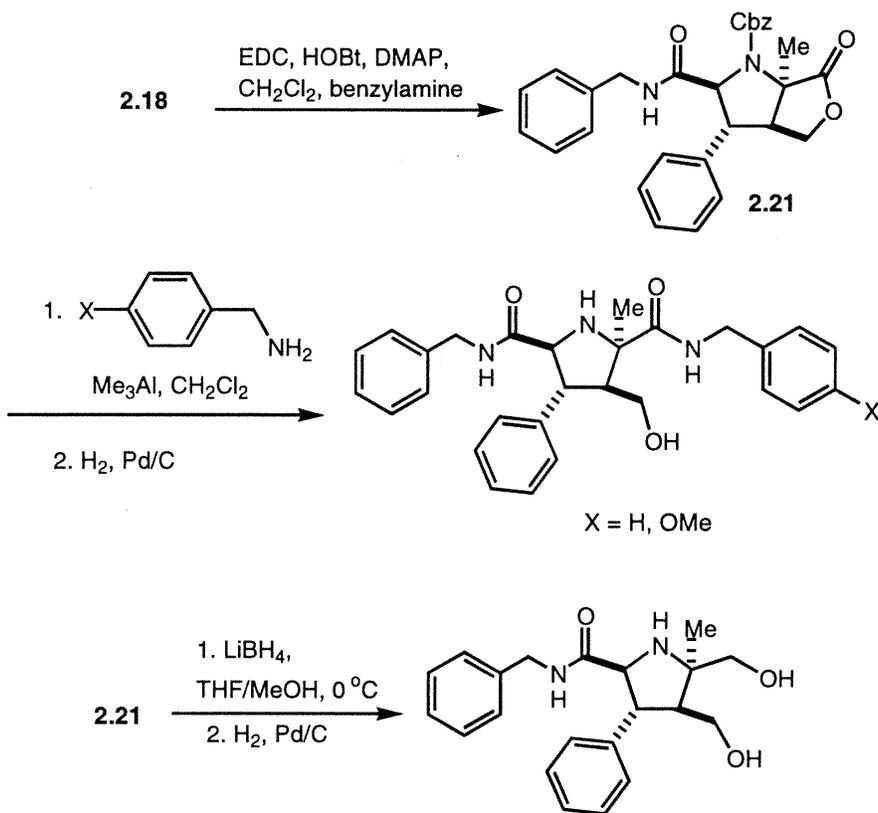
Dans des travaux antérieurs, nous nous sommes intéressés à la synthèse de pyrrolidines substituées **2.17** via une cycloaddition d'un complexe de cuivre **2.16** avec différents aldéhydes α,β -insaturés. La réaction s'effectue dans des conditions douces (méthanol/eau pH 9.5) à température ambiante, est stéréosélective et permet la formation de quatre stéréocentres en une seule étape (Schéma 2.4).⁵⁶ Les pyrrolidines obtenues ne sont pas contaminées par le produit d'addition de Michael ou par le produit doublement alkylé. Pour cette raison, cette réaction pourrait avoir une utilité synthétique pour la préparation de dérivés de prolines substituées.

Schéma 2.4. Synthèse de pyrrolidines substituées racémiques via un complexe de cuivre

Étant donné que les pyrrolidines synthétisées sont polyfonctionnelles, plusieurs réactions ont été effectuées en vue de différencier chacun des groupements fonctionnels présents. Ceci nous a permis d'introduire efficacement une diversification fonctionnelle sur chacun des stéréocentres des composés synthétisés dans le but de générer une librairie de divers dérivés qui pourront être testés dans plusieurs tests d'activités biologiques (Schéma 2.5).

Schéma 2.5. Différenciation sélective des groupements fonctionnels présents

suite Schéma 2.5

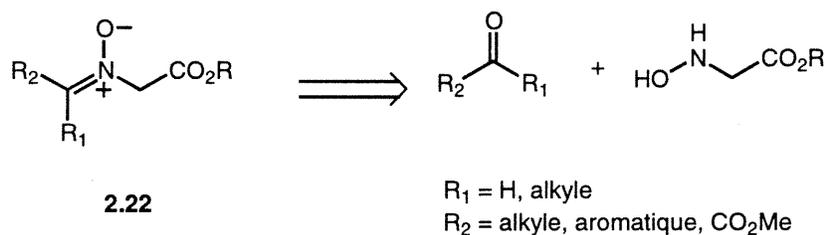


Ce travail nous a permis d'étudier la réactivité particulière de ce complexe de cuivre en présence d'aldéhydes α,β -insaturés et nous a donné l'occasion de réaliser des réactions de cycloaddition dans des conditions protiques. Cette méthode a permis la synthèse simultanée de quatre nouveaux stéréocentres de façon régiosélective et stéréosélective. Nous avons également été capable de modifier sélectivement les groupements carbonyles présents sur les pyrrolidines synthétisées par une réduction sélective ou par l'introduction de différents groupements fonctionnels (Schéma 2.5). Au cours de ma thèse de doctorat, nos projets visent à examiner la synthèse asymétrique de plusieurs types des pyrrolidines par l'utilisation d'un auxiliaire ou d'un complexe chiral, et possiblement sa réalisation en présence d'un catalyseur chiral. De même, la synthèse asymétrique des pyrrolidines sur support solide est envisagée.

II.3. Stratégie de synthèse

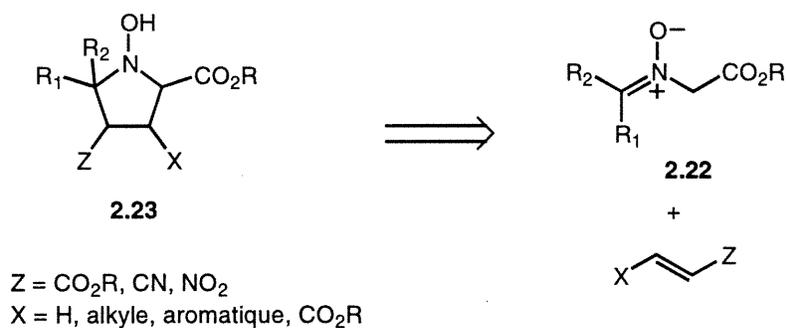
La première partie de ce travail a pour but d'étudier la formation, la réactivité et la stabilité des nitrones **2.22** (Schéma 2.6) et de les soumettre à des réactions de cycloaddition pour générer une nouvelle classe de *N*-hydroxypyrrolidines substituées. Il est essentiel de mentionner que nous visons la formation de deux liaisons carbone-carbone au cours de cette réaction de cycloaddition, de façon à générer les *N*-hydroxypyrrolidines, et non pas des isoxazolidines tel que l'on retrouve plusieurs exemples dans la littérature.⁴⁸

Schéma 2.6. Formation des nitrones **2.22** par une condensation



En plus, une réaction de cycloaddition 1,3-dipolaire asymétrique va être réalisée en utilisant des nitrones chirales ou des dipolarophiles chiraux pour former de *N*-hydroxypyrrolidines **2.23** diastéréomériquement riches (Schéma 2.7). En effet, l'introduction d'une chiralité va permettre de différencier les deux faces du dipôle ou du dipolarophile et induire la diastéréosélectivité faciale recherchée.

Schéma 2.7. Représentation générale des *N*-hydroxypyrrolidines **2.23**



II.3.1 Régio et stéréosélectivité des cycloadditions

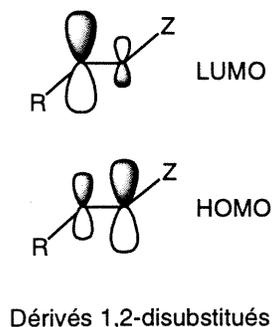
Nous avons montré à la section I.2. que la théorie des orbitales frontières permet d'interpréter facilement la régiosélectivité des cycloadditions 1,3-dipolaires. Cette théorie va donc être utilisée pour expliquer les différentes sélectivités observées lors des cycloadditions avec les nitrones 2.22. Afin de comprendre les régiosélectivités obtenues avec les dipolarophiles utilisés, il est indispensable de connaître l'amplitude des coefficients orbitaux dans leur HOMO et LUMO. Ces coefficients sont estimés en considérant qu'ils résultent de la somme approximative des effets individuels de chaque substituant.^{6, 12a,b}

Ces effets sont les suivants :

- Un substituant électroattracteur Z (CO_2R , CN, NO_2) qui diminue le coefficient orbitalaire au point d'attachement tant au niveau de la HOMO qu'au niveau de la LUMO, la diminution étant plus importante dans la LUMO.
- Un substituant électrodonneur R (OR, alkyle) qui augmente le coefficient au point d'attachement au niveau de la LUMO notamment dans le cas des alkyles, et diminue au niveau de la HOMO.

L'amplitude des coefficients pour les esters insaturés 1,2-disubstitués a été estimée qualitativement suivant ces deux effets (Figure 2.5). Les régiosélectivités obtenues avec ces dipolarophiles peuvent donc être interprétées en se basant sur les deux interactions HOMO (dipôle)-LUMO (dipolarophile) et LUMO (dipôle)-HOMO (dipolarophile).

Figure 2.5. Représentation de l'amplitude des coefficients pour les esters α,β -insaturés



La stéréosélectivité des cycloadditions 1,3-dipolaires est contrôlée par trois facteurs :

- La direction de l'approche du dipolarophile sur les deux faces *Re* ou *Si* du dipôle.
- Le mode d'approche *endo* ou *exo* du dipolarophile par rapport au dipôle.
- La stéréochimie des substituants du dipolarophile *cis* ou *trans* est conservée lors de la cycloaddition et se retrouvent dans le cycloadduit.

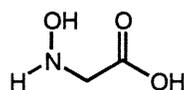
La nature *endo* ou *exo* de l'état de transition dépend de deux forces agissant en sens contraire :

- L'existence de recouvrements orbitaux secondaires qui favorisent un état de transition *endo*.
- Les interactions stériques répulsives qui défavorisent un état de transition *endo*.

II.3.2. Synthèse des dérivés de la *N*-hydroxyglycine

Les acides *N*-hydroxy- α -aminés **2.24** ont une importance très particulière mettant en valeur les activités biologiques⁵⁷ qu'ils démontrent et leurs rôles dans la biosynthèse des métabolites (Figure 2.6).⁵⁸

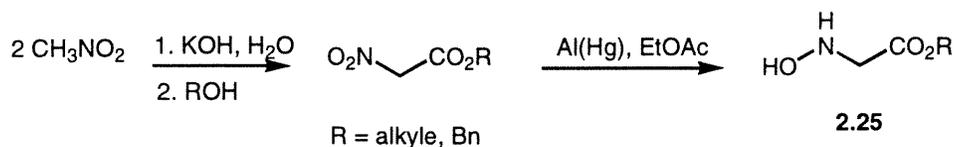
Figure 2.6. Représentation générale de la *N*-hydroxyglycine **2.24**



2.24

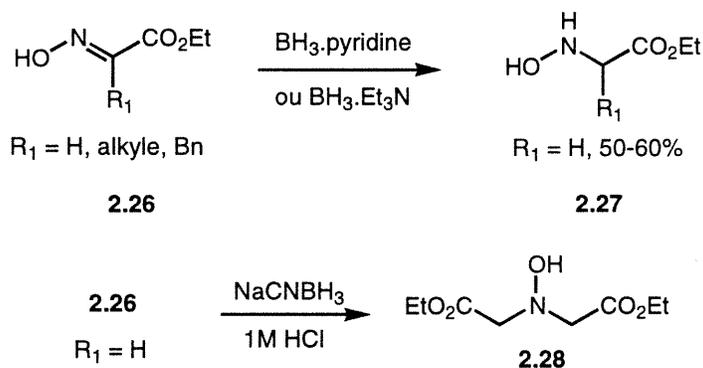
Dans la littérature, on retrouve quelques exemples de leur synthèse. Le groupe de Hermkens a réalisé la synthèse⁵⁹ de **2.25** et l'a incorporé dans une chaîne peptidique pour rigidifier sa conformation dans le but de pouvoir mimer un tour de type β (Schéma 2.8).⁶⁰

Schéma 2.8. Synthèse des dérivés de la *N*-hydroxyglycine **2.25**

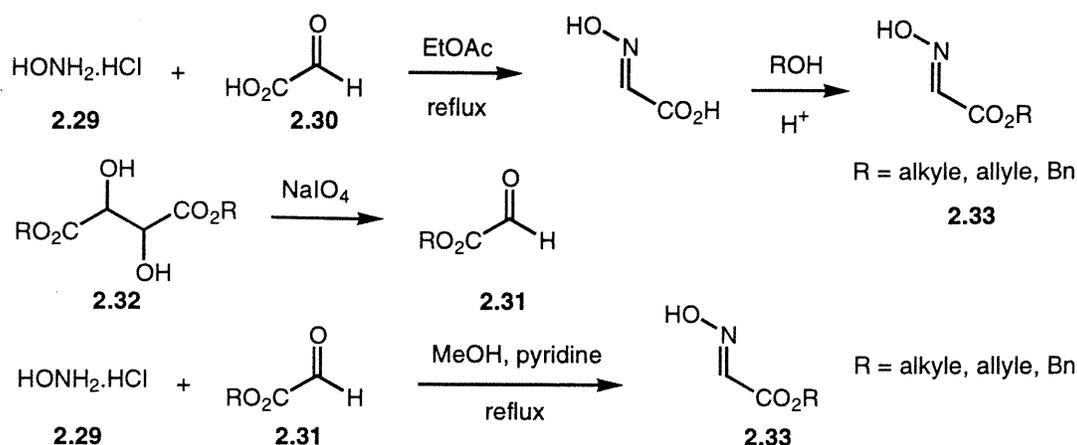


Un groupe de recherche en Hollande, Ottenheijm et coll.⁶¹ a démontré une synthèse efficace des dérivés d'acides *N*-hydroxy- α -aminés **2.27** par une réduction des oximes **2.26** avec du borane complexé avec de la pyridine ou de la triéthylamine (Schéma 2.9). Cependant, la réduction du même oxime **2.26** ($\text{R}_1 = \text{H}$) en milieu légèrement acide (pH ~ 4) en présence du cyanoborohydrure de sodium mène plutôt à la formation du dialkylhydroxylamine **2.28**.⁶²

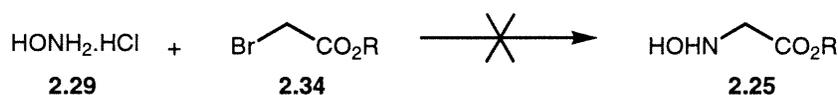
Schéma 2.9. Synthèse des *N*-hydroxyglycines **2.27** par la réduction des oximes



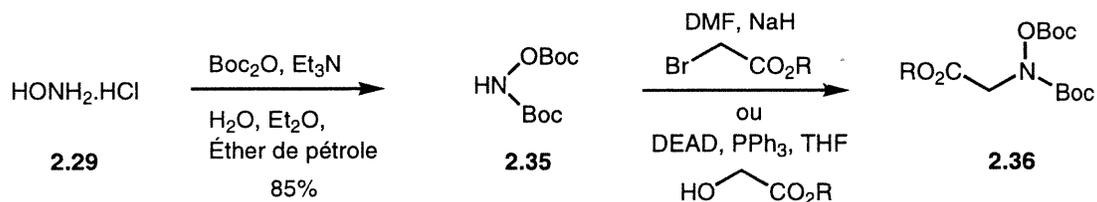
Cette synthèse est très pratique et simple, quoique l'oxime **2.33** doit être formé en premier lieu. Deux approches peuvent être envisagées, la première une simple condensation de l'hydroxylamine **2.29** avec l'acide glyoxylique **2.30** suivit d'une l'estérification qui va donner l'oxime **2.33**. La deuxième est une condensation directe avec l'ester glyoxylique **2.31** qui est obtenu par un clivage oxydatif d'un tartrate **2.32** correspondant (Schéma 2.10).

Schéma 2.10. Formation d'une oxime dérivée de la glyoxylate **2.33**

Nous avons tenté une synthèse plus rapide par une simple attaque nucléophile de l'hydroxylamine **2.29** à un dérivé d'acétate de brome **2.34** pour conduire directement à des esters *N*-hydroxy- α -aminés **2.25** correspondants (Schéma 2.11). Plusieurs conditions réactionnelles ont été parcourues donnant toujours des résultats négatifs. Même-si le déplacement de l'hydroxylamine **2.29** à un dérivé du bromure d'allyle sous les conditions réactionnelles (triéthylamine dans du DMF à 65 °C) était réalisable.⁶³

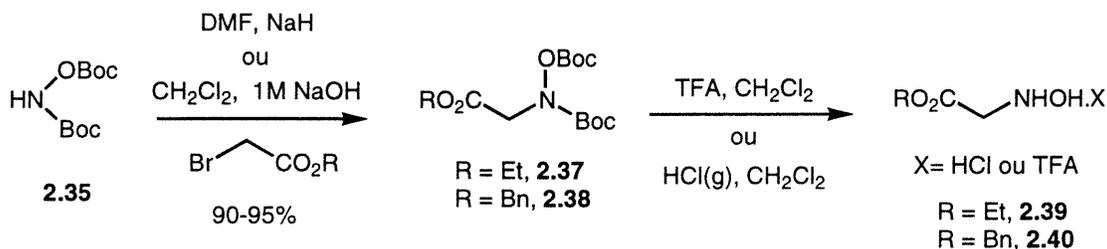
Schéma 2.11. Synthèse de la *N*-hydroxyglycine **2.25**

Nous avons modifié notre approche par une double protection de l'hydroxylamine **2.29** sous forme d'un carbamate^{64, 65} **2.35** qui est isolé par une simple recristallisation, puis une alkylation⁶⁶ ou une réaction de Mitsunobu⁶⁷ va donner le produit **2.36** désiré (Schéma 2.12).

Schéma 2.12. Synthèse des dérivés de la *N*-hydroxyglycine **2.36**

L'alkylation avec des dérivés de l'acide bromoacétique a été la voie de synthèse sélectionnée puisque les produits alkylés **2.37-2.38** sont isolés par une simple filtration sur silice. Les hydroxylamines **2.39-2.40** sont générées par une simple déprotection des groupements protecteurs en milieu acide (Schéma 2.13).

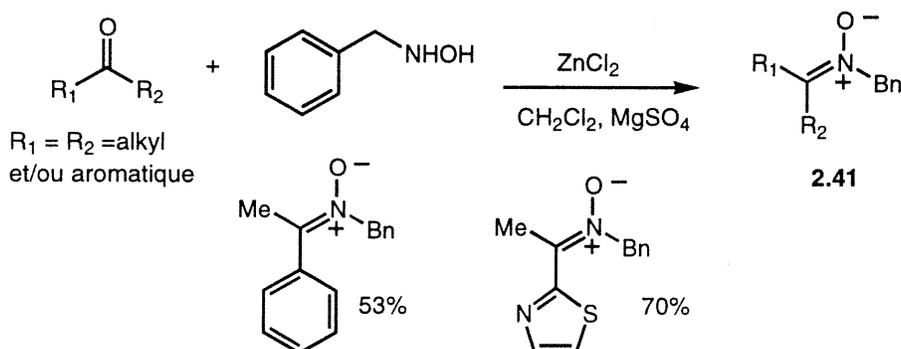
Schéma 2.13. Synthèse des *N*-hydroxyglycines par l'alkylation du *N,O*-bis-(Boc)hydroxylamine



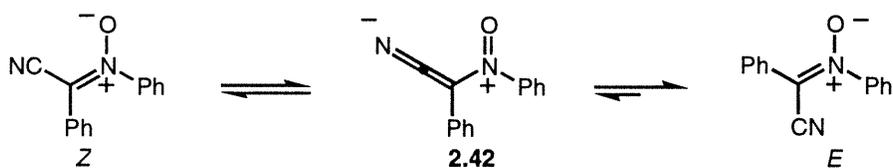
II.3.3. Synthèse de nitrones dérivées des cétones

Les nitrones surgissent comme une importante classe d'intermédiaires synthétiques. Elles sont souvent utilisées dans des réactions de cycloadditions 1,3-dipolaires^{1, 48}, et un intérêt grandissant est manifesté pour leur réactivité avec des nucléophiles conduisant à des composés d'importances particulières.⁶⁸

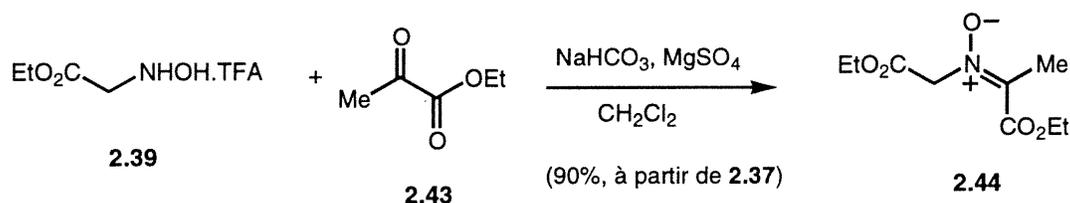
Le groupe de Merino⁴⁷ a démontré une procédure générale pour la synthèse des cétonitrones **2.41** par une simple condensation avec différentes cétones en présence d'un acide de Lewis (ZnCl_2) et d'un agent déshydratant (MgSO_4) (Schéma 2.14). Dans tous les cas, les produits isolés ont la régiochimie *Z* ce qui a été prouvé par des études spectroscopiques (Note: la nomenclature dans laquelle l'oxygène a priorité pour déterminer la géométrie de la nitronne sera utilisée partout dans ce texte).

Schéma 2.14. Synthèse des cétonitrones **2.41** par une simple condensation

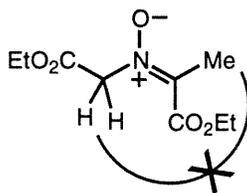
Une étude entreprise par Barrow et Thorencroft a démontré qu'une isomérisation *Z/E* d'une nitronne donne l'isomère le plus stable *Z* (Schéma 2.15).⁶⁹ Cette observation peut être expliquée par une réduction du caractère double du lien C=N causée par une contribution sous forme de résonance **2.42**, et ainsi une barrière énergétique plus basse que la normale peut être constatée. De même, en tenant compte des mesures des moments dipolaires, la forme *Z* a un moment dipolaire variant entre 5.6 et 6.3 D et pour la forme *E* entre 0.9 et 1.7 D. Alors, l'équilibre doit favoriser la transformation de la forme *Z* en *E* lentement par une rotation à travers sa forme de résonance pour minimiser des moments dipolaires.^{43, 70}

Schéma 2.15. Isomérisation *Z/E* de la nitronne **2.42**

À la suite de l'étude bibliographique présentée précédemment, nous avons envisagé de réaliser la synthèse de la nitronne **2.44**, par une condensation d'un dérivé de l'hydroxylamine **2.39** et du pyruvate d'éthyle **2.43** en présence d'un agent déshydratant (MgSO₄) et du bicarbonate de sodium (NaHCO₃). La nitronne, qui est isolée par une simple purification par chromatographie sur gel de silice (Schéma 2.16),^{48, 71} va servir comme dipôle dans plusieurs réactions de cycloaddition afin de générer des *N*-hydroxypyrrolidines substituées.

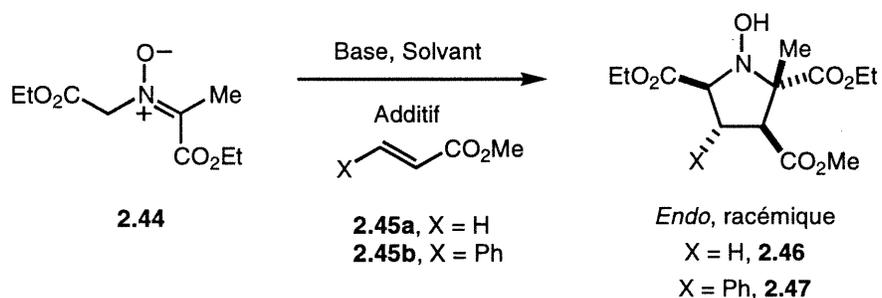
Schéma 2.16. Formation de la nitronne **2.44** dérivée de l'ester pyruvique

Des expériences de NOESY ont permis de déterminer la configuration *E* de la nitronne **2.44**. L'absence d'effet nOe entre le méthyle et le CH₂ démontre que la nitronne formée a la régiochimie telle qu'indiquée à la Figure 2.7.

Figure 2.7. Des études NOESY de la nitronne **2.44**

II.3.4. Synthèse des pyrrolidines racémiques via l'utilisation des nitrones

Au début de notre recherche, des études de stabilité et de réactivité ont été effectuées. Le but était de trouver les conditions idéales pour la synthèse de pyrrolidines racémiques **2.46-2.47** par une réaction de cycloaddition de la nitronne **2.44** à un ester α,β -insaturé **2.45** (Schéma 2.17). Selon les informations recueillies, la meilleure condition réactionnelle va servir à la synthèse asymétrique des dérivées de la *N*-hydroxypyrrolidine.

Schéma 2.17. Synthèse des *N*-hydroxypyrrolidines racémiques

Les différentes conditions examinées ont été résumées dans le Tableau 2.1.

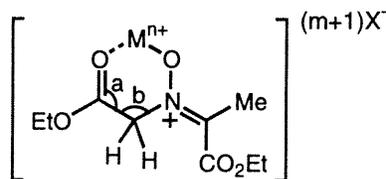
Tableau 2.1. Différentes conditions examinées pour la synthèse racémique des *N*-hydroxypyrrolidines

Entrées	Solvant	Base	Additif	Température	Résultats
1	THF	DBU	—	tp	2.44 récupéré
2	THF	DBU	LiBr ^a	tp	2.46 , 79% et 2.47 , 90%
3	THF	DBU	AgOAc	tp	2.44 récupéré
4	THF	DBU	CoCl ₂	tp	2.44 récupéré
5	THF	DBU	MgBr ₂ .Et ₂ O	tp	2.44 récupéré
6	THF	DBU	LiBr	0 °C	2.46 , 82%
7	THF	DBU	LiBr	-20 °C	2.46 , 80%
8	MeCN	DBU	LiBr	tp	2.46 , 73%
9	CH ₂ Cl ₂	DBU	LiBr	tp	2.46 , 75%
10	Toluène	DBU	LiBr	tp	mélange
11	THF	Et ₃ N	LiBr	tp	2.46 , 70%

^a. 1 éq., 2 éq. ou 5 éq. n'affecte aucunement l'issue de la réaction

On peut constater que la réaction est optimale avec le bromure de lithium comme additif dans le THF à différentes températures.^{14-17, 72} On peut rationaliser ces résultats en considérant le rayon métallique du cation de lithium (0.68 Å) qui est plus petit en comparant à celle du Ag⁺, Co²⁺ et Mg²⁺ (Tableau 2.1, entrées 2-5) pour l'espace requis. De plus, on peut imaginer une augmentation des angles a et b causée par les gros cations (Ag⁺, Co²⁺ et Mg²⁺) qui peuvent déranger la coordination du système et causer un changement dans le pKa de la nitroène (Figure 2.8).¹⁷ La coordination des acides aminés à des cations métalliques active les protons en position α de l'ester. L'acidité de ces protons est encore accentuée lorsque ces intermédiaires métalliques sont formés à partir des bases de Schiff venant des acides aminés. Le résultat de la réaction en absence de LiBr peut être expliqué par ce dernier point (Tableau 2.1, entrée 1). Par contre, la réaction ne procède pas très bien dans le toluène et génère un mélange car LiBr n'est pas très soluble dans le milieu réactionnel (entrée 9).

Figure 2.8. Coordination possible de l'additif à la nitronne **2.44**



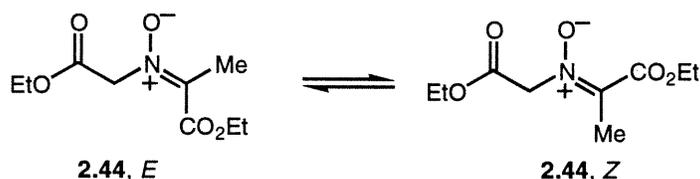
M = Li(I), Ag(I), Mg(II), Co (II)

X = Br, OAc, Cl

m = 0 (Li et Ag) et 1 (Mg et Co)

Une expérience a été réalisée sans la présence d'un dipolarophile dans les conditions réactionnelles pour déterminer si une isomérisation *E/Z* de la nitronne **2.44** était observée (Figure 2.9). La nitronne **2.44** est récupérée sans changement de configuration lorsque soumise aux conditions de cycloaddition prévue (*i.e.* DBU, LiBr et THF).

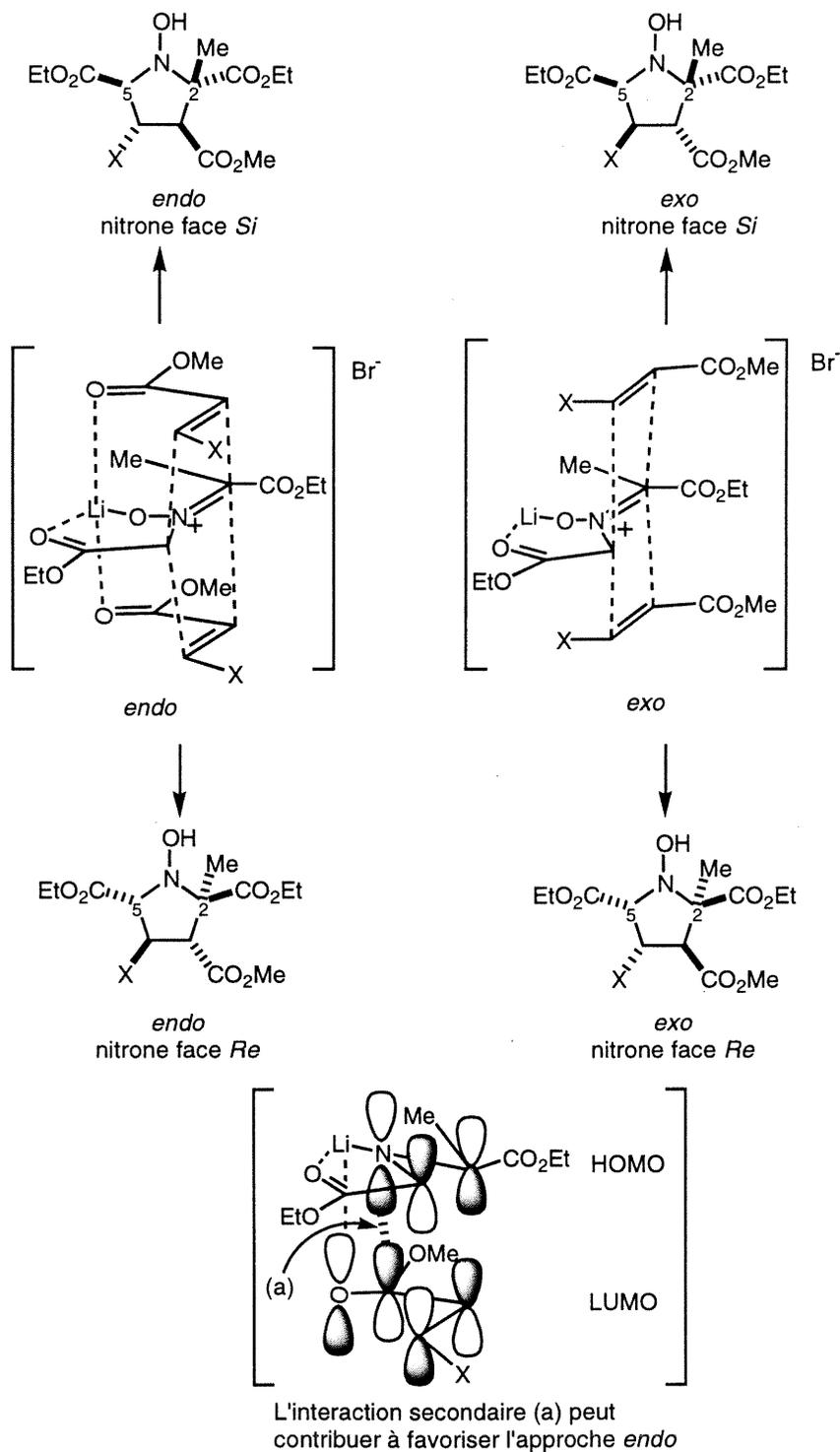
Figure 2.9. Isomérisation possible de la nitronne **2.44**



Cette absence d'isomérisation de la nitronne **2.44** peut expliquer pourquoi le groupement ester en position 5 et le méthyle en position 2 dans les *N*-hydroxypyrrolidines **2.46** et **2.47** formées sont *cis* l'un par rapport à l'autre (Figure 2.10). La sélectivité *endo/exo* dans cette réaction peut être expliquée par la théorie des orbitales frontières qui prévoit que les deux états de transition précédents sont permis, due à d'interactions primaires liantes, mais l'état de transition *endo* est plus bas en énergie due à d'interactions secondaires stabilisantes (Figure 2.10).^{54b,c} De plus, l'effet stérique causé par le groupement carbonyle en position C-1 de la nitronne **2.44** aurait tendance à accroître la sélectivité *endo*. La régiospécificité de ces réactions peut s'expliquer par un facteur électronique dominant qui correspond à une interaction dipôle HOMO-dipolarophile LUMO. En général, les oléfines α,β -insaturées ont leurs coefficients déterminants en LUMO et se retrouvent en position β . Pour ceux de la nitronne **2.44**, les coefficients sont à peu près équivalents pour la HOMO. En considérant l'interaction dipôle-dipolarophile, la

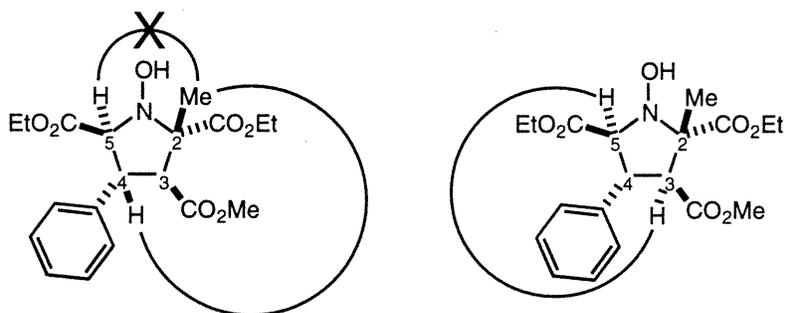
régiospécificité de la réaction de cycloaddition est imposée par un facteur stérique dû au groupement méthyle en position C-1 de la nitroène **2.44** (Figure 2.10).

Figure 2.10. Deux états de transition possibles pour l'approche du nitroène **2.44**



Des expériences de NOESY ont ensuite été effectuées pour déterminer la configuration relative de tous les centres. La correspondance des signaux avec les différents protons a été déterminée par la spectroscopie de RMN (COSY). Des effets nOe ont été observés entre C-5H et C-3H puis C-4H et C-2CH₃. L'absence d'effet nOe entre C-5H et C-2CH₃ démontre que les *N*-hydroxypyrrolidines formées ont la stéréochimie relative telle qu'indiquée à la Figure 2.11.

Figure 2.11. Effets nOe obtenus par étude NOESY pour le composé **2.47**



Cette réaction de cycloaddition implique la formation de deux liaisons carbone-carbone de façon hautement stéréosélective. De plus, la régiospécificité de ces cycloadditions est due principalement à des effets stériques qui mènent à la formation d'un seul isomère. L'avantage de cette réaction de cycloaddition est sa sélectivité et les *N*-hydroxypyrrolidines racémiques synthétisées ne sont pas contaminées par le produit d'addition de Michael ou par le produit d'addition [3+2] de type isoxazolidine. De même, la réaction est régiosélective par la conservation de la géométrie du dipolarophile durant la réaction de cycloaddition.

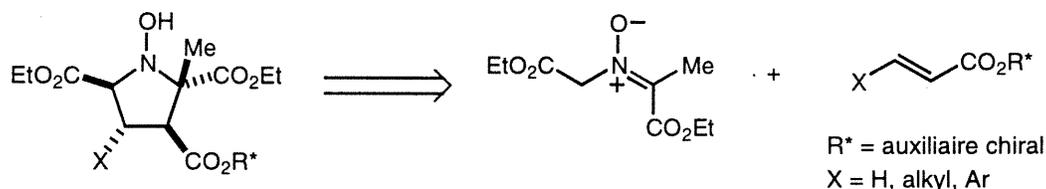
II.3.5. Synthèse asymétriques des pyrrolidines via l'utilisation des nitrones

Suite à l'étude bibliographique présentée précédemment au chapitre I.2.2., nous avons envisagé de réaliser la synthèse asymétrique des *N*-hydroxypyrrolidines à l'aide des auxiliaires chiraux.

II.3.5.1 Dipolarophile chirale, non-racémique

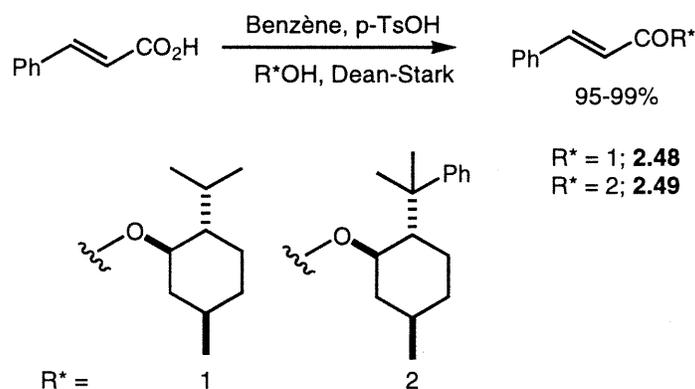
La première approche est d'introduire un auxiliaire chiral sur le dipolarophile afin de pouvoir contrôler l'attaque du dipôle par la face la moins encombrée (Schéma 2.18).

Schéma 2.18. Approche rétrosynthétique



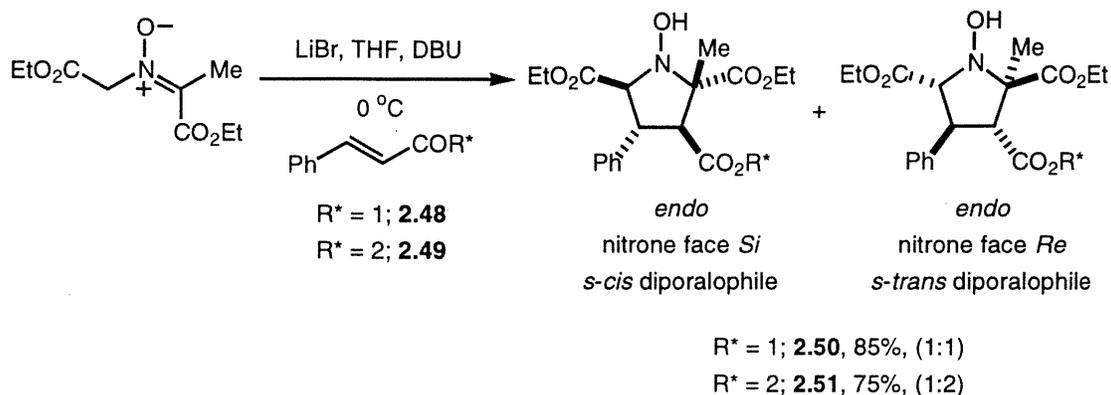
En premier lieu, on a synthétisé les dipolarophiles chiraux **2.48-2.49** par une estérification de l'acide cinnamique avec des alcools énantiopurs (R* = 1 et 2) catalysée par l'acide *para*-toluènesulfonique (Schéma 2.19).⁷³

Schéma 2.19. Synthèse des dipolarophiles chiraux **2.48-2.49**



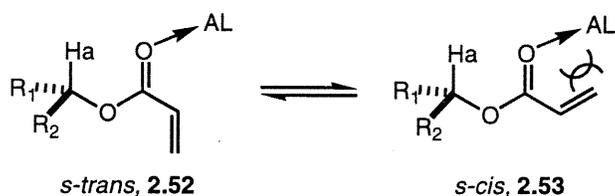
La cycloaddition 1,3-dipolaire est effectuée dans les conditions optimisées (*i.e.* DBU, LiBr, THF à 0 °C). Un mélange de diastéréoisomères est obtenu pour les dipolarophiles **2.48** et **2.49** utilisés pour donner des *N*-hydroxypyrrolidines non-séparables avec un ratio 1:1 de **2.50** et 2:1 de **2.51** respectivement (Schéma 2.20). La sélectivité *endo* est conservée et observée pour la formation de *N*-hydroxypyrrolidines grâce à une étude basée sur la spectroscopie de RMN et à une comparaison systématique aux *N*-hydroxypyrrolidines racémiques.

Schéma 2.20. Synthèse des *N*-hydroxypyrrolidines via un dipolarophile chiral



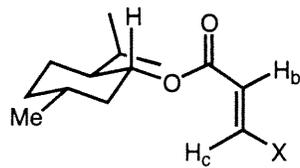
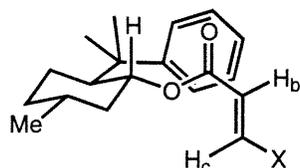
Dans le cas des acrylates, des études d'équilibre conformationnel *cis/trans* en présence d'acide de Lewis ont été effectuées et la coordination prédomine sur l'oxygène du carbonyle de façon à avoir une orientation *anti* au groupement OR (Figure 2.12).⁷⁴ En effet, une diminution de conformation *cis* (**2.53**) est observée en présence d'acide de Lewis et la conformation *trans* (**2.52**) est prédominante.⁷⁵ En se basant sur des données de rayons X, Oppolzer a conclu que les acrylates dérivés des alcools secondaires favorisent la conformation **2.52** par une relation périplanaire-*syn* entre H_a et $\text{C}=\text{O}$.⁷⁶

Figure 2.12. Coordination d'un acide de Lewis à un ester α,β -insaturé



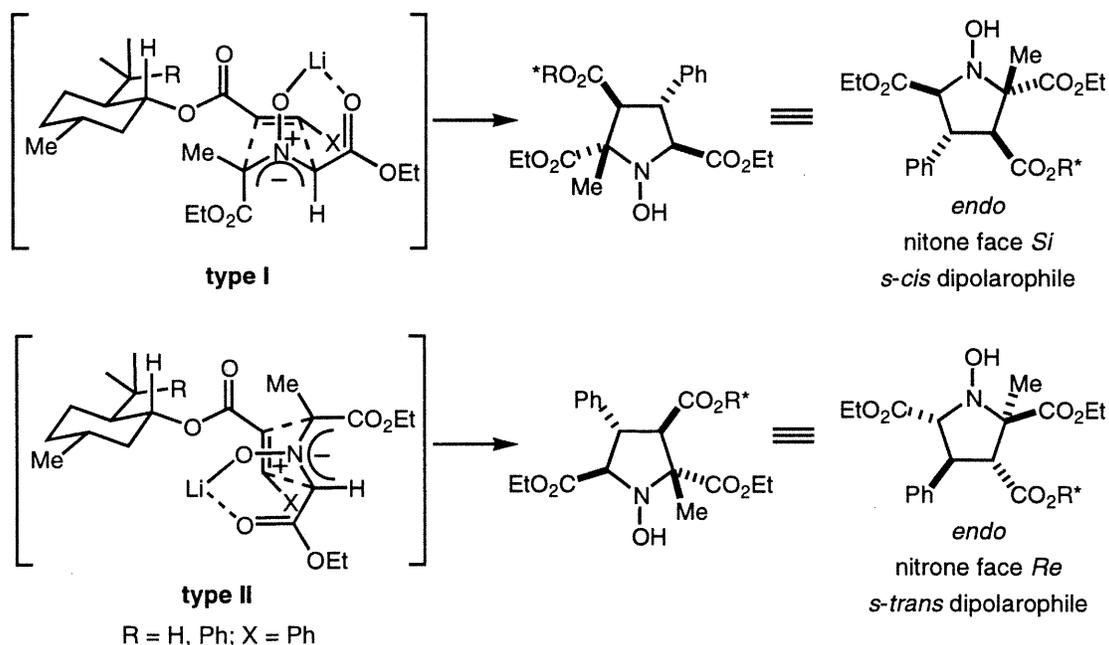
Des études de RMN ont été effectuées sur les acrylates, les crotonates et les cinnamates de menthyles pour démontrer les effets de blindages causés par le groupement phényle sur les déplacements chimiques.⁷⁷ Comme le démontre le Tableau 2.2, les protons alcéniques (H_b et H_c) sont déplacés vers des champs hauts pour tous les cas lorsque l'auxiliaire chiral est le (-)-8-phénylmenthol due à des interactions de type $\pi-\pi$.⁷⁸

Tableau 2.2. Déplacements chimiques des acrylates, crotonates et cinnamates

	X	H _b	H _c
	acrylate	5.75	6.09
	crotonate	1.87	5.83
	cinnamate	—	6.45
	acrylate	5.62	5.60
	crotonate	1.72	5.32
	cinnamate	—	6.02

X = H_a, acrylate; X = Me, crotonate; X = Ph, cinnamate.

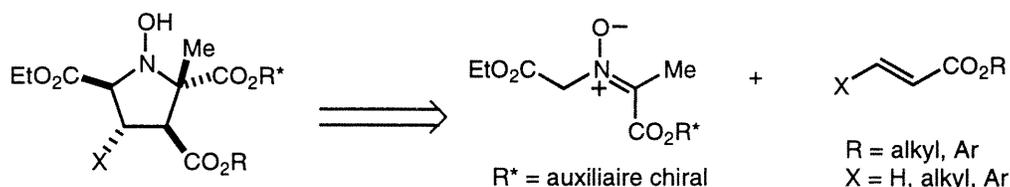
Ces observations peuvent donner une explication aux mélanges de diastéréoisomères obtenus dans notre cas. Pour le cinnamate de (-)-menthyle **2.48**, le ratio de 1:1 peut être expliqué par les deux états de transition plausibles (Figure 2.13).^{15b, 17a} Par contre, le cinnamate de (-)-8-phénylmenthyle **2.49** a un groupement phényle qui peut interagir de façon à augmenter la population d'un état de transition par rapport à l'autre par des interactions de type π - π (Tableau 2.2). L'augmentation de diastéréosélectivité (ratio 1:2) observée peut être expliquée par un modèle d'état de transition de **type II**.

Figure 2.13. Deux états de transition possibles pour la nitrone **2.44**

II.3.5.2 Dipôle chiral, non-racémique

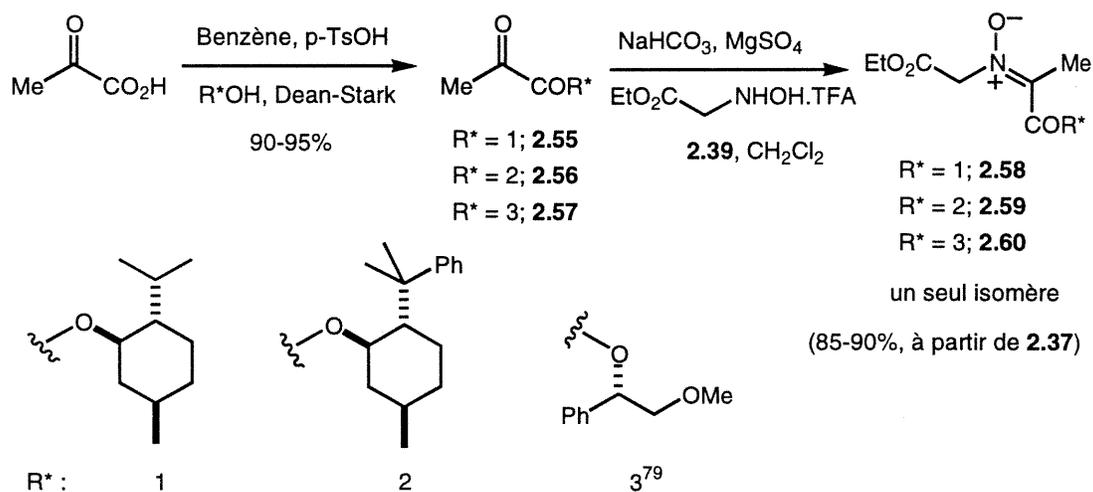
La deuxième approche pour la synthèse asymétrique des *N*-hydroxypyrrolidines est d'introduire un auxiliaire chiral sur le dipôle afin de pouvoir contrôler l'attaque par la face la moins encombrée par le dipolarophile (Schéma 2.21).

Schéma 2.21. Approche rétrosynthétique



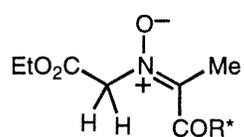
Notre étude a débuté par l'introduction d'une chiralité sur le dipôle par l'intermédiaire de l'acide pyruvique (Schéma 2.21) afin de tester facilement plusieurs auxiliaires chiraux. On a synthétisé les pyruvates chiraux par une estérification⁷³ de l'acide pyruvique avec des alcools énantiopurs ($\text{R}^* = 1, 2$ et 3) catalysée par l'acide *para*-toluènesulfonique, puis une condensation⁷¹ avec **2.39** pour donner les nitrones **2.58-2.60** avec une régiochimie *E* assignée grâce à une étude basée sur la spectroscopie de RMN (Schéma 2.22).

Schéma 2.22. Synthèse des pyruvates **2.55-2.57** et les nitrones **2.58-2.60**



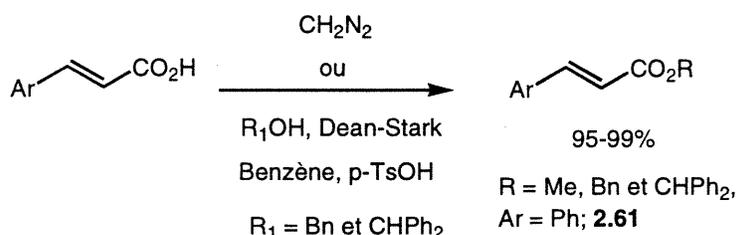
Des études de RMN ont été effectuées sur les nitrones **2.58-2.60** pour démontrer les effets de blindages causés par les différents auxiliaires chiraux sur les déplacements chimiques due à des interactions de type $\pi-\pi$.⁷⁸ Comme le démontre le Tableau 2.3, un changement considérable est constaté dans le déplacement chimique du groupement méthyle lorsque l'auxiliaire chiral est le (-)-8-phénylmenthol, mais le déplacement du groupement CH₂ n'est pas affecté pour les différentes nitrones **2.58-2.60**.

Tableau 2.3. Déplacements chimiques des nitrones **2.58-2.60**

	R*	Me	CH ₂
	1; 2.58	2.22	5.21
	2; 2.59	1.63	5.21
	3; 2.60	2.26	5.24

La réaction de cycloaddition des nitrones **2.58-2.60** avec les esters cinnamiques **2.61**, formés par l'estérification de l'acide cinnamique et les alcools correspondants (Schéma 2.23), s'effectue dans le THF à 0 °C en présence de LiBr et de DBU.

Schéma 2.23. La synthèse des différentes cinnamates



La stéréosélectivité des cycloadditions a été étudiée en variant la nature des esters cinnamiques avec chacune des nitrones **2.58-2.60** (Schéma 2.24). En général, une amélioration a été observée, démontrée dans le Tableau 2.4. Une nette amélioration est observée avec le cinnamate de benzyle et la nitron **2.59** (Tableau 2.4, entrée 4, ratio 9:1). Avec le cinnamate de benzhydryle comme dipolarophile (Tableau 2.4, entrée 5), la réaction de cycloaddition a donné un seul isomère de *N*-hydroxypyrrolidine avec un rendement de 85%. Une amélioration similaire de diastéréosélectivité a été observée

précédemment dans des additions de type Michael par des phosphonamides à des cinnamates de benzhydryle et de *tert*-butyle en comparant à des esters méthyliques et benzyliques.⁸⁰ Pour le cas du cinnamate de benzhydryle (Tableau 2.4, entrée 5), on a même essayé la réaction de cycloaddition sous des conditions cinétiques (*i.e.* LiHMDS, THF à -78 °C) pour comparer le résultat obtenu qui s'est avéré identique. Le changement d'auxiliaire chiral de (-)-menthol à 8-(-)-phenylmenthol et l'amélioration de diastéréosélectivité obtenue peut être expliquée par le groupement phényle qui bloque l'une des faces du dipôle de façon adéquate par des interactions de type π - π .^{79, 81} De même, les études de RMN effectuées précédemment peuvent confirmer cette observation (Tableau 2.3).

Schéma 2.24. Synthèse asymétrique des *N*-hydroxypyrrolidines via un dipôle chiral

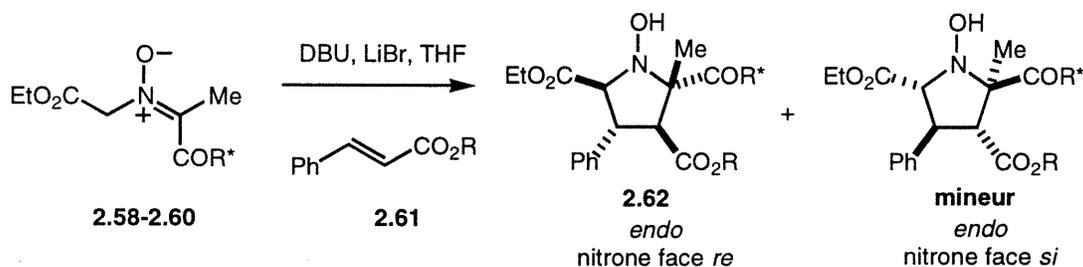


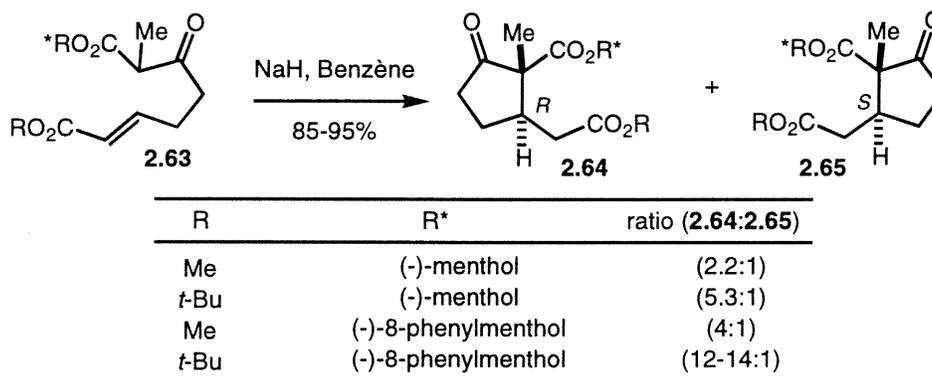
Tableau 2.4. Amélioration des sélectivités due à des études de différents esters cinnamiques et de nitrones

Entrées	R	R*	Rendement /ratio ^a
1	Me	1	78%, (1,6:1)
2	Bn	1	85%, (1,6:1)
3	Me	2	70%, (3:1)
4	Bn	2	75%, (9:1)
5	CHPh ₂	2	85%, 1 isomère
6	CHPh ₂	3	60%, (1:1)

^a Déterminé par RMN ¹H et ¹³C des produits non-purifiés.

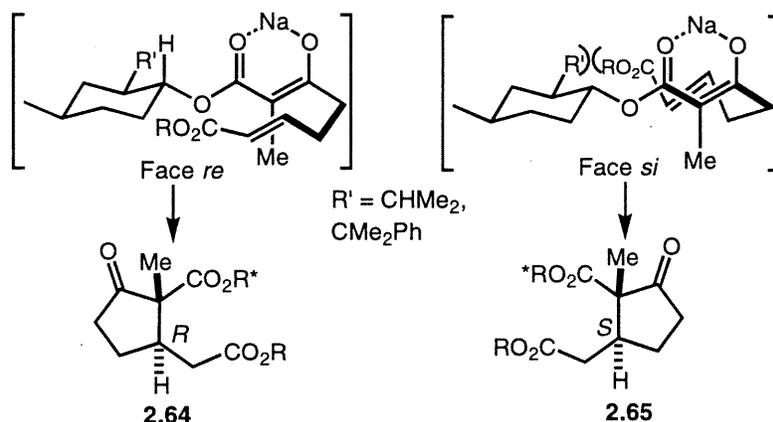
Des résultats similaires d'amélioration ont été observés par le groupe de recherche de Stork⁸² dans le cadre de leur recherche pour la synthèse des cyclopentanones substitués par l'addition conjuguée des β -cétoesters **2.63** chiraux de façon intramoléculaire (Schéma 2.25). L'explication plausible dans le cas du (-)-8-phénylmenthol est que le phényle bloque la face *Si* de l'énolate et l'électrophile approche par la face *Re* qui est la moins encombrée (Figure 2.13).

Schéma 2.25. Synthèse des cyclopentanones substitués



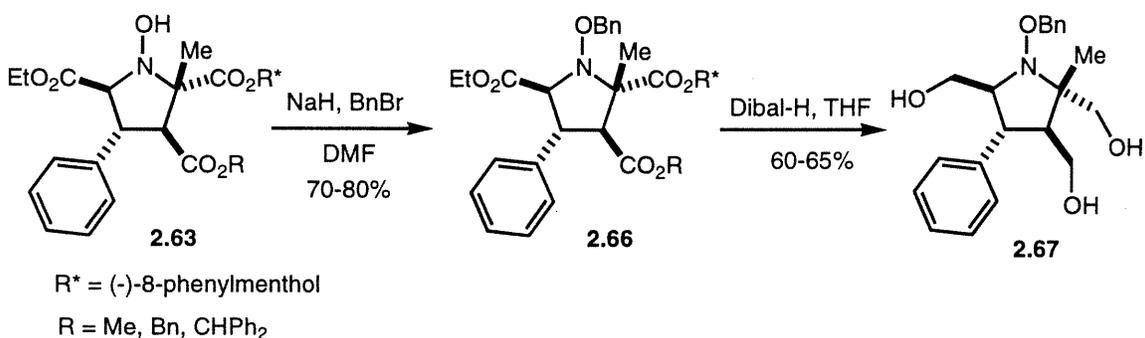
Malgré cette nette amélioration réalisée par Stork et coll.,⁸² une baisse de ratio diastéréomérique est observée lors d'une réduction du volume de l'ester (*i.e.* R = *tert*-butyle vers méthyle) ou de l'auxiliaire chiral (*i.e.* R' = CMe₂Ph vers CMe₂H), qui mènent à l'augmentation de l'attaque de l'énolate par la face *Si* sur l'ester α,β -insaturés (Figure 2.14).

Figure 2.14. États de transition proposés pour la formation des cyclopentanones



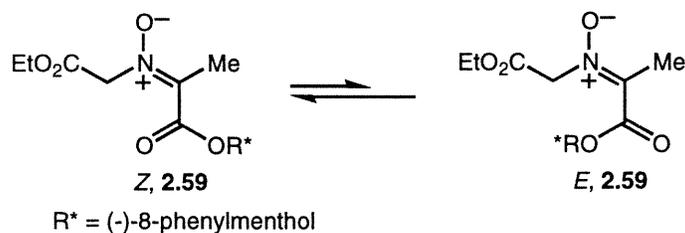
Afin d'expliquer nos résultats (Schéma 2.24, Tableau 2.4, entrées 3-5) et être certain de l'identité des deux isomères formés *endo-Re* et *endo-Si*, nous avons réduit les esters et libéré l'auxiliaire chiral pour pouvoir comparer les données obtenues. Après protection de l'hydroxyamine sous forme d'éther benzylique **2.66**, puis une réduction des esters avec Dibal-H⁸³ pour donner le triol **2.67** sous forme d'un isomère (Schéma 2.26). Les études de Stork et ses résultats observés nous ont aidés à mieux comprendre les ratios obtenus dans le cas de (-)-8-phenylmenthol (Tableau 2.4).

Schéma 2.26. Réduction des esters avec Dibal-H



Évidemment, en solution les nitrones **2.58-2.60** peuvent exister sous forme de deux conformères *Z* et *E* (Schéma 2.27). Une recherche conformationnelle a été effectuée pour déterminer la conformation la plus stable de **2.59** et c'est la forme cisoïde qui prédomine.⁸⁴

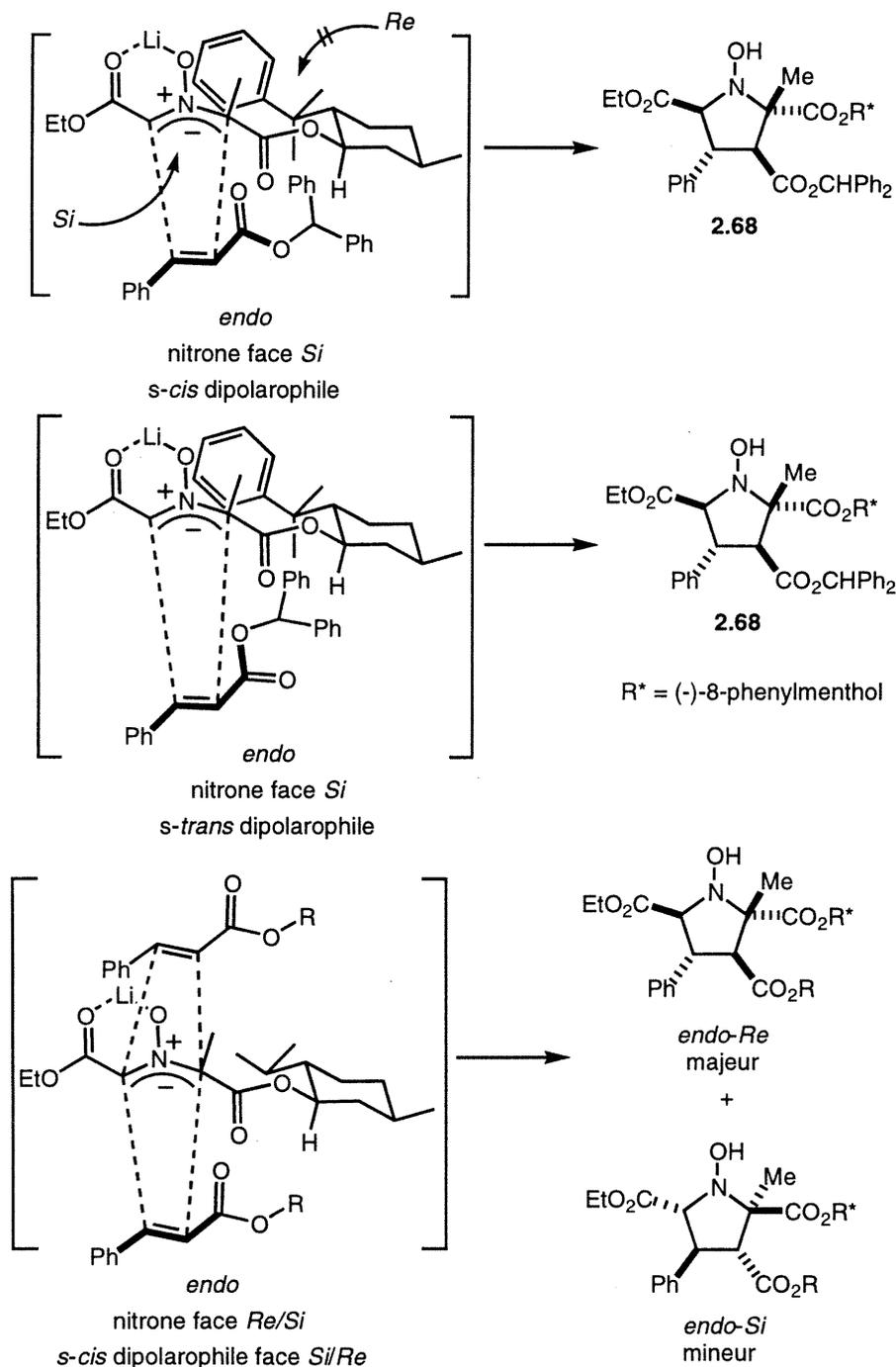
Schéma 2.27. L'équilibre conformationnel de **2.59**



La réaction de cycloaddition s'avère *régio*- et *endo*-spécifique et la formation des *N*-hydroxypyrrolidines substituées est favorisée par une attaque de la face la moins encombrée du nitronne causée par le groupement phényle (Figure 2.15). Par la diminution

de la grosseur des cinnamates (benzhydryle, benzyle et méthyle), et notamment lorsque le menthyle est utilisé comme auxiliaire chiral, l'approche alternative de la face *endo-Re* est aussi possible.

Figure 2.15. États de transition possibles pour l'approche de la nitrone **2.59**



La réaction de cycloaddition entre la nitrone **2.59** et les esters α,β -insaturés **2.69** précédemment préparés (Schéma 2.23) s'avère être stéréosélective et génère dans chacun des cas un seul diastéréoisomère avec de bons rendements (75-90%) à l'exception du *cis*-cinnamate de benzhydryle (50%) (Tableau 2.5). De même, elle permet la formation en une seule étape de quatre nouveaux stéréocentres (Schéma 2.28). Le seul produit isolé provient d'un état de transition de type *endo*. Sa stéréochimie a été assignée grâce à une étude basée sur la spectroscopie de RMN (NOESY et COSY) et par une analyse de diffraction des rayons X sur l'un des dérivés (vide infra).

Schéma 2.28. Synthèse asymétrique de diverses *N*-hydroxypyrrolidines substituées

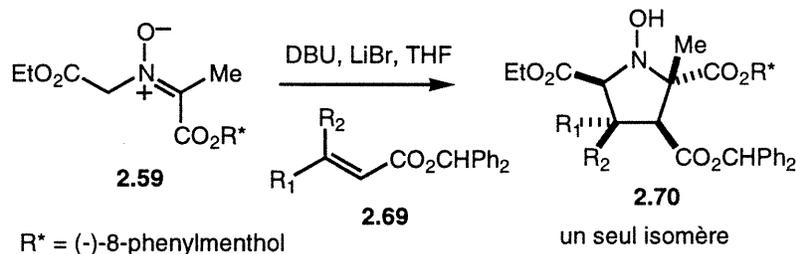


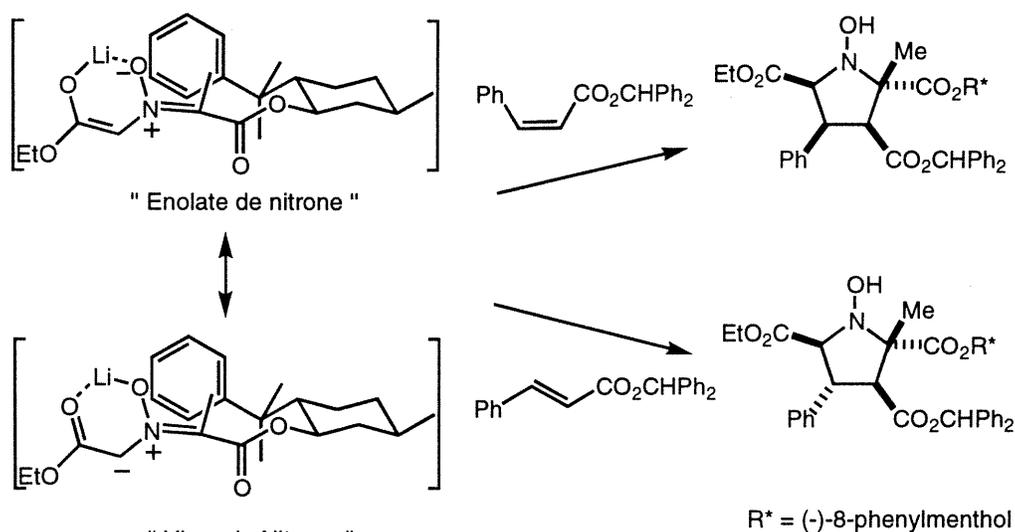
Tableau 2.5. Études de différents esters cinnamiques

R ₁	R ₂	Rendement
H	H	90%
Me-	H	75%
F ₃ C-	H	85%
	H	80%
	H	85%
H		50% ^a

^a 30% de **2.59** récupéré

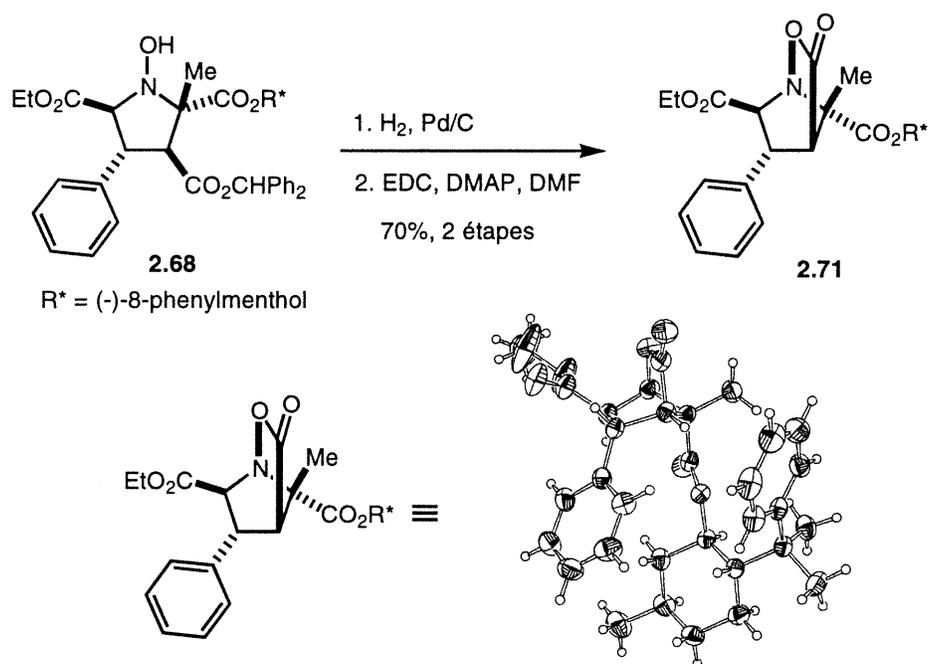
La stéréospécificité peut être accommodée par un mécanisme concerté^{6, 12} via une réaction péricyclique ou en deux étapes par une addition de Michael⁸⁵ suivie d'une réaction de cyclisation de façon stéréospécifique.⁸⁶ Quel que soit le mécanisme de la réaction, il est très important de contrôler la stéréochimie des pyrrolidines formées, qui procède *via* l'énolate ou l'ylure de la nitronne générée dans les conditions de la réaction (Figure 2.16).

Figure 2.16. Réaction de l'énolate/ylure d'une nitronne à un ester cinnamique *cis* et *trans*



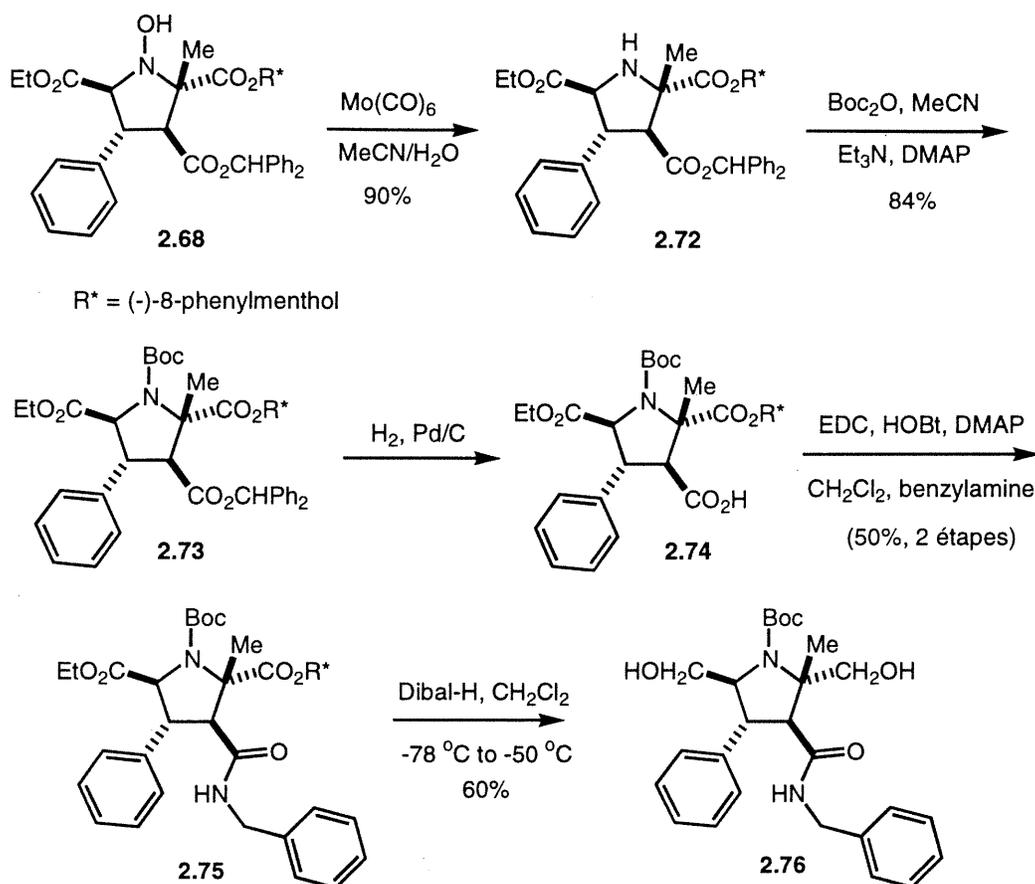
Une étude de différents types de transformations chémosélectives a été envisagée afin de pouvoir différencier les groupements fonctionnels présents et donner l'occasion de modification davantage dans le but de générer une variété de "scaffold" de type proline. L'hydrogénolyse du groupement benzhydryle **2.68** suivit d'un couplage intramoléculaire a donné la lactone bicyclique **2.71**. Une analyse de diffraction des rayons X a été réalisée, ce qui a confirmé l'attribution configurationnelle des produits isolés de la réaction de cycloaddition (Schéma 2.29).

Schéma 2.29. Synthèse de la lactone bicyclique 2.71



La réduction du lien N-O par l'hexacarbonyle de molybdène⁸⁷ produit l'amine secondaire **2.72**, qui a été protégée sous forme d'un carbamate pour donner le dérivé *N*-Boc **2.73**. L'hydrogénolyse du groupement benzhydryle et le couplage sous des conditions usuelles avec une amine prototype a généré la benzylamide **2.75**. La réduction de **2.75** avec du Dibal-H⁸³ résulte dans le clivage des esters éthyliques et 8-phenylmenthyliques pour fournir un "scaffold" prototype **2.76** (Schéma 2.30). Une librairie avec une variété d'amides aromatiques substitués identiques à **2.76** peut être envisagée et facilement construite, puisque la réaction de cycloaddition est possible avec une variété d'esters α,β -insaturés.

Schéma 2.30. Synthèse d'un "scaffold" prototype 2.76

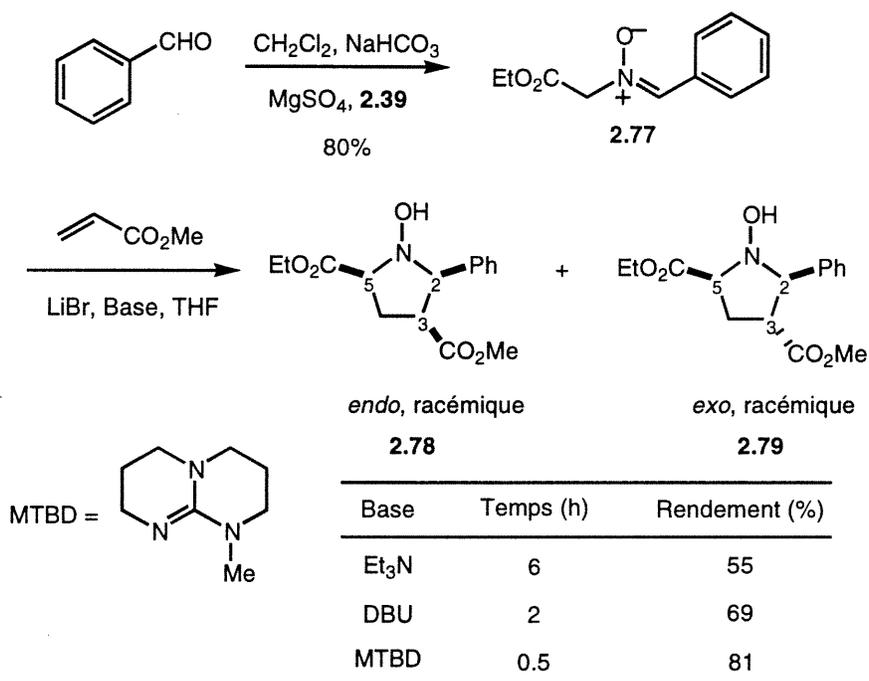


II.4 Synthèse des pyrrolidines via l'utilisation des nitrones aromatiques

Dans la littérature, il existe de nombreuses synthèses de pyrrolidines substituées formées par la cycloaddition 1,3-dipolaire en utilisant comme dipôles les ylures d'azométhines dérivés des aldimines.^{1, 14-17, 19, 21, 23} En deuxième lieu, notre but est d'explorer l'étendue de cette nouvelle méthodologie pour des nitrones dérivées des aldéhydes aromatiques pour que nous puissions dresser une généralité de cette réaction de cycloaddition. La nitrone **2.77** est synthétisée par une condensation du dérivé de **2.39** avec la benzaldéhyde en présence d'un agent déshydratant (MgSO_4) et du bicarbonate de sodium (NaHCO_3) (Schéma 2.31).⁴⁶ Des expériences de NOESY ont ensuite été effectuées pour déterminer la configuration *Z* de la nitrone **2.77**. L'effet nOe entre le =CH et le CH_2 démontre que la nitrone formée a la stéréochimie indiquée (Schéma 2.31). Une

réaction de cycloaddition a été réalisée entre la nitrone **2.77** et l'acrylate de méthyle pour fournir un mélange (1:1) de deux isomères *endo* et *exo* séparables **2.78** et **2.79**. On observe une amélioration considérable de la vitesse et une augmentation du rendement sans une modification sur le ratio (1:1) suite à un simple changement de base.¹⁷ Évidemment, la concentration des dipôles dépend de la force de la base (Et₃N, pKa 10-11; DBU, pKa 12; MTBD⁸⁸, pKa 15), ce qui peut expliquer l'amélioration observée.

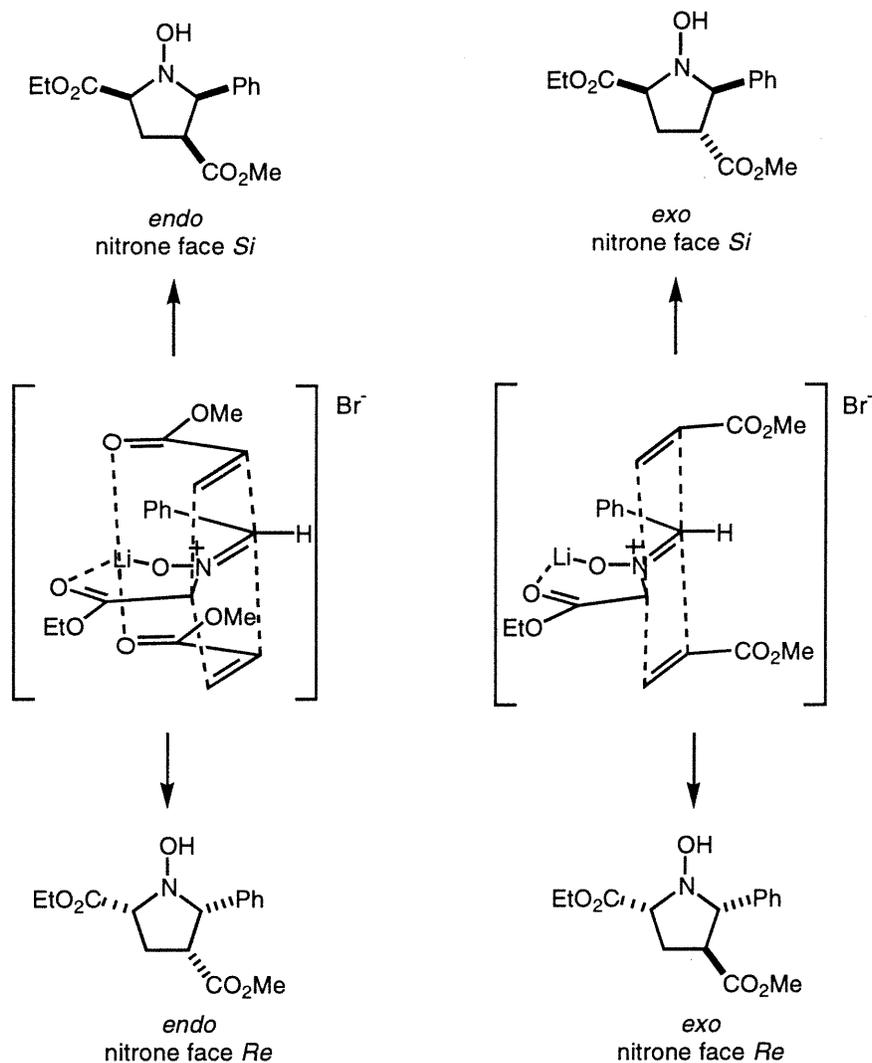
Schéma 2.31. Synthèse des *N*-hydroxypyrrolidines racémiques



Une expérience a été réalisée sans la présence d'un dipolarophile dans les conditions réactionnelles pour déterminer si une isomérisation *Z/E* de la nitrone **2.77** était observée. La nitrone **2.77** est cependant récupérée sans changement de configuration (*i.e.* MTBD, LiBr et THF).

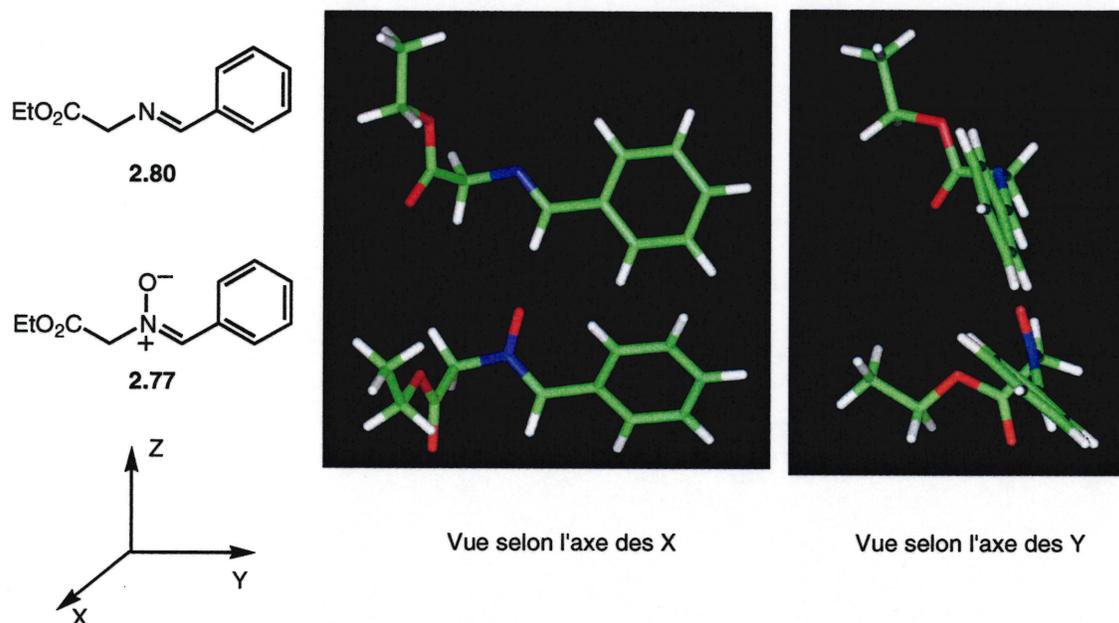
Cette absence d'isomérisation peut expliquer pourquoi l'ester éthylique en position 5 et le phényle en position 2 dans les *N*-hydroxypyrrolidines **2.78** et **2.79** formées sont *cis* l'un par rapport à l'autre. La sélectivité *endo/exo* dans cette réaction peut être expliquée par les deux états de transition plausibles représentés à la Figure 2.17.

Figure 2.17. Deux états de transition possibles pour la nitronne **2.77**



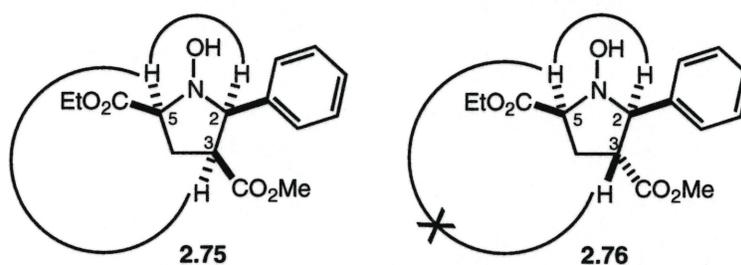
Une recherche conformationnelle est effectuée pour trouver la conformation la plus stable de **2.77** (Figure 2.18).⁸⁹ En comparant à celle de **2.80**, on peut constater une déviation considérable du groupement phényle pour minimiser les interactions allyliques 1,3. Ainsi, les interactions stériques répulsives peuvent défavoriser l'état de transition *endo* et accroître la sélectivité *exo*. Cette sélectivité est aussi observée par d'autres groupes de recherche dans la synthèse de pyrrolidines substituées.^{14c, 90}

Figure 2.18. Étude conformationnelle de l'imine **2.80** et la nitronne **2.77**



Des expériences de NOESY ont ensuite été effectuées pour déterminer la configuration relative de tous les centres. Des effets nOe ont été observés entre C-5H, C-2H et C-3H pour **2.78** et l'absence d'effet nOe entre C-5H et C-3H pour **2.79** démontrent que les *N*-hydroxypyrrolidines formées ont la stéréochimie relative telle qu'indiquée à la Figure 2.19.

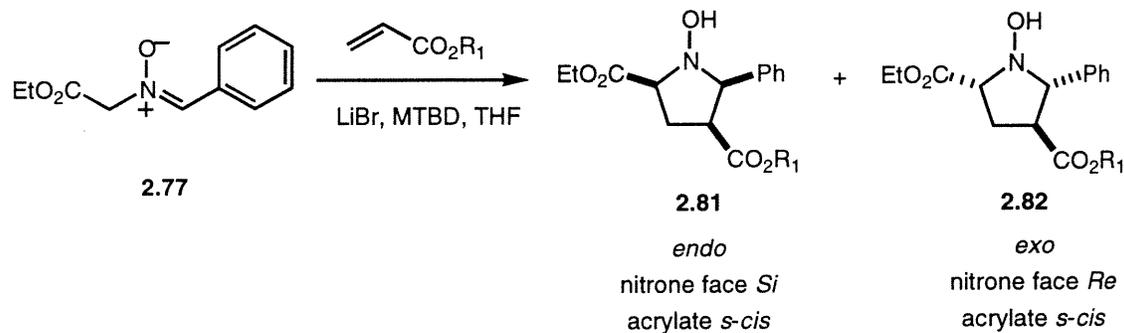
Figure 2.19. Effets nOe obtenus pour les composés **2.75** et **2.76**.



La synthèse asymétrique est réalisée par l'introduction d'un auxiliaire chiral sur le dipolarophile. Les acrylates de (-)-menthyle et (-)-8-phenylmenthyle ont été synthétisés par l'addition de alcool énantio pur au chlorure d'acryloyle.⁹¹ La réaction de cycloaddition 1,3-dipolaire génère un mélange des isomères *exo* et *endo* séparables de la *N*-

hydroxypyrrolidines **2.81** et **2.82** diastéromériquement purs en présence de LiBr et MTBD à 0 °C dans le THF (Schéma 2.32).

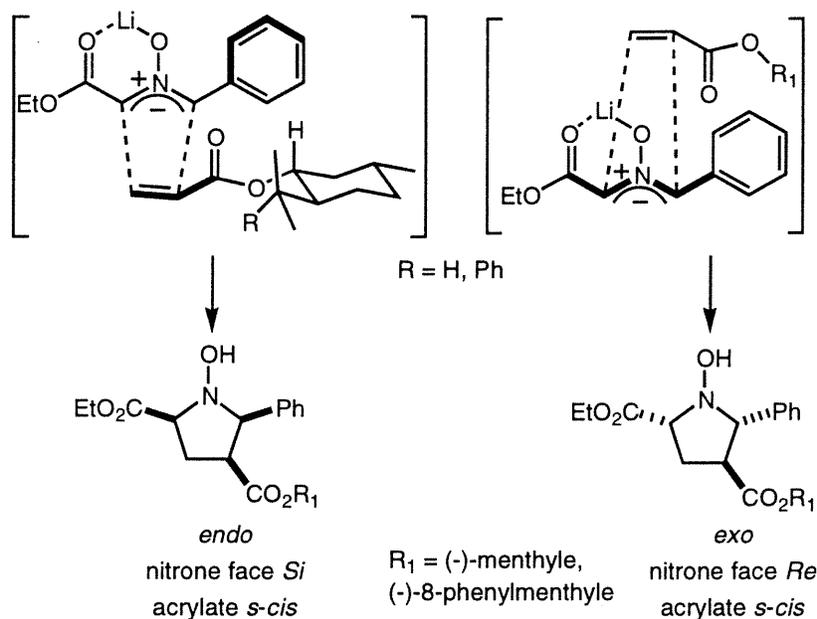
Schéma 2.32. Synthèse asymétrique des *N*-hydroxypyrrolidines



R ₁	Rendement	Ratio
(-)-menthol	70%	(1:1)
(-)-8-phenylmenthol	75%	(1:2)

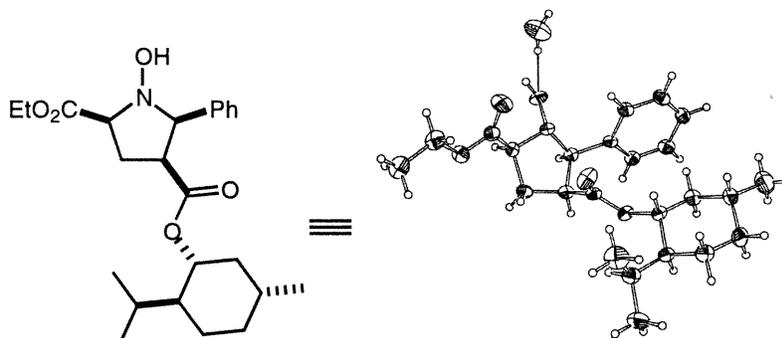
La manque de stéréosélectivité *endo/exo* de cette réaction peut être expliquée par deux états de transition possibles (Figure 2.20). La réaction de cycloaddition est manifestée par l'attaque du dipôle sur la face la moins encombrée du dipolarophile bloquée par le groupement isopropyle. Un mélange séparable de *N*-hydroxypyrrolidines **2.81** et **2.82** est obtenu avec un ratio de (1:1) lorsque R₁ = (-)-menthyle. Mais, une augmentation de ratio favorisant le produit *exo* est observée dû à une gêne stérique causée par le groupement aromatique et 8-phenylmenthyle (voir Figure 2.18).

Figure 2.20. États de transition possibles pour l'addition du nitrone 2.77



Une analyse de diffraction des rayons X de **2.81** (R₁ = (-)-menthyle) a été réalisée et a confirmé l'attribution configurationnelle des produits isolés de la réaction de cycloaddition (Schéma 2.33).

Schéma 2.33. Structure de rayon X du *N*-hydroxypyrrolidine **2.81**



II.5 Conclusion

Dans la littérature, les nitrones sont couramment utilisées comme dipôles-1,3 dans des réactions de cycloadditions avec des dipolarophiles éthyléniques ou acétyléniques

pour conduire respectivement à des isoxazolidines et à des isoxazolines. L'intérêt synthétique des nitrones est qu'elles permettent l'obtention des aminoalcools-1,3 de façon très rapide et cette approche est souvent exploitée pour la synthèse de plusieurs produits naturels.

Les pyrrolidines substituées sont souvent retrouvées dans la nature et possèdent des activités inhibitrices importantes. En général, la synthèse de petites molécules qui peuvent avoir des activités biologiques importantes est fréquemment recherchée. Évidemment, les pyrrolidines polysubstituées peuvent être considérées comme des "scaffolds" rigide qui peuvent réagir avec des récepteurs d'enzymes.

Nous avons montré que les nitrones sont d'excellents substrats qui peuvent être utilisées comme dipôles pour préparer une nouvelle classe de *N*-hydroxypyrrolidines polyfonctionnelles. Notre travail nous a permis d'étudier la réactivité particulière de ces nitrones en présence d'esters α,β -insaturés et nous a donné l'occasion de réaliser des réactions de cycloadditions dipolaires [3+2] de façon asymétrique dans des conditions douces. Dans le cas des pyruvates, cette méthode a permis la synthèse simultanée de quatre nouveaux stéréocentres de façon régiosélective, stéréosélective (*endo* vs *exo*) et la stéréospécifique (la régiochimie des oléfines est conservée pour les cinnamates *cis* et *trans*). Plusieurs dérivés de *N*-hydroxypyrrolidines diastéréomériquement purs ont été synthétisés pour démontrer la généralité de la réaction. Nous avons également été capables de modifier sélectivement les groupements carbonyles présents sur les pyrrolidines synthétisées par une réduction sélective ou par l'introduction de différents groupements fonctionnels dans le but de tester ces divers dérivés dans plusieurs tests biologiques. Dans le cas de la benzaldéhyde, la cycloaddition 1,3-dipolaire a permis la synthèse simultanée de trois nouveaux stéréocentres de façon régiosélective, mais un mélange de diastéréoisomère est obtenu pour les acrylates de (-)-menthyle et de (-)-8-phenylmenthyle.

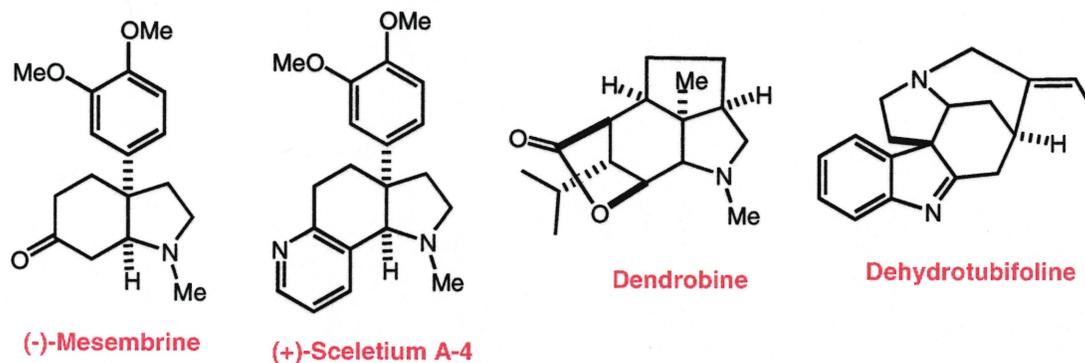
Chapitre III.

Synthèse asymétrique de *N*-hydroxypyrrolidines dérivés d'acides α -aminés

III.1. Introduction

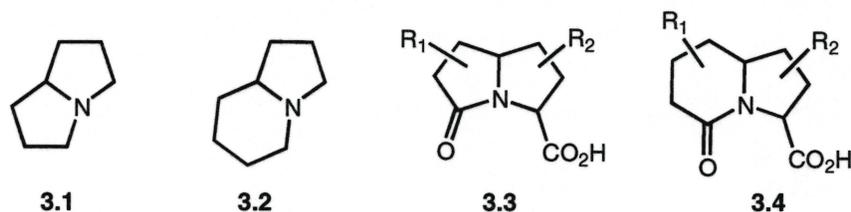
Les alcaloïdes hydroindoliques⁹² possèdent des propriétés physiologiques intéressantes et plusieurs groupes de recherche sont impliqués dans la synthèse de ces molécules complexes (Figure 3.1).⁹³

Figure 3.1. Alcaloïdes octahydroindoliques



De même, les sous-unités structurales pyrrolizidine **3.1** et indolizidine **3.2** se retrouvent souvent dans des alcaloïdes naturels possédant des intérêts biologiques importants (Figure 3.2).⁹⁴ Par exemple, les acides α -aminés ayant une conformation rigide et spécifique de type pyrrolizidinone **3.3** et indolizidinone **3.4** sont couramment utilisés pour mimer des chaînes peptidiques et sont également considérés comme des "scaffolds" pour une diversification polyfonctionnelle.⁹⁵

Figure 3.2. Représentation générale d'une pyrrolizidine et une indolizidine

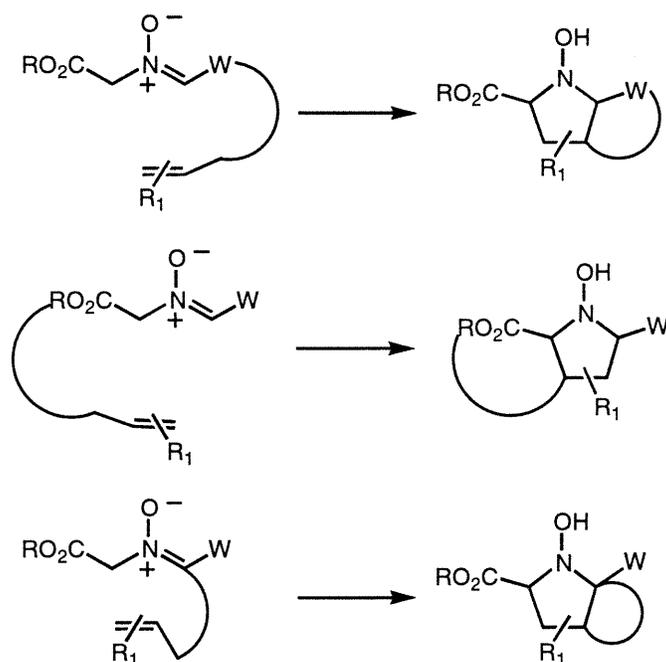


Évidemment, la conception d'une nouvelle classe de composés peut provenir de l'inspiration des motifs structuraux déjà existant dans des produits naturels. Alors, la

synthèse de librairie de molécules polycycliques rigides et hautement fonctionnalisées est devenue le but ultime en recherche pour la découverte de composés actifs des tests biologiques de type "high-throughput screening".⁹⁶

Plusieurs systèmes peuvent être envisagés pour la synthèse de pyrrolidines polycycliques par une réaction de cycloaddition de façon intramoléculaire (Schéma 3.1).

Schéma 3.1. Approche pour la synthèse de molécules bicycliques



Ce chapitre démontre notre approche pour la synthèse de *N*-hydroxypyrrolidines bicycliques par une cycloaddition 1,3-dipolaire ayant une rigidité conformationnelle bien définie et des caractéristiques physicochimiques intéressantes pour devenir une nouvelle classe de molécules pour le "design" de nouvelles drogues.

III.2. Contrôle par un substrat chiral non-racémique (approche Chiron)⁹⁷

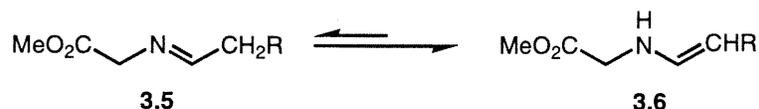
Cette approche consiste à utiliser une molécule chirale non-racémique tirée d'un "pool" de molécules naturelles (acides α -aminés, hydrates de carbone, etc...) pour la

synthèse asymétrique. Habituellement, le centre chiral est assez proche du site réactionnel et l'état de transition qui en résulte mène à une induction asymétrique.

III.3. Cycloadditions 1,3-dipolaire des nitrones

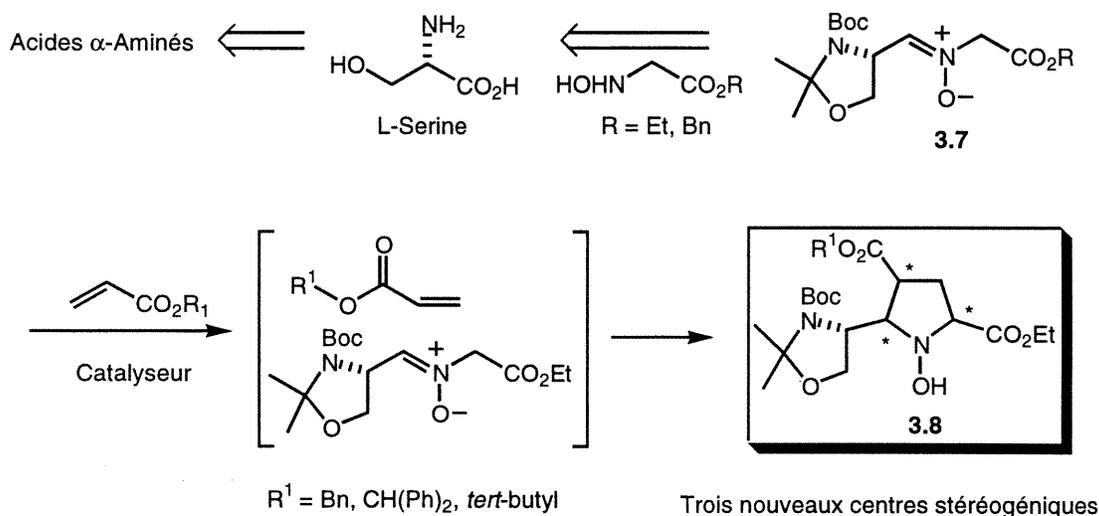
Cette méthodologie a une valeur particulière pour la cycloaddition des nitrones dérivées des aldéhydes aliphatiques, car ils démontrent une meilleure stabilité en comparant aux aldimines aliphatiques **3.5** qui subissent une tautomérisation imine-énamine par une migration 1,3 d'un proton (Schéma 3.2).⁹⁸

Schéma 3.2. Isomérisation imine/énamine



Nous voulons utiliser des acides α -aminés comme chirois pour la synthèse de nitrones chirales **3.7** et d'étudier leur réactivité dans des réactions de cycloaddition pour générer une nouvelle classe de *N*-hydroxypyrrolidines **3.8** (Schéma 3.3).

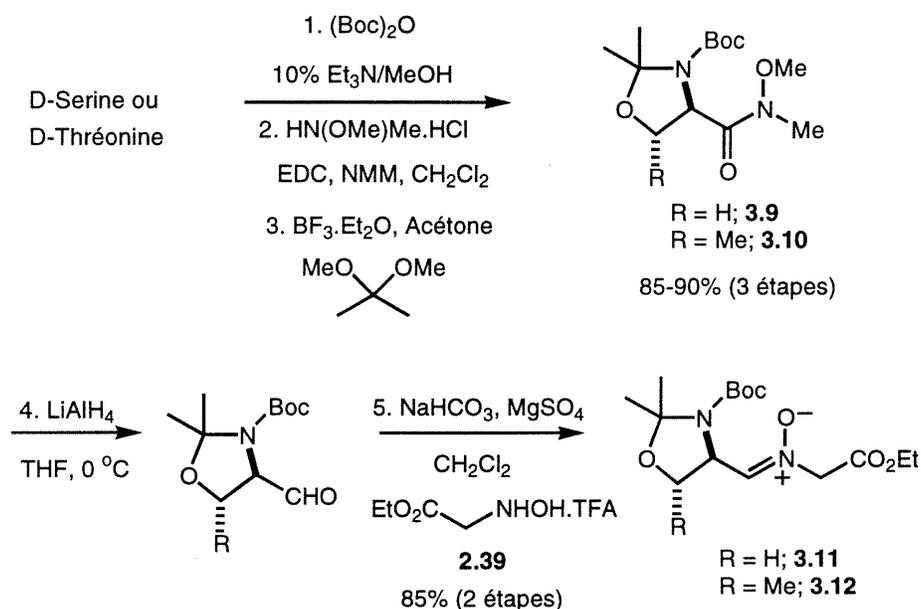
Schéma 3.3. Approche rétrosynthétique



III.4. Synthèse des nitrones chirales

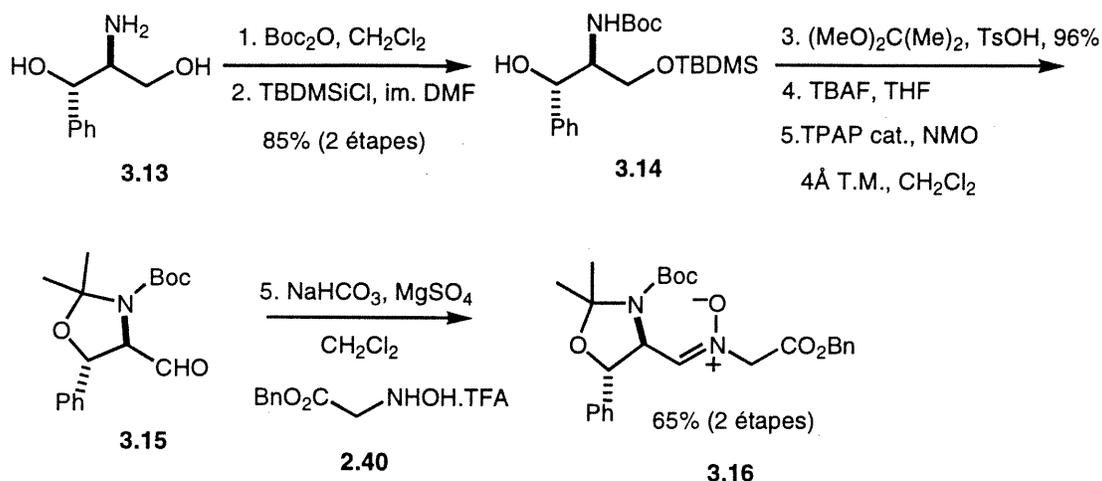
Les nitrones **3.11** et **3.12** sont synthétisées par la condensation d'un dérivé de l'hydroxylamine **2.39** avec les aldéhydes correspondants.⁴⁶ Ces derniers sont préparés selon une procédure décrite dans la littérature⁹⁹, qui débute par la protection de l'amine sous forme d'un carbamate pour donner le *N*-Boc correspondant, suivi d'un couplage pour donner l'amide de Weinreb. La formation d'un acétale cyclique en présence du 2,2-diméthoxypropane et du $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$ donne les amides **3.9** et **3.10** respectivement puis une réduction¹⁰⁰ sélective de l'amide de Weinreb conduit aux aldéhydes correspondants. Les nitrones sont suffisamment stables pour être purifiées par chromatographie sur gel de silice et isolées avec des bons rendements (Schéma 3.4).

Schéma 3.4. Synthèse des nitrones **3.11-3.12**



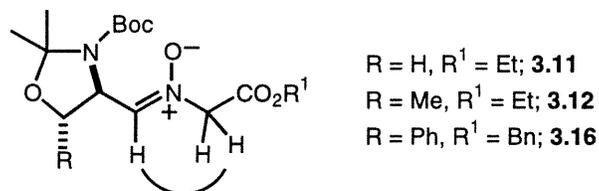
Pour la nitrone **3.16**, la synthèse débute par une protection de l'amine **3.13** sous forme de carbamate,¹⁰¹ puis une protection sélective de l'alcool primaire sous forme d'éther silylé pour donner le composé **3.14**. La formation d'un acétale cyclique,¹⁰² suivie d'une déprotection du groupement TBDMS avec TBAF et d'une oxydation de l'alcool primaire avec du TPAP,¹⁰³ conduit à l'aldéhyde désiré **3.15**. Alors, une condensation avec le dérivé **2.40** génère la nitrone **3.16** (Schéma 3.5).

Schéma 3.5. Synthèse de la nitrone 3.16



Des expériences de NOESY ont ensuite été effectuées pour déterminer la configuration des nitrones 3.11, 3.12 et 3.16. Un effet de nOe entre le =CH et le CH_2 suggère que les nitrones formées ont la régiochimie Z telle qu'indiquée à la Figure 3.3.

Figure 3.3. Effets nOe obtenus par étude NOESY pour les nitrones 3.11-3.12 et 3.16

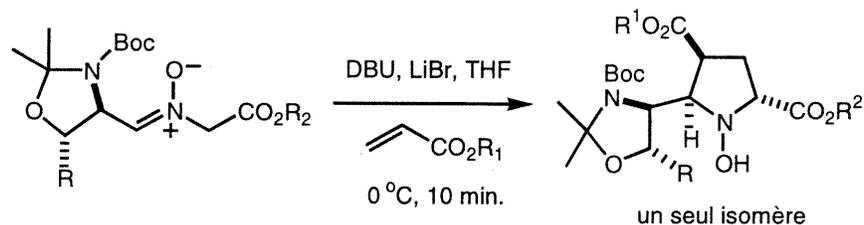


III.5. Synthèse asymétrique des N-hydroxypyrrolidines

La réaction de cycloaddition des nitrones 3.11, 3.12 et 3.16 avec des différents acrylates génèrent un seul stéréoisomère de N-hydroxypyrrolidines 3.17-3.20 en présence de LiBr et DBU dans le THF avec des bons rendements 65-75% (Schéma 3.6). Les nitrones synthétisées s'avèrent instables et une décomposition est observée dans le milieu réactionnel en absence du dipolarophile (*i.e.* acrylate de benzyle). La réaction est régiosélective et le seul produit isolé provient d'un état de transition de type *endo*. La

stéréochimie a été assignée grâce à une étude basée sur la spectroscopie de RMN (NOESY et COSY) et par une analyse de diffraction des rayons X sur l'un des dérivés.

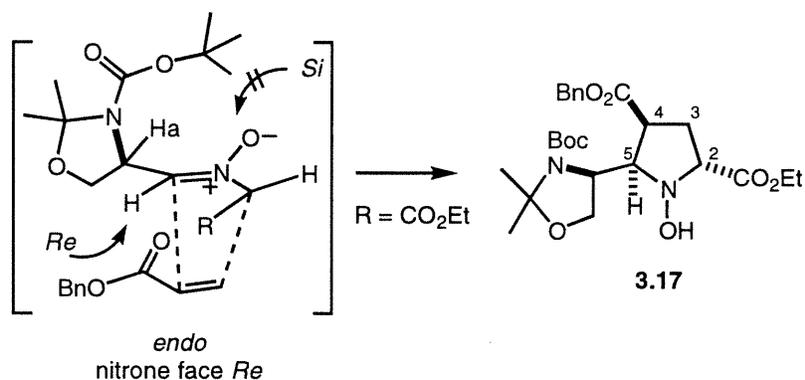
Schéma 3.6. Synthèse des *N*-hydroxypyrrolidines 3.17-3.20



R	R ¹	R ²	Rendement (%)
H (3.11)	Bn	Et	70 (3.17)
H (3.11)	CH(Ph) ₂	Et	75 (3.18)
Me (3.12)	Bn	Et	75 (3.19)
Ph (3.16)	Bn	Bn	65 (3.20)

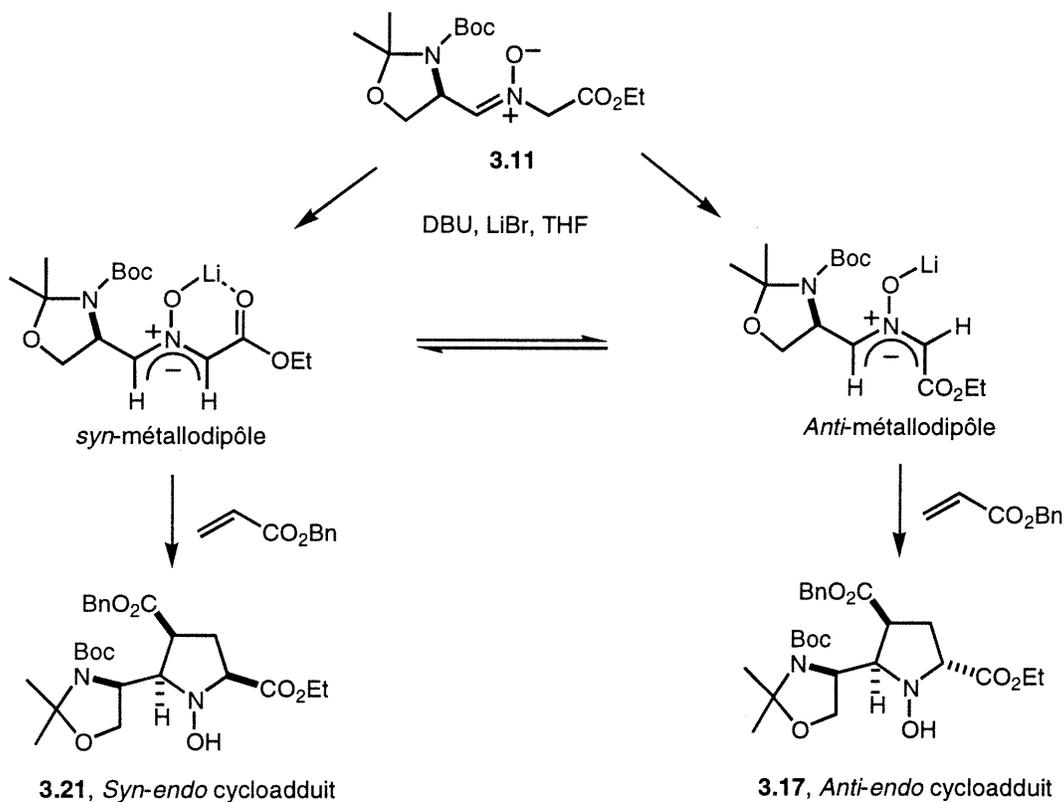
La diastéréosélectivité observée est expliquée par une minimisation de la tension allylique 1,3¹⁰⁴ en plaçant *Ha* dans le même plan que l'oxygène du dipôle, ce qui génère un encombrement stérique causé par le *tert*-butoxycarbonyl sur la face *Si* du dipôle et la réaction de cycloaddition se produit par la face *Re* (Figure 3.4).

Figure 3.4. État de transition proposé pour l'approche de la nitronne 3.11



Les groupements en position C-2 et C-5 dans les *N*-hydroxypyrrolidines **3.17-3.20** formées sont *anti* l'un par rapport à l'autre (Figure 3.4). Ces observations peuvent être expliquées par une stéréomutorotation dipolaire de la nitrone **3.11** favorisant le métallodipôle-*anti* dans les conditions réactionnelles, qui n'est pas inhabituelle pour fournir des cycloadduits de type *anti* (Schéma 3.7). D'autres groupes de recherche ont déjà constaté des résultats similaires.¹⁰⁵

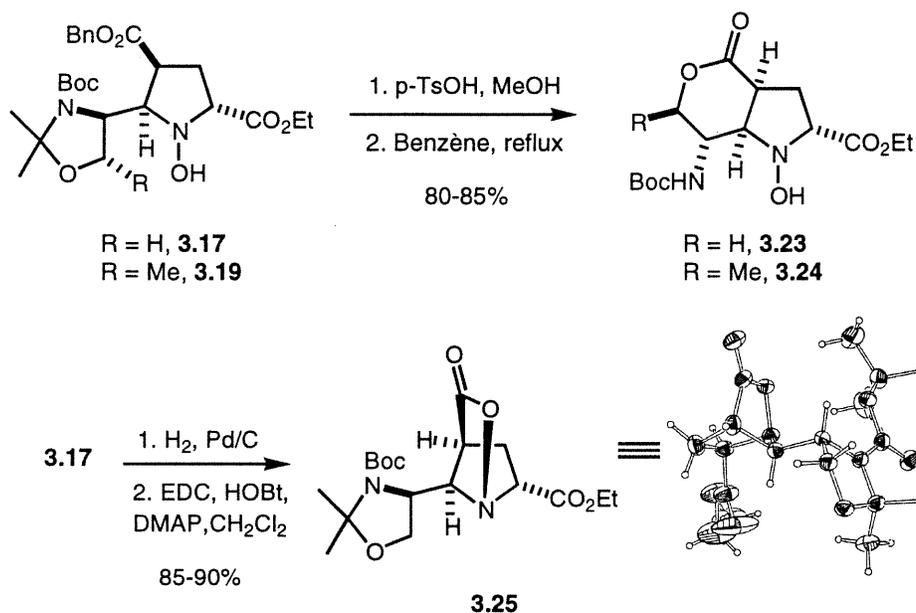
Schéma 3.7. Stéréomutorotation dipolaire syn/anti du nitrone **3.11**



Différentes études de transformation chémosélective ont été envisagées afin de pouvoir différencier les groupements fonctionnels présents dans le but de générer une librairie de pyrrolidines substituées. Un clivage de l'acétale cyclique **3.17** et **3.19** en milieu acide, suivi d'un reflux dans le benzène génère les lactones bicycliques **3.23** et **3.24** respectivement. L'hydrogénolyse sélective du groupement benzyle **3.17** en présence du lien N-O et un couplage intramoléculaire dans les conditions usuelles a donné la lactone bicyclique **3.25**. Une analyse de diffraction des rayons X de **3.25** a été réalisée, ce

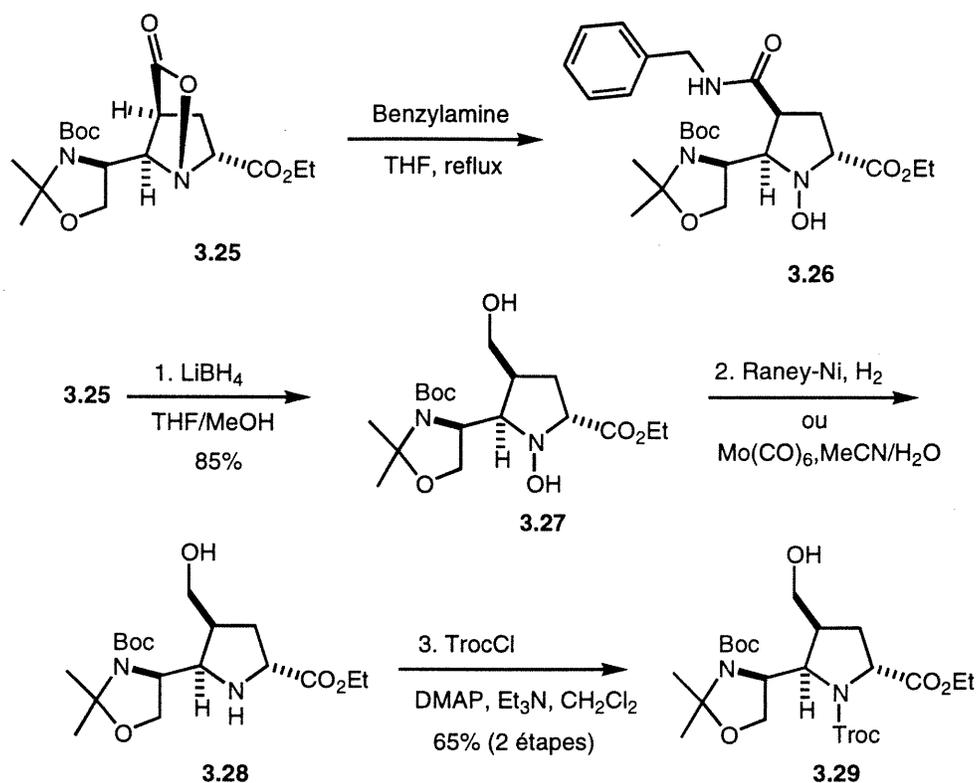
qui a confirmé l'attribution configurationnelle des produits isolés de la réaction de cycloaddition (Schéma 3.8).

Schéma 3.8. Synthèse des pyrrolidines bicycliques



Notre étude se poursuit par l'ouverture de la lactone bicyclique **3.25** de façon sélective en présence de l'ester éthylique avec une amine prototype pour donner l'amide **3.26**. La différenciation des fonctions carbonylées présentes sur la pyrrolidine bicyclique est réalisée par la réduction de la lactone **3.25** en présence de l'ester éthylique avec du borohydrure de lithium qui génère l'alcool primaire **3.27**. La réduction du lien N-O par l'hexacarbonyle de molybdène⁸⁷ ou par une hydrogénéolyse¹⁰⁶ produit l'amine secondaire **3.28**, puis une protection sous forme d'un carbamate donne **3.29** (Schéma 3.9).

Schéma 3.9. Études de transformation chémosélective sur la lactone bicyclique **3.25**

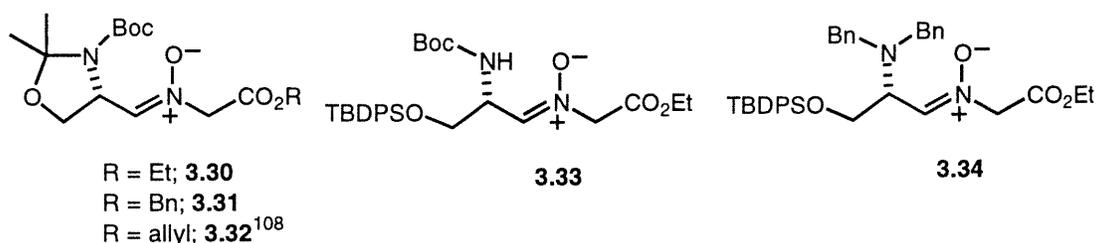


Les réactions effectuées ont permis à différencier sélectivement chacun des groupements carbonylés présents et à introduire efficacement une fonctionnalité désirée sur les stéréocentres des pyrrolidines synthétisés.

III.5.1. Étude de réactivité et de stabilité

Cette étude a pour but de trouver les limitations possibles de cette méthodologie des nitrones dérivées des aldéhydes aliphatiques afin de pouvoir établir la généralité de cette réaction de cycloaddition 1,3-dipolaire. En premier lieu, on a synthétisé les nitrones **3.30-3.34** avec des différents aldéhydes dérivés de la L-sérine,¹⁰⁷ puis on les a soumis aux conditions de cycloaddition (Schéma 3.10).

Schéma 3.10. Synthèse des différentes nitrones **3.30-3.34**



Les cycloadditions des nitrones **3.30-3.32** avec l'acrylate de benzyle génère les adduits **3.35-3.37** avec de bons rendements, et aucun changement n'est observé dans la diastéréosélectivité des *N*-hydroxypyrrolidines isolées (Schéma 3.11, Tableau 3.1, entrées 1-3). Deuxièmement, les réactions de la nitronne **3.30** avec les différents esters d'acrylates (*i.e.* benzyle, benzhydryle et *tert*-butyle) n'affectent pas l'issue de la réaction (Tableau 3.1, entrées 1, 4-5). Par contre, un changement de dipolarophile pour le crotonate ou le cinnamate (Tableau 3.1, entrées 6-7) ne génère pas les *N*-hydroxypyrrolidines désirées et la décomposition de la nitronne **3.30** est constatée. Pour les nitrones **3.33-3.34**, la décomposition est observée lors de la réaction de cycloaddition. Par ces observations, on peut tirer une conclusion générale que les différents esters qui se trouvent sur les nitrones et les acrylates (Tableau 3.1, entrées 1-5) n'affecte aucunement sur le déroulement de la réaction. La décomposition des nitrones **3.33** et **3.34** peut être expliquée par l'élimination dorénavant facile due à un alignement des groupements de façon adéquate qui n'est pas observée dans le cas de la nitronne **3.30-3.32** lors de la réaction de cycloaddition (Schéma 3.12).

Schéma 3.11. Synthèse de différents dérivés des *N*-hydroxypyrrolidines

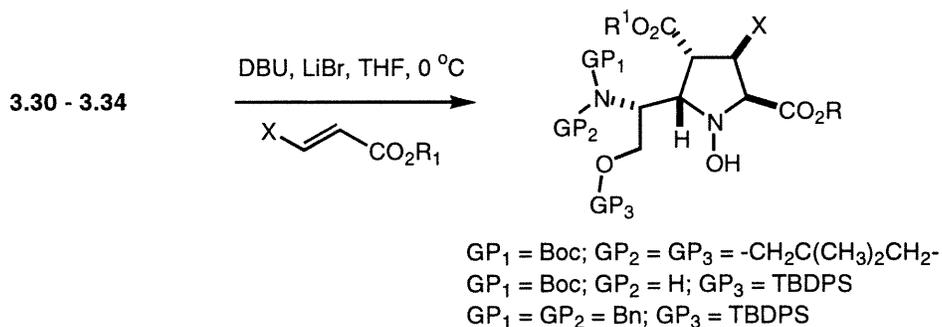
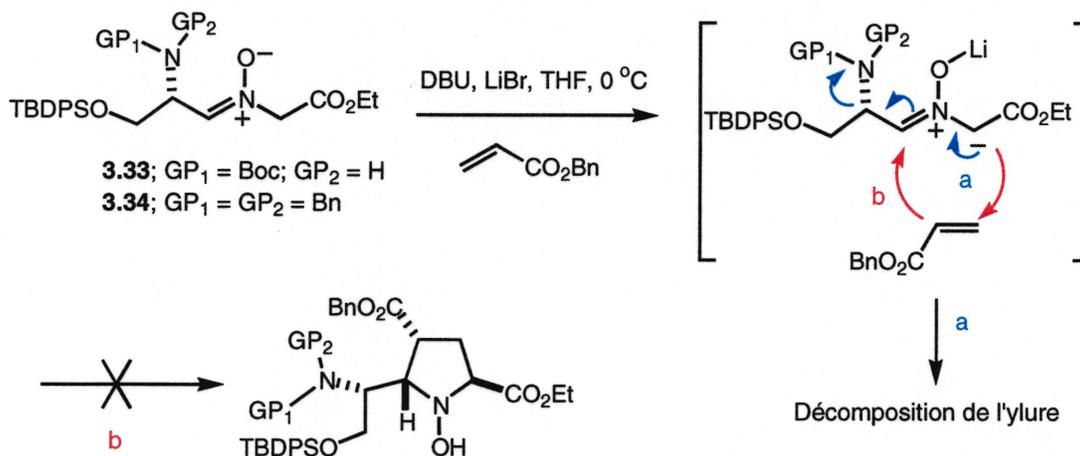


Tableau 3.1. Étude de réactivité des différentes nitrones **3.30-3.34** à des esters α,β -insaturés

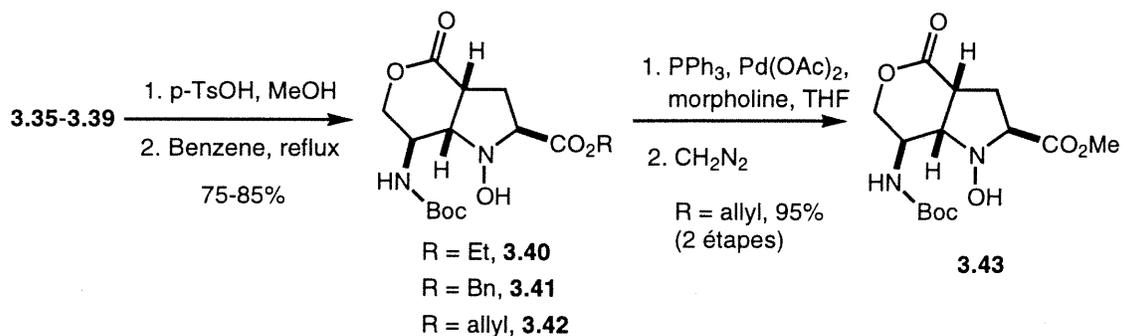
Entrées	nitrone	R ¹	X	Commentaires
1	3.30	Bn	H	70% (3.35)
2	3.31	Bn	H	60% (3.36)
3	3.32	Bn	H	65% (3.37)
4	3.30	CH(Ph) ₂	H	75% (3.38)
5	3.30	<i>tert</i> -butyl	H	65% (3.39)
6	3.30	Bn	Me	10-20%
7	3.30	Bn	Ph	décomposition de 3.30
8	3.33	Bn	H	décomposition de 3.33
9	3.34	Bn	H	décomposition de 3.34

Schéma 3.12. Intermédiaire réactionnel menant à la décomposition des nitrones **3.33** et **3.34**



Pour fin de comparaison que les *N*-hydroxypyrrolidines synthétisées sont bel et bien identiques, un clivage de l'acétale cyclique **3.35-3.39** en milieu acide et un reflux dans le benzène génère les lactones bicycliques **3.40-3.42** (Schéma 3.13). En vue de l'application sur support solide et la compatibilité de l'ester allylique, un clivage de ce dernier **3.42** suivie d'une estérification avec le diazométhane donne le composé **3.43**.

Schéma 3.13. Synthèse des *N*-hydroxypyrrolidines bicycliques



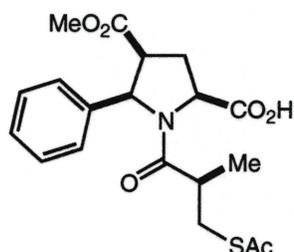
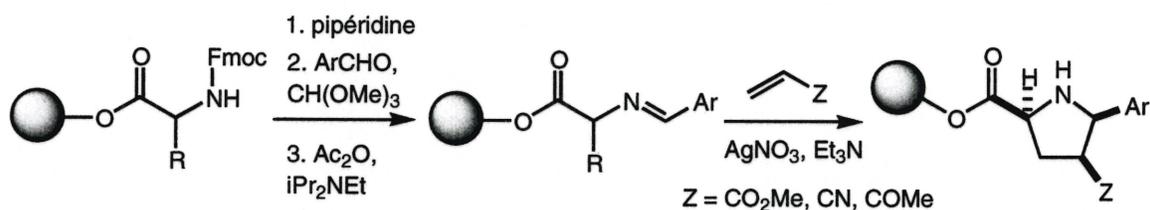
III.6. Application de la cycloaddition sur support solide

La synthèse sur support solide a été établie comme une méthode de choix pour la préparation de bibliothèques de petites molécules de façon combinatoire afin de pouvoir découvrir de nouveaux inhibiteurs, récepteurs, etc.¹⁰⁹

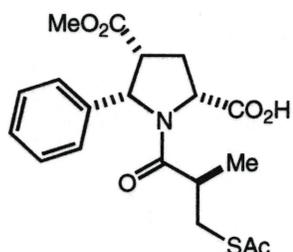
III.6.1. Synthèse de pyrrolidines sur support solide

Les pyrrolidines polysubstituées sont considérées comme motifs intéressants à cause de la présence de plusieurs groupements fonctionnels sur le cycle pouvant être modifiés sélectivement. Elles peuvent jouer un rôle important selon les fonctionnalités introduites, et faire des interactions favorables avec le site actif pour un enzyme voulu. En 1995, Gallop et coll.^{2b} ont effectué la synthèse de plusieurs pyrrolidines substituées par une cycloaddition 1,3-dipolaire, afin de trouver une nouvelle classe d'inhibiteur d'enzyme de l'ACE "Angiotensin Converting Enzyme" (Schéma 3.14). Ils ont trouvé un nouvel inhibiteur puissant qui s'avère être 3 fois plus actives que le Captopril®.

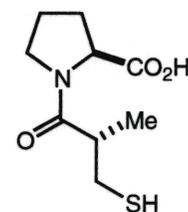
Schéma 3.14. Synthèse des pyrrolidines via l'imine sur support solide



Inhibiteur d'ACE ($K_i = 160$ pM)



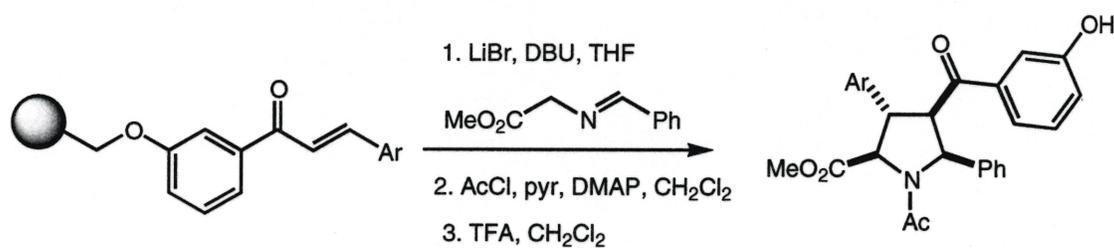
Inhibiteur d'ACE ($K_i = 1$ μ M)



Captopril®

En 1996, Hollinshead¹¹⁰ a synthétisé le dipolarophile sur la résine et l'a utilisé pour générer plusieurs pyrrolidines substituées par une réaction de cycloaddition (Schéma 3.15).

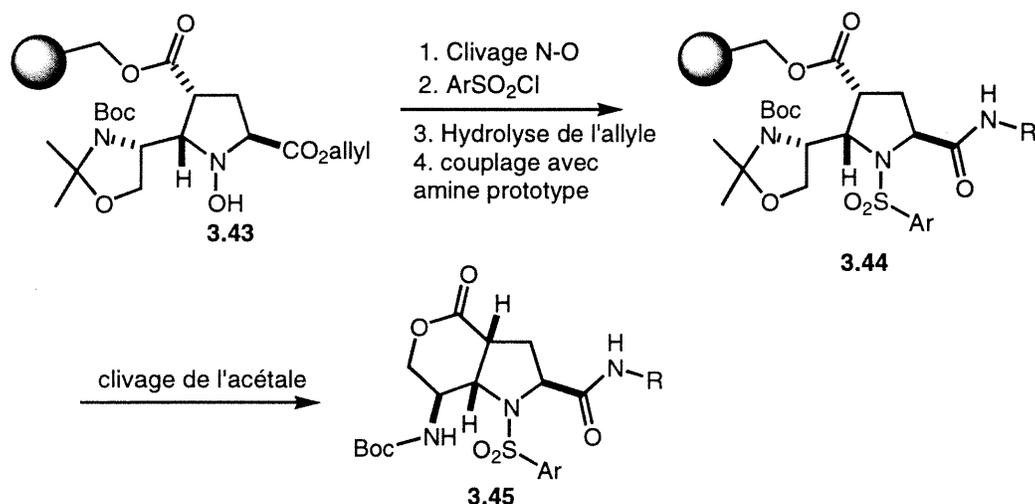
Schéma 3.15. Synthèse des pyrrolidines via le dipolarophile sur support solide



III.6.2. Synthèse des *N*-hydroxypyrrolidines sur support solide

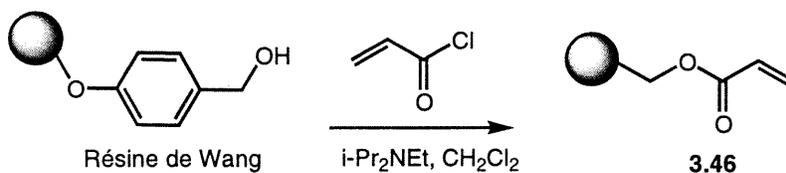
La synthèse sur support solide a été envisagée dans le but de générer une librairie des pyrrolidines substituées. Notre intention ultime est de générer le cycloadduit **3.43** sur support solide afin de pouvoir modifier et introduire la fonctionnalité voulue (Schéma 3.16).

Schéma 3.16. La voie synthétique envisagée sur support solide



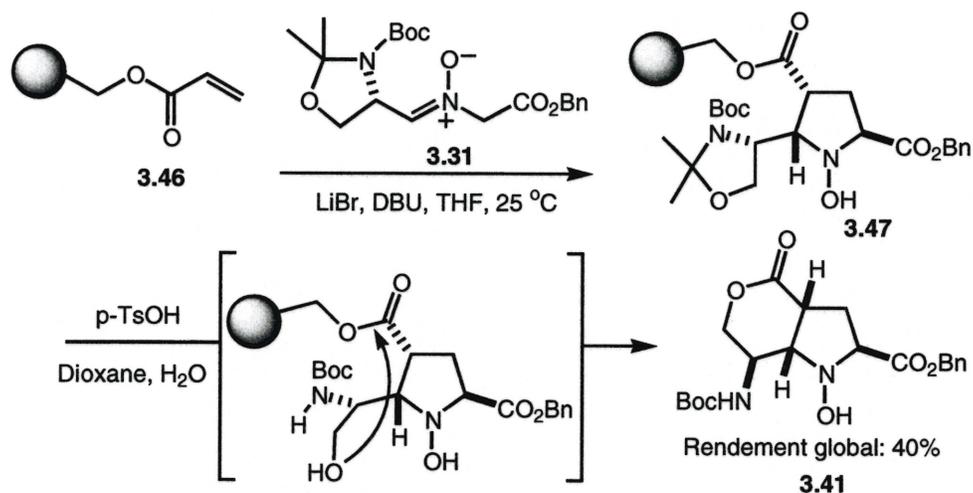
Notre synthèse des *N*-hydroxypyrrolidines sur support solide débute par la formation de l'acrylate sur la résine de Wang, par l'action du chlorure d'acryloyle en présence de la *i*-Pr₂NEt dans le CH₂Cl₂ (Schéma 3.17).¹¹¹

Schéma 3.17. Synthèse du dipolarophile sur la résine de Wang



L'acrylate de résine de Wang **3.46** est traité avec la nitronne **3.31** (10 mmol), LiBr (2 mmol) et DBU (2 mmol) dans le THF (tp, 24 heures) pour donner le cycloadduit **3.47** lié à la résine (Schéma 3.18).¹¹² Un clivage de l'acétale **3.47** avec de l'acide *para*-toluènesulfonique dans un mélange dioxane/eau, et une lactonisation intramoléculaire mène à la libération de la lactone bicyclique **3.41** avec un rendement global de 40%.¹¹³ Une comparaison des *N*-hydroxypyrrolidines synthétisées en solution et sur support solide démontre que les produits obtenues sont identiques. Alors, on peut imaginer la possibilité d'introduire la fonctionnalité désirée de façon à générer des pyrrolidines de type **3.44**, suivi d'un clivage en milieu acide pour donner la molécule cible **3.45**.

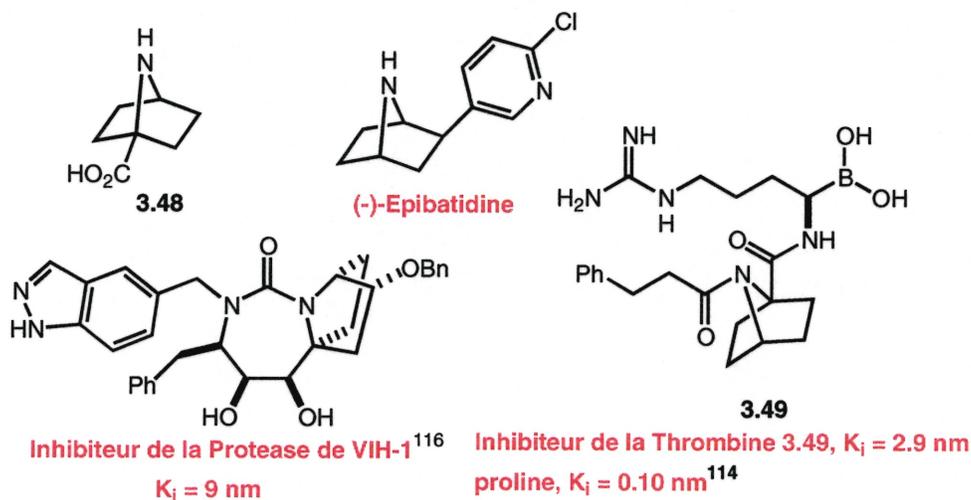
Schéma 3.18. Synthèse de *N*-hydroxypyrrolidine sur support solide



III.7. Pyrrolidines bicycliques

Les analogues rigides de la proline **3.48** peuvent être incorporés dans une séquence de chaîne peptidique afin de pouvoir mimer la conformation bioactive. En 1999, Han et coll.¹¹⁴ ont incorporé l'acide 7-azabicycloheptane carboxylique **3.48** pour rigidifier la conformation bioactive dans la synthèse d'un inhibiteur de la thrombine **3.49**. En plus l'(-)-Épipatidine, un alcaloïde ayant l'enchaînement d'un bicyclo[2.2.1]heptane, a été isolé par Daly et coll.¹¹⁵ et démontre des propriétés analgésiques importantes (Figure 3.5).

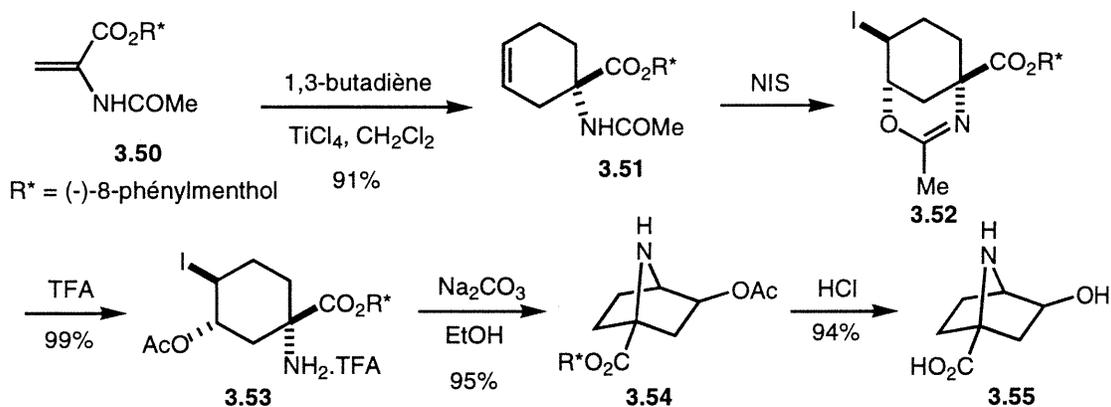
Figure 3.5. Pyrrolidines bicycliques avec l'enchaînement d'un bicyclo[2.2.1]heptane



III.7.1. Synthèse asymétrique des pyrrolidines bicycliques

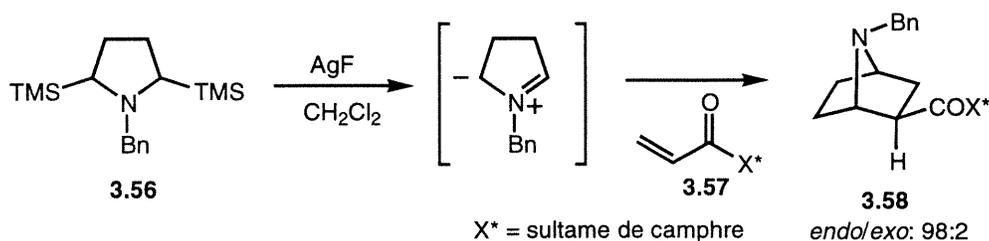
En 1999, Avenozza et coll.¹¹⁷ ont synthétisé un analogue conformationnellement rigide de la 4-hydroxyproline par une réaction asymétrique de Diels-Alder entre le 2-acétamidoacrylate de 8-phénylmenthyle (**3.50**) et le 1,3-butadiène pour donner le cycloadduit **3.51**. Une iodo-oxazination de **3.51** donne le système bicyclique **3.52** en présence du *N*-iodosuccinimide. L'ouverture du cycle **3.53** de l'intermédiaire 1,3-oxazine en présence de l'acide trifluoroacétique, suivie par l'attaque intramoléculaire de l'amine primaire de façon à générer la molécule **3.54** et l'hydrolyse acide des esters donne l'analogue rigide de la 4-hydroxyproline **3.55** (Schéma 3.19).¹¹⁸

Schéma 3.19. Synthèse de la 4-hydroxyproline bicyclique



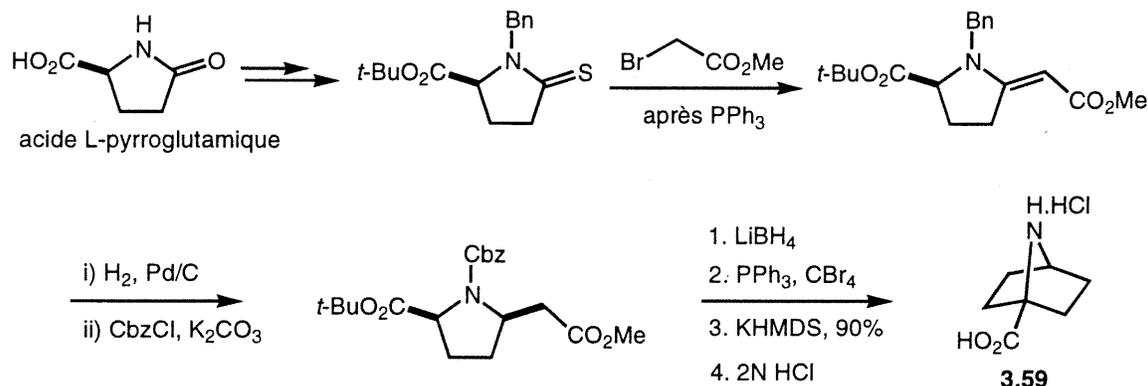
En 1999, Pandey et coll.¹¹⁹ ont démontré la synthèse diastéréosélective du 7-azabicyclo[2.2.1]heptane **3.58** par la réaction de cycloaddition [3+2] d'ylure d'azométhine non-stabilisé généré *in situ* en présence d'un dipolarophile chiral **3.57** (Schéma 3.20).

Schéma 3.20. Synthèse d'un dérivé 7-azabicyclo[2.2.1]heptane



En 1996, Rapoport et coll.¹²⁰ ont réalisé la synthèse énantiosélective de **3.59** en 10 étapes en utilisant l'acide L-pyrroglutamique (Schéma 3.21).

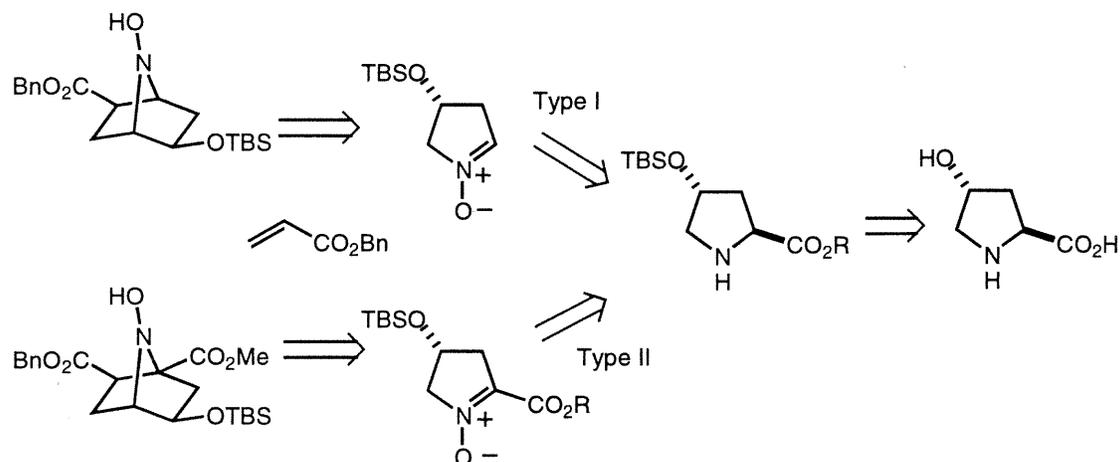
Schéma 3.21. Synthèse de l'acide 7-azabicycloheptane carboxylique



III.7.2. Synthèse asymétrique des *N*-hydroxypyrrolidines bicycliques

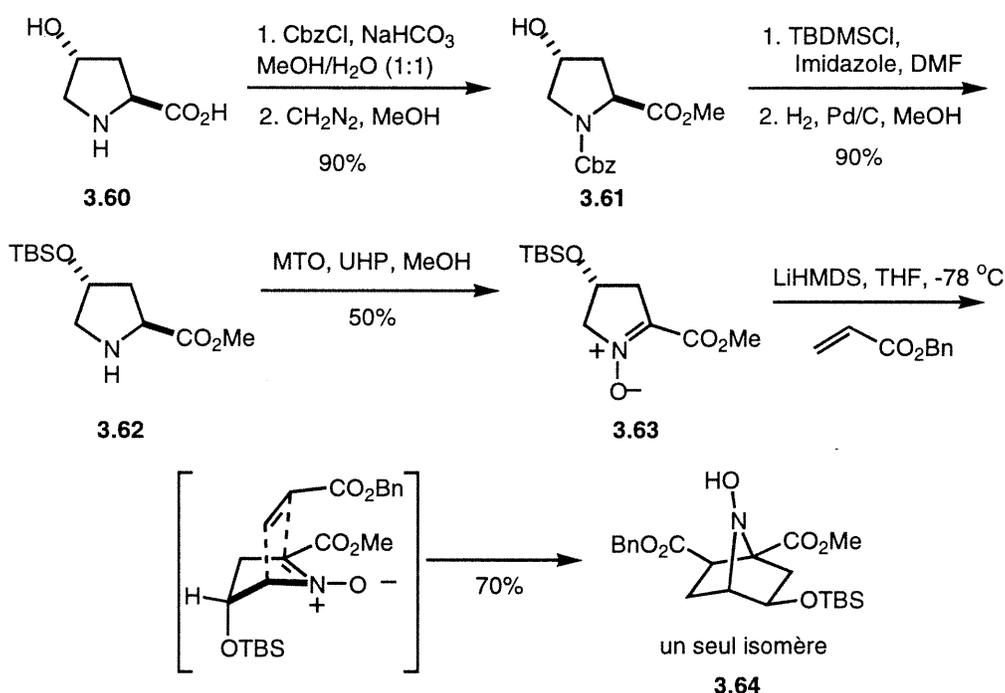
Notre approche est d'utiliser la chimie des nitrones pour construire des systèmes bicycliques. Une réaction de cycloaddition est envisagée pour générer ces analogues rigides de la 4-hydroxyproline (Schéma 3.22). Ces nitrones sont formées par une simple oxydation⁴⁵ (type II) ou une oxydation décarboxylante¹²¹ (type I) de l'acide α -aminé correspondant.

Schéma 3.22. Approche rétrosynthétique



Notre synthèse d'un dérivé 7-azabicyclo[2.2.1]heptane débute par la protection de l'amine secondaire **3.60** sous forme d'un carbamate pour fournir le *N*-Cbz correspondant, suivi d'une estérification avec le diazométhane donne l'ester méthylique **3.61**. Une silylation de l'alcool secondaire **3.61**, suivie d'une hydrogénolyse génère l'amine **3.62**. Une oxydation pour former la nitrone **3.63**,^{45a, 122} puis une réaction de cycloaddition par la face β du dipôle avec l'acrylate de benzyle en présence du LiHMDS dans le THF à -78 °C conduit à un seul isomère du *N*-hydroxypyrrolidine bicyclique **3.64** (Schéma 3.23). Le seul produit isolé provient d'un état de transition de type *endo*. Sa stéréochimie a été assignée grâce à une étude basée sur la spectroscopie de RMN (NOESY et COSY).

Schéma 3.23. Synthèse d'un dérivé de la 4-hydroxyproline bicyclique



III.8. Conclusion

Nous avons démontré que la cycloaddition des nitrones dérivées des acides α -aminés utilisés comme chiron mène à une nouvelle classe de *N*-hydroxypyrrolidines substituées. Cette réaction a permis la synthèse de trois nouveaux stéréocentres de façon

régiosélective et stéréosélective avec des bons rendements. Nous avons également modifié sélectivement les groupements carbonyles présents sur les *N*-hydroxypyrrolidines synthétisées par une réduction sélective ou par l'introduction de différents groupements fonctionnels de manière adéquate. L'application de cette réaction de cycloaddition sur support solide a été réalisée dans le but de générer une nouvelle classe de petites molécules de façon combinatoire possédant une diversité fonctionnelle.

Nous avons aussi démontré la synthèse asymétrique et rapide des *N*-hydroxypyrrolidines bicycliques par l'addition intermoléculaire d'une nitroène à un ester α,β -insaturé.

Chapitre IV.

Synthèse totale de A-315675, un inhibiteur puissant de la neuraminidase

IV.1. Introduction

Depuis des décennies, l'influenza (ou la grippe) est l'une des maladies infectieuses qui cause la mortalité collective la plus importante chez l'humain. Par exemple, en 1918, la grippe a tué plus de 20 millions de personnes, ce qui dépassait presque 1% de la population mondiale de l'époque. Depuis cette période, il y a eu deux pandémies moins graves, la grippe dite "asiatique" en 1957, et la grippe de Hong Kong en 1968. Ces pandémies sont liées à l'émergence d'une nouvelle souche de virus à laquelle la population humaine offre peu de résistance et contre laquelle les vaccins antigrippaux préexistants sont inefficaces. Pendant la période entre deux épidémies, l'antigénicité du virus de la grippe varie graduellement, ce qui abaisse aussi la résistance immunitaire à des nouvelles infections.

IV.2. Cycle biologique du virus

La surface extérieure du virus de l'influenza est constituée par une bicouche lipidique d'origine cellulaire, percée par deux glycoprotéines de la membrane cellulaire, l'hémagglutinine (HA) et la neuraminidase (NA):¹²³

- HA intervient dans la reconnaissance cellulaire par le virus, en se liant spécifiquement à des récepteurs de la surface cellulaire qui se terminent par des résidus *N*-acétylneuraminique (acide sialique).

- NA catalyse la fixation par l'hydrolyse d'un résidu terminal d'acide sialique. Il est probable que NA facilite le déplacement du virus, d'abord vers le site d'infection, ensuite à travers la mucine, et qu'il empêche l'agrégation du virus.

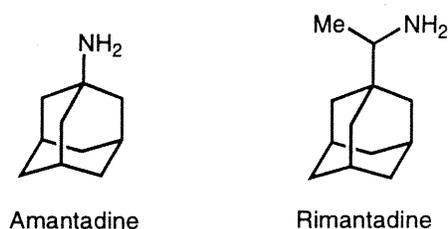
L'infection d'une cellule réceptive au virus de la grippe commence par l'absorption du virus sur des récepteurs spécifiques de la surface cellulaire. Celle-ci est catalysée par HA¹²⁴ et suivie de l'endocytose du virus par la fusion entre les membranes virale et cellulaire interne.¹²⁵ Après la réplication, le contenu du virus est libéré par l'assistance du NA qui clive l'acide *N*-acétylneuraminique terminal de la surface cellulaire, et empêche le virus de se faire bloquer par l'agrégation.¹²⁶ La propagation du

virus contagieux dans les voies respiratoires est facilitée par le processus de clivage supplémentaire à l'aide du NA au niveau de la mucine.¹²⁷ Alors, le cycle catalytique de la neuraminidase est responsable pour la réplication et la propagation du virus de l'influenza. Des études cristallographiques ont démontré que le site catalytique de l'enzyme de la neuraminidase pour l'influenza A et B consiste en un arrangement conservé de 18 acides α -aminés.¹²⁸

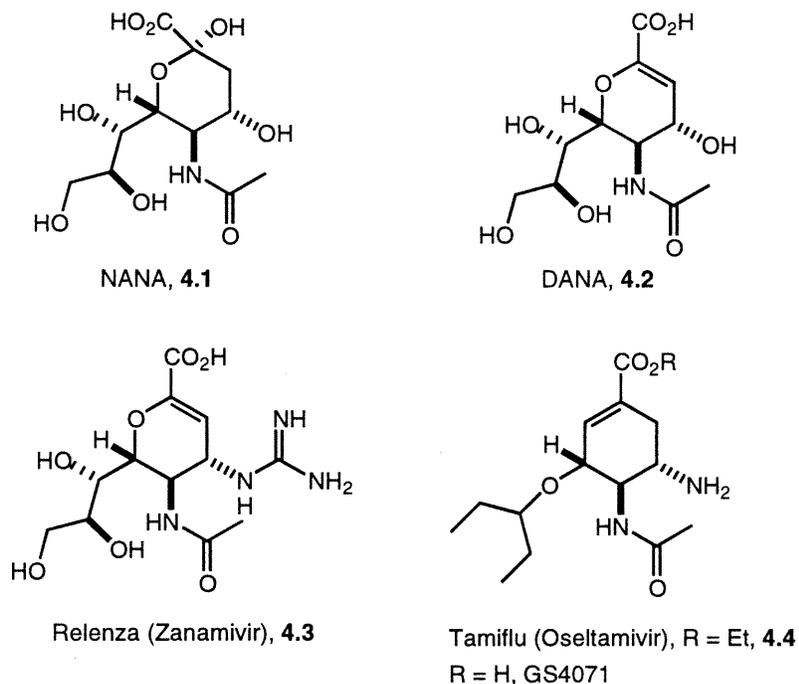
Depuis quelques années, les études de virologies du virus de l'influenza ont apporté une meilleure compréhension du mécanisme de réplication du virus. Plusieurs cibles moléculaires ont été identifiées pour l'interaction de nouveaux médicaments incluant l'hémagglutinine, la neuraminidase et la protéine matricielle (M1). Parmi ces cibles potentielles, l'activité de NA est particulièrement visée car elle catalyse la réplication et la propagation du virus de l'influenza. Il a été démontré que NA est essentielle pour la naissance de nouveau virion synthétisé par des cellules infectées et facilite le mouvement du virus à travers la mucine du système respiratoire.

IV.3. Inhibiteurs de la neuraminidase

Le virus d'influenza reste toujours la cause majeure de mortalité et de morbidité parmi les maladies respiratoires.¹²⁹ Jusqu'à récemment, la vaccination¹³⁰ était l'un des seuls traitements utilisés pour combattre le virus de l'influenza. Cette méthode est efficace mais souvent non-utilisée due à de la mutation successive par le remplacement de l'antigène sur la surface de la protéine, causant alors une diminution de la résistance immunitaire contre les nouvelles souches de bactéries. Les médicaments antiviraux, Amantadine et Rimantadine, sont efficaces pour le traitement du virus de l'influenza de type A en fermant le passage du canal d'ion de la protéine matricielle.¹³¹ Mais, l'utilisation est arrêtée due à la naissance d'une résistance par les virus, et spécifiquement le manque d'activité contre le virus de l'influenza de type B (Figure 4.1).¹³²

Figure 4.1. Médicaments antiviraux contre la neuraminidase

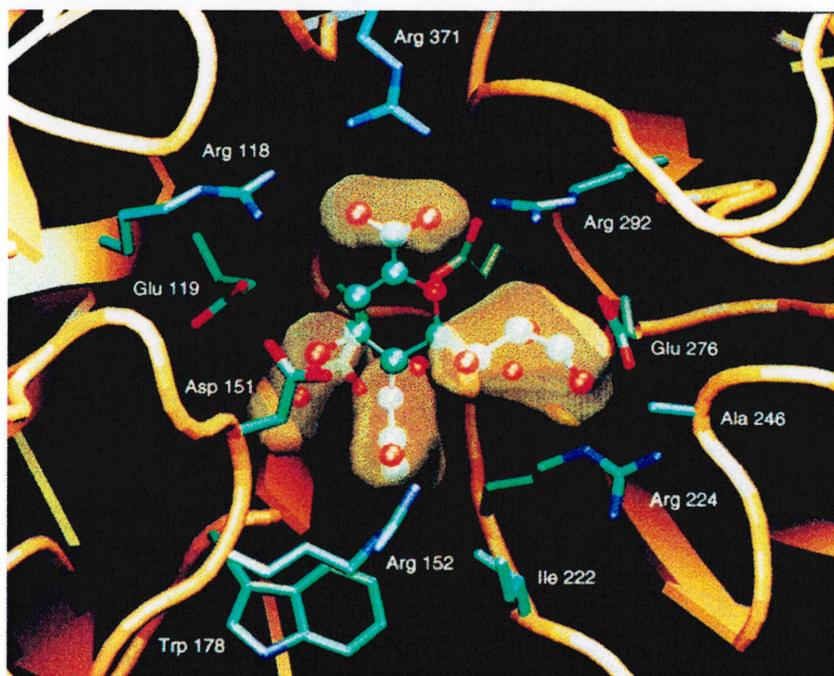
La découverte de l'acide *N*-acétylneuraminique (NANA) **4.1** comme inhibiteur d'enzyme a contribué à la conception de nouveaux analogues, comme le dérivé 2,3-didéhydro (DANA) **4.2** qui est 1000 fois plus actif (Figure 4.2).¹³³ La différence remarquable d'activité est rationalisé par des études cristallographiques de DANA et NANA liés à la neuraminidase, qui démontrent que DANA mime l'état de transition de façon adéquat d'où une amélioration d'inhibition importante sur l'acide sialique.^{128b}

Figure 4.2. Inhibiteurs de la neuraminidase

L'interaction de DANA **4.2** avec l'enzyme est caractérisée par des fortes interactions ioniques. La Figure 4.3 démontre le site actif de l'enzyme qui est composé de quatre poches d'interactions spécifiques : (1) une poche contenant trois résidus arginines

(Arg 118, 292 et 371) où l'acide carboxylique du DANA interagit par des ponts d'hydrogène, (2) une poche hydrophobique formée par Trp 178 et Ile 222 où le groupement acétamido est lié, (3) le groupement glycérol interagit avec cette poche, et (4) la quatrième poche où le groupement hydroxy est positionné (Figure 4.3). L'information structurale requise de l'enzyme a conduit à la synthèse d'un nouvel inhibiteur. Zanamivir (Relenza) **4.3**, un inhibiteur puissant introduit par Glaxo Wellcome et Biota, est administré par l'inhalation nasale et utilisé pour combattre les deux virus de l'influenza A et B.¹³⁴ De plus, Oseltamivir (Tamiflu) **4.4** de Hoffmann La Roche et Gilead Sciences est une "prodrogue" qui est convertie à sa forme active (GS4071) lorsqu'on l'administre par la voie orale contre le virus de l'influenza (Figure 4.4).¹³⁵ Ces nouveaux inhibiteurs sont déjà approuvés par le FDA pour le traitement contre le virus de l'influenza A et B.

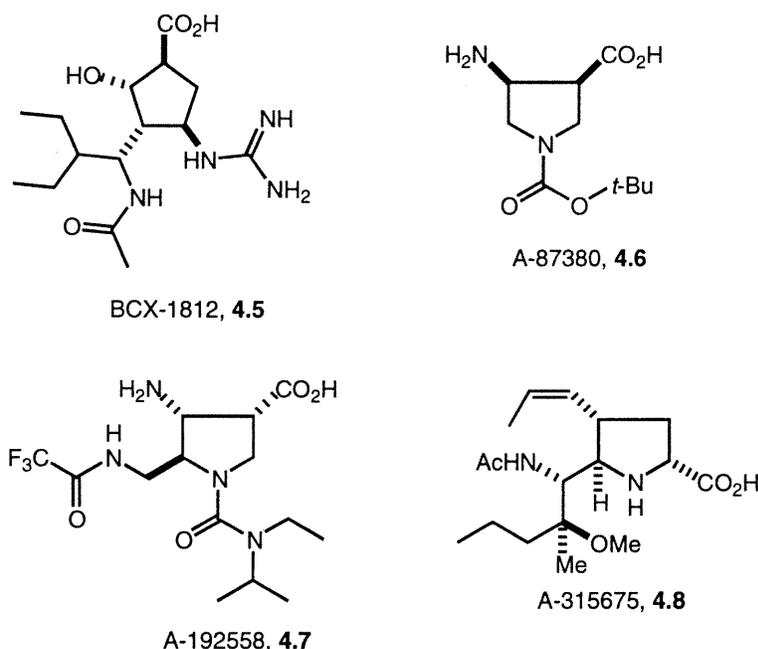
Figure 4.3. DANA 4.2 lié au virus de l'influenza A dans le site actif



Une variation du motif central, un cyclopentane BCX-1812 **4.5**, un inhibiteur puissant et sélectif introduit par BioCryst, démontre des activités inhibitrices importantes de la neuraminidase ($IC_{50} = 0.1-1.4$ nM (influenza A) et $IC_{50} = 0.6-11$ nM (influenza B)).¹³⁶ Des chercheurs dans les laboratoires d'Abbott ont découvert une nouvelle série

d'inhibiteurs de la neuraminidase ayant le motif pyrrolidinique **4.6** avec un $IC_{50} = 50 \mu M$ (influenza A).¹³⁷ Par des études de SAR (structure-activity relationship), ils ont découvert une structure tétrasubstituée **4.7** avec un $IC_{50} = 0.28 \mu M$ (influenza A) et un $IC_{50} = 8 \mu M$ (influenza B), puis finalement par conception et perfectionnement, ils ont fini par trouver une pyrrolidine trisubstituée, A-315675 **4.8**, très active et sélective contre la neuraminidase (Figure 4.4).¹³⁸ Initialement, les chercheurs chez Abbott ont synthétisé cet inhibiteur **4.8** sous forme racémique et l'ont résolu par la suite pour générer l'énantiomère désiré. Ils ont aussi présenté de manière préliminaire une synthèse énantiosélective de **4.8**.¹³⁹

Figure 4.4. Inhibiteurs potentiels de la neuraminidase



Dans tous les inhibiteurs, la présence d'un acide carboxylique et du groupement acétylamino sont essentiels pour des meilleures interactions tel que susmentionné (Figure 4.3). Le remplacement de l'unité triol dans les composés **4.1-4.3** par un groupement éther hydrophobe tel que dans **4.4** a été une découverte importante, et a mené davantage à l'étude des interactions des chaînes aliphatiques avec les chaînes latérales des acides α -aminés.¹³⁵ Pour la majorité des inhibiteurs, la quatrième poche est souvent occupée par un groupement basique comme une amine ou une guanidine comme le démontre la

Figure 4.2.^{128, 135, 137} Une découverte importante révèle que le groupement basique nécessaire auparavant pour interagir avec les acides aminés dans le site actif Glu 119, Glu 227, et Asp 151, peut être remplacé par un groupement *cis*-propènyle dans A-315675 **4.8**. Il a été proposé que le groupement *cis*-propènyle interagit de façon favorable par contact hydrophobe avec la chaîne aliphatique de Glu.¹³⁸ Ceci représente une modification structurale inattendue des fonctions déjà exploitées jusqu'à maintenant (exemple, les composés **4.1-4.5**).

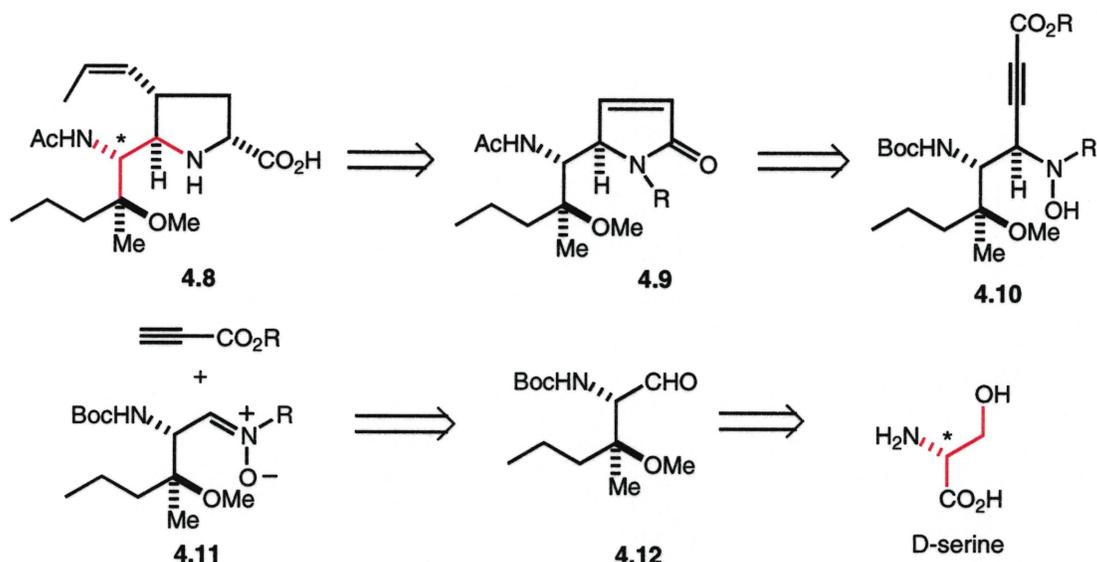
Dans ce chapitre, une synthèse stéréosélective et pratique de la A-315675 **4.8** est décrite. En considérant, les nombreux défis qui existent pour réaliser cette synthèse totale, on doit principalement penser à la création de trois nouveaux centres stéréogéniques sur ce motif pyrrolidinique.

IV.4. Analyse rétrosynthétique

On retrouve de nombreux défis dans la synthèse de cet inhibiteur de la neuraminidase. Ce motif pyrrolidinique contient trois centres stéréogéniques, qui sont constitués d'un groupement acide carboxylique, un groupement *cis*-propènyle et une chaîne latérale alkyle. La chaîne latérale quant à elle comprend deux centres stéréogéniques, dont un est tétrasubstitué. Cette dernière est positionnée de manière vicinale avec une régiochimie *anti* par rapport au groupement *cis*-propènyle. Notre stratégie consiste à construire la pyrrolidine en utilisant la D-sérine comme chiron⁹⁷ de départ, puis d'introduire les fonctionnalités voulues durant la synthèse. Le premier défi de cette approche est de réaliser le centre tétrasubstitué de l'aldéhyde **4.12**. On peut envisager une série d'additions nucléophiles sur l'amide de Weinreb correspondant pour générer le motif **4.12** désiré. Une condensation donne la nitroène **4.11**, puis la formation du lien carbone-carbone^{1a, 44} par l'addition diastéréosélective du propiolate de lithium mène à l'hydroxylamine acyclique **4.10**. Une cyclisation génère ensuite la lactame **4.9**, puis des modifications additionnelles mènent au produit cible **4.8** (Figure 4.5). Nous pouvons envisager différents problèmes qui peuvent survenir au cours de la synthèse, tel

que la réduction chémosélective de **4.10**, l'isomérisation possible du *cis*-propényle, la méthylation de l'alcool tertiaire et l'introduction énantiosélective de l'acide carboxylique.

Figure 4.5. Analyse rétrosynthétique du produit cible **4.8**



La stratégie de synthèse que nous avons planifiée fait appel à une méthodologie pour laquelle les réactions individuelles sont connues. Par contre, notre objectif est de les appliquer pour notre synthèse en combinant l'innovation, l'expérience et la pratique par l'utilisation appropriée de la chimie déjà décrite dans la littérature.

IV.5. Méthode de synthèse des alcools tertiaires

Depuis deux décennies, la synthèse énantiosélective en chimie organique a subi une évolution remarquable. La synthèse asymétrique de molécules qui contiennent des centres stéréogéniques tétrasubstitués représente un véritable défi. Alors, la préparation de composés contenant des centres quaternaires par une réaction énantiosélective et catalytique est toujours en demande.¹⁴⁰ De même, la synthèse des alcools tertiaires énantio-pures est devenue un défi et plusieurs approches ont été développées (Schéma 4.1).¹⁴¹ On retrouve beaucoup de produits naturels qui contiennent ce motif (Figure 4.6).

Schéma 4.1. Représentation générale pour la synthèse d'alcool tertiaire

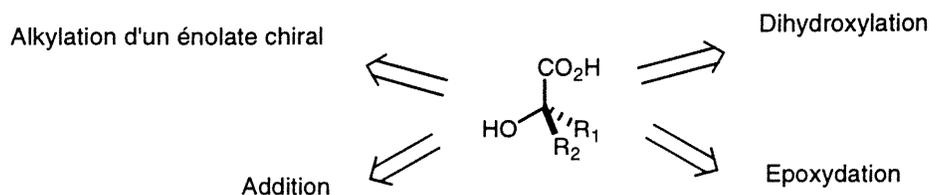
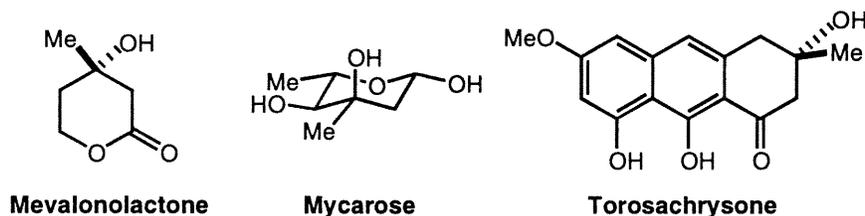
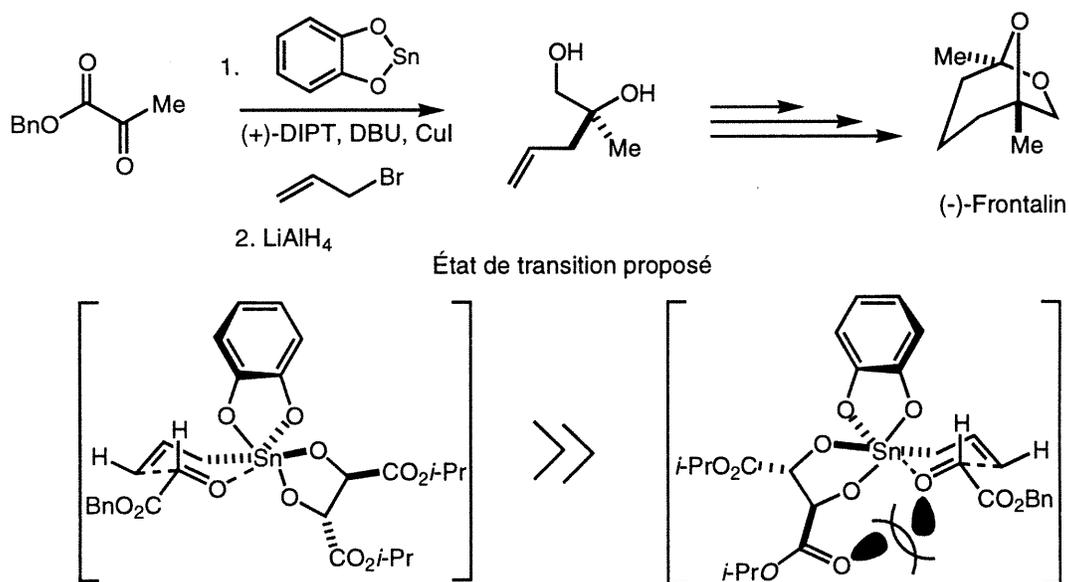


Figure 4.6. Quelques exemples généraux de produits naturels qui contiennent des alcools tertiaires



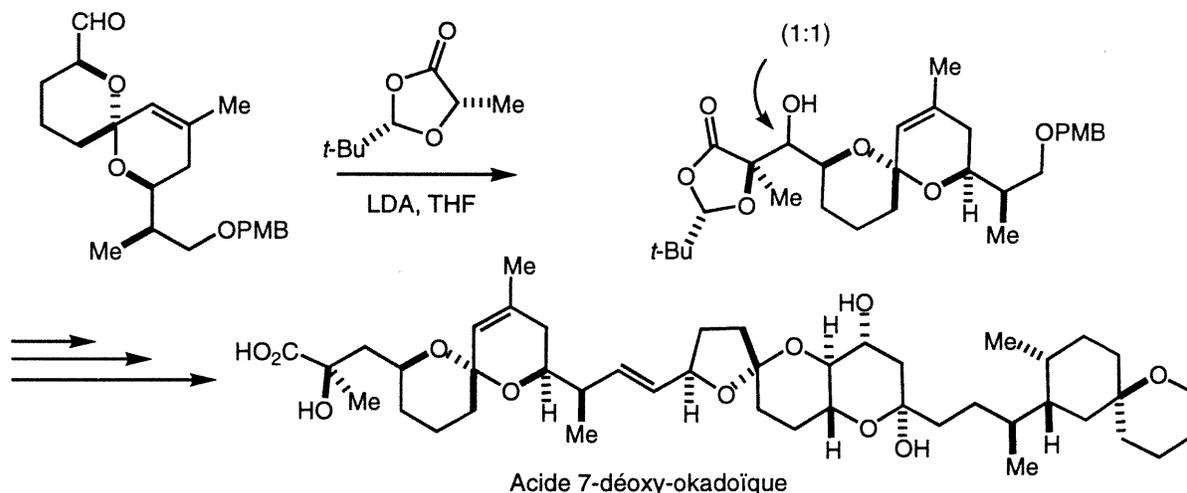
Dans la littérature, on retrouve plusieurs synthèses de produits naturels qui contiennent des alcools tertiaires. Par exemple, Grubbs et coll. ont utilisé l'allylation asymétrique développée par Mukaiyama¹⁴² pour la synthèse totale du produit naturel (-)-Frontalin avec un degré d'énantiosélectivité élevé (Schéma 4.2).¹⁴³

Schéma 4.2. Allylation asymétrique du pyruvate de benzyle développée par Mukaiyama¹⁴²



Forsyth et coll. ont utilisé la méthodologie du SRS (Self-regeneration of stereocenters)¹⁴⁴ dans la synthèse de l'acide 7-déoxy-okadoïque par l'addition du dioxolanone, un dérivé de l'acide (S)-lactique, sur l'aldéhyde spirocyclique (Schéma 4.3).¹⁴⁵

Schéma 4.3. Synthèse des alcools tertiaires par la méthodologie du SRS

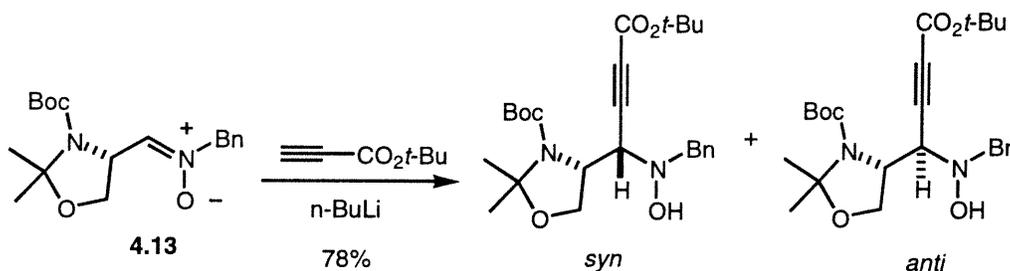


IV.6. Addition d'acétylure de lithium sur des nitrones

L'analyse rétrosynthétique montrée à la Figure 4.5 invoque une attaque nucléophile d'acétylure de lithium sur une nitronne **4.11** pour donner le composé *N*-hydroxy acyclique **4.10**. Plusieurs études ont été effectuées par le groupe de Merino,¹⁴⁶ Vallée¹⁴⁷ et leurs collaborateurs dans le cadre d'addition des acétylures de lithium, et des réactifs de Grignard sur des nitrones dérivées des acides α -aminés.

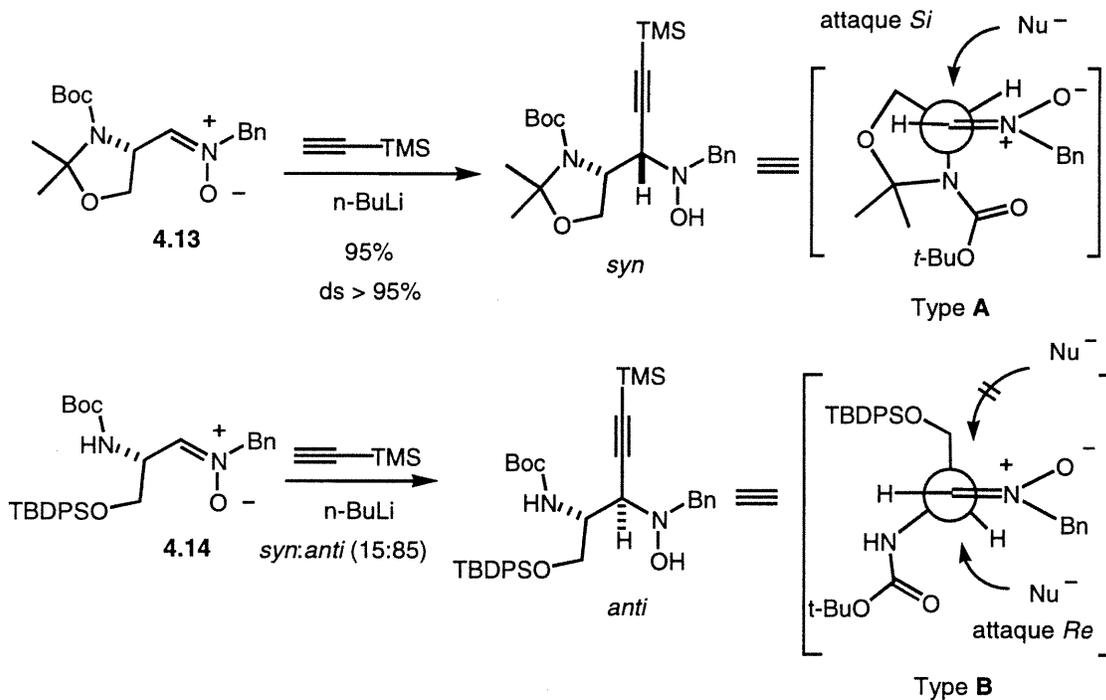
Vallée et coll.^{147a} ont démontré que l'addition de l'acétylure de lithium dérivé du propiolate de *tert*-butyle sur une nitronne **4.13** formée à partir de l'aldéhyde de Garner, génère le diastéréoisomère *syn* de façon exclusive (Schéma 4.4). Ils ont aussi démontré la possibilité d'inverser la sélectivité *syn/anti* (13:87) en présence de $MgBr_2$.

Schéma 4.4. Addition du propiolate de lithium sur la nitronne **4.13** selon Vallée et coll.^{147a}



Merino et coll.^{146a} ont démontré que l'addition de l'acétylure de lithium sur la nitronne **4.13** donne exclusivement le diastéréoisomère *syn* en passant par un état de transition de type **A** (Schéma 4.5). Par contre, l'addition sur la nitronne **4.14** génère l'adduit *anti* de façon majoritaire par un état de transition de type **B**. Ses résultats ont été rationalisés par des états de transition proposés par Houk¹⁴⁸ pour l'addition nucléophile sur des doubles liaisons.

Schéma 4.5. Addition de l'acétylure de lithium sur les nitronne **4.13-4.14** selon Merino et coll.^{146a}

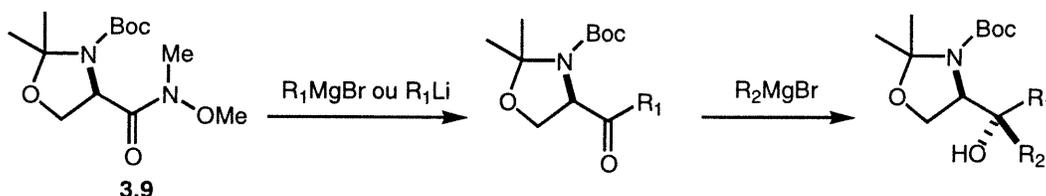


IV.7. Synthèse totale de A-315675

IV.7.1. Synthèse de l'aldéhyde 4.12

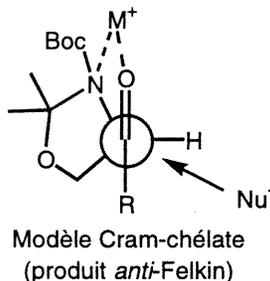
Notre approche pour la synthèse de l'aldéhyde est d'ajouter successivement deux réactifs de Grignard de façon stéréosélective sur l'amide de Weinreb **3.9**, synthétisé en 3 étapes en commençant avec la D-sérine,⁹⁹ pour générer le centre tétrasubstitué (Schéma 4.6).

Schéma 4.6. Voie synthétique pour la synthèse d'alcool tertiaire



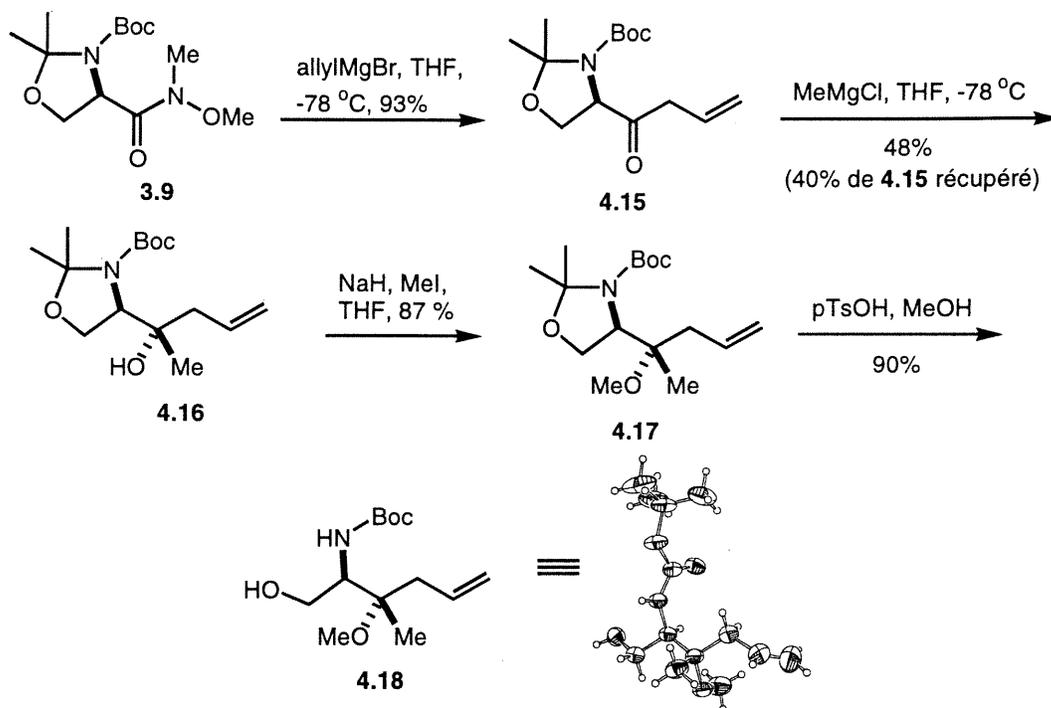
La synthèse de l'aldéhyde **4.12** débute par l'addition d'un bromure d'allylmagnésium sur l'amide de Weinreb **3.9** qui donne la cétone insaturée **4.15** (Schéma 4.7). Auparavant, cette cétone a été synthétisée¹⁴⁹ en 2 étapes en utilisant l'aldéhyde de Garner comme produit de départ.^{107a} L'addition du second Grignard sur la cétone génère un seul diastéréoisomère de l'alcool tertiaire **4.16** avec un rendement de 48%. Le rendement modeste est attribué à l'énolisation possible de la cétone en présence d'un Grignard dans le milieu réactionnel.¹⁵⁰ Le résultat obtenu est rationalisé par un état de transition de type Cram-chélate où la cétone et l'amine en α forme un chélate avec le magnésium (Figure 4.7).^{151, 152}

Figure 4.7. État de transition proposé pour l'addition d'un Grignard



L'alcool **4.16** est transformé sous la forme d'éther méthylique **4.17**, puis l'hydrolyse de l'acétale cyclique **4.17** génère l'alcool primaire **4.18**. L'analyse par diffraction des rayons X de cet alcool a été réalisée, ce qui confirme l'attribution configurationnelle des produits isolés (Schéma 4.7).

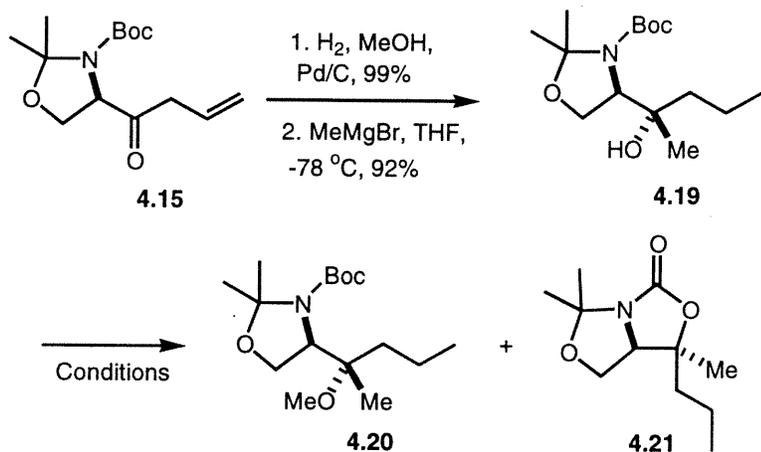
Schéma 4.7. Synthèse de l'éther méthylique **4.18**



Étant donné que le produit final n'a pas une insaturation dans sa chaîne latérale. Une hydrogénation catalytique de l'intermédiaire **4.15** a été réalisée, suivit de l'addition du second réactif de Grignard sur la cétone qui génère un seul diastéréoisomère de l'alcool tertiaire **4.19**. Le premier obstacle s'est présenté lors de la méthylation de l'alcool tertiaire **4.19**. En effet, un mélange de l'éther méthylique **4.20** et du carbamate cyclique **4.21** a été observé. En premier lieu, on a essayé de piéger avec un excès d'iodométhane lors de l'addition du second réactif de Grignard, mais cette stratégie qui s'est avéré inefficace. Différentes conditions ont ensuite été testées pour la méthylation et les conditions optimales trouvées nous a permis de générer l'éther méthylique **4.20** avec un très bon rendement 99% soit NaH , MeI et Bu_4NI dans le DMF (Schéma 4.8). Il est connu

que l'ajout d'un sel de tétrabutylammonium dans la méthylation des alcools tertiaires à un effet bénéfique sur le rendement.¹⁵³

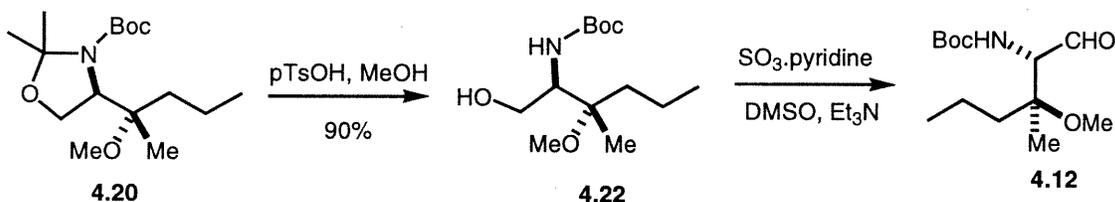
Schéma 4.8. Étude de différentes conditions pour la formation de l'éther méthylique **4.20**



Conditions	Commentaires
1. NaH, THF, MeI, 0 °C	1. mélange de 4.20 et 4.21 , ratio (1:1)
2. NaH, THF, MeI, Bu ₄ Ni, 0 °C	2. mélange de 4.20 et 4.21 , ratio (2:1)
3. KHMDS, THF, MeI, -78 °C	3. formation de 4.21 exclusivement
4. NaH, DMF, MeI, 0 °C	4. formation de 4.20 , 77%
5. NaH, DMF, MeI, Bu ₄ Ni, 0 °C	5. formation de 4.20 , 99%

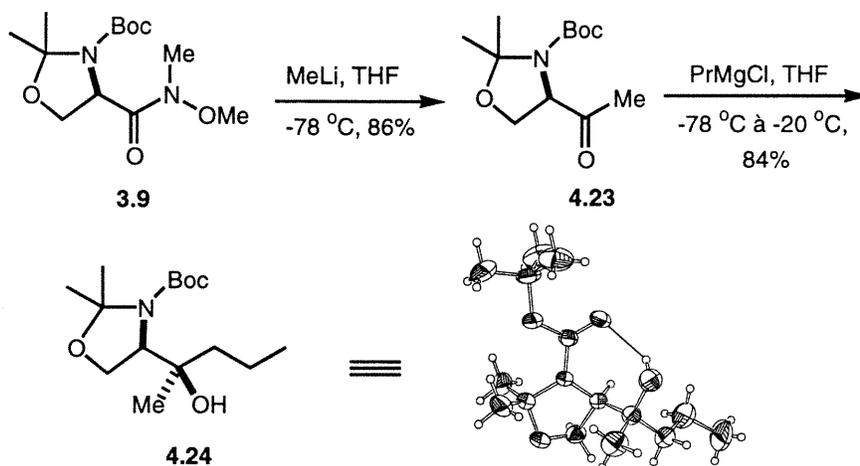
La synthèse est continué par l'hydrolyse de l'acétale cyclique **4.20** qui génère l'alcool primaire **4.22** et une oxydation sous les conditions de Parikh et Doering¹⁵⁴ donnant l'aldéhyde correspondant **4.12** (Schéma 4.9). L'ester de Mosher a été synthétisé à partir de l'alcool **4.22** pour prouver par RMN ¹⁹F que le produit isolé consiste bien en un seul énantiomère. Ensuite pour fin de comparaison, on a synthétisé l'ester de Mosher de l'alcool racémique de **4.22** formé à partir du DL-serine.

Schéma 4.9. Synthèse de l'aldéhyde **4.12**

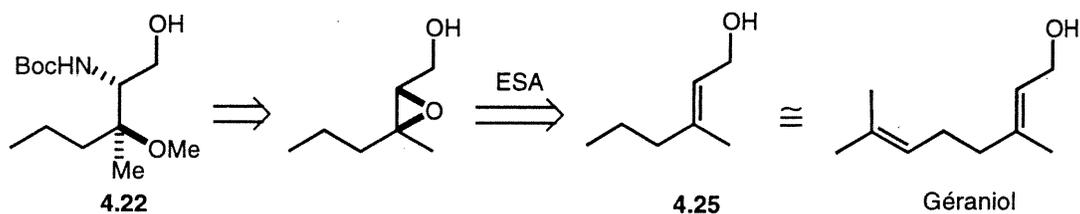


Il est possible d'obtenir le diastéréoisomère non-désiré par une inversion de l'ordre d'addition des réactifs de Grignard. Alors, l'addition du méthyllithium en premier sur l'amide de Weinreb **3.9** donne la cétone **4.23**, puis la deuxième addition d'un Grignard génère un seul diastéréoisomère de l'alcool tertiaire **4.24** possédant la configuration relative inverse de **4.12**, qui est confirmé par une analyse de diffraction des rayons X (Schéma 4.10). On peut donc synthétiser les diastereoisomères **4.18** et **4.24** de manière très stéréosélective par une simple inversion de l'addition des réactifs (Schéma 4.7 et 4.10).

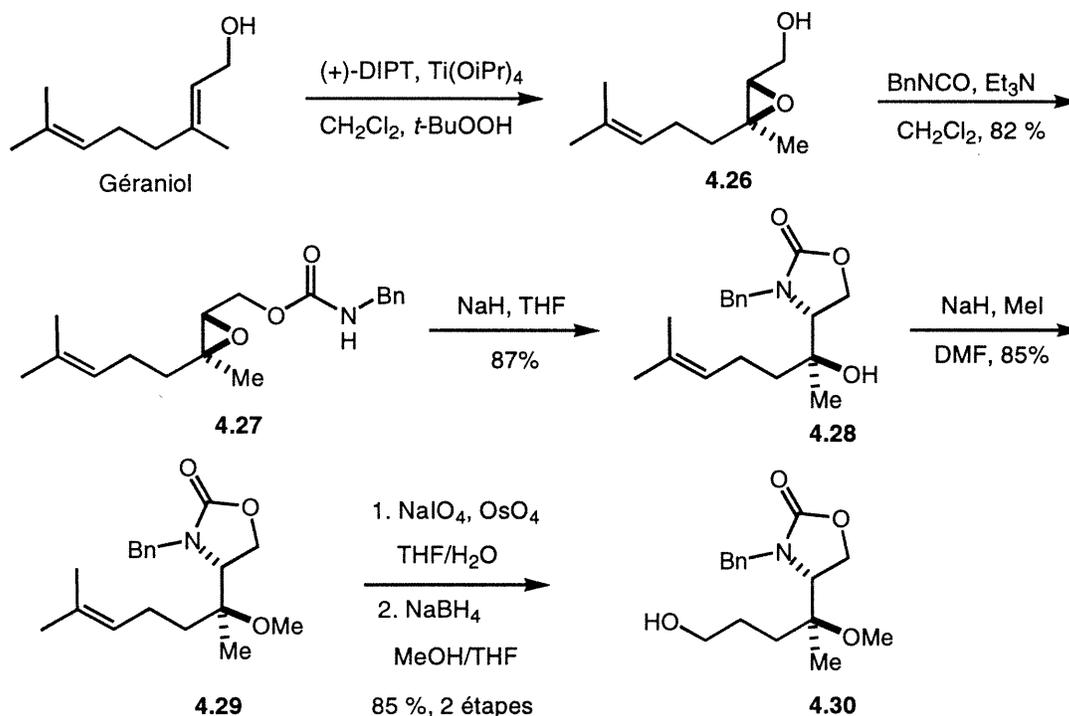
Schéma 4.10. Synthèse du diastéréoisomère **4.24** non-désiré



Une deuxième approche explorée pour la synthèse de **4.12**, a été d'utiliser la réaction d'époxydation de Sharpless sur une oléfine trisubstituée **4.25** (Schéma 4.11), puis de fonctionnaliser la molécule au cours de la réaction.¹⁵⁵ L'utilisation des catalyseurs chiraux est devenue la méthode de choix en synthèse asymétrique, permettant l'accès à une quantité considérable de produits optiquement actifs de façon très efficace. Le côté pratique de ces réactions catalytiques est qu'elles utilisent des ligands commercialement disponibles et qui ne sont pas dispendieux.

Schéma 4.11. Analyse rétrosynthétique de l'alcool **4.22**

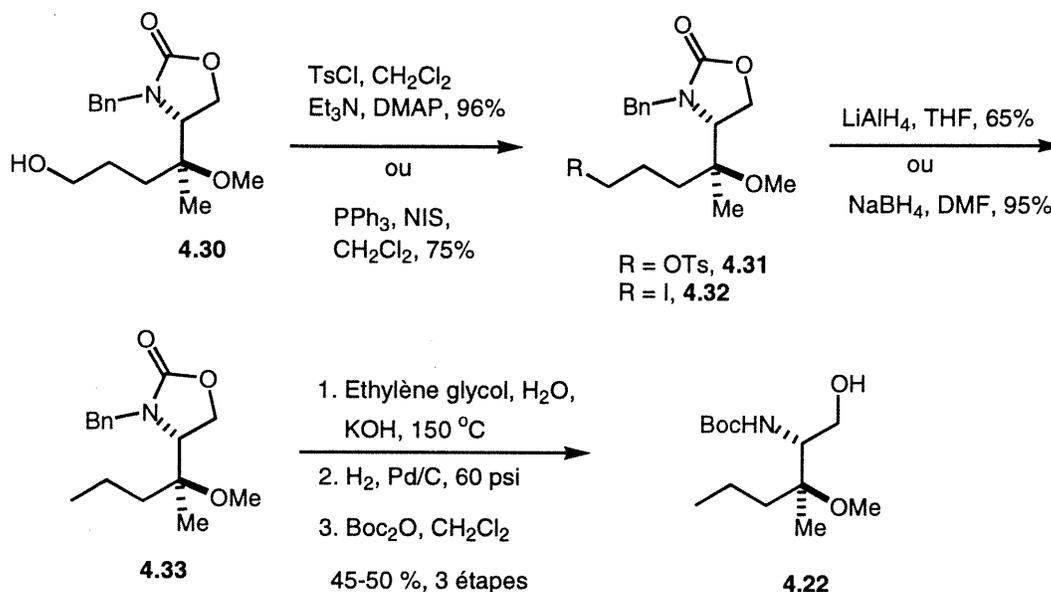
Cette deuxième approche débute par une époxydation^{155, 156} asymétrique de l'alcool allylique du géraniol qui génère l'époxyde **4.26** (e.e. 96%),¹⁵⁵ suivie d'une protection de l'alcool sous forme d'un carbamate **4.27** par traitement avec l'isocyanate de benzyle. Le carbamate **4.27** se cyclise spontanément en milieu basique et donne l'alcool tertiaire **4.28** résultant de l'ouverture régiosélective de l'époxyde.¹⁵⁷ Une méthylation de l'alcool **4.28**, puis un clivage oxydatif de l'oléfine **4.29** génère l'aldéhyde, qui suite à une réduction fournit l'alcool primaire **4.30** (Schéma 4.12).

Schéma 4.12. Époxydation de Sharpless et la synthèse du carbamate cyclique **4.30**

L'alcool primaire ainsi obtenu peut être transformé en dérivé tosylate **4.31** ou bromure **4.32** correspondant. Une réduction de ces derniers génère l'alcane **4.33**.

L'hydrolyse du carbamate cyclique en milieu basique¹⁵⁸ suivie d'une hydrogénolyse, et d'une protection subséquente de l'amine sous forme de *N*-Boc donne l'alcool **4.22** (Schéma 4.13). L'alcool **4.22** synthétisé et isolé, s'est avéré identique à l'alcool synthétisé par la première voie synthétique (Schéma 4.8).

Schéma 4.13. Synthèse asymétrique de l'alcool **4.22**



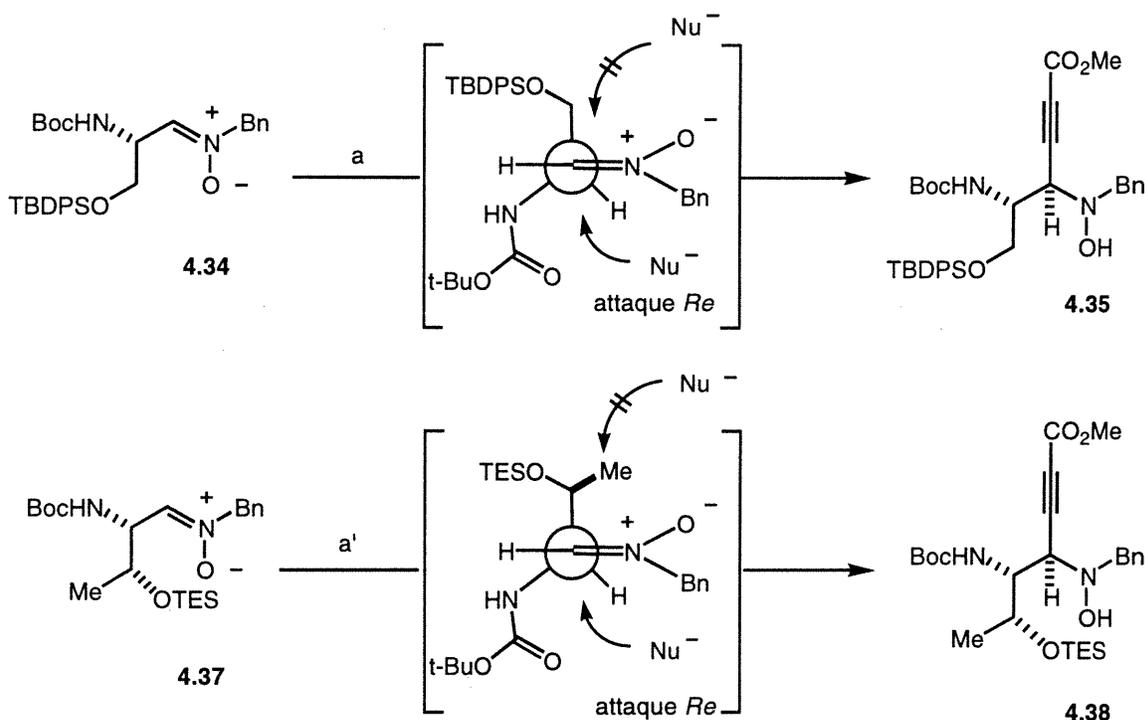
Pour conclure, nous avons développé deux approches différentes de synthèse pour l'alcool **4.22** de façon hautement stéréosélective. Par contre, l'approche utilisant la D-sérine comme produit de départ s'est avérée plus efficace, étant donné un rendement global de 64% comportant 3 étapes de moins que l'autre approche (14%, 11 étapes). Ayant l'aldéhyde **4.12** synthétisé, nous continuons notre parcours vers la synthèse totale.

IV.7.2. Synthèse d'un intermédiaire important à partir d'une nitrone

Notre approche pour la synthèse du diamine *anti* nécessite l'addition d'un acétylure de lithium comme le démontre la Figure 4.5. En se basant sur les différentes études réalisées par Merino et Vallée, nous avons entrepris une étude représentative avec les nitrones **4.34**^{146a} et **4.36** préparées à partir de L-sérine et L-thréonine respectivement (Schéma 4.14). L'addition avec du propionate de lithium sur les nitrones **4.34** et **4.36** a

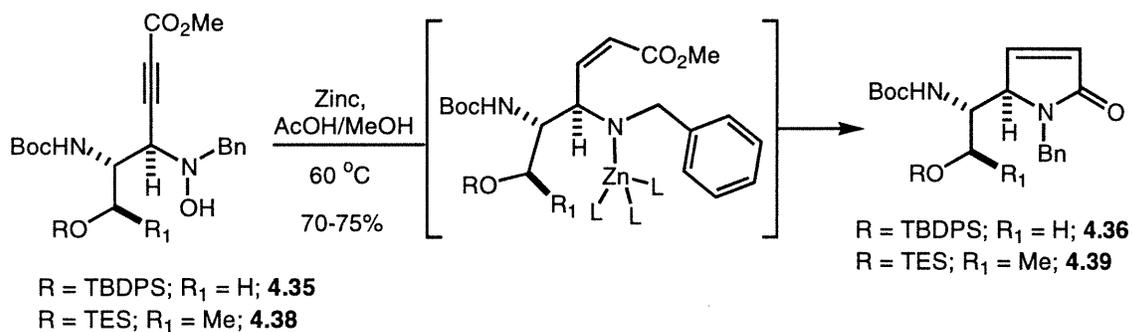
généralisé les adduits **4.35** et **4.38** de façon majoritaire tel que observé pour des cas similaires.¹⁴⁶ Les résultats observés peuvent être rationalisés par un état de transition plausible démontrés dans le Schéma 4.14. La réduction sélective avec du zinc dans l'acide acétique donne les lactames **4.35** et **4.39** avec des bons rendements (Schéma 4.15).^{147, 159}

Schéma 4.14. Étude de modèles représentatifs de l'addition du propiolate de lithium



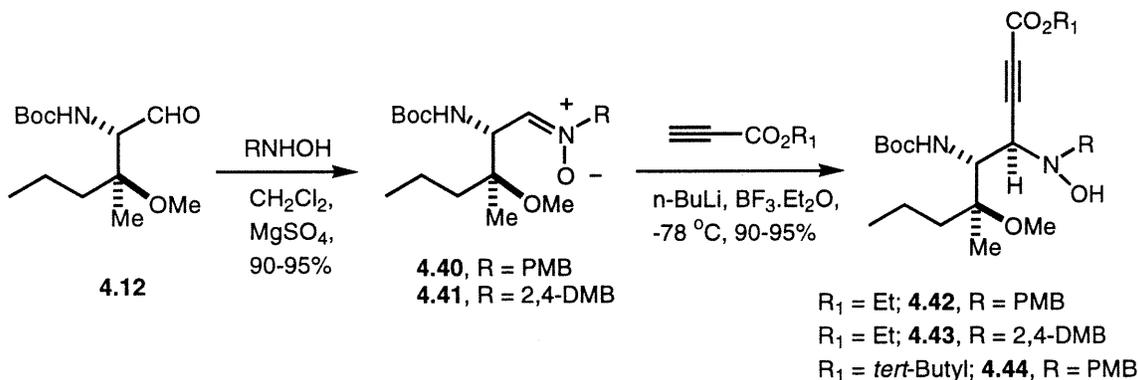
(a) ou (a') Propiolate de méthyle, n-BuLi, -78 °C, 65-72%.

Schéma 4.15. Réduction d'un acétylure avec du zinc et formation de lactame



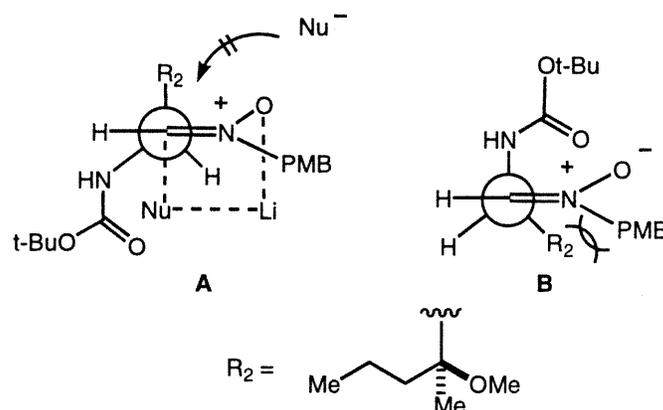
Bien que le fait que la sélectivité désirée ait été obtenue sur les composés étudiés **4.35** et **4.38** était très encourageante, il nous a fallu se méfier du rôle que le groupement méthoxy en position β pourrait jouer sur l'addition stéréosélective de l'acétylure (Figure 4.5). Les nitrones **4.40** et **4.41** sont obtenues respectivement par la condensation de l'aldéhyde **4.12** avec la *para*-méthoxybenzylhydroxylamine¹⁶⁰ et la 2,4-diméthoxybenzylhydroxylamine sous des conditions typiques.⁴⁶ L'addition de l'acétylure de lithium, dérivé du propiolate d'éthyle ou de *tert*-butyle, sur la nitrone **4.40** génère respectivement les adduits **4.42** et **4.44** avec de très bons rendements et une stéréosélectivité élevée en présence du $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$ qui agit comme un activateur (Schéma 4.16).¹⁶¹ La présence d'un acide de Lewis comme MgBr_2 ,¹⁴⁷ ZnBr_2 ¹⁶² ou Et_2AlCl ¹⁶² peut influencer la stéréosélectivité *syn/anti* lors de l'addition des réactifs organométalliques sur des nitrones dérivées de l'aldéhyde de Garner ou de la glycéraldéhyde. Dans notre cas, une stéréosélectivité élevée est observée et la stéréochimie est attribuée par des études RMN (COSY et NOESY) et par une analyse de diffraction des rayons X sur un analogue plus avancé. L'addition du propiolate d'éthyle sur la nitrone **4.41** génère aussi le composé désiré **4.43** avec un bon rendement.

Schéma 4.16. Synthèse des adduits **4.42-4.44**



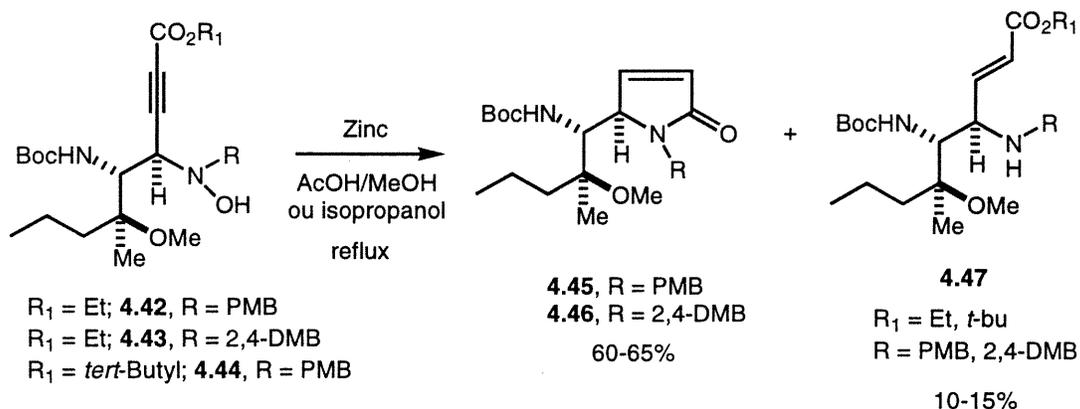
Puisque toutes les rotamères sont sujets à des tensions allyliques-1,3, la conformation **A** peut être un modèle plausible pour l'attaque de la face *Re*, possiblement favorisée par la coordination de l'acétylure de lithium à l'oxygène de la nitrone (Figure 4.8).¹⁶³

Figure 4.8. État de transition proposé pour l'attaque d'acétylure de lithium



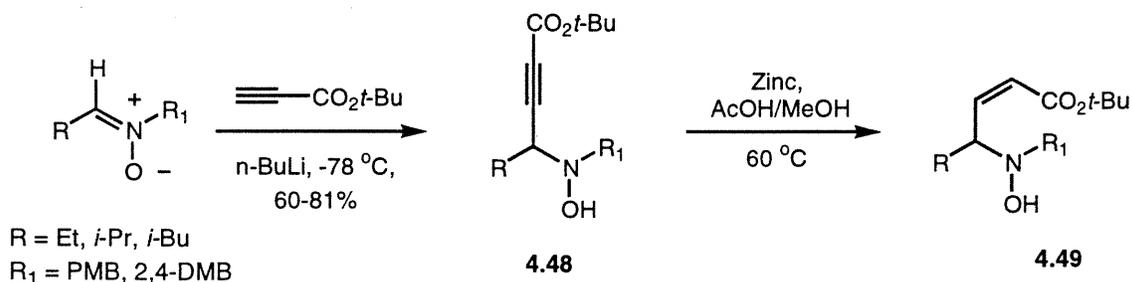
Le prochain objectif était de réduire la liaison triple et le groupement *N*-hydroxy de façon chémosélective pour générer les lactames cycliques **4.47** et **4.48**. Deux protocoles ont été examinés pour évaluer la compatibilité des groupements fonctionnels, qui est basé sur nos modèles et des exemples déjà existants dans la littérature.¹⁴⁷ En premier lieu, on a traité le dérivé **4.42** et **4.44** avec du zinc en excès dans un mélange de méthanol et d'acide acétique à reflux pour donner directement la lactame insaturée **4.45** respectivement, et la formation de l'ester α,β -insaturé *trans* **4.47** est aussi constatée (~10-15%) (Schéma 4.17). Pour l'adduit **4.43**, on a modifié les conditions de la réaction en chauffant à reflux dans l'isopropanol pour favoriser la cyclisation.

Schéma 4.17. Réduction d'acétylure avec du zinc et formation des lactames **4.45** et **4.46**



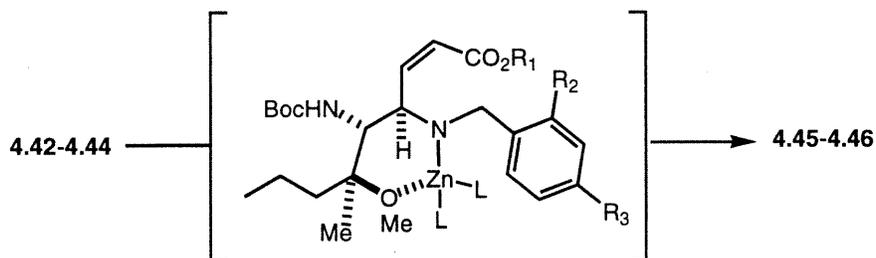
Ces résultats sont gratifiants en considérant que dans la littérature, on rapporte qu'un dérivé du *N*-4-méthoxybenzyl-*N*-hydroxy-acétylénique **4.48** préparé à partir des nitrones^{147b} ayant une chaîne alkyle en α ne se cyclise pas et génère plutôt l'ester α,β -insaturé *cis* **4.49** avec des bons rendements (Schéma 4.18).

Schéma 4.18. Réduction avec du zinc d'acétylure avec une chaîne alkyle en α



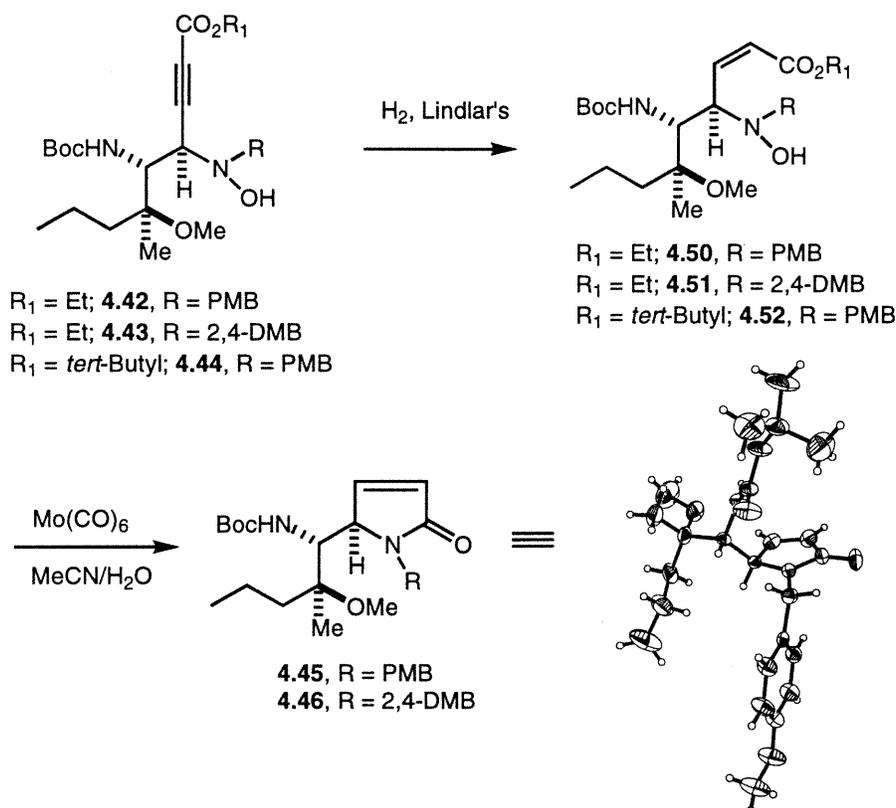
Étant donné que l'analogue *N*-benzyle se cyclise facilement pour donner la lactame α,β -insaturée dans les mêmes conditions (i.e. zinc, méthanol- AcOH , 9:1, 60°C), les auteurs présumant que la présence d'un groupement 4-méthoxy accentue la basicité de l'azote, d'où une protonation plus facile. Cette supposition peut être valable puisque dans le cas du 2,4-diméthoxybenzyle **4.43** qui est plus basique, la cyclisation ne s'est pas produite dans le méthanol à reflux. Alors, la cyclisation des intermédiaires de *N*-méthoxy et *N*-diméthoxy formés à partir de **4.42** et **4.43** peut être favorisée par un effet de proximité en comparant à l'analogue^{147b} ayant une chaîne alkyle en position α .¹⁶⁴ Par conséquent, le groupement méthoxy en position β peut se coordonner¹⁶⁵ au zinc et ainsi diminuer la basicité de l'azote pour faciliter la cyclisation comme le démontre la Figure 4.9.

Figure 4.9. État de transition proposé lors de la cyclisation en présence du zinc



La deuxième méthode est basée sur un processus en deux étapes en éliminant l'utilisation du zinc. L'hydrogénation catalytique de la liaison triple des dérivés **4.42-4.44** sous les conditions de Lindlar^{162a} (Pd/CaCO₃ 5%) génère les esters *cis*- α,β -insaturés **4.50-4.52** respectivement. Puis, un clivage oxydatif du groupement *N*-hydroxy avec l'hexacarbonyle de molybdène⁸⁷ dans l'acétonitrile aqueux donne les lactames α,β -insaturées **4.45** et **4.46** respectivement avec de bons rendements isolés (Schéma 4.19). Une analyse de diffraction des rayons X a été réalisée de la lactame **4.45**, ce qui a confirmé l'attribution configurationnelle des produits isolés.

Schéma 4.19. Synthèse des lactames α,β -insaturées **4.45** et **4.46** en deux étapes

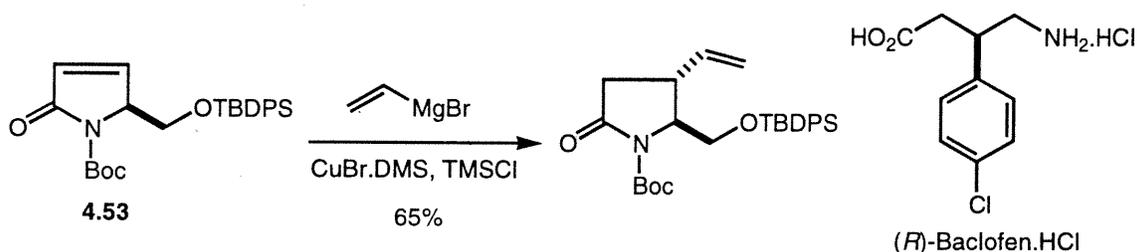


IV.7.3. Addition conjugué du *cis*-propène

Ayant réussi à construire les lactames insaturées **4.45** et **4.46**, il nous reste à introduire le groupement *cis*-propène comme la prochaine étape clé. Herdeis et

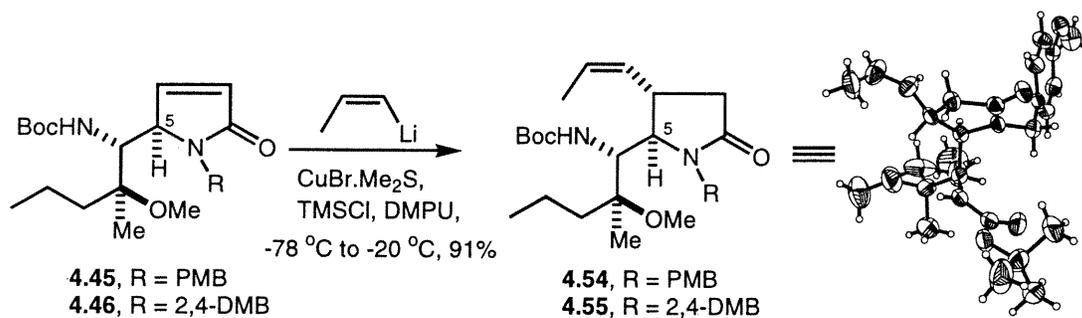
Hudamnn¹⁶⁶ ont démontré que l'addition stéréosélective d'un cuprate, généré en traitant le bromure de vinyl de magnésium avec le complexe de CuBr.Me₂S, conduit à une lactame α,β -insaturée **4.53**. Cette réaction est réalisée en présence du TMSCl dans le cadre de leur étude du (*R*)-Baclofen, un neurotransmetteur inhibiteur de la GABA (acide γ -aminobutyrique) (Schéma 4.20).

Schéma 4.20. Addition du vinylcuprate à une lactame α,β -insaturée



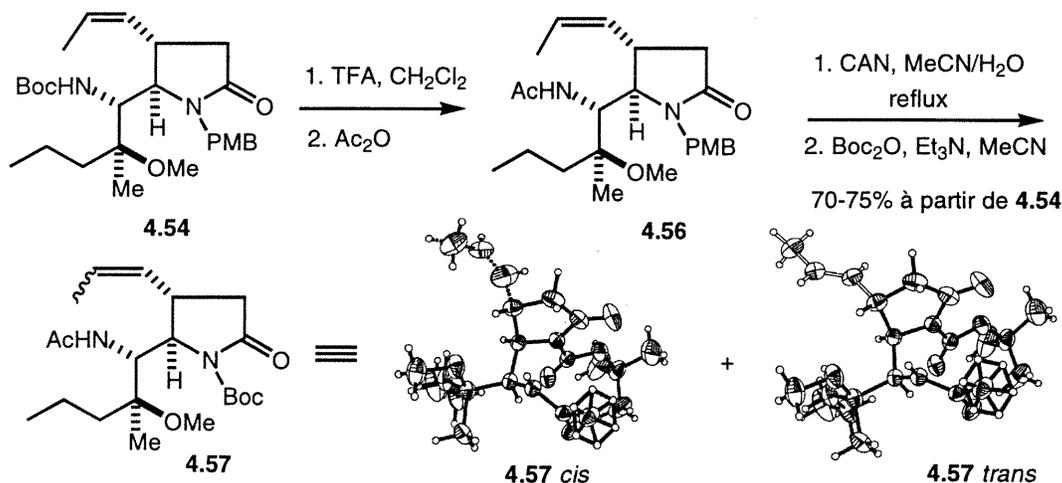
En général, l'addition conjuguée d'un organocuprate à des amides α,β -insaturés¹⁶⁷ ou des lactames bicycliques¹⁶⁸ nécessite la présence d'un groupement électroattacteur sur l'azote ou près du carbonyle. Par contre, il existe quelques exemples d'additions stéréosélectives d'organocuprates de type Gilman à des lactames α,β -insaturées bicycliques dans l'éther en l'absence d'acide de Lewis.¹⁶⁹ Il est aussi connu que l'addition d'un additif comme TMSCl ¹⁷⁰ ou HMPA ¹⁷¹ comme activateur augmente la réactivité des carbonyles α,β -insaturés pour faciliter l'addition conjuguée.

Après plusieurs études, il est possible de générer l'organocuprate correspondant en traitant le *cis*-propényl de lithium¹⁷² avec le complexe de $\text{CuBr.Me}_2\text{S}$. L'addition conjuguée sur la lactame α,β -insaturée **4.45** en présence de TMSCl et DMPU génère l'adduit cristallin **4.54** avec un rendement de 91% (Schéma 4.21). Une analyse de diffraction des rayons X de la lactame **4.54** a été réalisée, ce qui a confirmé l'orientation du groupement *cis*-propényle, qui résulte par l'attaque *anti* au groupement en position C-5 de la lactame (Schéma 4.21). Le même résultat a été obtenu pour la lactame **4.46** qui donne **4.55** (Schéma 4.21). Dans notre cas, on a besoin d'ajouter 5 équivalents de TMSCl et DMPU pour que la réaction d'addition conjuguée donne des résultats acceptables.

Schéma 4.21. Addition conjuguée d'un groupe ment *cis*-propènyle

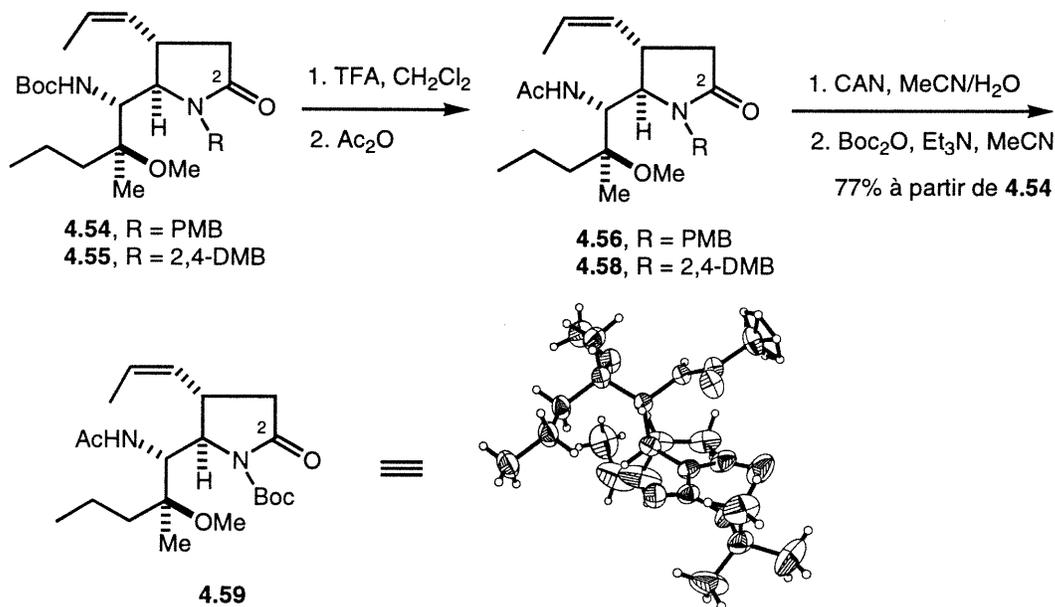
IV.7.4. Manipulation des groupements fonctionnels

La dernière étape est de fonctionnaliser l'amide et d'introduire le groupement carboxyle. Le clivage du *N*-Boc **4.54** en milieu acide, puis une acétylation génère le dérivé *N*-acétyle **4.56** correspondant. En premier lieu, le clivage du groupement PMB **4.56** avec le nitrate d'ammonium cérique (CAN) dans l'acétonitrile aqueux à reflux a causé une isomérisation partielle du groupement *cis*-propènyle en isomère *trans* **4.57**, comme le démontre une analyse de diffraction des rayons X (Schéma 4.22). Par contre, le clivage du groupement *N*-2,4-DMB **4.55** donne le produit voulu en présence du CAN à température ambiante (Schéma 4.23). On a optimisé les conditions de clivage du groupement *N*-PMB en réduisant à 45 °C la température de la réaction, et aucune isomérisation du groupement *cis*-propènyle n'est alors détectée par analyse RMN.

Schéma 4.22. Isomérisation partielle du groupement *cis*-propènyle

Étant donné que l'introduction de l'acide carboxylique en position C-2 est basée sur la chimie d'ion *N*-acyliminium,¹⁷³ il est nécessaire de protéger l'amide sous forme de *N*-Boc **4.59**, qui est effectué sous des conditions normales avec un rendement de 77 % pour 4 étapes (Schéma 4.23). Une analyse de diffraction des rayons X a été réalisée sur la lactame **4.59**, ce qui a confirmé l'attribution configurationnelle du produit isolé. Dans la littérature, on retrouve plusieurs exemples pour l'introduction d'un groupement cyano en position 2 d'une *N*-Boc 2-pyrrolidinone qui passe par un intermédiaire d'ion iminium en présence de TMSCN et d'un acide de Lewis, suivie d'une hydrolyse pour générer l'acide carboxylique correspondant.¹⁷⁴ De plus, l'addition d'un cuprate vinylique ou propénylique sur un ion iminium peut aussi être envisagé.¹⁷⁵ Mais, un clivage oxydatif est essentiel dans ce cas pour générer l'acide carboxylique désiré.

Schéma 4.23. Modification des groupes protecteurs et la synthèse de la lactame **4.59**

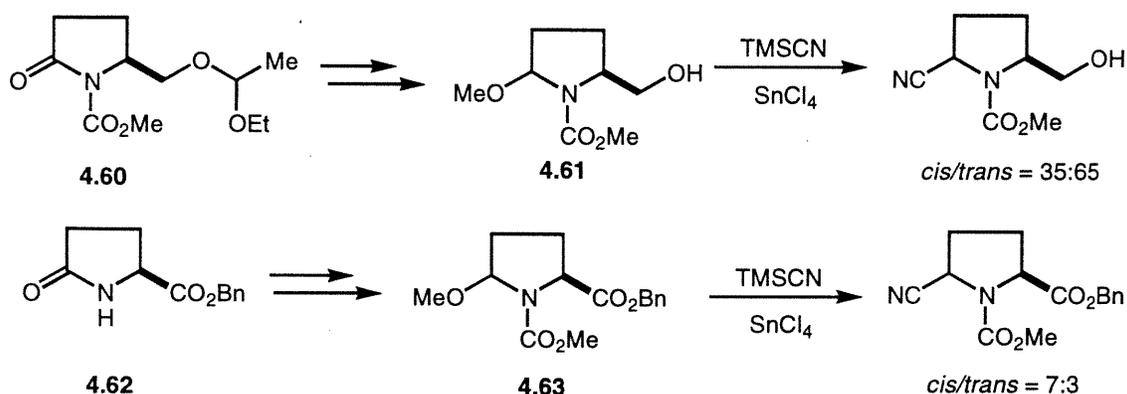


IV.7.5. Fin de la synthèse totale

Notre objectif pour finaliser la synthèse a été de transformer la lactame en un dérivé de la proline en introduisant un acide carboxylique en position 2 (Schéma 4.26). Comme on l'a précédemment mentionné, on retrouve deux méthodes couramment

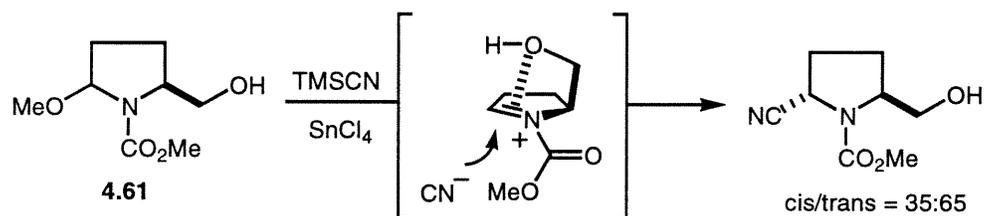
utilisées pour l'introduction d'un groupement d'acide carboxylique sur une pyrrolidin-2-one via le cyanure ou un groupement vinylique. Langlois et Rojas^{174b} ont démontré la synthèse d'une pyrrolidine C₂ symétrique par l'addition du TMSCN à un intermédiaire d'ion *N*-acyliminium, formé à partir des pyrrolidin-2-ones substituées **4.60** et **4.62** (Schéma 4.24).

Schéma 4.24. Addition du TMSCN à des amins en présence du SnCl₄

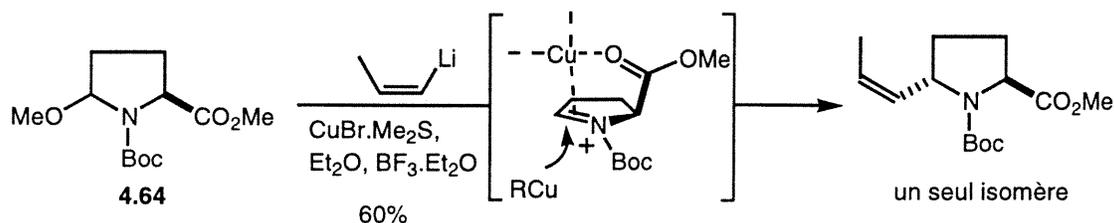


Le changement de diastéréosélectivité observé est dû à une interaction entre le groupement hydroxyle et l'intermédiaire de l'ion *N*-acyliminium, ce qui bloque l'une des faces et favorise ainsi l'attaque de la face opposée (Figure 4.10).

Figure 4.10. Intermédiaire réactif proposé pour l'addition du TMSCN

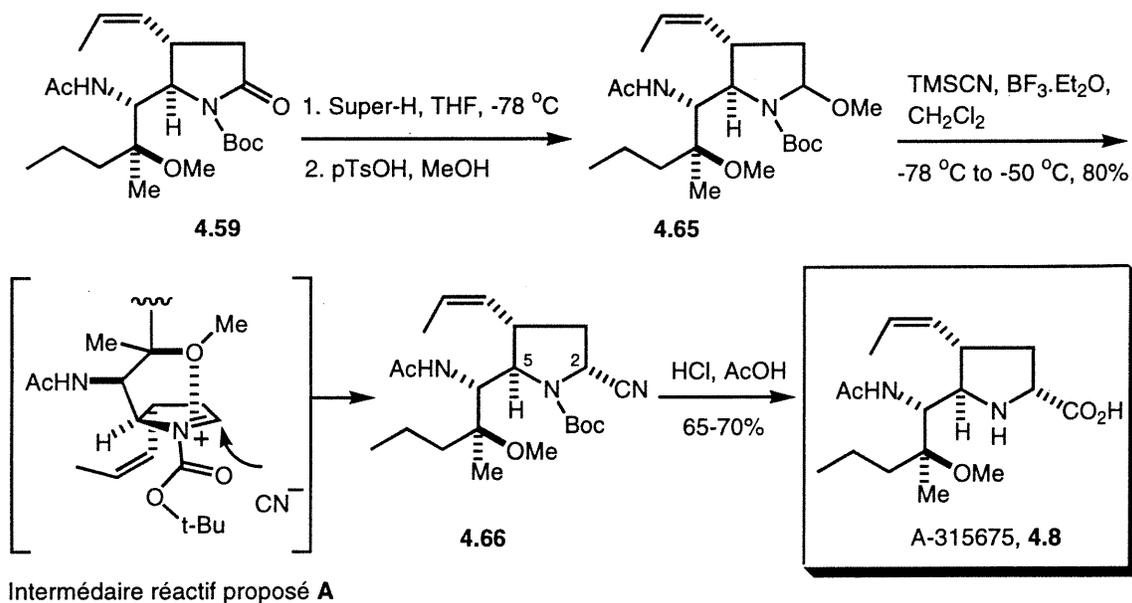


Kemp et coll.^{175a} ont démontré l'addition stéréosélective d'un organocuprate sur un intermédiaire d'ion *N*-acyliminium formé à partir d'un dérivé de la pyrrolidine **4.64** (Schéma 4.25). La stéréospécificité observée peut s'expliquer par la coordination de l'ester méthylique à un organocuprate, ce qui exerce une influence stérique en bloquant la face β de l'ion iminium.

Schéma 4.25. Addition d'un organocuprate à un aminorale

La stratégie privilégiée est d'introduire un groupement cyano, sachant qu'un degré élevé de stéréosélectivité ne sera pas nécessairement assuré dû à l'absence d'un groupement vicinal¹⁷⁶ ou d'un control stéréoélectronique favorable.¹⁷⁷ La réduction de la lactame **4.59** avec le triéthylborohydruure de lithium¹⁷⁸ et la conversion de l'intermédiaire hémiaminal au O-méthyle correspondant **4.65** a été réalisée. Puis, on a traité le précurseur **4.65** avec TMSCN dans le CH₂Cl₂ en présence de BF₃.Et₂O à -78 °C en réchauffant jusqu'à -50 °C, on génère le dérivé désiré, le 2-cyano-*N*-Boc pyrrolidine **4.66** et son épimère en position C-2 comme produit mineur (5:1), séparables par chromatographie sur silice. Différentes conditions ont été examinées pour additionner le TMSCN à l'ion *N*-acyliminium, et aucun changement ou amélioration dans la sélectivité est observé lors de l'addition de différents acides de Lewis (SnCl₄, BF₃.Et₂O, TMSOTf) ou en changeant de solvant (toluène, THF, CH₂Cl₂). La diastéréosélectivité observée peut être due au groupement méthoxy de la chaîne latérale en position C-5 qui peut exercer une influence stéréoélectronique en bloquant la face β de l'ion iminium **A** comme le démontre le Schéma 4.26. Finalement, l'hydrolyse du groupement cyano et le clivage du *N*-Boc simultanément a nécessité une étude de plusieurs conditions acides. Différentes conditions ont été étudiées 12N HCl dans le méthanol, 12N HCl dans le dioxane, chlorure d'acétyle dans le 2-propanol et TMSCl dans le méthanol. Dans tous les cas, nous avons toujours observé la formation de l'ester correspondant, contaminé par une quantité variable d'amide, d'acide carboxylique et d'un produit non-identifié. Éventuellement, l'hydrolyse et le clivage avec du HCl 12N dans l'acide acétique glacial a donné le produit final désiré **4.8** sous forme d'un solide blanc.¹⁷⁹

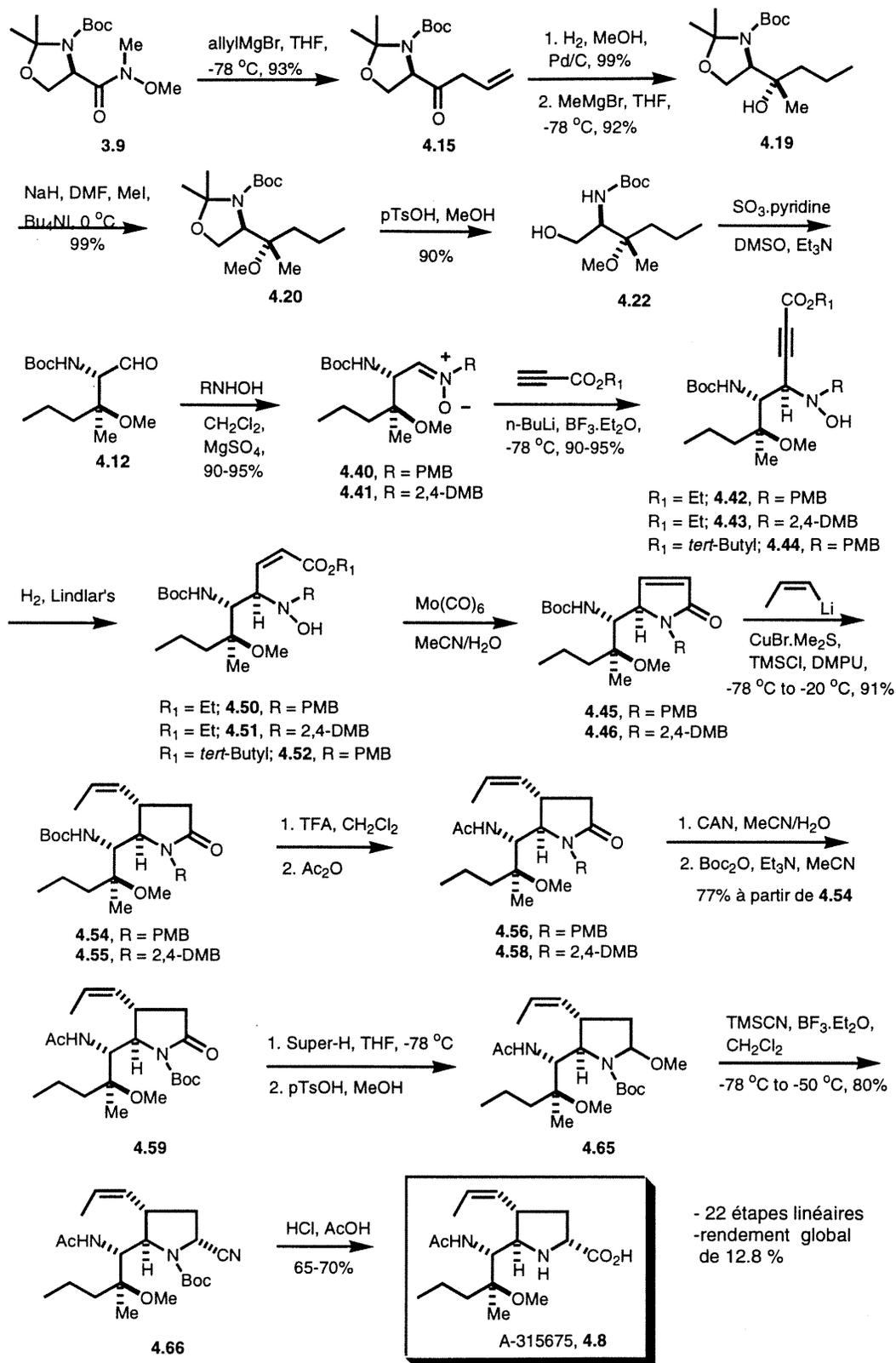
Schéma 4.26. Synthèse de la molécule cible 4.8



IV.8. Conclusion

On a effectué une synthèse totale hautement stéréosélective d'un inhibiteur de la neuraminidase A-315675 **4.8** avec un rendement global de 12.8 % sur 22 étapes linéaires à partir de la D-sérine (Schéma 4.27). Évidemment, le centre stéréogénique résidant de l'acide α -aminé est responsable de la création de l'alcool tertiaire **4.12** vicinal, et l'addition de l'acétylure de lithium avec un stéréocontrôle élevé sur les nitrones **4.40** et **4.41**. Une fois les lactames α,β -insaturées **4.45** et **4.46** synthétisées, l'introduction stéréosélective des fonctionnalités désirées au cours de la synthèse est basée sur des effets d'orientation stérique et de coordination favorable avec des groupements polaires, qui ont pu jouer un rôle essentiel pour favoriser les résultats observés. Cette synthèse totale A-315675 est pratique avec des rendements élevés pour les étapes individuelles et des intermédiaires cristallins.

Schéma 4.27. Synthèse totale d'un inhibiteur potentiel de la Neuraminidase



Chapitre V.

Synthèse d'un inhibiteur potentiel de la mémapsine 2 (β -secrétase)

V.1. Introduction

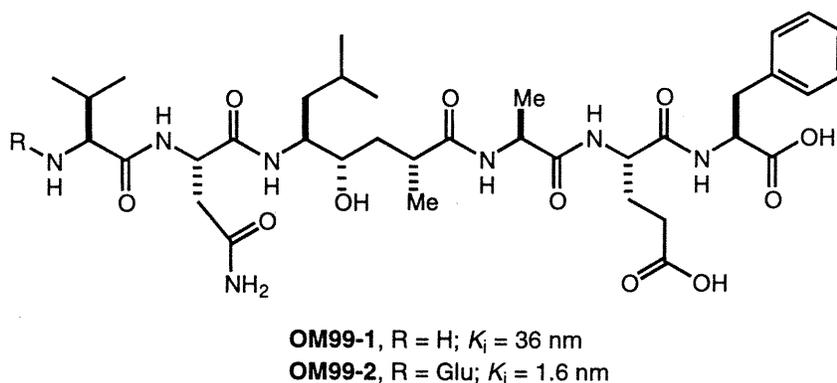
L'Alzheimer est une maladie chronique neurodégénérative dévastatrice qui atteint approximativement 5 % de la population âgée de plus de 65 ans.¹⁸⁰ Les causes sont obscures, les effets permanents, et le remède inconnu. Actuellement, aucun test ne permet de diagnostiquer la maladie d'Alzheimer. Toutefois, les autopsies permettent de découvrir certaines caractéristiques de l'encéphale, propres aux victimes de cette maladie. Elle est caractérisée par la présence d'amas de neurofibrilles enchevêtrées, faisceaux de protéines fibreuses, dans le corps cellulaire des neurones du cortex cérébral. Également, on retrouve des dépôts de plaques amyloïdes, accumulation pathologique de protéine, dans le cerveau. Plusieurs hypothèses existent pour expliquer les causes de la maladie d'Alzheimer par la destruction des neurones due à un défaut génétique héréditaire, à une accumulation anormale de protéines dans l'encéphale, à des toxines environnementales et au ralentissement de la circulation sanguine qui entraîne l'apport des quantités insuffisantes d'oxygène et de glucose.

V.2. Mémapsine 2 (β -secrétase) et la maladie d'Alzheimer

L'accumulation des peptides β -amyloïdes ($A\beta$) de 40 à 42 résidus dans le cerveau est le point de départ dans la pathogène de la maladie d'Alzheimer.¹⁸¹ $A\beta$ est généré *in vivo* durant le clivage protéolytique d'un précurseur de la protéine β -amyloïde (APP) par la β - et la γ -secrétases. L'activité de la γ -secrétase est de cliver l'APP dans le domaine transmembranaire assistée probablement par la protéine transmembranaire, la présénilline 1.¹⁸² La β -secrétase clive l'APP du côté lumenale de la membrane et son activité est l'étape limitante de la production de $A\beta$ *in vivo*.¹⁸³ Étant donné que la γ -secrétase n'est pas très bien identifiée, la récente découverte du β -secrétase comme étant une protéase de l'acide aspartique a initié des efforts significatifs pour l'intervention thérapeutique contre la maladie d'Alzheimer. Récemment, plusieurs groupes de recherches ont cloné une protéase aspartique du cerveau humain la mémapsine 2 (connue comme BACE et ASP-2), et ils ont démontré comme étant une β -secrétase.¹⁸⁴ La mémapsine 2 est une excellente cible pour la conception de nouveaux inhibiteurs car elle intervient à l'étape

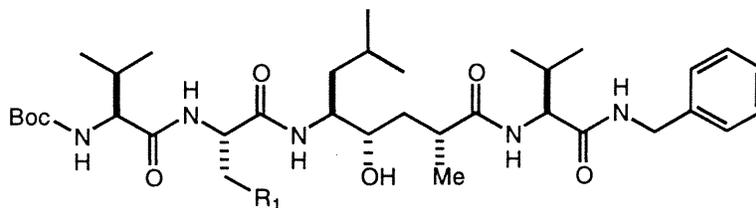
initiale de la cascade pathologique de la maladie d'Alzheimer. L'inhibition *in vivo* de la mémapsine 2 peut réduire la production de A β causant ainsi un ralentissement ou même un arrêt dans la progression de la maladie d'Alzheimer. Par ces informations, Ghosh et coll.¹⁸⁵ ont synthétisé deux inhibiteurs de sept et huit résidus contenant un isostère dipeptidique d'hydroxyéthylène non-hydrolysable **OM99-1** et **OM99-2** respectivement comme le démontre la Figure 5.1. Ils ont même démontré le domaine de la protéase complexée à l'inhibiteur **OM99-2** par une structure de rayons X, et ceci a fournit des informations concernant le mode spécifique d'interaction dans le site actif de la mémapsine 2.¹⁸⁶

Figure 5.1. Inhibiteurs potentiels de la mémapsine 2



Le potentiel thérapeutique de l'inhibiteur **OM99-2** est limité due à sa masse moléculaire élevée (1100 Da) et aux nombreuses liaisons peptides qu'il possède. Ce dernier inhibiteur et plusieurs autres connus sont caractérisés par un inconvénient prédominant lors de leur passage à travers la barrière du sang au cerveau.¹⁸⁷ Par contre, cette structure (**OM99-2**) va servir comme motif pour la conception de nouveaux inhibiteurs de la mémapsine avec des masses moléculaires raisonnables. Les mêmes chercheurs¹⁸⁸ ont trouvé une nouvelle série d'inhibiteurs puissants de la mémapsine 2 par des études de SAR (structure-activity relationship) avec de très bonnes activités (Figure 5.2). Ils ont aussi mentionné que les résidus peptidiques dans les poches P $'_3$, P $'_4$ et P $_4$ ne sont pas nécessaires et qu'aucune perte d'activité n'est constatée.

Figure 5.2. Inhibiteurs potentiels de la seconde génération



$R_1 = \text{CH}_2\text{SMe}$, $K_i = 2.5 \text{ nm}$

$R_1 = \text{CONH}_2$, $K_i = 5.9 \text{ nm}$

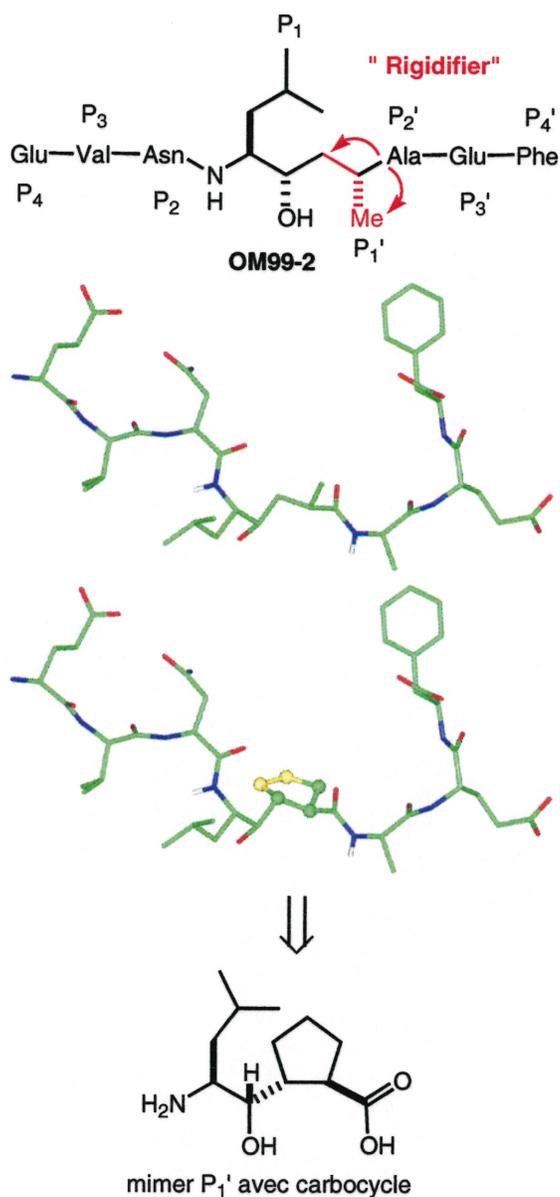
$R_1 = \text{SO}_2\text{Me}$, $K_i = 9.4 \text{ nm}$

$R_1 = \text{CH}_2\text{SO}_2\text{Me}$, $K_i = 8.0 \text{ nm}$

V.3. Design d'un nouvel inhibiteur potentiel de la mémapsine 2 (β -secrétase)

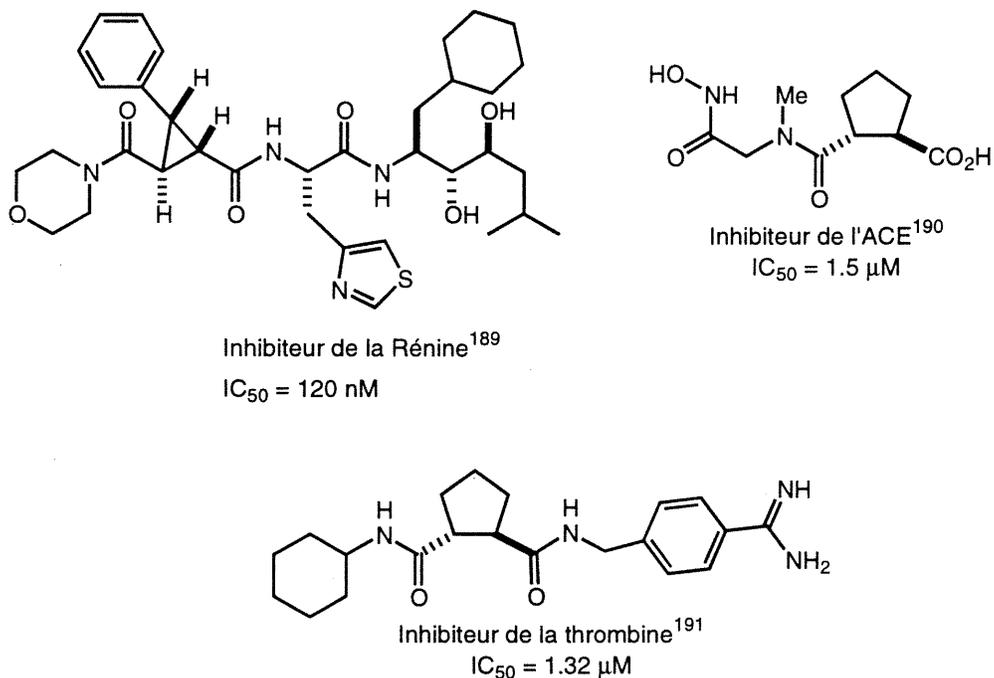
Tous les inhibiteurs connus jusqu'à présent pour la mémapsine 2 sont basés sur des chaînes peptide linéaires avec une flexibilité appréciable. Le but de notre projet est de remplacer l'isostère dipeptidique d'hydroxyéthylène dans **OM99-2** (Figure 5.1) par un cyclopentane pour rigidifier la molécule comme le démontre la Figure 5.3.

Figure 5.3. Conception d'un nouvel inhibiteur potentiel rigide



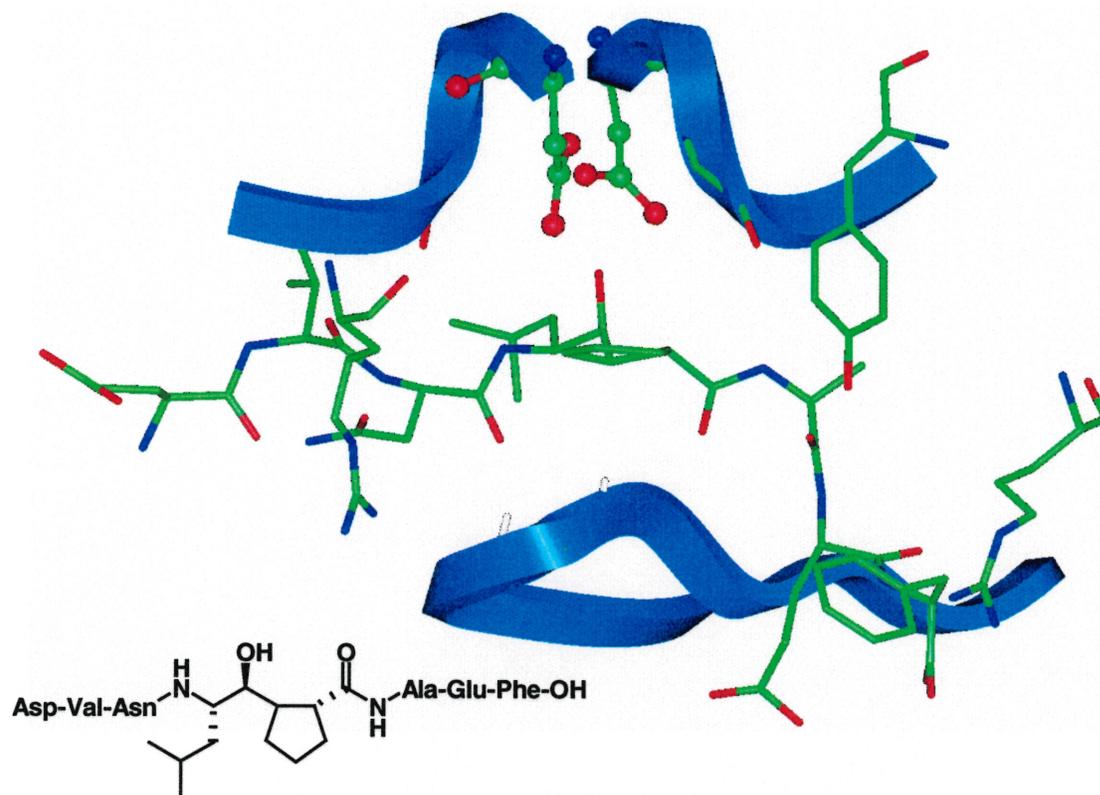
Rigidifier une molécule dans sa conformation bioactive conduit souvent à des composés plus actifs et sélectifs pour une cible donnée (Figure 5.4). Les systèmes cycliques, qui introduisent une certaine rigidité, ont démontré être souvent un élément important en peptidomimétisme.¹⁹² De plus, les acides aminés non-naturels ont toujours été des blocs de départ utiles dans la synthèse de composés inhibiteurs d'enzymes.^{95, 193}

Figure 5.4. Inhibiteurs avec une conformation rigidifiée



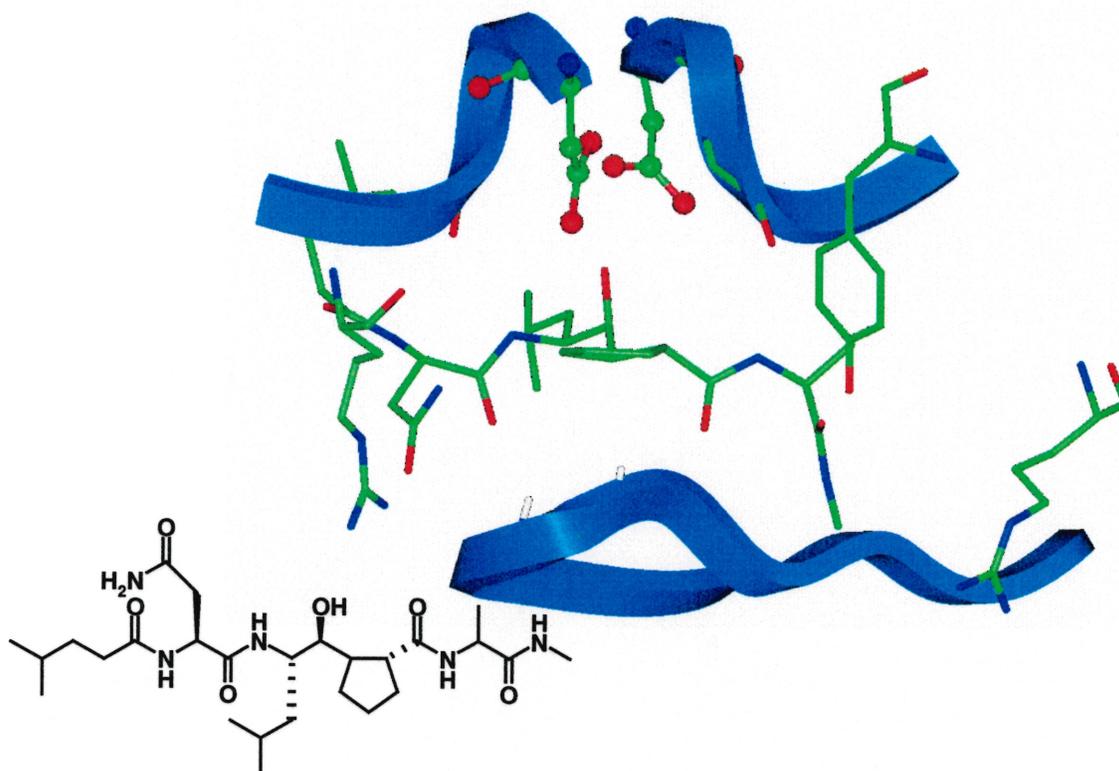
Des études de modélisation moléculaire (docking) ont été faites sur l'analogue de **OM99-2** ayant le cyclopentane comme motif par Dr. M. Tintelnot-Blomley (Novartis, Bâle, Suisse).¹⁹⁴ Ces études démontrent le mode d'interaction raisonnable de l'inhibiteur proposé dans le site actif de façon bénéfique (Figure 5.5).

Figure 5.5. Modélisation moléculaire d'un analogue de OM99-2 dans le site actif de la β -secrétase



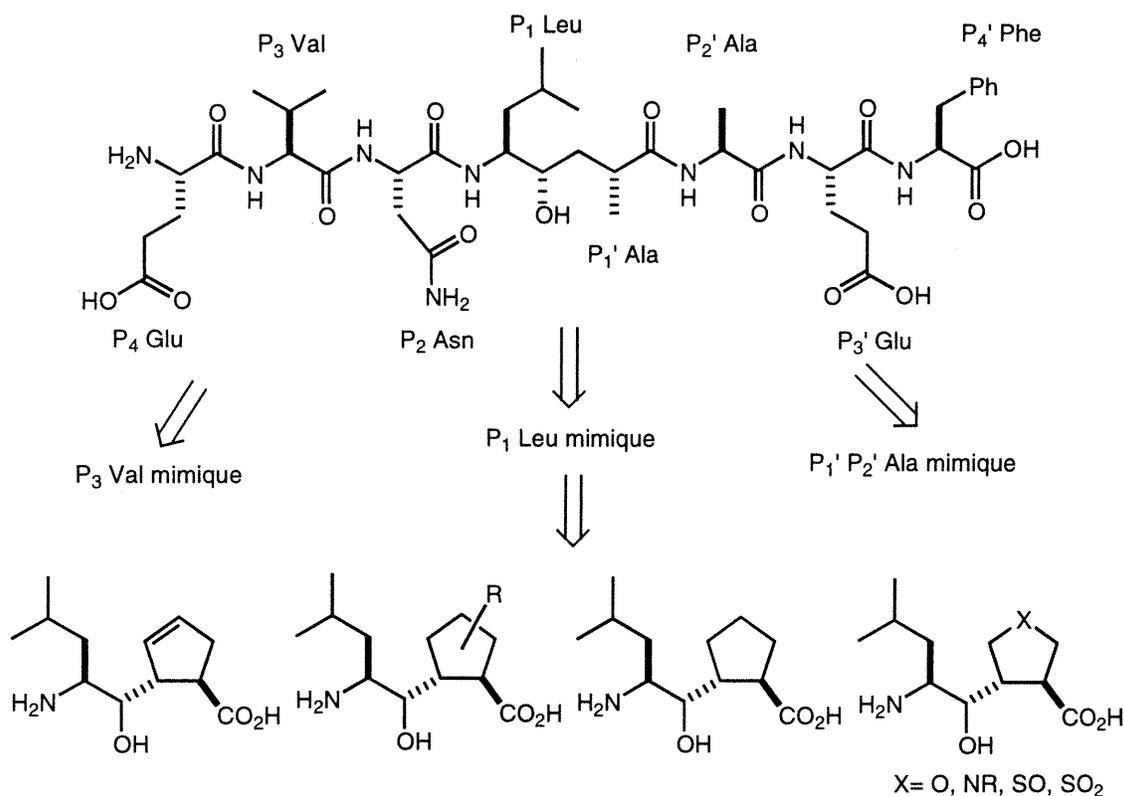
Pour les raisons précédemment mentionnées, la conception de plusieurs inhibiteurs par modélisation a été réalisée en tenant compte de la modification et en se basant sur la structure de rayon X. L'inhibiteur le plus raisonnable est démontré dans la Figure 5.6.

Figure 5.6. Modélisation moléculaire d'un analogue simplifié dans le site actif de la β -secrétase



Le but ultime est de réaliser la synthèse des molécules biologiquement actives en remplaçant l'isostère dipeptidique d'hydroxyéthylène dans **OM99-2** par des dérivés tels que le cyclopentane, la pyrrolidine, le tétrahydrofurane et la tétrahydrothiophène disubstitués *trans* comme le démontre la Figure 5.7.

Figure 5.7. Approche général vers de nouveaux inhibiteurs de la mémapsine 2

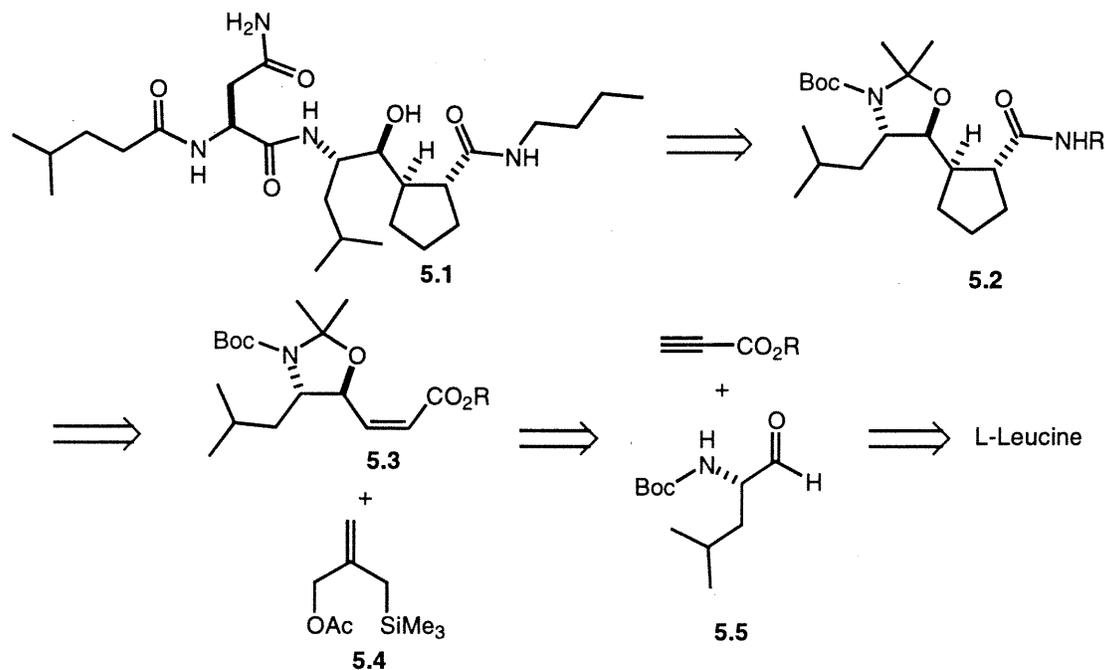


V.4. Analyse rétrosynthétique d'un nouvel inhibiteur potentiel de la mémapsine 2

L'analyse rétrosynthétique de la première cible **5.1** à synthétiser contient un carbocycle comme le démontre la Figure 5.8. Cet inhibiteur potentiel **5.1** peut être formé par un couplage peptidique sous des conditions habituelles entre le cyclopentane disubstitué et le motif désiré d'un dérivé de l'asparagine. L'étape clé de cette approche est d'utiliser la méthodologie introduite par Trost et coll., une cycloaddition [3+2] entre le 2-(acétoxyméthyl)-3-(triméthylsilyl)propène¹⁹⁵ **5.4** et l'ester α,β -insaturé *cis* **5.3**, pour générer le carbocycle disubstitué *trans* **5.2**.¹⁹⁶ On peut envisager que l'ester α,β -insaturé **5.3** pourrait être obtenu par l'addition d'un propiolate de lithium sur *N*-Boc L-leucinal **5.5**¹⁹⁷ et ce dernier peut être synthétisé facilement à partir de la L-leucine.¹⁹⁸ Nous pouvons anticiper différents difficultés qui peuvent survenir au cours de la synthèse en suivant cette approche. Parmi ceux-ci, on peut considérer la formation de l'acétale de

l'ester α,β -insaturé **5.3**, une cycloaddition diastéréosélective et le couplage de façon convenable.

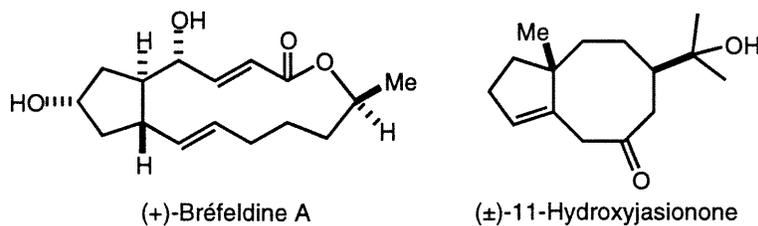
Figure 5.8. Analyse rétrosynthétique d'un inhibiteur potentiel **5.1**



V.5. Synthèse des cyclopentanes substitués

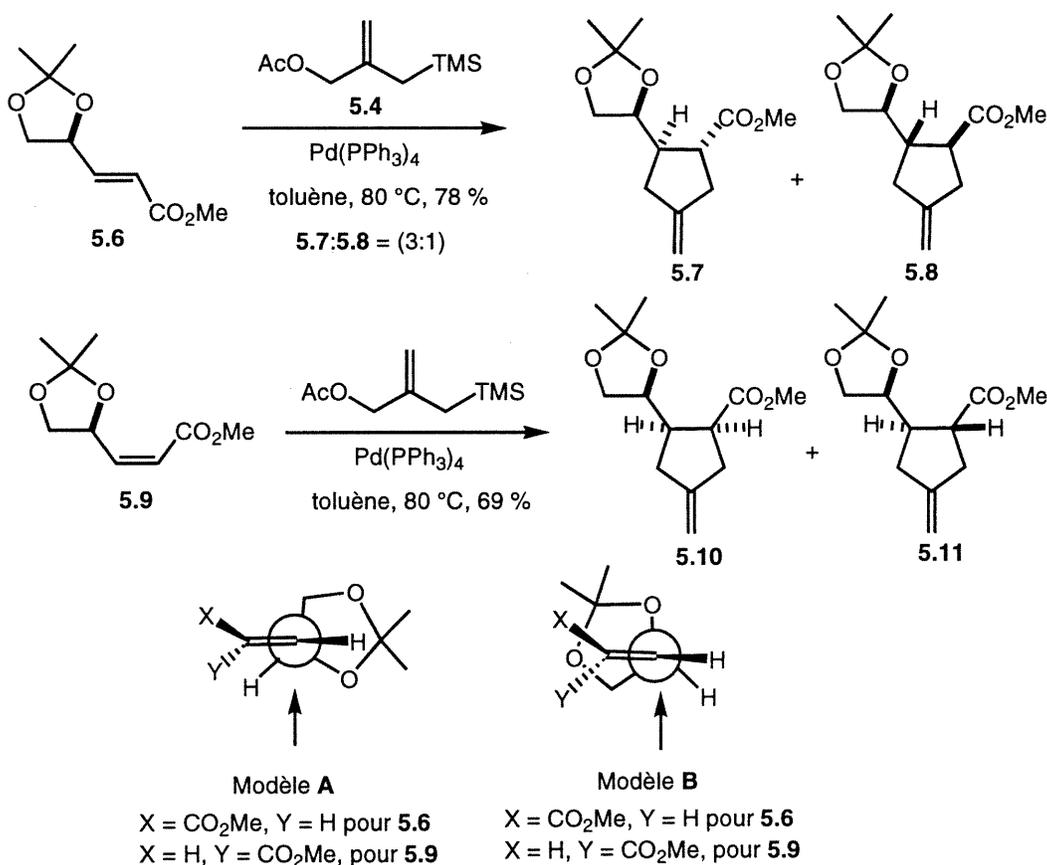
La réaction de cycloaddition [3+2] entre les allylsilanes et les esters α,β -insaturés décrit par Trost et coll., est une approche très efficace pour la synthèse des dérivés de cyclopentanes.¹⁹⁹ Trost et ses collègues ont étudié en profondeur cette réaction et ils ont même appliqué cette méthodologie dans la synthèse de produits naturels, tels le (+)-Bréfeldine A²⁰⁰ et la (\pm)-11-Hydroxyjasione²⁰¹ (Figure 5.9).^{199a}

Figure 5.9. Synthèse de produits naturels par une réaction de cycloaddition [3+2]



Ces auteurs ont aussi exploré la différence de réactivité des esters α,β -insaturés *trans* et *cis* dérivés du D-mannitol, et ils ont remarqué une diminution de diastéréosélectivité faciale en passant d'un ester *cis* **5.9** (un seul isomère **5.10**) à un ester *trans* **5.6** (mélange ~ 3:1 de **5.7** et **5.8**) (Schéma 5.1).²⁰² L'obtention de l'isomère majeur peut être rationalisée par un état de transition de type Felkin-Anh²⁰³ (**B**) ou par un état de transition minimisant les interactions de type dipôle-dipôle et stérique (**A**), qui est suggéré par des calculs et des données spectroscopiques.²⁰⁴ Contrairement à ces observations, Samuelsson et coll.²⁰⁵ ont utilisé cette même réaction de cycloaddition entre l'allysilane **5.4** et l'ester *cis* **5.9** et un mélange diastéromérique de **5.10** et **5.11** (ratio = 4 : 1) est obtenu (Schéma 5.1).

Schéma 5.1. Synthèse des cyclopentanes trisubstitués



Ohfuné et coll.²⁰⁶ ont utilisé cette réaction de cycloaddition dans le cadre de la synthèse d'analogues rigides de l'acide glutamique. Ils ont utilisé des esters α,β -insaturés

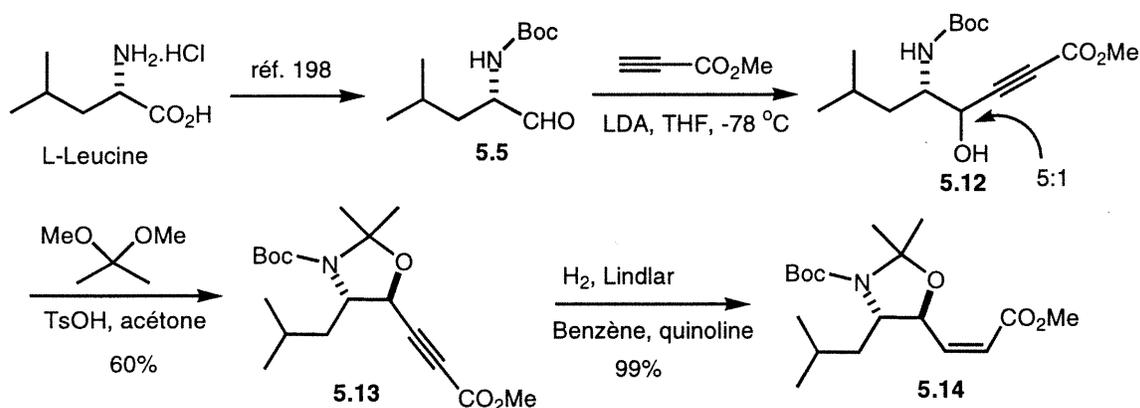
trans et *cis* dérivés de l'aldéhyde de Garner^{107a} pour construire les cyclopentanes désirés. Dans leur cas, un mélange non-séparable de diastéréoisomère est obtenu pour les esters α,β -insaturés *trans* et *cis* utilisés avec un ratio de 7:1 et 4:1 respectivement.

V.6. Synthèse d'un nouvel inhibiteur potentiel de la mémapsine 2 (β -secrétase)

V.6.1. Synthèse de l'ester méthylique α,β -insaturé *cis*

Notre approche débute par la synthèse du *N*-Boc L-leucinal **5.5** obtenu en 3 étapes à partir de la L-leucine.¹⁹⁸ L'addition de l'anion du propiolate de méthyle, un équivalent d'un homoénolate qui est généré par l'action du diisopropylamide de lithium dans le THF à $-78\text{ }^\circ\text{C}$, sur le *N*-Boc L-leucinal **5.5** donne un mélange épimérique non-séparable d'esters hydroxy acétylénique **5.12** avec un ratio de $\sim 5:1$.^{197a} Le rendement est de 45 % sur deux étapes, basé sur l'aldéhyde non-purifié pour limiter la possibilité de racémisation du centre chiral en position α .²⁰⁷ La formation de l'acétal cyclique est effectuée en présence du 2,2-diméthoxypropane et l'acide *para*-toluènesulfonique dans l'acétone à reflux, puis la séparation des deux diastéréoisomères par chromatographie sur gel de silice donne l'isomère majeur **5.13** avec un rendement de 60%.²⁰⁸ Une hydrogénation catalytique de **5.13** a donné l'ester méthylique α,β -insaturé *cis* **5.14** en présence du catalyseur de Lindlar (Pd/CaCO₃ 5 %) et de la quinoline (Schéma 5.2).²⁰⁹

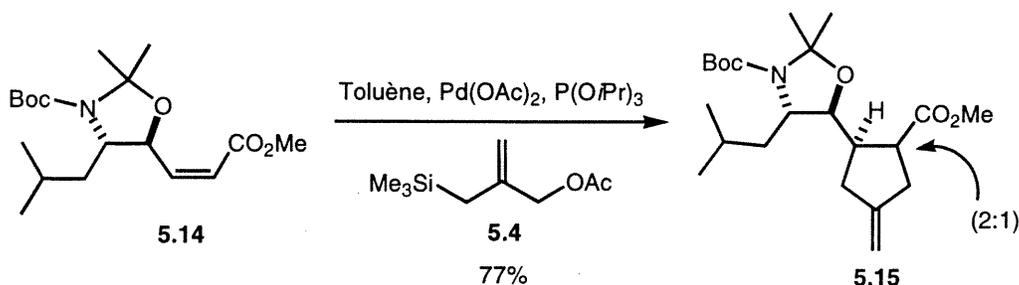
Schéma 5.2. Synthèse d'un ester α,β -insaturé *cis* **5.14**



V.6.2. Synthèse du cyclopentane disubstitué

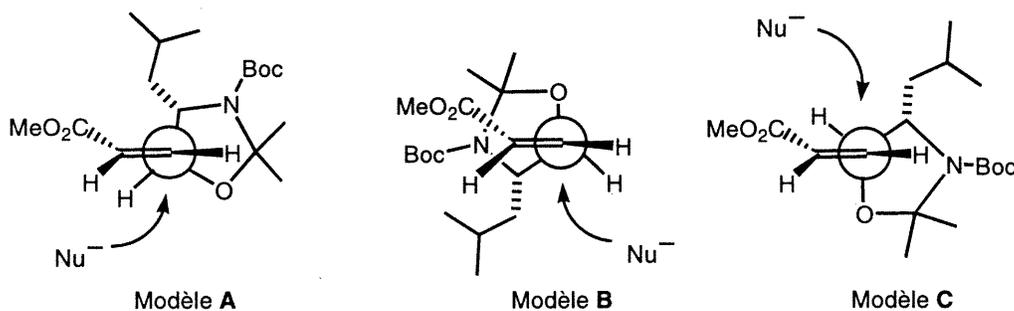
La réaction de cycloaddition entre l'oléfine *cis* **5.14** et l'allylsilane **5.4** a généré un mélange épimérique non-séparable d'ester méthylique **5.15** avec un ratio ~ 2:1 (Schéma 5.3).

Schéma 5.3. Cycloaddition donnant un carbocycle substitué **5.15**



Ces résultats peuvent être rationalisés par des états de transition proposés, où l'attaque *pro-R* se produit par la face *Re* (modèle **A** ou **B**) qui est la moins encombrée (Figure 5.10).²¹⁰ Par contre, le mélange épimérique au niveau de l'ester méthylique peut être expliqué par une isomérisation²¹¹ partielle de l'oléfine *cis* en *trans* dans les conditions de la réaction plutôt qu'une cycloaddition non-concertée.⁴²

Figure 5.10. États de transition proposés pour la formation du carbocycle substitué



Une épimérisation en milieu basique à reflux a fourni le carbocycle *trans* **5.16** exclusivement. La saponification de l'ester méthylique **5.16** avec du NaOH dans un mélange THF et H₂O a donné l'acide carboxylique **5.17** correspondant, puis un couplage avec la *n*-butylamine a généré l'amide **5.18** avec un bon rendement sur deux étapes

(Schéma 5.4).²¹² Maintenant, il nous reste à cliver la méthylène exocyclique, puis faire le couplage peptidique avec un dérivé d'asparagine. On poursuit notre synthèse par un clivage oxydant de la double liaison exocyclique qui donne la cétone **5.19** correspondante, puis par une réduction avec le borohydrure de sodium ou le Dibal-H qui donnent un mélange non-séparable de diastéréoisomères de l'alcool **5.20** avec des ratios de 1:1 et 3:1 respectivement. On peut envisager une élimination de cet alcool **5.20** pour donner le carbocycle avec une double liaison endocyclique, puis une hydrogénation donnant ainsi le carbocycle disubstitué désiré. Nous avons essayé la réaction de Shapiro²¹³ sur la cétone **5.19** pour donner un carbocycle avec un méthylène endocyclique, mais cette dernière s'est avérée inefficace (Schéma 5.5). Par conséquent, nous avons opté pour une déoxygénation de l'alcool **5.20** dans les conditions de Barton-McCombie qui a généré le carbocycle disubstitué *trans* **5.21** (Schéma 5.4).²¹⁴

Schéma 5.4. Une déoxygénation et la synthèse du carbocycle disubstitué *trans* **5.21**

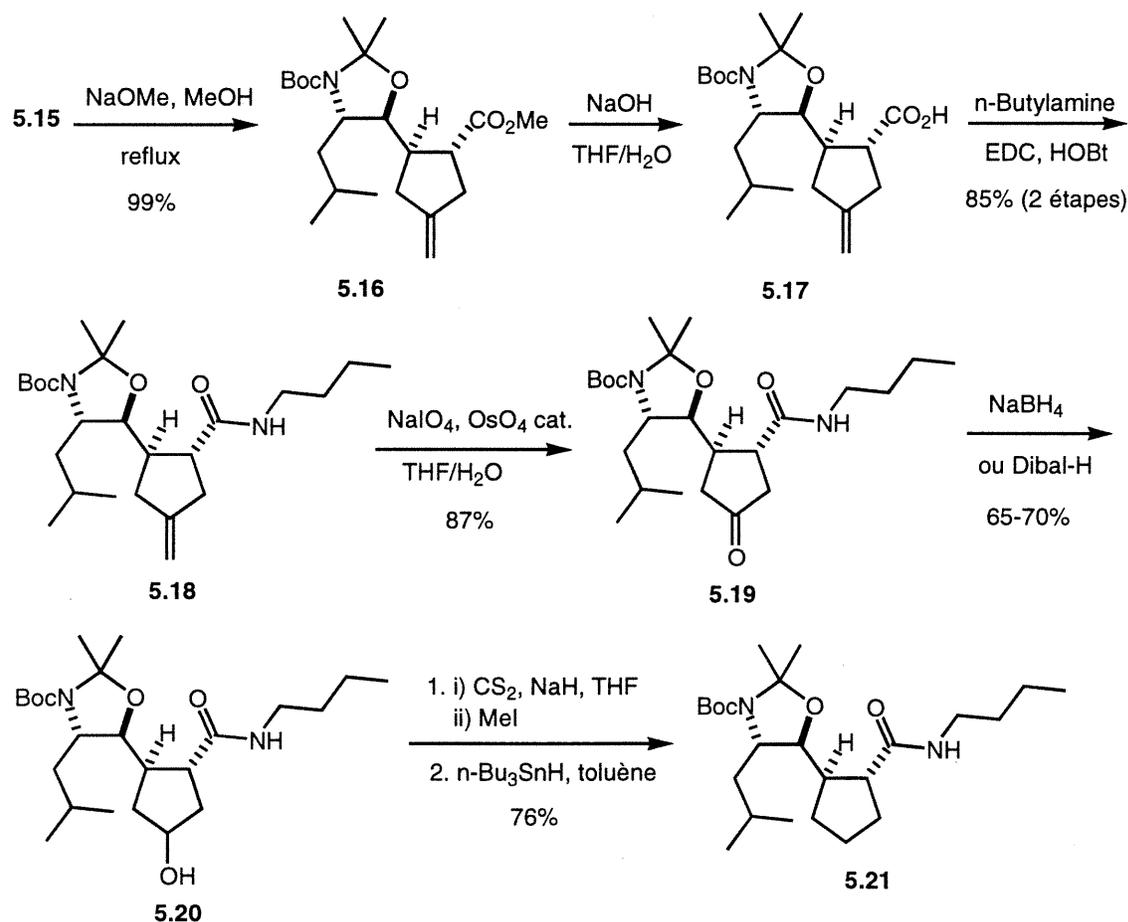
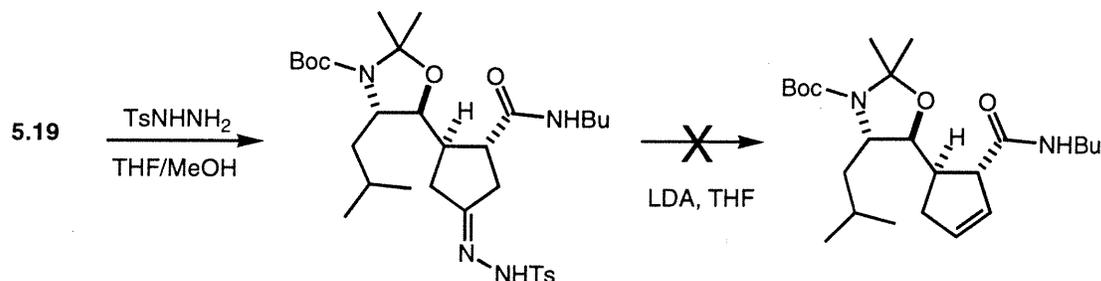


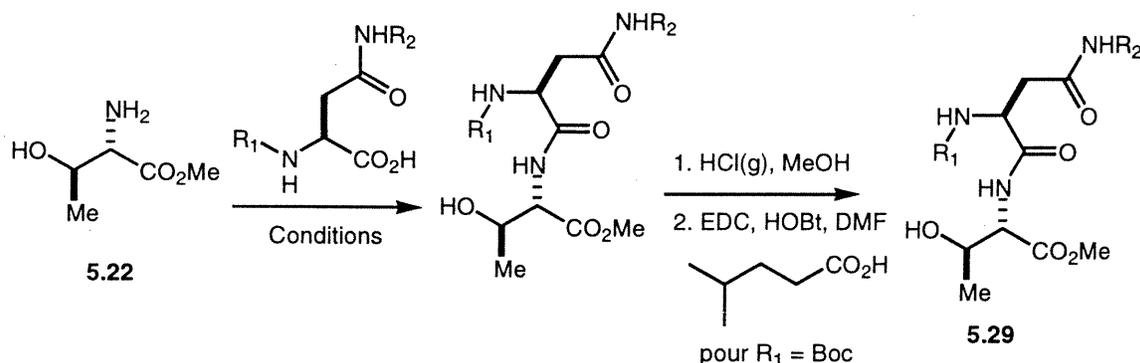
Schéma 5.5. Tentative infructueuse de former un alcène endocyclique par la réaction de Shapiro

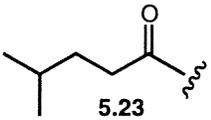
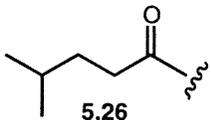


V.6.3. Couplage d'un dérivé d'asparagine et fin de la synthèse de l'inhibiteur cible

Une fois le cyclopentane disubstitué **5.21** obtenu, il nous reste maintenant à cliver le *N*-Boc et l'acétale pour générer l'aminoalcool correspondant, et ensuite faire un couplage avec un dérivé de l'asparagine synthétisé auparavant pour donner la molécule cible **5.1**. Avant de procéder, on a étudié un modèle pour déterminer les conditions de couplage et la voie de synthèse à suivre. On a choisi comme modèle l'ester méthylique de la L-thréonine **5.22** car notre intention est de réaliser le couplage directement sur l'aminoalcool généré à partir de **5.21**. En premier lieu, on a décidé de coupler le motif désiré **5.23**, et on a vite constaté la formation de produits secondaires comme la dimérisation du réactif **5.23** et même un couplage intramoléculaire pour donner l'imide correspondant.²¹⁵ Dans un essai subséquent avec le réactif avec le *N*-Boc **5.24**, 30% de produit **5.27** est isolé, mais il fallait être certain qu'après le clivage du *N*-Boc, l'acide 4-méthylvalérique pourrait être introduit sans aucun problème en présence de l'amide et l'alcool secondaire. Pour faciliter notre étude, on a directement utilisé le réactif **5.25** et le produit de couplage **5.28** est isolé avec un bon rendement.²¹⁶ On a même essayé le réactif **5.26** donnant le produit désiré mais on a constaté une épimérisation sous deux différentes conditions. Pour être certain de cette observation, on a transformé le produit **5.28** par un clivage du *N*-Boc en milieu acide et un couplage avec l'acide 4-méthylvalérique pour donner **5.29**, et cette séquence nous a assuré qu'il y a eu bel et bien une épimérisation.

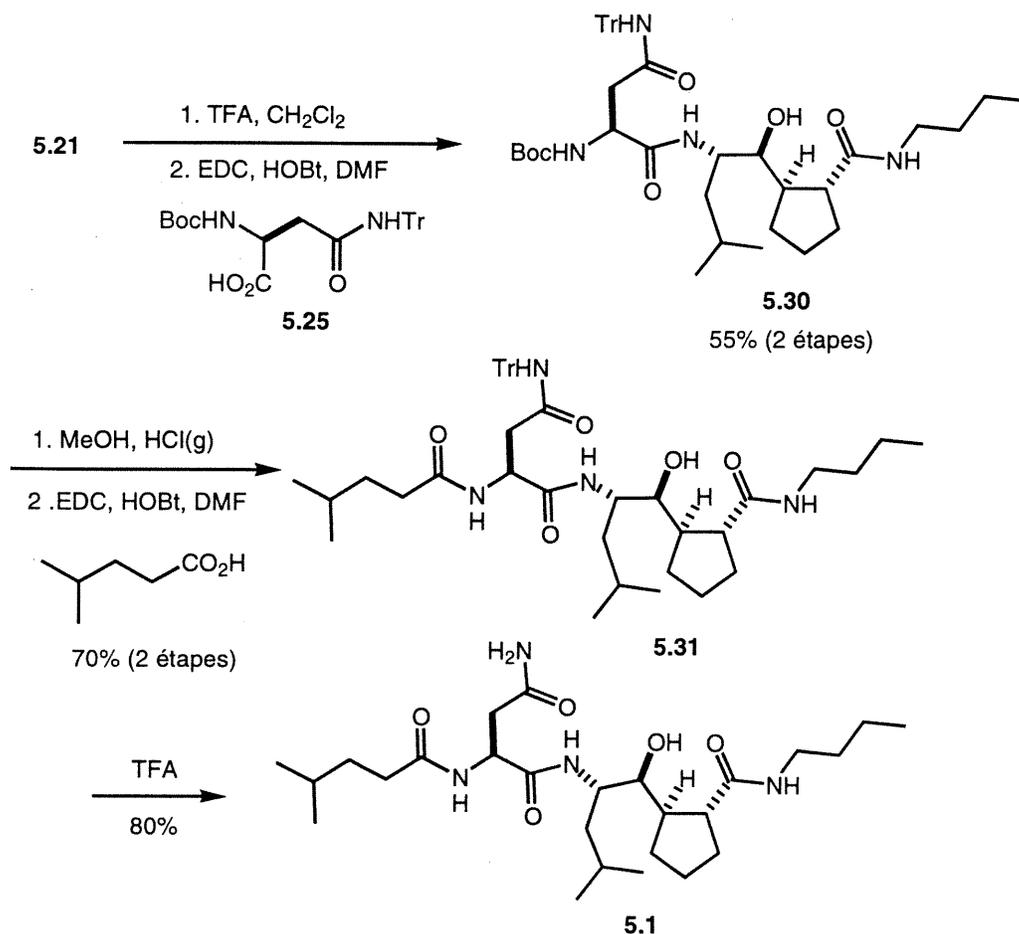
Schéma 5.6. Différentes conditions examinées pour le couplage d'un dérivé de l'asparagine



R ₁	R ₂	Conditions	Commentaires
 5.23	H	1. EDC, HOBT, DMF 2. PivCl, Et ₃ N, THF	Formation de dimère et/ou d'imide ²⁰⁶
Boc, 5.24	H	EDC, HOBT, DMF	30%, 5.27
Boc, 5.25	Tr	EDC, HOBT, DMF	85%, 5.28
 5.26	Tr	1. EDC, HOBT, DMF 2. EtOCOCl, Et ₃ N, THF	une épimérisation est constatée

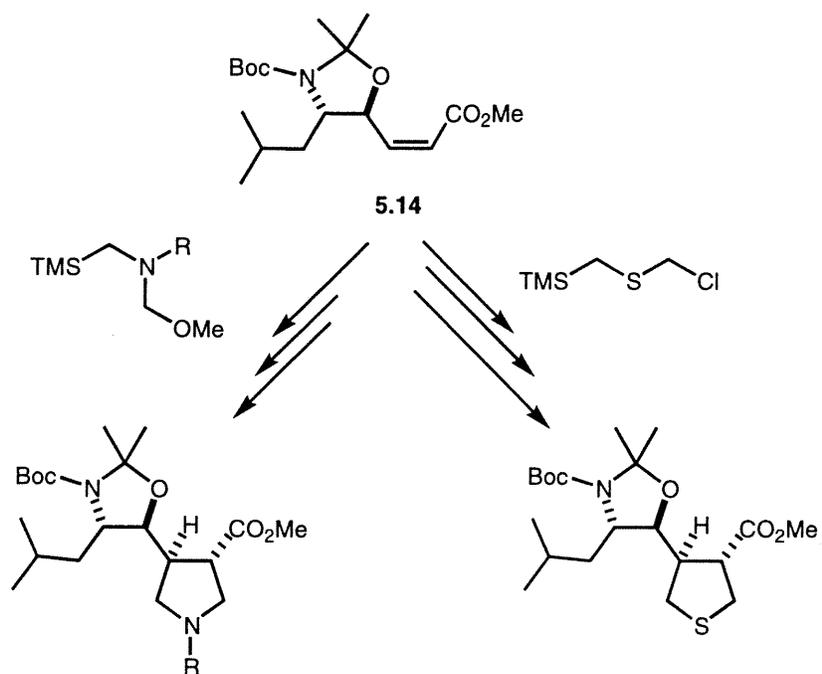
Suite à cette étude, on a procédé à la synthèse de la molécule cible **5.1**. Un clivage simultané de l'acétale cyclique et du *N*-Boc avec l'acide trifluoroacétique a généré l'aminoalcool correspondant, puis un couplage avec un dérivé de l'asparagine **5.25** a donné l'adduit **5.30** avec un bon rendement. On continue par un clivage sélectif du *N*-Boc avec une solution saturée d'acide hydrochlorique dans du méthanol,²¹⁷ suivit d'un couplage avec l'acide 4-méthylvalérique génère **5.31**. Finalement, l'hydrolyse du trityle avec l'acide trifluoroacétique a fourni la molécule cible désirée **5.1** (Schéma 5.7).²¹⁷

Schéma 5.7. Synthèse de la molécule cible 5.1



V.7. Conclusion

La synthèse stéréosélective d'un nouvel inhibiteur potentiel de la mémapsine 2 a été développée. Notre approche pour la formation du carbocycle disubstitué est basée sur une cycloaddition asymétrique avec un ester α,β -insaturé non-racémique **5.14**. Le chiron utilisé, la L-leucine, a induit facilement la création de trois nouveaux centres stéréogéniques de façon très efficace. Malgré le fait que la synthèse est linéaire et compte 19 étapes, elle est très pratique parce qu'elle nous donne la possibilité de modifier, d'introduire le motif désiré et de générer une librairie de "Scaffold" de type **5.1** (Schéma 5.7). De même, notre ultime objectif est d'utiliser le même ester α,β -insaturé **5.14** pour former les différents dérivés avec la pyrrolidine et la tétrahydrothiophène disubstituée comme motifs centraux (Schéma 5.8).

Schéma 5.8. Approche de synthèse des différents motifs centraux

VI. Partie expérimentale : notes générales

VI.1. Instrumentation

VI.1.1. Points de fusion

Les points de fusion des échantillons recristallisés ont été déterminés avec un appareil Büchi et ne sont pas corrigés.

VI.1.2. Pouvoirs rotatoires

Les pouvoirs rotatoires ont été mesurés pour la raie D du sodium (589 nm) à l'aide d'un polarimètre Perkin-Elmer 241 à 25 °C.

VI.1.3. Spectroscopie infrarouge

Les spectres infrarouges (IR) ont été enregistrés avec un spectrophotomètre FTIR Pergamon 1000. Les échantillons étaient soit mélangés à du KBr et moulés en forme de pastille pour les solides ou déposés sur une pastille de NaCl ou des cellules à soustraction de solvant dans le cas des huiles. Seules les bandes intenses et/ou significatives sont listées.

VI.1.4. Résonance magnétique nucléaire

Les spectres de résonance magnétique nucléaire (RMN) ont été pris en solution dans des tubes de Pyrex avec des appareils Bruker 300 et 400 MHz pour les protons (^1H) et 75.4 et 100.4 MHz pour les carbones (^{13}C). Les spectres NOESY et COSY ont été pris avec un appareil Bruker 600 MHz. Les déplacements chimiques sont exprimés en parties par million (ppm) selon l'échelle δ et référés au solvant utilisé (7.27 ppm pour le CDCl_3 , 4.80 ppm pour le D_2O , 3.30 ppm pour CD_3OD et 2.50 pour le DMSO). Les valeurs de constantes de couplage J sont exprimées en Hertz (Hz). Les symbolismes employés pour décrire la multiplicité des signaux sont les suivants :

s : Singulet	t : Triplet
d : Doublet	q : Quadruplet
dd : Doublet dédoublé	qt : Quintuplet
ddd : Doublet doublement dédoublé	m : Multiplet
br : Large (broad)	

VI.1.5. Spectroscopie de masse

Les spectres de masse à haute résolution ont été enregistrés avec un spectromètre Kratos MS-50 TCTA par la technique de bombardement atomique rapide (FAB). Et, VG-autospec-C1 pour les spectres de masse à basse résolution en utilisant la technique d'ionisation par électrospray.

VI.1.6. Cristallographie

Les mesures de diffraction des rayons X ont été faites par le Dr Michel Simard avec un diffractomètre Nonius CAD-4 avec radiation monochromatique. Les rapports de cristallographie sont inclus en annexe.

VI.2. Purification des produits

VI.2.1 Chromatographie

La plupart des produits ont été purifiés par chromatographie de type "flash"²¹⁸ avec du gel de silice Kieselgel 60 (Merck no 9385, 200-400 mesh). Les solvants utilisés sont préalablement distillés. Les chromatographies sur couche mince (CCM) ont été effectuées sur des plaques de verre commerciales enduites de gel de silice pour suivre la progression de la réaction (0.25 mm d'épaisseur, Merck, Kieselgel 60F₂₅₄).

VI.2.2 Les révélateurs généraux

VI.2.2.1 Lumière ultraviolette (254 nm)

Les produits possédant des chromophores absorbants dans l'ultraviolet sont facilement détectés en chromatographie sur couche mince.

VI.2.2.2 Iode

Les plaques de CCM sont mises en contact avec des vapeurs d'iode dans un pot; la plupart des composés forment des taches brunes foncées.

VI.2.2.3. Molybdate d'ammonium et sulfate de cérium aqueux

Les plaques de CCM sont immergées dans une solution de molybdate d'ammonium, $(\text{NH}_4)_6\text{Mo}_7\text{O}_{24}\cdot 4\text{H}_2\text{O}$, (25 g) et sulfate de cérium, CeSO_4 (10 g) dans une solution d'acide sulfurique concentré-eau (1:9, 1 L) et ensuite chauffées; la plupart des composés forment une tache bleue.

VI.2.2.4. Détection des groupements aminés

Les fonctions amines sont révélées par l'action de la ninhydrine (2 g) dans du n-butanol (600 mL) et de l'acide acétique (18 mL). Les plaques de CCM sont chauffées et vaporisées pour donner des taches jaunâtres ou rougeâtres dépendant si l'amine est primaire, secondaire ou tertiaire.

VI.2.2.5 Détection des carbonyles

Les aldéhydes et les cétones sont révélées en formant leur dérivé dinitro-2,4-phénylhydrazone. Les plaques de CCM sont immergées dans une solution à 0.5% de

dinitro-2,4-phénylhydrazine dans du HCl 2N puis chauffées pour donner des taches jaunes ou oranges.

VI.2.2.6. Détection des oléfines

Les plaques de CCM sont immergées dans une solution au KMNO_4 (3 g) dans de l'eau (300 mL) et K_2CO_3 (20 g) puis chauffées.

VI.3. Purification des solvants

VI.3.1. Solvants usuels

L'acétate d'éthyle, le dichlorométhane et l'hexane sont distillés avant usage. Les autres solvants de qualité spectroscopique commercialement disponible ont été utilisés sans autre purification.

VI.3.2. Solvants de réactions

Pour les réactions qui requièrent des conditions anhydres, les solvants sont séchés selon les méthodes spécifiques décrites dans la littérature. Le tableau suivant montre les méthodes de séchage utilisées dans la partie expérimentale de ce texte.

Solvant	Agent desséchant
Benzène	CaH_2
CH_2Cl_2	CaH_2 ou SDS ^{a,b}
Et_2O	Na/ benzophénone ou SDS ^{a,b}
THF	Na/ benzophénone ou SDS ^{a,b}
Toluène	CaH_2 ou SDS ^{a,c}

^a SDS (Solvent Dispensing System)

^b Séchage par filtration sur colonne d'alumine neutre sous un atmosphère d'azote

^c Séchage par filtration sur colonne d'alumine et l'oxyde de cuivre (II) sous un atmosphère d'azote

VI.4. Généralités

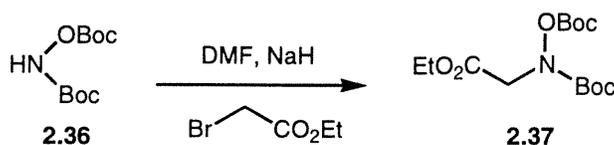
Les réactions sous conditions anhydres sont effectuées sous atmosphère d'azote en utilisant de la verrerie, des seringues de verre et des aiguilles préalablement séchées à l'étuve.

Les produits ayant déjà fait l'objet d'une caractérisation dans des mémoires, thèses ou dans la littérature n'ont pas été caractérisés de nouveau.

La nomenclature des composés fut déterminée à l'aide du programme Autonom® et selon : Favre, H. *Les fondements de la nomenclature pour la chimie organique* ; l'Ordre des chimistes du Québec ; Montréal, **1996**.

VII. Partie expérimentale : synthèse des produits

1. *N,O*-Bis-(*tert*-butoxycarbonyl-méthyl-amino)-acétate d'éthyle (2.37)



À une solution de *N,O*-bis-Boc hydroxylamine⁶⁴ **2.36** (5.6 g, 24.0 mmol) dans du DMF (80 mL), NaH 60% (1.0 g, 25.2 mmol) est ajouté à 0 °C. Le mélange réactionnel est agité pour 1 heure à température ambiante, refroidi à 0 °C et le bromure d'acétate d'éthyle (5.3 mL, 8.0 g, 48.1 mmol) est ajouté. Le mélange réactionnel est agité pendant 5 heures à température ambiante, de l'eau (100 mL) est ajoutée et la phase aqueuse est extraite avec de l'Et₂O (3 x 150 mL). Les phases organiques réunies sont séchées (Na₂SO₄), filtrées puis évaporées. Le résidu obtenu est purifié par chromatographie sur gel de silice (AcOEt/Hexane, 1:9) pour donner **2.37** (6.9 g, 90%) sous forme d'huile incolore.

IR (NaCl) ν 2982, 1789, 1760, 1726 cm⁻¹;

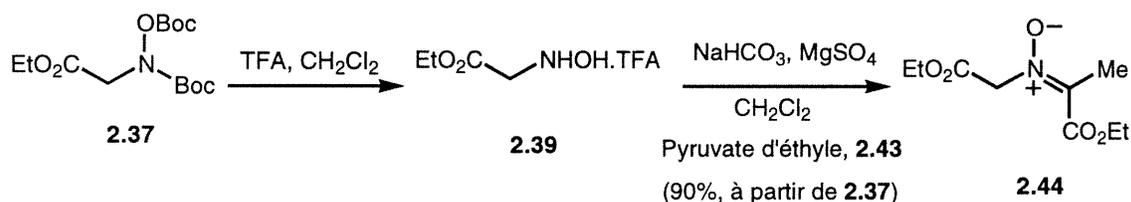
¹H NMR (CDCl₃) δ 4.21 (s, 2H, CH₂N); 4.17 (q, 2H, CH₃CH₂O, $J = 7.1$ Hz); 1.44 (s, 9H, *t*-Bu); 1.42 (s, 9H, *t*-Bu); 1.22 (t, 3H, Me, $J = 7.2$ Hz);

¹³C NMR (CDCl₃) δ 167.5, 154.7, 151.7, 84.7, 82.9, 61.2, 51.9, 27.8, 27.4, 13.9;

SM : (BR) 320.2(M+1);

(HR) calculée pour C₁₄H₂₆NO₇ (MH) 320.1709, obtenue 320.1719.

2. Nitronne de C-(éthoxycarbonyl-méthyl)-*N*-acétate d'éthyle (2.44)



À une solution d'ester **2.37** (1.6 g, 5.0 mmol) dans du CH₂Cl₂ (8 mL), l'acide trifluoroacétique (3.9 mL, 5.7 g, 50.1 mmol) est ajouté à température ambiante. Le mélange réactionnel est agité pendant 2 heures à température ambiante, puis le solvant est évaporé à sec et un azéotrope est effectué avec un mélange benzène/éthanol (3 x 10 mL, 5:1) pour enlever les traces de TFA. Le résidu obtenu est utilisé sans purification pour la réaction suivante.

À une solution d'hydroxylamine **2.39** dans du CH_2Cl_2 (15 mL), MgSO_4 (2.6 g, 25.1 mmol) est ajouté suivi du NaHCO_3 (2.1 g, 25.1 mmol) à température ambiante. La suspension est agitée pour 1 heure à température ambiante, puis le pyruvate d'éthyle (**2.43**) (0.87 g, 7.5 mmol) est ajouté et le milieu réactionnel est agité pendant 24 heures. La suspension est filtrée, puis le filtrat est évaporé et le résidu obtenu est purifié par chromatographie sur gel de silice (AcOEt/Hexane, 5:5) pour donner **2.44** (0.98 g, 90%, 2 étapes) sous forme d'huile incolore.

IR (NaCl) ν 2982, 1789, 1777, 1599 cm^{-1} ;

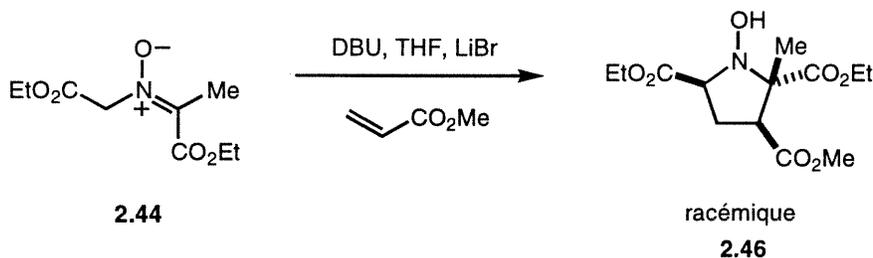
^1H NMR (CDCl_3) δ 5.26 (s, 2H, CH_2N); 4.17 (q, 4H, 2 x $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{O}$, $J = 7.1$ Hz); 2.28 (s, 3H, Me); 1.32 (t, 3H, $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{O}$, $J = 7.2$ Hz); 1.28 (t, 3H, $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{O}$, $J = 7.2$ Hz);

^{13}C NMR (CDCl_3) δ 165.4, 162.1, 139.2, 66.8, 61.9, 14.7, 13.9, 13.8;

SM : (BR) 218.1(M+1);

(HR) calculée pour $\text{C}_9\text{H}_{16}\text{NO}_5$ (MH) 218.1256, obtenue 218.1268.

3. (\pm) 1-Hydroxy-2-méthyl-pyrrolidine-2,3,5-tricarboxylate de 2,5-diéthyle et de 3-méthyle (**2.46**)



À une solution de **2.44** (200 mg, 0.92 mmol) dans du THF (5 mL), LiBr (0.40 g, 4.60 mmol) est ajouté suivi de l'acrylate de méthyle (0.12 g, 1.38 mmol) à 0 °C. Après 10 minutes, DBU (151 μL , 154 mg, 1.01 mmol) est ajouté et le mélange réactionnel est agité pour 30 minutes 0 °C. Une solution saturée de NH_4Cl (5 mL) est ajoutée et la phase aqueuse est extraite avec de l'AcOEt (3 x 10 mL). Les phases organiques réunies sont séchées (Na_2SO_4), filtrées puis évaporées. Le résidu obtenu est purifié par chromatographie sur gel de silice (AcOEt/Hexane, 2:8) pour donner **2.46** (230 mg, 82%) sous forme d'huile incolore.

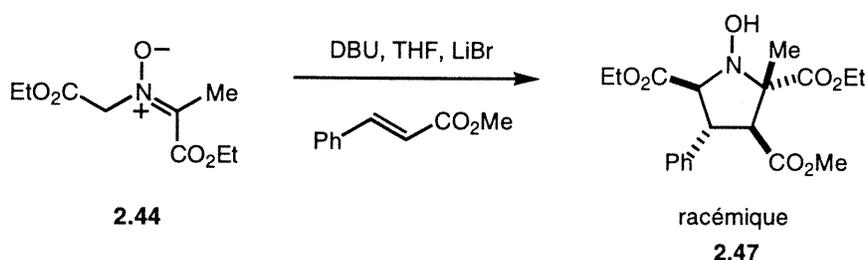
^1H NMR (CDCl_3) δ 5.61 (br, 1H, NOH); 4.26-4.18 (m, 5H, 2 x CH_2 et CHN); 3.70 (s, 3H, Me); 3.41 (dd, 1H, CH, $J = 7.5$ et 9.8 Hz); 2.41-2.25 (m, 2H, CH_2); 1.39 (s, 3H, Me); 1.32-1.26 (m, 6H, 2 x $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{O}$);

^{13}C NMR (CDCl_3) δ 171.8, 171.6, 71.7, 65.8, 61.4, 61.0, 51.9, 47.0, 26.8, 18.8, 14.1;

SM : (BR) 304.1(M+1);

(HR) calculée pour $\text{C}_{13}\text{H}_{22}\text{NO}_7$ (MH) 304.1318, obtenue 304.1334.

4. (\pm) 1-Hydroxy-2-méthyl-4-phenyl-pyrrolidine-2,3,5-tricarboxylate de 2,5-diéthyle et de 3-méthyle (2.47)



À une solution de **2.44** (200 mg, 0.92 mmol) dans du THF (5 mL), LiBr (0.40 g, 4.60 mmol) est ajouté suivi du cinnamate de méthyle (0.38 g, 1.38 mmol) à 0 °C. Après 10 minutes, DBU (151 μL , 154 mg, 1.01 mmol) est ajouté et le mélange réactionnel est agité pour 30 minutes 0 °C. Une solution saturée de NH_4Cl (5 mL) est ajoutée et la phase aqueuse est extraite avec de l'AcOEt (3 x 10 mL). Les phases organiques réunies sont séchées (Na_2SO_4), filtrées puis évaporées. Le résidu obtenu est purifié par chromatographie sur gel de silice (AcOEt/Hexane, 2:8) pour donner **2.47** (315 mg, 90%) sous forme d'huile incolore.

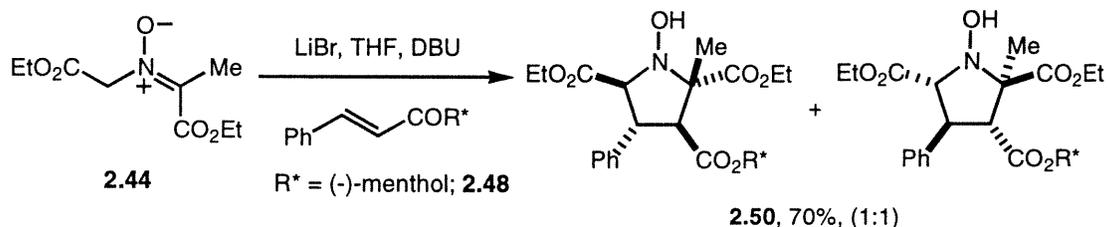
^1H NMR (CDCl_3) δ 7.39-7.22 (m, 5H, ArH); 6.05 (br, 1H, NOH); 4.47 (d, 1H, CHN, $J = 10.9$ Hz); 4.36-4.24 (m, 2H, CH_2); 4.13-3.95 (m, 2H, CH_2); 3.85 (t, 1H, CHPh, $J = 10.2$ Hz); 3.70 (d, 1H, CH, $J = 10.1$ Hz); 3.63 (s, 3H, Me); 1.43 (s, 3H, Me); 1.40 (t, 3H, $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{O}$, $J = 7.2$ Hz); 1.02 (t, 3H, $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{O}$, $J = 7.2$ Hz);

^{13}C NMR (CDCl_3) δ 172.3, 171.0, 170.7, 138.2, 128.5, 128.1, 127.3, 72.2, 71.3, 61.6, 60.8, 56.3, 51.9, 45.4, 19.2, 14.1, 13.8;

SM : (BR) 380.1(M+1);

(HR) calculée pour $\text{C}_{19}\text{H}_{26}\text{NO}_7$ (MH) 380.1356, obtenue 380.1363.

5. (2*S*, 3*S*, 4*R*, 5*S*) 1-Hydroxy-2-méthyl-4-phenyl-pyrrolidine-2,3,5-tricarboxylate de 2,5-diéthyle et de 3-(-)-menthyle (**2.50**)



À une solution de **2.44** (100 mg, 0.46 mmol) dans du THF (3 mL), LiBr (0.20 g, 2.30 mmol) est ajouté suivi du cinnamate de (-)-menthyle **2.48** (0.16 g, 0.69 mmol) à 0 °C. Après 10 minutes, DBU 76 μL , 77 mg, 0.51 mmol) est ajouté et le mélange réactionnel est agité pour 30 minutes 0 °C. Une solution saturée de NH_4Cl (5 mL) est ajoutée et la phase aqueuse est extraite avec de l'AcOEt (3 x 10 mL). Les phases organiques réunies sont séchées (Na_2SO_4), filtrées puis évaporées. Le résidu obtenu est purifié par chromatographie sur gel de silice (AcOEt/Hexane, 1:9 \rightarrow 2:8) pour donner **2.50** (mélange de diastereoisomères (1:1) non-séparables; 200 mg, 85%) sous forme d'huile incolore.

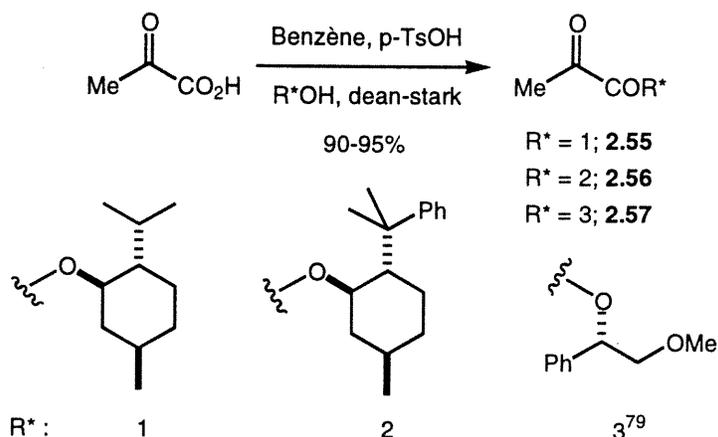
^1H NMR (CDCl_3) δ 7.39-7.22 (m, 10H, 2 x ArH); 5.91 (br, 2H, 2 x NOH); 4.67-4.56 (m, 2H, 2 x CH); 4.51 (d, 1H, CHN, $J = 10.8$ Hz); 4.45 (d, 1H, CHN, $J = 10.6$ Hz); 4.35-4.28 (m, 4H, 2 x CH_2); 4.14-3.99 (m, 4H, 2 x CH_2); 3.84 (t, 1H, CHPh, $J = 10.7$ Hz); 3.79 (t, 1H, CHPh, $J = 10.6$ Hz); 3.72 (d, 1H, CH, $J = 10.3$ Hz); 3.61 (d, 1H, CH, $J = 10.3$ Hz); 1.90-1.0 (m, 18H, 6 x CH et, 6 x CH_2); 1.48 (s, 6H, 2 x Me); 1.39 (t, 6H, 2 x Me, $J = 7.3$ Hz); 1.04 (t, 6H, 2 x Me, $J = 7.2$ Hz); 0.90-0.46 (d, 18H, 9 x CH_3 , $J = 6.9$ Hz);

^{13}C NMR (CDCl_3) δ 172.3, 172.2, 170.8, 169.9, 169.6, 138.1, 137.9, 128.4, 127.9, 127.8, 127.3, 127.2, 75.6, 75.1, 72.4, 72.0, 71.6, 71.4, 61.5, 60.9, 60.8, 56.8, 56.7, 46.6, 46.5, 40.54, 40.48, 33.96, 31.24, 31.21, 29.56, 25.86, 25.28, 23.18, 22.56, 21.85, 21.80, 20.74, 20.3, 19.2, 19.1, 15.9, 15.3, 14.2, 14.1, 13.8;

SM : (BR) 504.3(M+1);

(HR) calculée pour $\text{C}_{28}\text{H}_{42}\text{NO}_7$ (MH) 504.3221, obtenue 504.3234.

6. Synthèse des pyruvates chiraux (2.56-2.57)



À une solution d'acide pyruvique (0.34 mL, 4.91 mmol) dans du benzène (20 mL), (-)-8-phenylmenthol (0.57 g, 2.45 mmol) est ajouté suivi du p-TsOH (46 mg, 0.25 mmol) à température ambiante. Le mélange réactionnel est chauffé à reflux pour 3 heures à l'aide d'un Dean-stark. Une solution saturée de NaHCO₃ (15 mL) est ajoutée et la phase aqueuse est extraite avec de l'AcOEt (3 x 25 mL). Les phases organiques réunies sont séchées (Na₂SO₄), filtrées puis évaporées. Le résidu obtenu est purifié par chromatographie sur gel de silice (AcOEt/Hexane, 3:97) pour donner **2.56** (0.68 g, 90%) sous forme d'huile incolore.

6.1. Pyruvate de (-)-8-phenylmenthyle (2.56)

$[\alpha]_{\text{D}} -10.8$ (c = 0.9, CHCl₃);

¹H NMR (CDCl₃) δ 7.36-7.06 (m, 5H, ArH); 4.95 (td, 1H, CH, J = 4.5 et 10.7 Hz); 2.14 (m, 1H, CH); 1.97 (s, 3H, Me); 1.86-1.81 (m, 2H, CH₂); 1.74-1.64 (m, 1H, 1/2CH₂); 1.51-1.47 (m, 1H, 1/2CH₂); 1.31 (s, 3H, Me); 1.21 (s, 3H, Me); 1.18-0.91 (m, 3H, CH₂ et CH); 0.89 (d, 3H, Me, J = 6.6 Hz);

¹³C NMR (CDCl₃) δ 191.2, 159.0, 151.1, 128.0, 125.3, 125.2, 76.4, 50.1, 41.2, 39.4, 34.2, 31.2, 28.9, 26.3, 26.2, 23.7, 22.6, 21.6;

SM : (BR) 302.1(M);

(HR) calculée pour C₁₉H₂₆O₃ (M) 302.1826, obtenue 302.1837.

6.2. Pyruvate de (-)-menthyle (2.55)

Même procédure que **6.1** sur une échelle de 4.5 g pour le (-)-menthol;

R* = 1, **2.55**; (AcOEt/Hexane, 1:9); 6.2 g, 95%;

$[\alpha]_{\text{D}} -84.3$ (c = 2.7, CHCl₃);

^1H NMR (CDCl_3) δ 4.81 (td, 1H, CH, J = 4.4 et 10.9 Hz); 2.43 (s, 3H, Me); 2.01-1.96 (m, 1H, CH); 1.85-1.81 (m, 1H, CH); 1.71-1.67 (m, 2H, CH_2); 1.54-1.46 (m, 2H, CH_2); 1.12-0.92 (m, 2H, CH_2); 0.90 (s, 6H, 2 x Me); 0.90-0.81 (m, 1H, CH); 0.74 (d, 3H, Me, J = 7.0 Hz);

^{13}C NMR (CDCl_3) δ 192.2, 160.4, 76.9, 46.6, 40.2, 33.9, 31.3, 26.6, 26.0, 23.1, 21.8, 20.5, 16.0;

SM : (BR) 226.1(M);

(HR) calculée pour $\text{C}_{13}\text{H}_{22}\text{O}_3$ (M) 226.1568, obtenue 226.1581.

6.3. Pyruvate de 2-méthoxy-(1S)-phenyl-éthanyle (2.57)

Même procédure que 6.1 sur une échelle de 200 mg pour 2-méthoxy-(1S)-phenyl-éthanol; $R^* = 3$, **2.57**; (AcOEt/Hexane, 15:85); 265 mg, 90%.

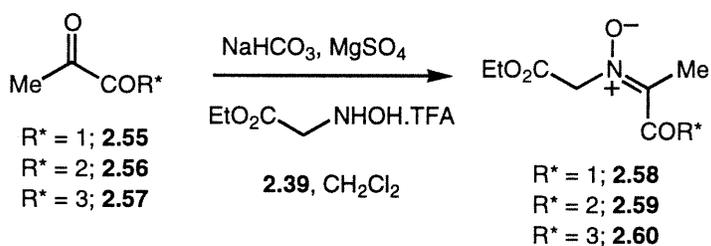
$[\alpha]_D +45.2$ ($c = 2.1$, CHCl_3);

^1H NMR (CDCl_3) δ 7.46-7.26 (m, 5H, ArH); 4.54-4.23 (m, 3H, CH_2 et CH); 3.28 (s, 3H, Me); 2.44 (s, 3H, Me);

SM : (BR) 222.1(M);

(HR) calculée pour $\text{C}_{12}\text{H}_{14}\text{O}_4$ (M) 222.1122, obtenue 222.1131.

7. Nitrones dérivées des pyruvates chirales, non-racémiques (2.58-2.60)



(85-90%, à partir de **2.37**)

À une solution de **2.37** (0.92 g, 2.91 mmol) dans du CH_2Cl_2 (5 mL), l'acide trifluorocétique (2.2 mL, 3.3 g, 28.7 mmol) est ajouté à température ambiante. Le mélange réactionnel est agité pendant 2 heures à température ambiante, puis le solvant est évaporé à sec et un azéotrope est effectué avec un mélange benzène/éthanol (3 x 10 mL, 5:1) pour enlever les traces de TFA. Le résidu obtenu est utilisé sans purification pour la réaction suivante.

À une solution d'hydroxylamine **2.39** dans du CH_2Cl_2 (10 mL), MgSO_4 (1.0 g, 9.60 mmol) est ajouté suivi du NaHCO_3 (0.81 g, 9.60 mmol) à température ambiante. La suspension est agitée pour 1 heure à température ambiante, puis une solution de pyruvate **2.56** (1.92 mmol) dans CH_2Cl_2 (10 mL) est ajoutée et le milieu réactionnel est agité pendant 24 heures. La suspension est filtrée, puis le filtrat est évaporé et le résidu obtenu est purifié par chromatographie sur gel de silice (AcOEt/Hexane, 2:8) pour donner la nitrone désirée **2.59** (0.70 g, 90%, 2 étapes) sous forme d'huile incolore.

7.1. Nitrone de *N*-(éthoxycarbonylméthyl)-*C*-(méthyle et carboxylate de (-)-8-phenylmenthyle (2.59)

$R^* = 2$;

$[\alpha]_D +10.1$ ($c = 1.4$, CHCl_3);

IR (NaCl) ν 2959, 2924, 1756, 1698, 1599 cm^{-1} ;

^1H NMR (CDCl_3) δ 7.21-7.06 (m, 5H, ArH); 5.21 (q, 2H, CH_2 , $J = 15.8$ Hz); 4.95 (td, 1H, CH, $J = 4.4$ et 10.8 Hz); 4.25 (m, 2H, CH_2); 2.11-1.68 (m, 4H, CH); 1.63 (s, 3H, Me); 1.46-1.41 (m, 1H); 1.27 (t, 3H, Me, $J = 7.1$ Hz); 1.25 (s, 3H, Me); 1.23-0.87 (m, 3H); 1.16 (s, 3H, Me); 0.85 (d, 3H, Me, $J = 6.5$ Hz);

^{13}C NMR (CDCl_3) δ 165.28, 160.90, 151.23, 139.36, 127.85, 125.18, 125.02, 75.60, 66.68, 61.74, 50.30, 41.51, 39.27, 34.21, 31.19, 29.22, 26.23, 23.14, 21.58, 14.03, 13.94;

SM : (BR) 403.2(M+1);

(HR) calculée pour $\text{C}_{23}\text{H}_{33}\text{NO}_5$ (MH) 403.2358, obtenue 403.2394.

7.2. Nitrone de *N*-(éthoxycarbonylméthyl)-*C*-(méthyle et carboxylate de (-)-menthyle (2.58)

Même procédure que **7.1**;

$R^* = 1$; (AcOEt/Hexane, 3:7); 0.54 g, 86 %;

$[\alpha]_D -54.8$ ($c = 2.5$, CHCl_3);

^1H NMR (CDCl_3) δ 5.21 (s, 2H, CH_2); 4.73 (td, 1H, CH, $J = 4.4$ et 10.9 Hz); 4.20 (q, 2H, CH_2 , $J = 7.1$ Hz); 2.22 (s, 3H, Me); 1.96 (m, 1H); 1.79 (m, 1H); 1.66 (m, 2H); 1.46 (m, 2H); 1.23 (t, 3H, Me, $J = 7.1$ Hz); 1.18 (m, 1H); 0.98 (m 2H); 0.85 (t, 6H, 2 x Me, $J = 4.8$ Hz); 0.69 (d, 3H, Me, $J = 6.9$ Hz);

^{13}C NMR (CDCl_3) δ 165.2, 161.7, 139.2, 76.1, 66.7, 61.8, 46.7, 40.5, 33.9, 31.2, 26.2, 23.2, 21.8, 20.5, 16.1, 14.6, 13.8;

SM : (BR) 328.2(M+1);

(HR) calculée pour $\text{C}_{17}\text{H}_{29}\text{NO}_5$ (MH) 327.2105, obtenue 327.2111.

7.3. Nitronne de *N*-(éthoxycarbonylméthyl)-*C*-(méthyle et carboxylate de 2-méthoxy-(1*S*)-phenyl-éthanyle (2.60)

Même procédure que 7.1;

$R^* = 3$; (AcOEt/Hexane, 4:6); 0.53 g, 85 %;

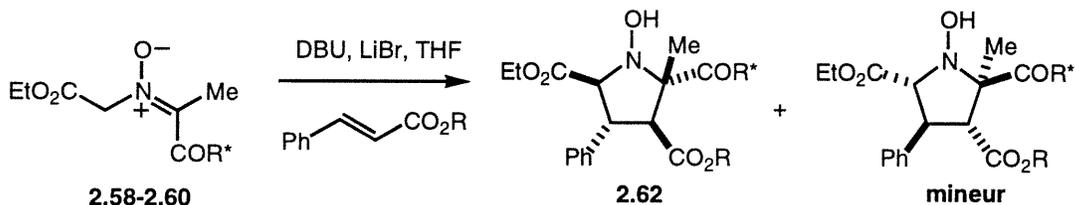
$[\alpha]_D -34.8$ ($c = 1.8$, CHCl_3);

^1H NMR (CDCl_3) δ 7.38-7.26 (m, 5H, ArH); 5.24 (d, 2H, CH_2 , $J = 4.9$ Hz); 4.46 (dd, 1H, CH, $J = 4.0$ et 7.6 Hz); 4.43 (dd, 1H, $1/2\text{CH}_2$, $J = 7.6$ et 11.5 Hz); 4.25 (m, 3H, $1/2\text{CH}_2$ et CH_2); 3.27 (s, 3H, OMe); 2.26 (s, 3H, Me); 1.27 (t, 3H, Me, $J = 7.2$ Hz);

^{13}C NMR (CDCl_3) δ 165.2, 161.9, 138.9, 137.3, 128.6, 128.4, 126.8, 81.0, 68.7, 66.8, 62.0, 56.9, 14.6, 13.9;

SM : (BR) 323.1(M+1).

8. Synthèse asymétrique des pyrrolidines polysubstituées (2.62)



Procédure générale:

À une solution de nitrones **2.58-2.60** (0.46 mmol) dans du THF (3 mL), LiBr (0.20 g, 2.30 mmol) est ajouté suivi d'un ester α,β -insaturé (0.69 mmol) à 0 °C. Après 10 minutes, DBU (76 μL , 77 mg, 0.51 mmol) est ajouté et le mélange réactionnel est agité pour 30 minutes à 0 °C. Une solution saturée de NH_4Cl (5 mL) est ajoutée et la phase aqueuse est extraite avec de l'AcOEt (3 x 10 mL). Les phases organiques réunies sont séchées (Na_2SO_4), filtrées puis évaporées. Le résidu obtenu est purifié par chromatographie sur gel de silice (AcOEt/Hexane, 1:9 \rightarrow 2:8) pour donner le produit désiré sous forme d'huile incolore.

8.1. 1-Hydroxy-2-méthyl-4-phenyl-pyrrolidine-2,3,5-tricarboxylate de 5-éthyle, de 3-méthyle et de 2-(-)-menthyle

R* = (-)-menthyle et R = Me; mélange de diastereoisomères (1.6:1) non-séparables; 176 mg, 78%.

^1H NMR (CDCl_3) δ 7.39-7.22 (m, 5H, ArH); 5.75 (br, 1H, NOH); 4.85 (m, 1H, CH); 4.51 (d, 1H, CH, $J = 10.8$ Hz); 4.14-3.97 (m, 2H, CH_2); 3.85 (t, 1H, CH, $J = 10.5$ Hz); 3.70 (d, 1H, CH, $J = 10.6$ Hz); 3.63 (s, 3H, CO_2Me); 2.14-2.04 (m, 2H, CH_2); 1.74 (m, 2H, CH_2); 1.55 (m, 2H, CH_2); 1.44 (s, 3H, Me); 1.15-1.04 (m, 3H, 3 x CH); 1.03 (t, 3H, Me, $J = 7.1$ Hz); 0.95 (d, 3H, Me, $J = 6.9$ Hz); 0.92 (d, 3H, Me, $J = 6.9$ Hz); 0.78 (d, 3H, Me, $J = 7.0$ Hz);

^{13}C NMR (CDCl_3) δ 172.1, 170.8, 138.3, 128.5, 128.1, 127.3, 76.2, 72.3, 71.5, 60.8, 56.7, 51.8, 46.9, 40.7, 34.1, 31.3, 26.0, 23.2, 21.9, 20.7, 19.3, 15.9, 13.8;

SM : (BR) 489.3(M+1).

8.2. 1-Hydroxy-2-méthyl-4-phenyl-pyrrolidine-2,3,5-tricarboxylate de 3-benzyle, de 5-éthyle et de 2-(-)-menthyle

R* = (-)-menthyle et R = benzyle; mélange de diastereoisomères (1.6:1) non-séparables; 220 mg, 85%.

SM : (BR) 566.3(M+1);

(HR) calculée pour $\text{C}_{33}\text{H}_{44}\text{NO}_7$ (MH) 566.3106, obtenue 566.3125.

8.3. 1-Hydroxy-2-méthyl-4-phenyl-pyrrolidine-2,3,5-tricarboxylate 5-éthyle, de 3-méthyle et de 2-(-)-8-phenylmenthyle

R* = (-)-8-phenylmenthyle et R = Me; mélange de diastereoisomères (3:1) non-séparables; 182 mg, 70%.

^1H NMR (CDCl_3) δ 7.45-7.14 (m, 10H, ArH); 5.65 (br, 1H, NOH); 5.03 (m, 1H, CH); 4.60 (d, 1H, CH, $J = 10.4$ Hz); 4.13-3.98 (m, 2H, CH_2); 3.84 (t, 1H, CH, $J = 10.3$ Hz); 3.66 (d, 1H, CH, $J = 10.4$ Hz); 3.63 (s, 3H, CO_2Me); 2.04 (m, 2H, CH_2); 1.55-0.99 (m, 4H, 2 x CH_2); 1.40 (s, 3H, Me); 1.29 (s, 3H, Me); 1.26 (s, 3H, Me); 1.18-1.04 (m, 2H, 2 x CH); 1.05 (t, 3H, Me, $J = 7.0$ Hz); 0.78 (d, 3H, Me, $J = 6.6$ Hz);

^{13}C NMR (CDCl_3) δ 172.3, 170.8, 170.6, 150.6, 138.2, 128.5, 128.1, 127.9, 125.5, 77.0, 71.9, 71.3, 60.7, 56.9, 51.9, 50.1, 45.6, 41.6, 40.1, 34.3, 31.3, 29.2, 27.2, 24.3, 21.6, 18.9, 13.8;

SM : (BR) 566.2(M+1);

(HR) calculée pour C₃₃H₄₄NO₇ (MH) 566.2986, obtenue 566.3092.

8.4. 1-Hydroxy-2-méthyl-4-phenyl-pyrrolidine-2,3,5-tricarboxylate de 3-benzyle, de 5-éthyle et de 2-(-)-8-phenylmenthyle

R* = (-)-8-phenylmenthyle et R = Bn; mélange de diastereoisomères (9:1) non-séparables; 220 mg, 75%.

¹H NMR (CDCl₃) δ 7.45-7.13 (m, 15H, ArH); 5.74 (br, 1H, NOH); 5.14 (d, 1H, 1/2CH₂Ph, *J* = 12.4 Hz); 5.03 (m, 1H, CH); 4.99 (d, 1H, 1/2CH₂Ph, *J* = 12.5 Hz); 4.60 (d, 1H, CH, *J* = 10.9 Hz); 4.14-3.95 (m, 2H, CH₂); 3.85 (t, 1H, CH, *J* = 10.5 Hz); 3.72 (d, 1H, CH, *J* = 10.3 Hz); 2.04 (m, 2H, CH₂); 1.55-0.99 (m, 4H, 2 x CH₂); 1.38 (s, 3H, Me); 1.27 (s, 3H, Me); 1.25 (s, 3H, Me); 1.15-1.04 (m, 2H, 2 x CH); 1.03 (t, 3H, Me, *J* = 7.1 Hz); 0.84 (d, 3H, Me, *J* = 6.5 Hz);

¹³C NMR (CDCl₃) δ 172.4, 170.7, 169.8, 150.6, 138.0, 135.0, 128.5, 128.4, 128.2, 128.1, 127.9, 125.5, 76.9, 71.9, 71.3, 66.8, 60.8, 57.1, 50.1, 45.7, 41.5, 40.1, 34.3, 31.2, 29.3, 27.2, 24.2, 21.6, 19.1, 13.8;

SM : (BR) 642.3(M+1).

8.5. (2*S*,3*S*,4*R*,5*S*) 1-Hydroxy-2-méthyl-4-phenyl-pyrrolidine-2,3,5-tricarboxylate de 3-benzhydryle, de 5-éthyle et de 2-(-)-8-phenylmenthyle

R* = (-)-8-phenylmenthyle et R = benzhydryle; 1 diastereoisomère; 277 mg, 85%.

[α]_D +11.2 (c = 1.2, CHCl₃);

¹H NMR (CDCl₃) δ 7.38-7.11 (m, 20H, ArH); 6.83 (s, 1H, CH); 5.79 (br, 1H, NOH); 5.08 (td, 1H, CH, *J* = 4.2 et 10.6 Hz); 4.61 (d, 1H, CH, *J* = 10.7 Hz); 4.14-3.98 (m, 2H, CH₂); 3.86-3.98 (m, 2H, 2 x CH); 2.04 (m, 2H, CH₂); 1.55-0.99 (m, 4H, 2 x CH₂); 1.39 (s, 3H, Me); 1.29 (s, 3H, Me); 1.14 (s, 3H, Me); 1.15-1.04 (m, 2H, 2 x CH); 1.04 (t, 3H, Me, *J* = 7.1 Hz); 0.90 (d, 3H, Me, *J* = 6.4 Hz);

¹³C NMR (CDCl₃) δ 172.4, 170.7, 169.2, 150.5, 139.4, 137.9, 128.5, 128.3, 128.3, 128.1, 128.0, 127.9, 127.7, 127.6, 127.4, 126.3, 125.6, 125.5, 77.7, 76.9, 71.9, 71.6, 60.8, 57.1, 50.1, 46.1, 41.7, 40.1, 34.3, 31.3, 29.6, 27.2, 24.0, 21.7, 18.9, 13.8;

SM : (BR) 718.0(M+1);

(HR) calculée pour C₃₃H₄₄NO₇ (MH) 718.3713, obtenue 718.3749.

8.6. 1-Hydroxy-2-méthyl-4-phenyl-pyrrolidine-2,3,5-tricarboxylate de 3-benzhydryle, de 5-éthyle et de 2-(2-méthoxy-(1S)-phenyl-éthanyle)

R* = 2-méthoxy-(1S)-phenyl-éthanyle et R = benzhydryle; mélange de diastereoisomères (1:1) non-séparables; 176 mg, 60%.

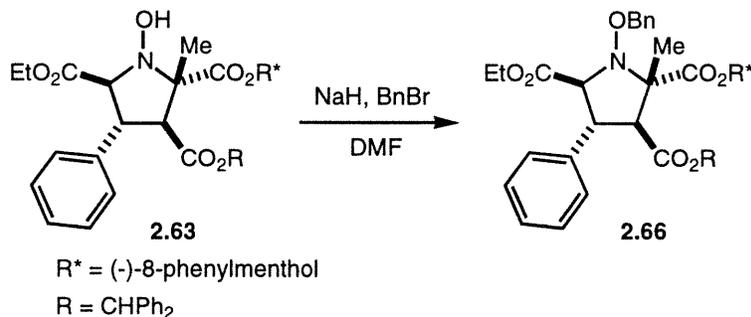
$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ 7.41-7.11 (m, 40H, ArH); 6.85 (s, 2H, CH); 6.15 (br, 2H, NOH); 4.55-4.33 (m, 8H, CH); 4.15-4.01 (m, 4H, CH_2); 3.89 (m, 4H, CH); 3.30 (s, 3H, OMe); 3.27 (s, 3H, OMe); 1.33 (s, 3H, Me); 1.32 (s, 3H, Me); 1.05 (t, 6H, Me, $J = 7.1$ Hz);

$^{13}\text{C NMR}$ (CDCl_3) δ 171.7, 171.6, 170.8, 170.8, 169.3, 139.4, 139.3, 138.0, 138.0, 137.6, 128.6, 128.4, 128.3, 128.3, 128.1, 128.0, 127.6, 127.6, 127.3, 127.0, 126.9, 126.8, 126.6, 81.2, 77.8, 72.7, 72.6, 72.4, 72.3, 68.3, 68.2, 60.9, 56.8, 56.8, 56.2, 56.0, 46.7, 19.1, 19.0, 13.9;

SM : (BR) 637.3(M+1);

(HR) calculée pour $\text{C}_{38}\text{H}_{40}\text{NO}_8$ (MH) 637.3066, obtenue 637.3096.

9. (2S,3S,4R,5S) 1-Benzyloxy-2-méthyl-4-phenyl-pyrrolidine-2,3,5-tricarboxylate de 3-benzhydryle, de 5-éthyle et de 2-(-)-8-phenylmenthyle (2.66)

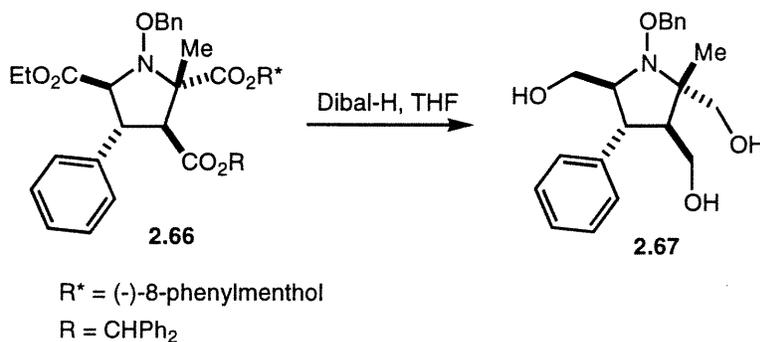


À une solution de **2.63** (74 mg, 0.10 mmol) dans du THF (2 mL), NaH de 60% (4.5 mg, 0.11 mmol) est ajouté suivi du bromure de benzyle (18 μL , 26 mg, 0.15 mmol) à 0 °C. Le mélange réactionnel est agité pour 4 heures à 0 °C, une solution saturée de NH_4Cl (5 mL) est ajoutée et la phase aqueuse est extraite avec de l'AcOEt (3 x 10 mL). Les phases organiques réunies sont séchées (Na_2SO_4), filtrées puis évaporées. Le résidu obtenu est purifié par chromatographie sur gel de silice (AcOEt/Hexane, 5:95) pour donner **2.66** (66 mg, 80%) sous forme d'huile incolore.

^1H NMR (CDCl_3) δ 7.39-7.06 (m, 25H, ArH); 6.83 (s, 1H, CH); 5.07 (td, 1H, CH, $J = 4.3$ et 10.6 Hz); 4.91 (d, 1H, $1/2\text{CH}_2\text{Ph}$, $J = 10.7$ Hz); 4.85 (d, 1H, $1/2\text{CH}_2\text{Ph}$, $J = 10.7$ Hz); 4.65 (d, 1H, CH, $J = 10.5$ Hz); 4.14-3.91 (m, 4H, 2 x CH et CH_2); 1.96 (m, 2H, CH_2); 1.55-0.99 (m, 4H, 2 x CH_2); 1.35 (s, 3H, Me); 1.31 (s, 3H, Me); 1.21 (s, 3H, Me); 1.15-1.04 (m, 2H, 2 x CH); 1.09 (t, 3H, Me, $J = 7.1$ Hz); 0.78 (d, 3H, Me, $J = 6.3$ Hz);

^{13}C NMR (CDCl_3) δ 173.4, 170.6, 169.2, 150.1, 139.5, 139.4, 137.7, 136.5, 128.6, 128.5, 128.3, 128.2, 128.0, 128.0, 127.9, 127.7, 127.5, 127.4, 126.4, 125.6, 125.3, 77.9, 77.6, 77.0, 72.7, 72.5, 60.9, 56.5, 50.4, 46.8, 41.8, 34.1, 31.5, 27.4, 22.3, 21.5, 19.9, 13.9.

10. (2*S*,3*S*,4*R*,5*S*) 1-Benzyloxy-3, 5-bis-hydroxyméthyl-2-méthyl-4-phenyl-pyrrolidin-2-yl)-méthanol (2.67)



À une solution de **2.66** (60 mg, 0.074 mmol) dans du THF (1 mL), une solution de Dibal-H de 1.5 M (50 μL , 0.74 mmol) dans du toluène est ajoutée à -78 °C. Le mélange réactionnel est agité pendant 8 heures de -78 °C à -10 °C. Méthanol (1 mL) est ajouté à -78 °C puis du $\text{Na}_2\text{SO}_4 \cdot 10\text{H}_2\text{O}$ (solide) et la suspension est agitée vigoureusement pendant 30 minutes à température ambiante. AcOEt (5 mL) est ajouté, filtré puis évaporé à sec. Le résidu obtenu est purifié par chromatographie sur gel de silice (AcOEt/Hexane, 4:6) pour donner **2.67** (15.9 mg, 60%) sous forme d'huile incolore.

$[\alpha]_{\text{D}} -5.1$ ($c = 0.8$, CHCl_3);

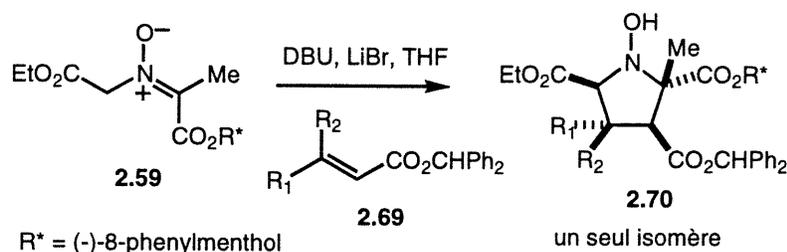
^1H NMR (CDCl_3) δ 7.41-7.22 (m, 10H, ArH); 4.89 (m, 2H, CH_2Ph); 3.94 (d, 1H, $1/2\text{CH}_2$, $J = 11.7$ Hz); 3.79 (d, 1H, $1/2\text{CH}_2$, $J = 11.7$ Hz); 3.62-3.47 (m, 5H, 2 x CH_2 et OH); 3.35 (d, 1H, $J = 11.1$ Hz); 2.84-2.72 (m, 2H, 2 x CH); 2.41-2.12 (br, 2H, 2 x OH); 1.32 (s, 3H, Me);

^{13}C NMR (CDCl_3) δ 129.1, 128.8, 128.6, 128.0, 127.2, 78.6, 74.1, 68.1, 61.0, 58.8, 50.4, 43.3, 29.6, 19.2;

SM : (BR) 358.1(M+1);

(HR) calculée pour $\text{C}_{21}\text{H}_{28}\text{NO}_5$ (MH) 358.1956, obtenue 358.2036.

11. Synthèse des pyrrolidines polysubstituées (2.70)



Procédure générale:

À une solution **2.59** (150 mg, 0.37 mmol) dans du THF (3 mL), LiBr (0.16 g, 1.86 mmol) est ajouté suivi d'un ester α,β -insaturé (0.56 mmol) à 0 °C. Après 10 minutes, DBU (61 μL , 62 mg, 0.41 mmol) est ajouté et le mélange réactionnel est agité pour 30 minutes à 0 °C. Une solution saturée de NH_4Cl (5 mL) est ajoutée et la phase aqueuse est extraite avec de l'AcOEt (3 x 10 mL). Les phases organiques réunies sont séchées (Na_2SO_4), filtrées puis évaporées. Le résidu obtenu est purifié par chromatographie sur gel de silice (AcOEt/Hexane, 1:9 \rightarrow 2:8) pour donner **2.70** sous forme d'huile incolore.

11.1. (2S,3S,5S) 1-Hydroxy-2-méthyl-pyrrolidine-2,3,5-tricarboxylate de 3-benzhydryle, de 5-éthyle et de 2-(-)-8-phenylmenthyle

$\text{R}_1 = \text{R}_2 = \text{H}$; 213 mg, 90%.

$[\alpha]_{\text{D}} +19.6$ ($c = 0.9$, CHCl_3);

^1H NMR (CDCl_3) δ 7.32-7.09 (m, 15H, ArH); 6.80 (s, 1H, CH); 5.81 (br, 1H, NOH); 5.03 (td, 1H, CH, $J = 4.2$ et 10.5 Hz); 4.28-4.05 (m, 3H, CH et CH_2); 3.45 (dd, 1H, CH, $J = 7.5$ et 9.8 Hz); 2.41-2.31 (m, 2H, CH_2); 2.04 (m, 2H, CH_2); 1.55-0.99 (m, 4H, 2 x CH_2); 1.38 (s, 3H, Me); 1.28 (s, 3H, Me); 1.13 (s, 3H, Me); 1.15-1.04 (m, 2H, 2 x CH); 1.05 (t, 3H, Me, $J = 7.1$ Hz); 0.89 (d, 3H, Me, $J = 6.4$ Hz);

^{13}C NMR (CDCl_3) δ 172.5, 170.9, 169.3, 139.6, 137.0, 134.9, 129.3, 128.4, 128.3, 128.1, 128.0, 127.8, 126.5, 125.7, 125.4, 125.2, 77.7, 76.9, 72.1, 61.6, 60.8, 57.2, 50.2, 45.8, 41.8, 40.7, 34.41 31.4, 30.0, 27.3, 23.9, 21.8, 21.1, 19.1, 14.0;

SM : (BR) 642.3(M+1);

(HR) calculée pour $C_{39}H_{48}NO_7$ (MH) 642.3452, obtenue 642.3481.

11.2. (2S,3S,4R,5S) 1-Hydroxy-2-méthyl-4-*para*-trifluorométhyl-phenyl-pyrrolidine-2,3,5-tricarboxylate de 3-benzhydryle, de 5-éthyle et de 2-(-)-8-phenylmenthyle

$R_1 = para$ -trifluorométhyl-phenyl, $R_2 = H$; 246 mg, 85%.

$[\alpha]_D +7.4$ ($c = 1.0$, $CHCl_3$);

1H NMR ($CDCl_3$) δ 7.58 (d, 2H, ArH, $J = 8.3$ Hz); 7.51 (d, 2H, ArH, $J = 8.3$ Hz); 7.36-7.12 (m, 15H, ArH); 6.86 (s, 1H, CH); 6.07 (br, 1H, NOH); 5.08 (td, 1H, CH, $J = 4.1$ et 10.6 Hz); 4.65 (d, 1H, CH, $J = 10.6$ Hz); 4.15-3.99 (m, 2H, CH_2); 3.92 (t, 1H, CH, $J = 10.5$ Hz); 3.83 (d, 1H, CH, $J = 10.5$ Hz); 2.04 (m, 2H, CH_2); 1.55-0.99 (m, 4H, 2 x CH_2); 1.41 (s, 3H, Me); 1.31 (s, 3H, Me); 1.18 (s, 3H, Me); 1.15-1.04 (m, 2H, 2 x CH); 1.04 (t, 3H, Me, $J = 7.0$ Hz); 0.92 (d, 3H, Me, $J = 6.3$ Hz);

^{13}C NMR ($CDCl_3$) δ 172.5, 170.5, 169.1, 150.5, 142.4, 139.5, 139.4, 128.6, 128.5, 128.4, 128.3, 128.1, 127.9, 127.7, 126.5, 125.7, 125.6, 125.4, 78.0, 77.2, 71.9, 71.7, 61.1, 57.3, 50.2, 46.0, 41.8, 40.2, 34.4, 31.4, 29.7, 27.3, 24.1, 21.8, 19.0, 13.9;

SM : (BR) 786.4(M+1);

(HR) calculée pour $C_{46}H_{51}NO_7F_3$ (MH) 786.4623, obtenue 786.4782.

11.3. (2S,3S,4R,5S) 1-Hydroxy-2-méthyl-4-*para*-méthyl-phenyl-pyrrolidine-2,3,5-tricarboxylate de 3-benzhydryle, de 5-éthyle et de 2-(-)-8-phenylmenthyle

$R_1 = para$ -méthyl-phenyl, $R_2 = H$; 202 mg, 75%.

$[\alpha]_D +11.6$ ($c = 1.1$, $CHCl_3$);

1H NMR ($CDCl_3$) δ 7.32-7.09 (m, 19H, ArH); 6.82 (s, 1H, CH); 5.83 (br, 1H, NOH); 5.05 (td, 1H, CH, $J = 4.2$ et 10.5 Hz); 4.57 (d, 1H, CH, $J = 10.7$ Hz); 4.11-3.99 (m, 2H, CH_2); 3.83-3.76 (m, 2H, 2 x CH); 2.33 (s, 3H, Me); 2.04 (m, 2H, CH_2); 1.55-0.99 (m, 4H, 2 x CH_2); 1.38 (s, 3H, Me); 1.28 (s, 3H, Me); 1.13 (s, 3H, Me); 1.15-1.04 (m, 2H, 2 x CH); 1.05 (t, 3H, Me, $J = 7.1$ Hz); 0.89 (d, 3H, Me, $J = 6.4$ Hz);

^{13}C NMR ($CDCl_3$) δ 172.5, 170.9, 169.3, 150.6, 139.6, 137.0, 134.9, 129.3, 128.4, 128.3, 128.1, 128.0, 128.0, 127.8, 126.5, 125.7, 125.4, 125.2, 77.7, 76.9, 72.1, 71.7, 60.8, 57.2, 50.2, 45.8, 41.8, 40.3, 34.4, 31.4, 29.9, 27.3, 23.9, 21.8, 21.1, 19.1, 14.00;

SM : (BR) 732.3(M+1);

(HR) calculée pour $C_{46}H_{54}NO_7$ (MH) 732.3345, obtenue 732.3456.

11.4. (2S,3S,4R,5S) 1-Hydroxy-2-méthyl-4-méta-méthoxy-phenyl-pyrrolidine-2,3,5-tricarboxylate de 3-benzhydryle, de 5-éthyle et de 2-(-)-8-phenylmenthyle

R₁ = *méta*-méthoxy-phenyl, R₂ = H; 235 mg, 85%.

[α]_D +8.6 (c = 0.95, CHCl₃);

¹H NMR (CDCl₃) δ 7.40-7.14 (m, 16H, ArH); 7.00 (d, 1H, ArH, *J* = 7.8 Hz); 6.94 (d, 1H, ArH, *J* = 2.2 Hz); 6.86 (s, 1H, CH); 6.84 (dd, 1H, ArH, *J* = 3.0 et 8.2 Hz); 5.96 (br, 1H, NOH); 5.11 (td, 1H, CH, *J* = 4.3 et 10.6 Hz); 4.62 (d, 1H, CH, *J* = 10.5 Hz); 4.16-3.99 (m, 2H, CH₂); 3.88-3.81 (m, 2H, 2 x CH); 3.75 (s, 3H, OMe); 2.04 (m, 2H, CH₂); 1.55-0.99 (m, 4H, 2 x CH₂); 1.41 (s, 3H, Me); 1.31 (s, 3H, Me); 1.19 (s, 3H, Me); 1.15-1.04 (m, 2H, 2 x CH); 1.08 (t, 3H, Me, *J* = 7.1 Hz); 0.91 (d, 3H, Me, *J* = 6.4 Hz);

¹³C NMR (CDCl₃) δ 172.3, 170.9, 169.4, 159.8, 150.6, 139.7, 139.6, 139.6, 129.7, 128.5, 128.4, 128.2, 128.0, 127.7, 127.7, 126.5, 125.7, 125.4, 120.3, 113.9, 113.0, 77.8, 76.9, 72.1, 71.8, 60.9, 57.0, 55.1, 50.3, 46.3, 41.9, 40.3, 34.4, 31.4, 30.0, 27.4, 23.9, 21.8, 19.1, 14.0;

SM : (BR) 748.3(M+1);

(HR) calculée pour C₄₆H₅₄NO₈ (MH) 748.3765, obtenue 748.3877.

11.5. (2S,3S,4R,5S) 1-Hydroxy-2-méthyl-4-méta-fluoro-phenyl-pyrrolidine-2,3,5-tricarboxylate de 3-benzhydryle, de 5-éthyle et de 2-(-)-8-phenylmenthyle

R₁ = *méta*-fluoro-phenyl, R₂ = H; 231 mg, 85%.

[α]_D +8.2 (c = 1.1, CHCl₃);

¹H NMR (CDCl₃) δ 7.36-6.95 (m, 19H, ArH); 6.86 (s, 1H, CH); 5.89 (br, 1H, NOH); 5.11 (td, 1H, CH, *J* = 4.2 et 10.6 Hz); 4.59 (d, 1H, CH, *J* = 10.7 Hz); 4.15-3.98 (m, 2H, CH₂); 3.86-3.80 (m, 2H, 2 x CH); 2.04 (m, 2H, CH₂); 1.55-0.99 (m, 4H, 2 x CH₂); 1.41 (s, 3H, Me); 1.31 (s, 3H, Me); 1.17 (s, 3H, Me); 1.15-1.04 (m, 2H, 2 x CH); 1.06 (t, 3H, Me, *J* = 7.1 Hz); 0.92 (d, 3H, Me, *J* = 6.4 Hz);

¹³C NMR (CDCl₃) δ 172.4, 170.6, 169.2, 164.1, 161.7, 150.6, 140.9, 140.8, 139.5, 139.4, 130.2, 130.1, 128.5, 128.3, 128.1, 127.8, 127.8, 126.5, 125.7, 125.4, 124.0, 115.2, 115.0, 114.6, 114.4, 78.0, 77.1, 71.8, 71.7, 61.0, 57.0, 50.2, 45.9, 41.9, 40.3, 34.4, 31.4, 29.8, 27.3, 24.0, 21.8, 19.1, 14.0;

SM : (BR) 736.3(M+1);

(HR) calculée pour C₄₅H₅₁NO₇F (MH) 736.3354, obtenue 736.3438.

11.6. (2*S*,3*S*,4*S*,5*S*) 1-Hydroxy-2-méthyl-4-phenyl-pyrrolidine-2,3,5-tricarboxylate de 3-benzhydryle, de 5-éthyle et de 2-(-)-8-phenylmenthyle

R₁ = H, R₂ = phenyl; 136 mg, 50% et 45 mg, 30% de **2.59**.

[α]_D +18.2 (c = 0.9, CHCl₃);

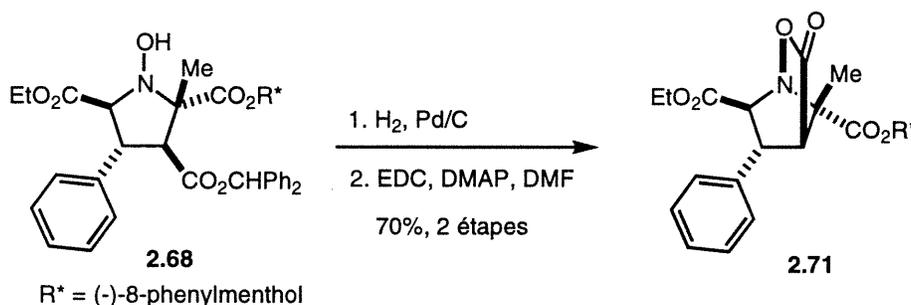
¹H NMR (CDCl₃) δ 7.38-7.11 (m, 20H, ArH); 6.83 (s, 1H, CH); 5.79 (br, 1H, NOH); 5.08 (td, 1H, CH, *J* = 4.2 et 10.6 Hz); 4.61 (d, 1H, CH, *J* = 11.5 Hz); 4.14-3.98 (m, 2H, CH₂); 3.86-3.98 (m, 2H, 2 x CH); 2.04 (m, 2H, CH₂); 1.55-0.99 (m, 4H, 2 x CH₂); 1.39 (s, 3H, Me); 1.29 (s, 3H, Me); 1.14 (s, 3H, Me); 1.15-1.04 (m, 2H, 2 x CH); 1.04 (t, 3H, Me, *J* = 7.1 Hz); 0.90 (d, 3H, Me, *J* = 6.4 Hz);

¹³C NMR (CDCl₃) δ 172.4, 170.7, 169.2, 150.5, 139.4, 137.9, 128.5, 128.3, 128.3, 128.1, 128.0, 127.9, 127.7, 127.6, 127.4, 126.3, 125.6, 125.5, 77.7, 76.9, 71.9, 71.6, 60.8, 57.1, 50.1, 46.1, 41.7, 40.1, 34.3, 31.3, 29.6, 27.2, 23.9, 21.7, 18.9, 13.8;

SM : (BR) 718.3(M+1);

(HR) calculée pour C₄₅H₅₂N₂O₇ (MH) 718.3743, obtenue 718.3759.

12. (3*S*,5*R*,6*S*,7*S*) 7-Méthyl-3-oxo-5-phenyl-2-oxa-1-aza-bicyclo[2.2.1]heptane-6,7-dicarboxylate d'éthyle et de (-)-8-phénylmenthyle (2.71)



À une solution d'hydroxylamine **2.71** (125 mg, 0.17 mmol) dans du MeOH (3 mL), Pd/C de 10% (12 mg) est ajouté à température ambiante. La suspension est hydrogénée sous une pression d'une atmosphère pour 2 heures puis filtrée sur célite, le résidu est lavé avec du MeOH (3 x 5 mL) et le filtrat évaporé à sec. L'huile obtenue est utilisée sans purification pour la réaction suivante.

¹H NMR (DMSO) δ 7.43-7.10 (m, 10H, ArH); 5.06 (td, 1H, CH, *J* = 4.2 et 10.6 Hz); 4.59 (d, 1H, CH, *J* = 11.0 Hz); 4.08-3.98 (m, 2H, CH₂); 3.81 (t, 1H, CH, *J* = 10.8 Hz); 3.64 (d, 1H, CH, *J* = 10.2 Hz); 2.13 (m, 2H, CH₂); 1.55-0.99 (m, 4H, 2 x CH₂); 1.45 (s,

3H, Me); 1.43 (s, 3H, Me); 1.33 (s, 3H, Me); 1.15-1.04 (m, 2H, 2 x CH); 1.05 (t, 3H, Me, $J = 7.1$ Hz); 0.86 (d, 3H, Me, $J = 6.4$ Hz).

À une solution d'acide dans du CH_2Cl_2 (3 mL), EDC (37 mg, 0.19 mmol) est ajouté suivi de HOBt (26 mg, 0.19 mmol) et du DMAP (26 mL, 0.21 mmol) à 0 °C. Le mélange réactionnel est agité pour 5 heures à température ambiante, puis le solvant est évaporé à sec. AcOEt (5 mL) est ajouté suivie par une solution saturée de NaHCO_3 (2 mL), les phases sont séparées et la phase aqueuse est extraite avec de l'AcOEt (3 x 5 mL). Les phases organiques réunies sont séchées (Na_2SO_4), filtrées puis évaporées. Le résidu obtenu est purifié par chromatographie sur gel de silice (AcOEt/Hexane, 2:8) pour donner le produit désiré **2.71** (47 mg, 70%) sous forme d'un solide cristallin.

p.f. 206-208 °C;

$[\alpha]_{\text{D}} +97.1$ ($c = 0.7$, CHCl_3);

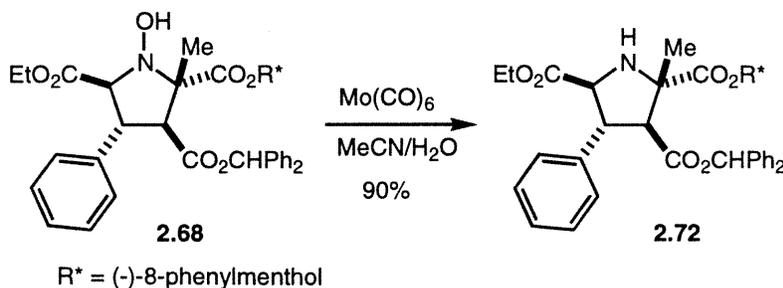
^1H NMR (CDCl_3) δ 7.42-7.04 (m, 10H, ArH); 4.75 (d, 1H, CH, $J = 6.5$ Hz); 4.37-4.27 (m, 3H, CH et CH_2); 4.05 (d, 1H, CH, $J = 6.3$ Hz); 2.94 (s, 1H, CH); 2.04 (m, 1H); 1.66 (m, 1H); 1.52 (m, 1H); 1.41 (s, 3H, Me); 1.41-1.22 (m, 2H); 1.37 (t, 3H, Me, $J = 7.1$ Hz); 1.22 (s, 3H, Me); 0.98-0.88 (m, 2H); 0.62 (d, 3H, Me, $J = 6.5$ Hz); -0.69 (q, 1H, $J = 11.9$ Hz);

^{13}C NMR (CDCl_3) δ 177.3, 167.9, 167.8, 151.5, 136.4, 128.7, 128.1, 127.4, 127.1, 125.6, 125.4, 79.2, 78.9, 73.3, 62.4, 51.3, 48.3, 44.4, 39.1, 37.9, 34.1, 30.8, 29.5, 26.4, 24.1, 21.4, 18.8, 14.1;

SM : (BR) 534.3(M+1);

(HR) calculée pour $\text{C}_{32}\text{H}_{40}\text{NO}_6$ (MH) 534.2855, obtenue 534.2881.

13. (2*S*,3*S*,4*R*,5*S*) 2-Méthyl-4-phenyl-pyrrolidine-2,3,5-tricarboxylate de 3-benzhydryle, de 5-éthyle et de 2-(-)-8-phenylmenthyle (2.72)



À une solution d'hydroxylamine **2.68** (190 mg, 0.27 mmol) dans un mélange MeCN/H₂O (10 mL, 15:1), Mo(CO)₆ (70 mg, 0.27 mmol) est ajouté à température ambiante. Le mélange réactionnel est chauffé à reflux pour 3 heures. Le solvant est évaporé à sec et le résidu obtenu est purifié par chromatographie sur gel de silice (AcOEt/Hexane, 2:8) pour donner **2.72** (167 mg, 90%) sous forme d'huile incolore.

$[\alpha]_D -9.75$ (c = 2.0, CHCl₃);

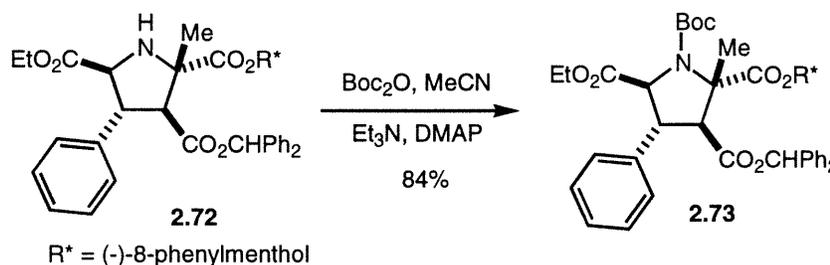
¹H NMR (CDCl₃) δ 7.37-7.07 (m, 20H, ArH); 6.80 (s, 1H, CH); 4.96 (td, 1H, CH, J = 4.4 et 10.7 Hz); 4.17-3.99 (m, 2H, CH₂); 3.98 (d, 1H, CH, J = 10.1 Hz); 3.84 (d, 1H, CH, J = 11.3 Hz); 3.74 (dd, 1H, CH, J = 10.1 et 11.1 Hz); 2.65 (br, 1H, NH); 1.95 (m, 1H); 1.56-0.72 (m, 7H); 1.33 (s, 3H, Me); 1.23 (s, 3H, Me); 1.09 (t, 3H, Me, J = 7.1 Hz); 1.02 (s, 3H, Me); 0.83 (d, 3H, Me, J = 6.5 Hz);

¹³C NMR (CDCl₃) δ 173.9, 172.6, 169.8, 150.9, 139.7, 139.5, 138.2, 129.0, 128.6, 128.4, 128.3, 128.1, 128.0, 127.8, 128.6, 127.3, 126.5, 125.6, 125.4, 77.6, 76.7, 67.2, 66.2, 61.1, 59.0, 52.9, 49.9, 41.3, 40.1, 34.3, 31.3, 28.3, 27.1, 25.8, 21.7, 21.2, 14.0;

SM : (BR) 702.4(M+1);

(HR) calculée pour C₄₅H₅₂NO₆ (MH) 702.4645, obtenue 702.4711.

14. (2S,3S,4R,5S) tert-Butoxycarbonyl-2-méthyl-4-phenyl-pyrrolidine-2,3,5-tricarboxylate de 3-benzhydryle, de 5-éthyle et de 2-(-)-8-phenylmenthyle (2.73)



À une solution d'amine **2.72** (150 mg, 0.21 mmol) dans de MeCN (3 mL), (Boc)₂O (93 mg, 0.43 mmol) est ajouté suivie de la Et₃N (90 μL, 65 mg, 0.64) à température ambiante. DMAP (3 mg, 0.02 mmol) est ajouté et le mélange réactionnel est agité pour 48 heures à température ambiante. Une solution saturée de NH₄Cl (5 mL) est ajoutée et la phase aqueuse est extraite avec de l'AcOEt (3 x 10 mL). Les phases organiques réunies sont séchées (Na₂SO₄), filtrées puis évaporées. Le résidu obtenu est purifié par

chromatographie sur gel de silice (AcOEt/Hexane, 5:95) pour donner **2.73** (144 mg, 84%) sous forme d'huile incolore.

$[\alpha]_D +11.9$ ($c = 2.1$, CHCl_3);

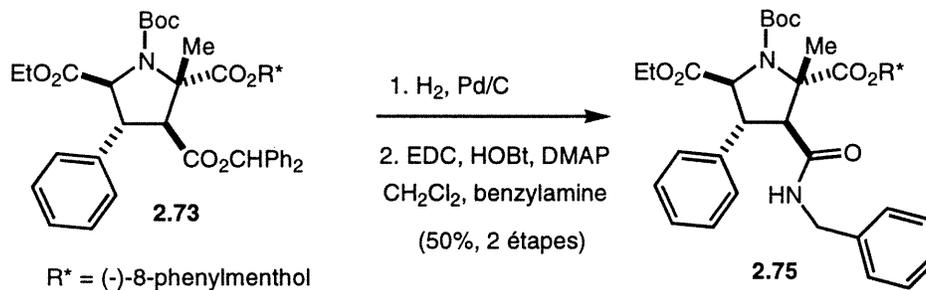
$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ 7.36-7.09 (m, 20H, ArH); 6.76 (s, 1H, CH); 5.04 (td, 1H, CH, $J = 4.1$ et 10.7 Hz); 4.38 (d, 1H, CH, $J = 9.9$ Hz); 4.18-4.04 (m, 2H, CH_2); 3.90-3.82 (m, 2H, 2 x CH); 2.27 (m, 1H); 1.89 (m, 1H); 1.50-0.66 (m, 6H); 1.49 (s, 9H, *t*-Bu); 1.40 (s, 6H, 2 x Me); 1.26 (s, 3H, Me); 1.15 (t, 3H, Me, $J = 7.2$ Hz); 0.79 (d, 3H, Me, $J = 6.3$ Hz);

$^{13}\text{C NMR}$ (CDCl_3) δ 171.4, 171.3, 167.6, 151.7, 150.5, 139.1, 136.5, 128.8, 128.4, 128.3, 128.1, 128.0, 127.9, 127.9, 127.8, 126.9, 126.8, 125.8, 125.6, 125.4, 81.1, 78.5, 77.8, 67.7, 66.7, 61.0, 56.7, 50.7, 50.0, 41.3, 40.6, 34.4, 32.2, 31.4, 28.4, 28.2, 27.7, 22.2, 21.2, 17.6, 14.1;

SM : (BR) 802.4(M+1);

(HR) calculée pour $\text{C}_{50}\text{H}_{60}\text{NO}_8$ (MH) 802.4154, obtenue 802.4267.

15. (2*S*,3*S*,4*R*,5*S*) *tert*-Butoxycarbonyl-3-benzylcarbamoyl-2-méthyl-4-phenylpyrrolidine-2,5-dicarboxylate de 5-éthyle et de 2-(-)-8-phenylmenthyle (2.75**)**



À une solution d'ester **2.73** (130 mg, 0.16 mmol) dans du MeOH (3 mL), Pd/C de 10% (13 mg) est ajouté à température ambiante. La suspension est hydrogénée sous une pression d'une atmosphère pour 2 heures puis filtrée sur célite, le résidu est lavé avec du MeOH (3 x 5 mL) et le filtrat évaporé à sec. L'huile **2.74** obtenue est utilisée sans purification pour la réaction suivante.

À une solution d'acide **2.74** dans du CH_2Cl_2 (4 mL), EDC (34 mg, 0.18 mmol) est ajouté suivi du HOBT (24 mg, 0.18 mmol) et de DMAP (24 mL; 0.20 mmol) à 0 °C. Après 15 minutes, la benzylamine (21 mg, 0.20 mmol) est ajoutée à 0 °C et le mélange réactionnel est agité pour 24 heures à température ambiante. Le solvant est évaporé à sec, AcOEt (10

mL) est ajouté suivie d'une solution saturée de NaHCO_3 (5 mL), les phases sont séparées et la phase aqueuse est extraite avec de l'AcOEt (3 x 10 mL). Les phases organiques réunies sont séchées (Na_2SO_4), filtrées puis évaporées. Le résidu obtenu est purifié par chromatographie sur gel de silice (AcOEt/Hexane, 2:8) pour donner **2.75** (59 mg, 50%, 2 étapes) sous forme d'une huile incolore.

$[\alpha]_D +7.7$ ($c = 0.9$, CHCl_3);

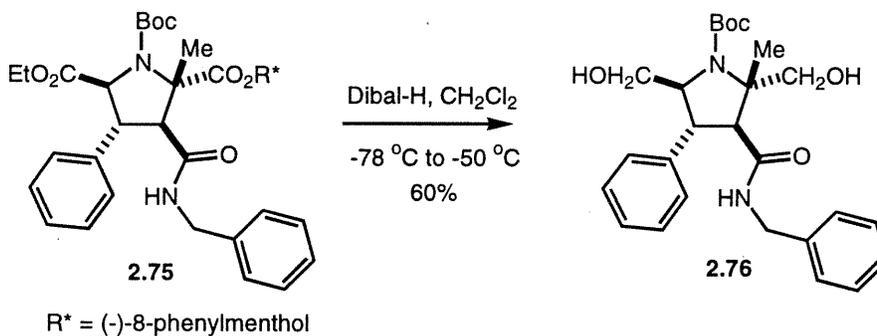
$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ 7.33-7.11 (m, 15H, ArH); 5.58 (br, 1H, NH); 4.85 (td, 1H, CH, $J = 4.1$ et 10.7 Hz); 4.44-3.99 (m, 6H, 2 x CH et 2 x CH_2); 3.27 (d, 1H, CH, $J = 10.9$ Hz); 2.05 (m, 1H); 1.76-0.66 (m, 7H); 1.48 (s, 3H, Me); 1.42 (s, 12H, Me et *t*-Bu); 1.33 (s, 3H, Me); 1.17 (t, 3H, Me, $J = 7.2$ Hz); 0.75 (d, 3H, Me, $J = 6.4$ Hz);

$^{13}\text{C NMR}$ (CDCl_3) δ 173.4, 171.9, 167.0, 152.4, 150.3, 137.9, 137.3, 129.2, 129.2, 128.6, 128.4, 128.4, 128.2, 128.0, 126.4, 126.0, 125.9, 81.3, 78.3, 77.6, 68.5, 66.7, 61.4, 59.6, 50.9, 50.2, 44.3, 41.5, 40.9, 34.7, 31.7, 28.6, 27.9, 24.2, 22.1, 18.3, 14.6;

SM : (BR) 725.4(M+1);

(HR) calculée pour $\text{C}_{44}\text{H}_{57}\text{N}_2\text{O}_7$ (MH) 725.4122, obtenue 725.4237.

16. (2S,3S,4R,5S) tert-Butoxycarbonyl-3-Benzylcarbamoyl-2,5-bis-hydroxyméthyl-2-méthyl-4-phenyl-pyrrolidine (2.76)



À une solution d'amide **2.75** (50 mg, 0.069 mmol) dans du CH_2Cl_2 (1 mL), une solution de Dibal-H de 1.5 M (28 μL , 0.42 mmol) dans du toluène est ajoutée à -78 °C. Le mélange réactionnel est agité pendant 8 heures de -78 °C à -50 °C. MeOH (1 mL) est ajouté puis du $\text{Na}_2\text{SO}_4 \cdot 10\text{H}_2\text{O}$ (solide) et la suspension est agitée vigoureusement pendant 30 minutes à température ambiante. AcOEt (3 mL) est ajouté, séché (Na_2SO_4), filtré puis évaporé à sec. Le résidu obtenu est purifié par chromatographie sur gel de silice

(AcOEt/Hexane, 1:1) pour donner le diol **2.76** (18.8 mg, 60%) sous forme d'huile incolore.

$[\alpha]_D -12.1$ ($c = 0.9$, CHCl_3);

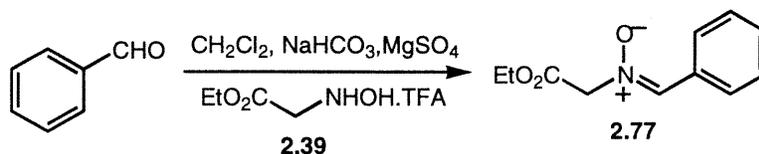
$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ 7.31-6.98 (m, 10H, ArH); 5.72 (br, 1H, NH); 4.41-4.05 (m, 6H, 3 x CH_2); 3.88 (t, 1H, CH, $J = 11.0$ Hz); 3.63 (d, 1H, CH, $J = 10.9$ Hz); 3.05 (m, 1H, CH); 1.42 (s, 9H, *t*-Bu); 1.31 (s, 3H, Me);

$^{13}\text{C NMR}$ (CDCl_3) δ 174.3, 155.4, 150.3, 137.9, 129.1, 128.8, 128.6, 128.0, 127.2, 126.4, 126.0, 125.9, 81.3, 78.3, 77.6, 68.5, 61.0, 58.8, 50.4, 43.3, 28.6, 19.2;

SM : (BR) 455.3(M+1);

(HR) calculée pour $\text{C}_{26}\text{H}_{35}\text{N}_2\text{O}_5$ (MH) 455.3476, obtenue 455.3622.

17. Nitroène de *C*-phényl-*N*-acétate d'éthyle (**2.77**)



À une solution du composé **2.37** (0.92 g, 2.9 mmol) dans du CH_2Cl_2 (5 mL), TFA (2.2 mL, 3.3 g, 28.7 mmol) est ajouté à température ambiante. Le mélange réactionnel est agité pendant 2 heures à température ambiante, puis le solvant est évaporé à sec et un azéotrope est effectué avec un mélange benzène/EtOH (3 x 10 mL, 5:1) pour enlever les traces de TFA. Le résidu **2.39** obtenu est utilisé sans purification pour la réaction suivante.

À une solution d'hydroxylamine **2.39** dans du CH_2Cl_2 (10 mL), MgSO_4 (1.0 g, 9.60 mmol) et NaHCO_3 (0.81 g, 9.60 mmol) sont ajoutés à température ambiante. La suspension est agitée pour 1 heure à température ambiante, puis de la benzaldéhyde (0.30 ml, 0.31 g, 2.9 mmol) dans CH_2Cl_2 (10 mL) est ajoutée et le milieu réactionnel est agité pendant 24 heures. La suspension est filtrée, puis le filtrat est évaporé et le résidu obtenu est purifié par chromatographie sur gel de silice (AcOEt/Hexane, 6:4) pour donner la nitroène **2.77** (0.51 g, 85%, 2 étapes) sous forme d'huile incolore.

IR (NaCl) ν 3068, 2984, 1748, 1586, 1455 cm^{-1} ;

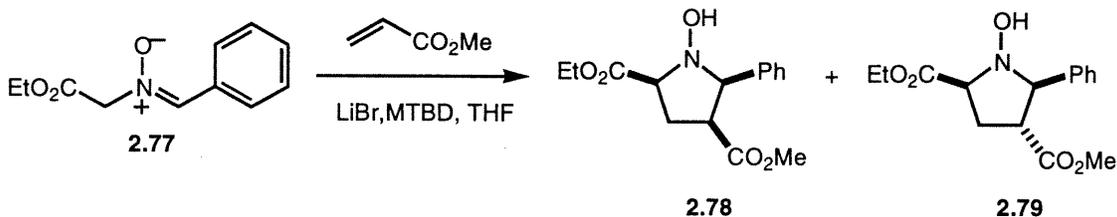
^1H NMR (CDCl_3) δ 8.15 (m, 2H, ArH); 7.44 (s, 1H, CH=); 7.32-7.25 (m, 3H, ArH); 4.64 (s, 2H, CH_2); 4.14 (q, 2H, CH_2 , $J = 7.1$ Hz); 1.17 (t, 3H, Me, $J = 7.1$);

^{13}C NMR (CDCl_3) δ 165.8, 137.3, 130.7, 130.0, 128.6, 128.3, 67.8, 62.0, 13.8;

SM : (BR) 208(M+1);

(HR) calculée pour $\text{C}_{11}\text{H}_{14}\text{NO}_3$ (MH) 208.0973, obtenue 208.0978.

18. (\pm) (2*S*,4*R*,5*R*) 1-Hydroxy-5-phenyl-pyrrolidine-2,4-dicarboxylate de 2-éthyle et de 4-méthyle (2.78)



À une solution de **2.77** (100 mg, 0.48 mmol) dans du THF (3 mL), est ajouté LiBr (84 mg, 0.96 mmol) et de l'acrylate de méthyle (64 μL , 62 mg, 0.72 mmol), suivie de la MTBD (73 μL , 77 mg, 0.51 mmol) à 0 °C. Le mélange réactionnel est agité pour 30 minutes à 0 °C, une solution saturée de NH_4Cl (5 mL) est ajoutée et la phase aqueuse est extraite avec de l'AcOEt (3 x 10 mL). Les phases organiques réunies sont séchées (Na_2SO_4), filtrées puis évaporées. Le résidu obtenu est purifié par chromatographie sur gel de silice (AcOEt/Hexane, 3:7) pour donner **2.78** et **2.79** (115 mg, 80%; mélange de 2 isomères séparables) sous forme d'huile incolore.

^1H NMR (CDCl_3) δ 7.33 (m, 5H, ArH); 5.29 (br, 1H, NOH); 4.96 (d, 1H, CH, $J = 10.1$ Hz); 4.31-4.22 (m, 3H, CH et CH_2); 3.73 (m, 1H, CH); 3.11 (s, 3H, CO_2Me); 2.73 (m, 1H, $1/2\text{CH}_2$); 2.21 (m, 1H, $1/2\text{CH}_2$); 1.33 (t, 3H, $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{O}$, $J = 7.2$ Hz);

^{13}C NMR (CDCl_3) δ 172.5, 172.1, 137.6, 128.0, 127.9, 127.7, 70.2, 65.7, 60.9, 51.3, 45.4, 27.2, 14.1;

SM : (BR) 294.1 (M+1);

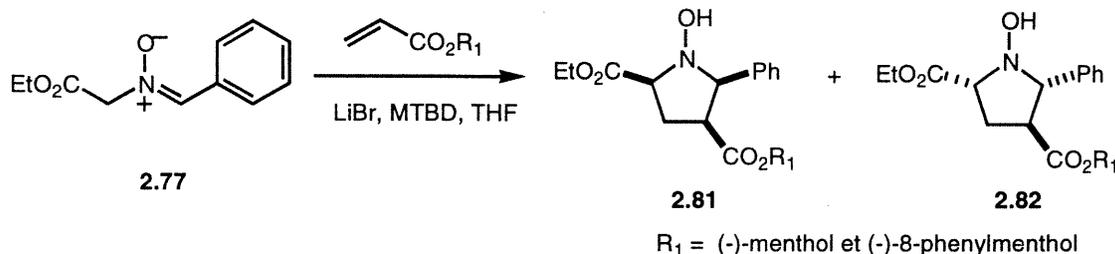
(HR) calculée pour $\text{C}_{15}\text{H}_{20}\text{NO}_5$ (MH) 294.1341, obtenue 294.1335.

18.1. (\pm) (2*S*,4*S*,5*R*) 1-Hydroxy-5-phenyl-pyrrolidine-2,4-dicarboxylate de 2-éthyle et de 4-méthyle (2.79)

^1H NMR (CDCl_3) δ 7.40-7.23 (m, 5H, ArH); 5.61 (br, 1H, NOH); 4.31 (d, 1H, CH, $J = 10.3$ Hz); 4.31 (m, 3H, CH_2); 3.76 (dd, 1H, CH, $J = 8.4$ et 10.6 Hz); 3.39 (td, 1H, CH, $J = 7.0$ et 9.5 Hz); 3.11 (s, 3H, CO_2Me); 2.55 (m, 1H, $1/2\text{CH}_2$); 2.49 (m, 1H, $1/2\text{CH}_2$); 1.33 (t, 3H, $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{O}$, $J = 7.1$ Hz);

^{13}C NMR (CDCl_3) δ 171.9, 171.3, 137.4, 128.1, 127.9, 127.7, 72.2, 67.6, 61.0, 51.3, 45.0, 26.8, 14.1;

19. Synthèse asymétrique de pyrrolidines substituées (2.81-2.82)



À une solution 2.77 (100 mg, 0.48 mmol) dans du THF (3 mL) est ajouté du LiBr (84 mg, 0.96 mmol) et de l'acrylate de menthyle ou 8-phenylmenthyle (72 mmol), suivi du MTBD (73 μL , 77 mg, 0.51 mmol) à 0 °C. Le mélange réactionnel est agité pour 30 minutes à 0 °C, une solution saturée de NH_4Cl (5 mL) est ajoutée et la phase aqueuse est extraite avec de l'AcOEt (3 x 10 mL). Les phases organiques réunies sont séchées (Na_2SO_4), filtrées puis évaporées. Le résidu obtenu est purifié par chromatographie sur gel de silice (AcOEt/Hexane) pour un mélange séparable de 2.81 et 2.82.

19.1. (2*S*,4*S*,5*R*) 1-Hydroxy-5-phenyl-pyrrolidine-2,4-dicarboxylate de 2-éthyle et de 4-(-)-menthyle (2.81)

$\text{R}_1 = (-)\text{-menthyle}$; mélange de diastereoisomères (1:1) séparables; 140 mg, 70 %.

p.f. 82-84 °C;

$[\alpha]_{\text{D}} -9.8$ ($c = 0.9$, CHCl_3);

^1H NMR (CDCl_3) δ 7.44-7.21 (m, 5H, ArH); 5.65 (br, 1H, NOH); 4.43-4.20 (m, 4H, 2 x CH et CH_2); 3.81 (m, 1H, CH); 3.40 (m, 1H, CH); 2.57-2.37 (m, 2H, CH_2); 1.68 (m, 1H); 1.54 (m, 2H); 1.33 (t, 3H, Me, $J = 7.1$ Hz); 1.26-1.04 (m, 2H); 0.91-0.73 (m, 3H); 0.82 (d, 3H, Me, $J = 7.0$ Hz); 0.71-0.58 (m, 1H); 0.69 (d, 3H, Me, $J = 6.5$ Hz); 0.64 (d, 3H, Me, $J = 7.0$ Hz);

^{13}C NMR (CDCl_3) δ 171.2, 171.1, 137.3, 128.4, 128.2, 127.8, 74.4, 72.2, 67.7, 61.0, 46.4, 44.5, 39.0, 33.8, 30.8, 27.4, 26.0, 23.1, 21.6, 20.6, 16.1, 14.1;

SM : (BR) 418.0(M+1);

(HR) calculée pour $\text{C}_{24}\text{H}_{36}\text{NO}_5$ (MH) 418.2593, obtenue 418.2583.

19.2. (2S,4R,5R) 1-Hydroxy-5-phenyl-pyrrolidine-2,4-dicarboxylate de 2-éthyle et de 4-(-)-menthyle (2.82)

^1H NMR (CDCl_3) δ 7.39-7.16 (m, 5H, ArH); 5.81 (br, 1H, NOH); 4.85 (d, 1H, CH, $J = 10.2$ Hz); 4.31-4.19 (m, 3H, CH et CH_2); 3.64 (q, 1H, CH, $J = 9.8$ Hz); 3.35 (m, 1H); 2.71 (m, 1H); 2.16 (m, 1H); 1.70 (m, 1H); 1.52 (m, 2H); 1.29 (t, 3H, $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{O}$, $J = 7.1$ Hz); 1.26-1.04 (m, 2H); 0.91-0.73 (m, 3H); 0.82 (d, 3H, Me, $J = 7.0$ Hz); 0.71-0.58 (m, 1H); 0.69 (d, 3H, Me, $J = 6.5$ Hz); 0.64 (d, 3H, Me, $J = 7.0$ Hz);

^{13}C NMR (CDCl_3) δ 172.1, 171.6, 137.9, 128.8, 128.0, 127.6, 74.2, 72.2, 70.4, 67.6, 65.9, 60.8, 46.4, 44.9, 33.8, 33.8, 30.8, 27.5, 25.9, 23.1, 21.6, 20.6, 16.1, 14.1;

19.3 (2S,4S,5R) 1-Hydroxy-5-phenyl-pyrrolidine-2,4-dicarboxylate de 2-éthyle et de 4-(-)-8-phenylmenthyle (2.81)

R* = (-)-8-phenylmenthyle; mélange de diastereoisomères (2:1) séparables sous forme d'huile incolore; 177 mg, 75 %.

$[\alpha]_{\text{D}}$ -11.1 ($c = 1.1$, CHCl_3);

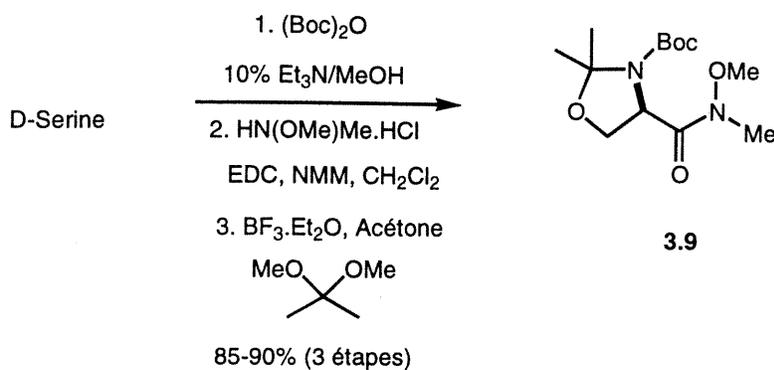
^1H NMR (CDCl_3) δ 7.44-7.21 (m, 5H, ArH); 5.65 (br, 1H, NOH); 4.43-4.20 (m, 4H, 2 x CH et CH_2); 3.81 (m, 1H, CH); 3.40 (m, 1H, CH); 2.57-2.37 (m, 2H, CH_2); 1.68 (m, 1H); 1.54 (m, 2H); 1.33 (t, 3H, Me, $J = 7.1$ Hz); 1.26-1.04 (m, 2H); 0.91-0.73 (m, 3H); 0.82 (d, 3H, Me, $J = 7.0$ Hz); 0.71-0.58 (m, 1H); 0.69 (d, 3H, Me, $J = 6.5$ Hz); 0.64 (d, 3H, Me, $J = 7.0$ Hz);

^{13}C NMR (CDCl_3) δ 171.5, 170.7, 137.3, 128.4, 128.2, 127.8, 124.9, 74.4, 72.2, 67.7, 61.0, 46.4, 44.5, 39.0, 33.8, 30.8, 27.4, 26.0, 23.0, 21.6, 20.6, 16.1, 14.1;

SM : (BR) 494.1(M+1);

(HR) calculée pour $\text{C}_{30}\text{H}_{40}\text{NO}_5$ (MH) 494.2906, obtenue 494.2895.

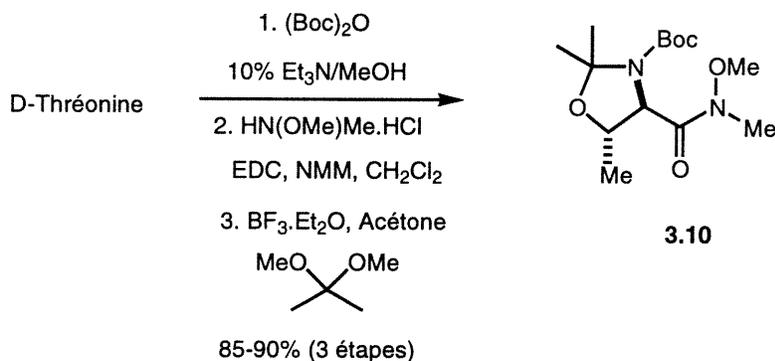
20. (R)-4-(Méthoxy-méthyl-carbamoyl)-2,2-diméthyl-oxazolidine-3-carboxylate de tert-butyle (3.9)



La molécule **3.9** a été synthétisé par une procédure décrite dans la littérature où D-serine est utilisé comme produit de départ.⁹⁹

p.f. 66-67 °C, 88% 3 étapes; $[\alpha]_D +36.2$ (c = 1.8, CHCl₃); $[\alpha]_D +35.8$ (c = 2.36, CHCl₃).

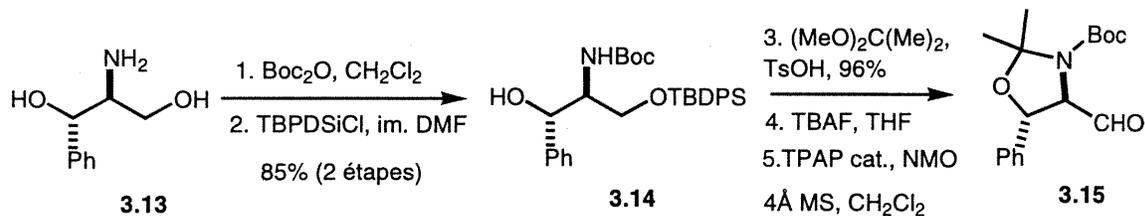
21. (4R)-(Méthoxy-méthyl-carbamoyl)-(2,2,5S)-triméthyl-oxazolidine-3-carboxylate de *tert*-butyle (3.10)



La molécule **3.10** a été synthétisé par une procédure décrite dans la littérature où D-thréonine est utilisé comme produit de départ.⁹⁹

p.f. 76-78 °C, 85% 3 étapes; $[\alpha]_D +10.8$ (c = 1.3, CHCl₃).

22. (4S)-Formyl-2,2-diméthyl-(5S)-phényl-oxazolidine-3-carboxylate de *tert*-butyle (3.15)



À une solution d' amino diol **3.13** (0.50 g, 3.00 mmol) dans du CH₂Cl₂ (10 mL), (Boc)₂O (0.78 g, 3.59 mmol) est ajouté à température ambiante. Le mélange est chauffé à reflux pendant 1 heure. Le solvant est évaporé à sec et le résidu obtenu est purifié par chromatographie sur gel de silice (AcOEt/Hexane, 8:2) pour donner le produit désiré (0.79 g, 99%) sous forme d'huile incolore.

À une solution *N*-Boc diol dans du DMF (15 mL) est ajouté de l'imidazole (0.45 g, 6.60 mmol) suivi du chlorure de *tert*-butyldiméthylsilyle (0.50 g, 3.30 mmol) à température ambiante. Le mélange réactionnel est agité pendant 24 heures à température ambiante, H₂O (20 mL) est ajouté et la phase aqueuse est extraite avec de l'Et₂O (3 x 30 mL). Les phases organiques réunies sont séchées (Na₂SO₄), filtrées puis évaporées. Le résidu obtenu est purifié par chromatographie sur gel de silice (AcOEt/Hexane, 15 :85) pour donner **3.14** (1.14 g, 99%) sous forme d'huile incolore.

¹H NMR (CDCl₃) δ 7.33-7.22 (m, 5H, ArH); 5.21 (br, 1H, NH); 4.95 (d, 1H, CH, *J* = 3.2 Hz); 3.78-3.68 (m, 4H, CH₂, CH et OH); 1.34 (s, 9H, *t*-Bu); 0.91 (s, 9H, *t*-Bu); 0.06 (s, 6H, 2 x Me);

¹³C NMR (CDCl₃) δ 156.0, 141.3, 128.0, 127.2, 125.9, 79.2, 74.0, 64.3, 56.5, 28.1, 18.0, -5.7.

À une solution de **3.14** (1.07 g, 2.8 mmol) dans de l'acétone (20 mL) est ajouté du 2,2-diméthoxypropane (3.5 mL, 2.9 g, 2.80 mmol) suivi de *p*-TsOH (53 mg, 0.28 mmol) à température ambiante. Le mélange réactionnel est agité pendant 30 minutes à température ambiante, une solution saturée de NaHCO₃ (10 mL) est ajoutée et la phase aqueuse est extraite avec de l'AcOEt (3 x 20 mL). Les phases organiques réunies sont séchées (Na₂SO₄), filtrées puis évaporées. Le résidu obtenu est purifié par chromatographie sur gel de silice (AcOEt/Hexane, 2:98) pour donner le produit désiré (1.13 g, 96%) sous forme d'huile incolore.

[α]_D +22.3 (c = 1.5, CHCl₃);

IR (NaCl) ν 2957, 2931, 2858, 1698, 1471 cm⁻¹;

¹H NMR (CDCl₃) δ 7.44-7.26 (m, 5H, ArH); 5.28 (d, 1H, CH, *J* = 7.6 Hz); 4.34 (d, 1H, *J* = 9.6 Hz); 3.71-3.53 (m, 2H, CH₂); 1.71 (s, 3H, Me); 1.60 (s, 3H, Me); 1.51 (s, 9H, *t*-Bu); 0.93 (s, 9H, *t*-Bu); 0.09 (s, 6H, 2 x Me);

SM : (BR) 422(M+1);

(HR) calculée pour $C_{23}H_{40}NO_4Si$ (MH) 422.2726, obtenue 422.2718.

À une solution de *N*-Boc (730 mg, 1.73 mmol) dans du THF (20 mL) est ajouté du TBAF (2.60 mL, 2.60 mmol, 1 M dans du THF) à 0 °C. Le mélange réactionnel est agité pendant 2 heures à 0 °C, une solution saturée de $NaHCO_3$ (10 mL) est ajoutée et la phase aqueuse est extraite avec de CH_2Cl_2 (3 x 30 mL). Les phases organiques réunies sont séchées (Na_2SO_4), filtrées puis évaporées. Le résidu obtenu est purifié par chromatographie sur gel de silice (AcOEt/Hexane, 15:85) pour donner l'alcool désiré (0.48 g, 90%) sous d'huile incolore.

$[\alpha]_D +35.9$ (c = 1.4, $CHCl_3$);

IR (NaCl) ν 3430, 2980, 2936, 1697, 1456 cm^{-1} ;

1H NMR ($CDCl_3$) δ 7.40-7.26 (m, 5H, ArH); 4.8 (br, 1H, CH); 4.60 (m, 1H, CH); 3.79 (m, 2H, CH_2); 3.66 (m, 1H, OH), 1.67 (s, 3H, Me); 1.56 (s, 3H, Me); 1.48 (s, 9H, *t*-Bu);

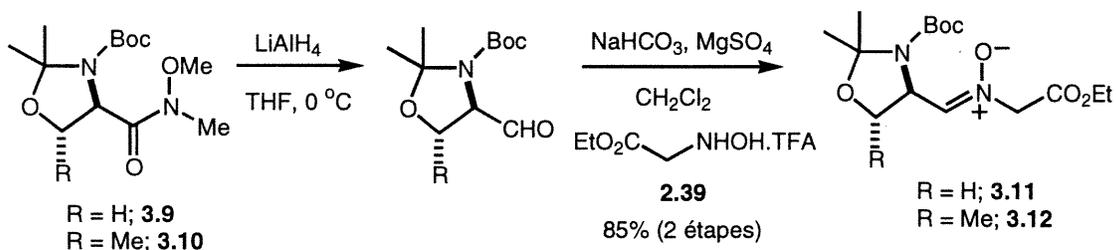
^{13}C NMR ($CDCl_3$) δ 153.8, 137.3, 128.4, 127.1, 94.5, 81.1, 78.2, 67.3, 62.7, 28.2, 27.6, 25.9;

SM : (BR) 308(M+1);

(HR) calculée pour $C_{17}H_{26}NO_4$ (MH) 308.1861, obtenue 308.1856.

À une solution de l'alcool (190 mg, 0.62 mmol) dans du CH_2Cl_2 (10 mL) est ajouté du tamis moléculaire (3-4 Å) et la suspension est ajoutée pour 10 minutes à température ambiante. NMO (180 mg, 1.55 mmol) est ajouté suivi du TPAP (22 mg, 0.06 mmol) à température ambiante et la suspension est agitée pour 1 heure. La suspension est filtrée, lavée avec de l' Et_2O (3 x 10 mL) et le filtrat est évaporé. L'aldéhyde **3.15** obtenu est utilisé sans purification pour la réaction suivante.

23. Nitrones dérivées d'acides α -aminés (3.11-3.12)



À une solution d'amide de Weinreb **3.9** (1.17 g, 4.05 mmol) dans du THF (15 mL) est ajoutée une solution de $LiAlH_4$ de 1 M (2.0 mL, 2.03 mmol) dans du THF à 0 °C. Le

mélange réactionnel est agité pendant 30 minutes à 0 °C, puis du Na₂SO₄.10H₂O est ajouté (solide, jusqu'à l'évolution de gaz cesse) et la suspension est agitée vigoureusement pendant 30 minutes à température ambiante puis de l'AcOEt (20 mL) est ajouté. La suspension est filtrée, lavée avec de l'AcOEt (3 x 10 mL) et le filtrat est évaporé. Le résidu obtenu est utilisé sans purification pour la réaction suivante.

À une solution d'hydroxylamine **2.39** (944 mg, 4.05 mmol) dans CH₂Cl₂ (25 mL) est ajouté du MgSO₄ (2.44 g, 20.25 mmol) suivi du NaHCO₃ (1.70 g, 20.25 mmol) à température ambiante. La suspension est agitée pour 1 heure à température ambiante puis une solution d'aldéhyde dans du CH₂Cl₂ (10 mL) est ajoutée et le milieu réactionnel est agité pendant 24 heures. La suspension est filtrée, puis le filtrat est évaporé et le résidu obtenu est purifié par chromatographie sur gel de silice (AcOEt/Hexane, 7:3) pour donner la nitrone **3.11** (1.14 g, 85%, 2 étapes) sous forme d'huile incolore.

23.1 Nitrone de C-[(4S)-3-(tert-butoxycarbonyl)-2,2-diméthyl-1,3-oxazolidine]-N-acétate d'éthyle (3.11)

[α]_D +52.8 (c = 1.6, CHCl₃);

IR (NaCl) ν 2981, 1754, 1704, 1601, 1378 cm⁻¹;

¹H NMR (CDCl₃) δ 6.93-6.85 (br, 1H, HC=N); 4.96 (m, 1H, CH); 4.53 (s, 2H, CH₂); 4.27-4.03 (m, 4H, 2 x CH₂); 1.62-1.36 (m, 15H, 2 x Me et *t*-Bu); 1.24 (t, 3H, Me, *J* = 7.2 Hz);

¹³C NMR (CDCl₃) δ 164.8, 151.4, 143.5, 94.4, 80.5, 66.3, 65.7, 62.2, 60.2, 28.2, 26.3, 23.0, 13.9;

SM : (BR) 331.1(M+1);

(HR) calculée pour C₁₅H₂₇N₂O₆(MH) 331.1862, obtenue 331.1875.

23.2 Nitrone de C-[(4S,5S)-3-(tert-butoxycarbonyl)-2,2,5-triméthyl-1,3-oxazolidine]-N-acétate d'éthyle (3.12)

Pour R = Me, la même procédure a été utilisée sur échelle de 475 mg d'amide de Weinreb **3.10** et la nitrone **3.12** (467 mg, 85%) a été isolé sous forme d'huile incolore.

[α]_D -8.9 (c = 1.2, CHCl₃);

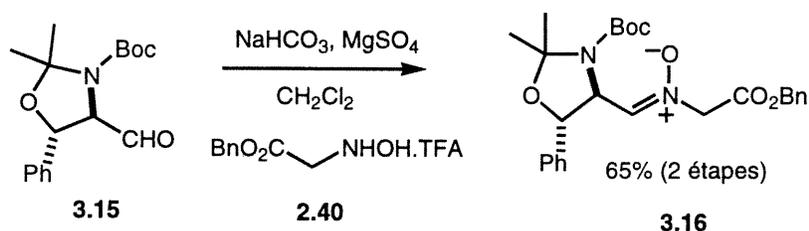
^1H NMR (CDCl_3) δ 6.71 (br, 1H, HC=N); 4.66 (t, 1H, $J = 6.6$ Hz); 4.58 (m, 1H); 4.44 (m, 1H); 4.19 (q, 2H, $J = 7.1$ Hz); 4.05 (m, 1H); 1.53-1.35 (m, 18H, 3 x Me et *t*-Bu); 1.22 (t, 3H, Me, $J = 7.1$ Hz);

^{13}C NMR (CDCl_3) δ 164.9, 151.2, 141.4, 94.6, 80.3, 74.4, 66.0, 62.1, 59.8, 28.1, 26.6, 25.6, 19.9, 13,8;

SM : (BR) 345(M+1);

(HR) calculée pour $\text{C}_{16}\text{H}_{29}\text{N}_2\text{O}_6$ (MH) 345.2575, obtenue 345.2592.

24. Nitroène de *C*-[(4*S*,5*S*)-3-(*tert*-butoxycarbonyl)-2,2-diméthyl-1,3-oxazolidine-5-phényl]-*N*-acétate d'éthyle (**3.16**)



À une solution d'hydroxylamine **2.40** (174 mg, 0.62 mmol) dans CH_2Cl_2 (10 mL) est ajouté du MgSO_4 (0.37 g, 3.10 mmol) suivi du NaHCO_3 (0.26 g, 3.10 mmol) à température ambiante. La suspension est agitée pour 1 heure à température ambiante puis une solution d'aldéhyde **3.15** (189 mg, 0.62 mmol) dans du CH_2Cl_2 (5 mL) est ajoutée et le milieu réactionnel est agité pendant 24 heures. La suspension est filtrée, puis le filtrat est évaporé et le résidu obtenu est purifié par chromatographie sur gel de silice (AcOEt/Hexane, 4:6) pour donner la nitroène **3.16** (189 mg, 65%, 2 étapes) sous forme d'huile incolore.

$[\alpha]_{\text{D}} -80.4$ ($c = 1.1$, CHCl_3);

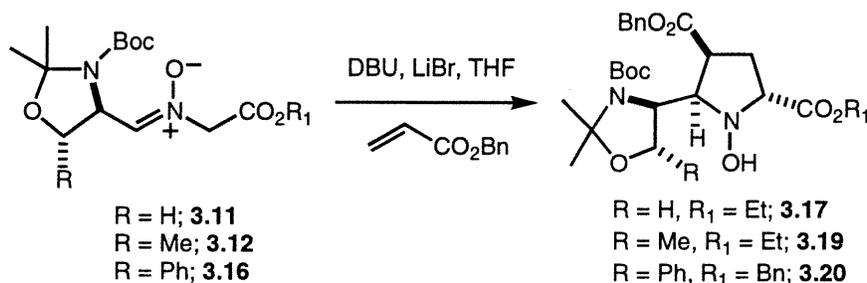
^1H NMR (CDCl_3) δ 7.59 (d, 2H, ArH, $J = 7.3$ Hz); 7.34-7.25 (m, 8H, ArH); 6.88 (d, 1H, CH=N, $J = 6.1$ Hz); 5.26-5.16 (m, 4H), 4.66 (m, 2H), 1.66 (s, 6H, 2 x Me); 1.44 (s, 9H, *t*-Bu);

^{13}C NMR (CDCl_3) δ 164.8, 150.2, 141.9, 139.0, 134.5, 128.5, 128.4, 128.2, 127.9, 126.2, 95.5, 80.7, 67.7, 66.3, 60.4, 28.2, 26.7;

SM : (BR) 469.3(M+1);

(HR) calculée pour $\text{C}_{26}\text{H}_{33}\text{N}_2\text{O}_6$ (MH) 469.2338, obtenue 469.2357.

25. Synthèse asymétrique des pyrrolidines polysubstituées (3.17, 3.19 et 3.20)



Procédure générale:

À une solution de nitrone **3.11**, **3.12** et **3.16** (100 mg) dans du THF (3 mL) est ajouté du LiBr (5 éq.) et l'acrylate de benzyle (1.5 éq.), suivi du DBU (1.1 éq.) à 0 °C. Le mélange réactionnel est agité pour 10 minutes à 0 °C, une solution saturée de NH₄Cl (5 mL) est ajoutée et la phase aqueuse est extraite avec de l'AcOEt (3 x 10 mL). Les phases organiques réunies sont séchées (Na₂SO₄), filtrées puis évaporées. Le résidu obtenu est purifié par chromatographie sur gel de silice (AcOEt/Hexane, 1:9 → 2:8) pour donner le produit désiré sous forme d'huile incolore.

25.1. (5R)-(3-tert-Butoxycarbonyl-2,2-diméthyl-oxazolidin-(4S)-yl)-1-hydroxy-pyrrolidine-(2R,4S)-dicarboxylate de 4-benzyle et de 2-éthyle (3.17)

Pour R = Et et R₁ = H, (104 mg, 70%);

$[\alpha]_{\text{D}} -1.0$ (c = 0.95, CHCl₃);

IR (NaCl) ν 3316, 2979, 2936, 2880, 1739, 1665, 1455 cm⁻¹;

¹H NMR (CDCl₃) δ 7.87 (s, 1H, NOH); 7,37-7.26 (m, 5H, ArH); 5.14 (q, 2H, CH₂Ph, J = 12.2 Hz); 4.52 (dd, 1H, J = 5,0 et 10.6 Hz); 4.23 (dd, 1H, J = 4.6 et 9.5 Hz); 4.14-4.08 (m, 2H); 3.98 (d, 1H, J = 9.6 Hz); 3.89 (dd, 1H, J = 5.2 et 9.5 Hz); 3.46 (dd, 1H, J = 7.3 et 10.5 Hz); 3.14-3.01 (m, 2H); 2.14-2.09 (m, 1H); 1.55 (s, 3H, Me); 1.48 (s, 9H, t-Bu); 1.47 (s, 3H, Me); 1.24 (t, 3H, Me, J = 7.2 Hz);

¹³C NMR (CDCl₃) δ 172.2, 172.0, 154.0, 135.6, 128.4, 128.3, 128.1, 93.8, 81.0, 73.2, 69.6, 66.9, 66.7, 60.7, 55.6, 43.9, 29.9, 28.3, 27.5, 24.6, 14.0;

SM : (BR) 493.3(M+1);

(HR) calculée pour C₂₅H₃₇N₂O₈ (MH) 493.2550, obtenue 493.2534.

25.2. (5R)-(3-tert-Butoxycarbonyl-(2,2,5S)-triméthyl-oxazolidin-(4S)-yl)-1-hydroxy-pyrrolidine-(2R,4S)-dicarboxylate de 4-benzyle et de 2-éthyle (3.19)

Pour R = Et et R₁ = Me, (110 mg, 75%);

[α]_D+7.9 (c = 0.9, CHCl₃);

IR (NaCl) ν 3320, 2976, 1732, 1663, 1403 cm⁻¹;

¹H NMR (CDCl₃) δ 7.79 (s, 1H, NOH); 7.35-7.26 (m, 5H, ArH); 5.17 (q, 2H, CH₂Ph, J = 12.2 Hz); 4.43 (d, 1H, J = 10.6 Hz); 4.28-4.07 (m, 4H); 3.43 (dd, 1H, J = 6.8 Hz); 3.14-3.01 (m, 2H); 2.13-2.09 (m, 1H); 1.61 (s, 3H, Me); 1.48 (s, 12H, Me et *t*-Bu); 1.24 (t, 3H, Me, J = 7.1 Hz); 1.17 (d, 3H, Me, J = 6.5 Hz);

¹³C NMR (CDCl₃) δ 172.2, 172.1, 154.4, 135.7, 128.4, 128.1, 93.7, 81.1, 75.8, 73.6, 69.4, 66.7, 61.2, 60.7, 44.1, 30.1, 29.7, 28.5, 28.3, 20.9, 13.9;

SM : (BR) 507.2(M+1);

(HR) calculée pour C₂₅H₃₉N₂O₈ (MH) 507.2706, obtenue 507.2689.

25.3. (5*R*)-(3-*tert*-Butoxycarbonyl-2,2-diméthyl-(5*S*)-phenyl-oxazolidin-(4*S*)-yl)-1-hydroxy-pyrrolidine-(2*R*,4*S*)-dicarboxylate de 4-benzyle et de 2-benzyle (3.20)

Pour R = Bn et R₁ = Ph, (87 mg, 65%).

[α]_D-44.1 (c = 1.5, CHCl₃);

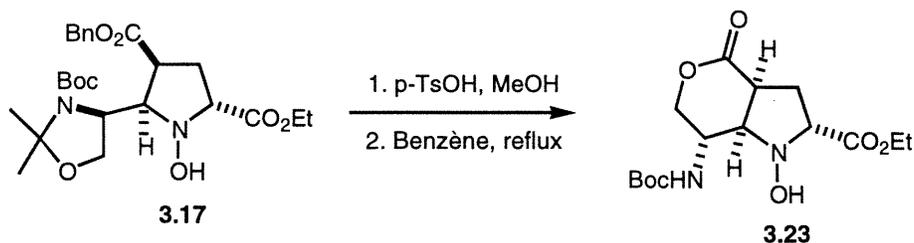
¹H NMR (CDCl₃) δ 7.90 (s, 1H, NOH); 7.43-7.02 (m, 15H, ArH); 5.33 (d, 1H, J = 9.6 Hz); 5.22-5.11 (m, 4H, 2 x CH₂Ph); 4.63 (d, 1H, J = 12.1 Hz); 4.36 (dd, 1H, J = 4.7 et 9.5 Hz); 3.67 (t, 1H, J = 7.3 Hz); 2.19 (m, 1H); 1.48 (s, 12H, Me et *t*-Bu); 1.19 (s, 3H, Me);

¹³C NMR (CDCl₃) δ 172.0, 171.8, 153.9, 139.8, 135.6, 135.4, 128.4, 128.3, 128.3, 128.2, 128.1, 127.9, 127.8, 127.0, 94.6, 81.3, 79.6, 73.6, 69.4, 66.5, 66.3, 60.2, 57.8, 44.0, 30.3, 28.4, 28.2, 28.1, 20.9;

SM : (BR) 631(M+1);

(HR) calculée pour C₃₆H₄₃N₂O₈ (MH) 631.7687, obtenue 631.7796.

26. (7*S*)-*tert*-Butoxycarbonylamino-1-hydroxy-4-oxo-octahydro-pyrano[(4*S*,3*R*-b]pyrrole-(2*R*)-carboxylate d'éthyle (3.23)



À une solution d'hydroxylamine **3.17** (100 mg, 0.20 mmol) dans de EtOH (1 mL) est ajouté du *p*-TsOH (4 mg, 0.02 mmol) à température ambiante. Le mélange réactionnel est agité pour 12 heures à température ambiante, une solution saturée de NaHCO₃ (1 mL) est ajoutée et la phase aqueuse est extraite avec de l'AcOEt (3 x 5 mL). Les phases organiques réunies sont séchées (Na₂SO₄), filtrées puis évaporées.

Le résidu obtenu est dissout dans du benzène (3 mL) et le mélange est porté à reflux pour 4 heures. Le benzène est évaporé à sec et le résidu obtenu est purifié par chromatographie sur gel de silice (AcOEt/Hexane, 5:5) pour donner le produit bicyclique **3.23** (56 mg, 80%) sous forme d'huile incolore.

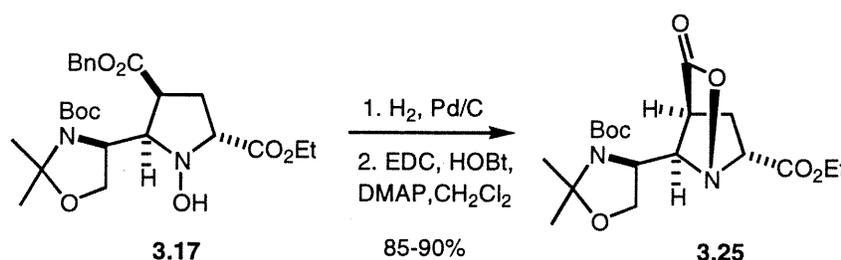
$[\alpha]_D +50.1$ (c = 0.8, CHCl₃);

¹H NMR (DMSO) δ 8.59 (s, 1H, NOH); 7.36 (d, 1H, NH, *J* = 6.9 Hz); 4.21 (dd, 1H, *J* = 1.6 et 8.9 Hz); 4.12-4.02 (m, 3H); 3.90 (dd, 1H, *J* = 3.4 et 6.2 Hz); 3.77 (br, 1H); 3.63 (dd, 1H, *J* = 4.5 et 9.2 Hz); 2.23 (m, 2H); 1.40 (s, 9H, *t*-Bu); 1.22 (t, 3H, Me, *J* = 7.1 Hz);
¹³C NMR (DMSO) δ 173.4, 172.2, 156.1, 79.3, 68.4, 67.6, 66.4, 61.3, 47.3, 38.4, 29.2, 28.2, 15.1;

SM : (BR) 345.2(M+1);

(HR) calculée pour C₁₅H₂₅N₂O₇ (MH) 345.1661, obtenue 345.1668.

27. (7*R*)-(3-*tert*-Butoxycarbonyl-2,2-diméthyl-oxazolidin-(4*S*)-yl)-3-oxo-2-oxa-1-aza-bicyclo[2.2.1]heptane-(6*R*)-carboxylate d'éthyle (3.25)



À une solution d'hydroxylamine **3.17** (200 mg, 0.41 mmol) dans du MeOH (4 mL) est ajoutée une quantité catalytique de Pd/C 10% (20 mg) à température ambiante. La suspension est hydrogénée sous une pression d'un atmosphère d'H₂ pour 2 heures puis filtrée sur célite, le résidu est lavé avec du MeOH (3 x 5 mL) et le filtrat évaporé à sec. L'huile obtenue est utilisée sans purification pour la réaction suivante.

À une solution d'acide obtenu dans du CH_2Cl_2 (5 mL) est ajouté du EDC (86 mg, 0.45 mmol) suivi du HOBt (60 mg, 0.45 mmol) et du DMAP (74 mg, 0.61 mmol) à 0 °C. Le mélange réactionnel est agité pour 2 heures à température ambiante, puis le solvant est évaporé à sec. AcOEt (5 mL) est ajouté suivie par une solution saturée de NaHCO_3 (2 mL), les phases sont séparées et la phase aqueuse est extraite avec du AcOEt (3 x 5 mL). Les phases organiques réunies sont séchées (Na_2SO_4), filtrées puis évaporées à sec. Le résidu obtenu est purifié par chromatographie sur gel de silice (AcOEt/Hexane, 3:7) pour donner **3.25** (133 mg, 85%) sous forme d'un solide cristallin.

p.f. 102-104 °C;

$[\alpha]_D^{+95.1}$ (c = 0.9, CHCl_3);

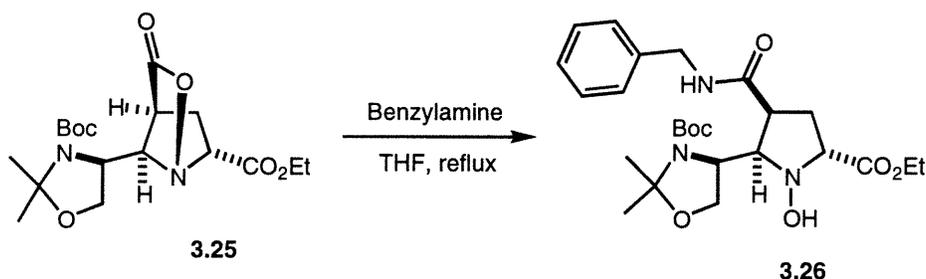
^1H NMR (DMSO) δ 4.30 (t, 1H, $J = 8.1$ Hz); 4.22 (m, 2H); 3.99 (m, 2H); 3.37 (d, 1H, $J = 9.0$ Hz); 3.33-3.24 (m, 2H); 2.47-2.30 (m, 2H); 1.50 (s, 3H, Me); 1.41 (s, 12H, Me et *t*-Bu); 1.19 (t, 3H, Me, $J = 7.2$ Hz);

^{13}C NMR (DMSO) δ 179.7, 170.2, 152.2, 94.3, 80.3, 76.3, 68.4, 66.5, 62.3, 55.1, 44.3, 30.2, 28.9, 27.8, 23.9, 14.9;

SM : (BR) 385.1(M+1);

(HR) calculée pour $\text{C}_{18}\text{H}_{29}\text{N}_2\text{O}_7$ (MH) 385.1974, obtenue 385.1968.

28. (4S)-((3S)-Benzylcarbamoyl-(5R)-éthoxycarbonyl-1-hydroxy-pyrrolidin-(2R)-yl)-2,2-diméthyl-oxazolidine-3-carboxylate de *tert*-butyle (3.26)



À une solution de pyrrolidine bicyclique **3.25** (50 mg, 0.13 mmol) dans du THF (2 mL) est ajoutée de la benzylamine (35 mg, 0.33 mmol) à température ambiante. Le mélange réactionnel est porté à reflux pour 3 heures, le THF est évaporé à sec et le résidu obtenu est purifié par chromatographie sur gel de silice (AcOEt/Hexane, 1:1) pour donner l'amide **3.26** (54 mg, 85%) sous forme d'huile incolore.

$[\alpha]_D +3.6$ ($c = 0.6$, CHCl_3);

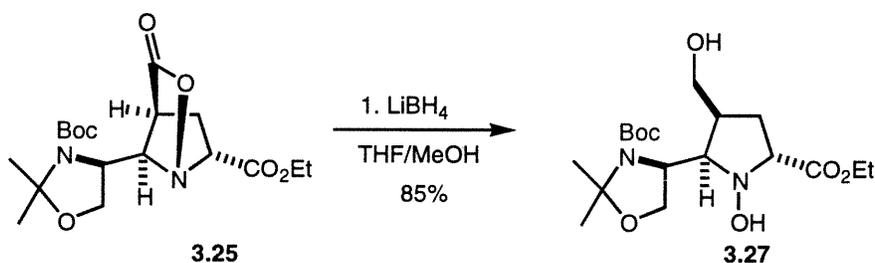
$^1\text{H NMR}$ (CHCl_3) δ 8.61 (s, 1H, NOH); 8.20 (s, 1H, NH); 7.33-7.22 (m, 5H, ArH); 4.49 (dd, 1H, $J = 6.2$ et 14.8 Hz); 4.32 (m, 2H); 4.16 (m, 3H); 3.98 (d, 1H, $J = 9.7$ Hz); 3.79 (dd, 1H, $J = 5.1$ et 9.6 Hz); 3.71 (t, 1H, $J = 9.9$ Hz); 3.20 (q, 1H, $J = 8.7$ Hz); 2.63 (m, 2H); 1.56 (s, 3H, Me); 1.51 (s, 9H, *t*-Bu); 1.48 (s, 3H, Me); 1.25 (t, 3H, Me, $J = 7.2$ Hz);

$^{13}\text{C NMR}$ (CHCl_3) δ 173.2, 170.7, 154.3, 138.4, 128.5, 127.5, 127.1, 93.8, 81.6, 72.3, 70.7, 65.8, 61.0, 55.6, 48.6, 43.3, 34.3, 28.3, 27.3, 24.4, 13.9;

SM : (BR) 492.2(M+1);

(HR) calculée pour $\text{C}_{25}\text{H}_{37}\text{N}_3\text{O}_7$ (MH) 492.1974, obtenue 492.2058.

29. (4S)-((5R)-Éthoxycarbonyl-1-hydroxy-(3S)-hydroxyméthyl-pyrrolidin-(2R)-yl)-2,2-diméthyl-oxazolidine-3-carboxylate de *tert*-butyle (3.27)



À une solution de pyrrolidine bicyclique **3.25** (50 mg, 0.13 mmol) dans un mélange THF et MeOH (4 mL, 3:1) est ajoutée une solution de LiBH_4 (130 μL , 0.26 mmol, 2M) dans du THF à 0 °C. Le mélange réactionnel est agité pour 2 heures à 0 °C, une solution saturée de NH_4Cl (3 mL) est ajoutée et la phase aqueuse est extraite avec de l'AcOEt (3 x 5 mL). Les phases organiques réunies sont séchées (Na_2SO_4), filtrées puis évaporées à sec. Le résidu obtenu est purifié par chromatographie sur gel de silice (AcOEt/Hexane, 5:5) pour donner **3.27** (43 mg, 85%) sous forme d'huile incolore.

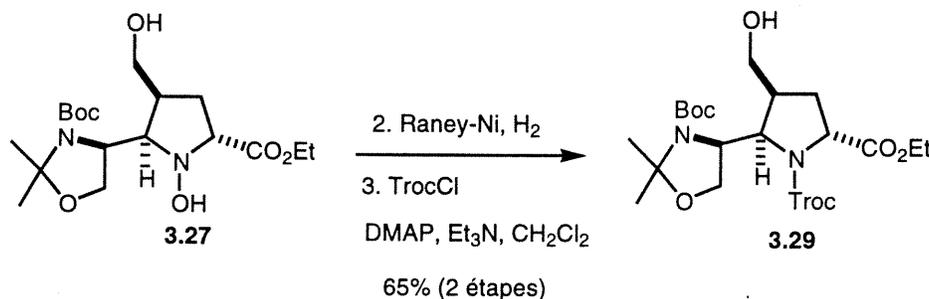
$[\alpha]_D +7.9$ ($c = 1.1$, CHCl_3);

$^1\text{H NMR}$ (CHCl_3) δ 8.75 (s, 1H, NOH); 4.32 (dd, 1H, $J = 5.1$ et 9.5 Hz); 4.18 (m, 3H); 4.09 (dd, 1H, $J = 4.9$ et 8.9 Hz); 3.88 (d, 1H, $J = 9.7$ Hz); 3.61 (m, 3H); 2.62-2.28 (m, 3H); 1.62 (s, 3H, me); 1.53 (s, 3H, Me); 1.51 (s, 9H, *t*-Bu); 1.25 (t, 3H, Me, $J = 7.2$ Hz);

SM : (BR) 389.2(M+1);

(HR) calculée pour $\text{C}_{18}\text{H}_{33}\text{N}_2\text{O}_7$ (MH) 389.2357, obtenue 389.2298.

30. (5*R*)-(3-*tert*-Butoxycarbonyl-2,2-diméthyl-oxazolidin-(4*S*)-yl)-(4*S*)-hydroxyméthyl-pyrrolidine-(1,2*R*)-dicarboxylate de 2-éthyle et de 1-(2,2,2-trichloroéthyle) (3.29)



À une solution d'alcool **3.27** (30 mg, 0.078 mmol) dans du MeOH (1 mL) est ajouté une quantité catalytique de Nickel de Raney (3 mg) à température ambiante. La suspension est hydrogénée sous une pression d'une atmosphère d'H₂ pour 12 heures puis filtrée sur célite, le résidu est lavé avec du MeOH (3 x 5 mL) et le filtrat évaporé à sec. L'amine **3.28** obtenue est utilisée sans purification pour la réaction suivante.

À une solution de l'amine **3.28** dans du CH₂Cl₂ (2 mL) est ajoutée de la Et₃N (33 µL, 24 mg, 0.23 mmol) puis de TrocCl (21 µL, 0.33 mg, 0.16 mmol) suivi de DMAP (10 mg, 0.078 mmol) à 0 °C. Le mélange réactionnel est agité pendant 3 heures à température ambiante, AcOEt (10 mL) est ajouté et la phase organique est lavée successivement avec du HCl 1M (2 mL) suivi d'une solution saturée de NaHCO₃ (2 mL). La phase organique est séchée (Na₂SO₄), filtrée puis évaporée. Le résidu obtenu est purifié par chromatographie sur gel de silice (AcOEt/Hexane, 2:8) pour donner le produit désiré (27 mg, 65%) sous forme d'huile incolore.

$[\alpha]_D +15.5$ (c = 1.1, CHCl₃);

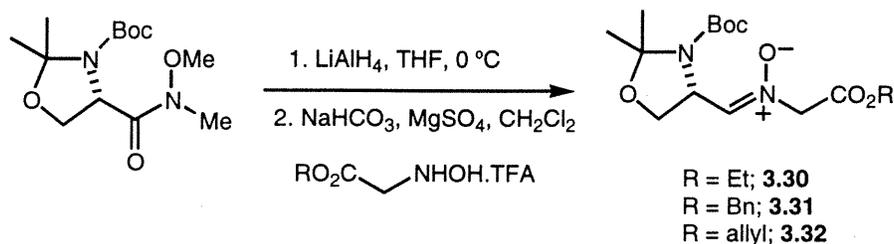
¹H NMR (CHCl₃) δ 4.73 (m, 2H); 4.36 (dd, 1H, *J* = 8.6 et 10.9 Hz); 4.18-4.06 (m, 4H); 3.95 (dd, 1H, *J* = 5.3 et 9.3 Hz); 3.87 (br, 1H); 3.78 (d, 1H, *J* = 8.9 Hz); 3.41 (dd, 1H, *J* = 5.3 et 10.4 Hz); 2.51 (m, 2H); 2.17 (m, 1H); 2.02 (m, 1H); 1.58 (s, 3H, Me); 1.48 (s, 3H, Me); 1.46 (s, 9H, *t*-Bu); 1.25 (t, 3H, Me, *J* = 7.1 Hz);

¹³C NMR (CHCl₃) δ 175.3, 153.5, 94.2, 93.8, 80.4, 76.6, 68.0, 66.2, 63.3, 60.8, 58.0, 56.8, 39.0, 31.3, 28.2, 28.0, 24.4, 14.0;

SM : (BR) 547.1(M+1);

(HR) calculée pour C₂₁H₃₄N₂O₈Cl₃ (MH) 547.1974, obtenue 547.1998.

31. Nitrones dérivées de la L-sérine (3.30-3.32)



La même procédure **23** décrite précédemment a été utilisée pour la synthèse des nitrones **3.30-3.32**.

31.1. Nitron de C-[(4*R*)-3-(*tert*-butoxycarbonyl)-2,2-diméthyl-1,3-oxazolidine]-*N*-acétate d'éthyle (**3.30**)

$[\alpha]_{\text{D}} -48.8$ ($c = 1.4$, CHCl_3);

IR (NaCl) ν 2981, 1754, 1704, 1601, 1378 cm^{-1} ;

^1H NMR (CDCl_3) δ 6.93-6.85 (br, 1H, HC=N); 4.96 (m, 1H, CH); 4.53 (s, 2H, CH_2); 4.27-4.03 (m, 4H, 2 x CH_2); 1.62-1.36 (m, 15H, 2 x Me et *t*-Bu); 1.24 (t, 3H, Me, $J = 7.2$ Hz);

^{13}C NMR (CDCl_3) δ 164.8, 151.4, 143.5, 94.4, 80.5, 66.3, 65.7, 62.2, 60.2, 28.2, 26.3, 23.0, 13.9;

SM : (BR) 331.2(M+1);

(HR) calculée pour $\text{C}_{15}\text{H}_{27}\text{N}_2\text{O}_6$ (MH) 331.1942, obtenue 331.1984.

31.2. Nitron de C-[(4*R*)-3-(*tert*-butoxycarbonyl)-2,2-diméthyl-1,3-oxazolidine]-*N*-acétate de benzyle (**3.31**)

$[\alpha]_{\text{D}} -34.3$ ($c = 1.3$, CHCl_3);

^1H NMR (CDCl_3) δ 7.33-7.26 (m, 5H, ArH); 6.95 (br, 1H, HC=N); 5.20 (s, 2H, CH_2Ph); 4.96 (br, 1H, CH); 4.58 (s, 2H, CH_2); 4.18-4.03 (m, 2H, CH_2); 1.62-1.41 (m, 15H, 2 x Me et *t*-Bu);

^{13}C NMR (CDCl_3) δ 164.7, 151.4, 143.7, 134.5, 128.5, 128.3, 94.4, 80.5, 67.7, 66.2, 65.5, 54.9, 28.2, 26.3, 22.3;

SM : (BR) 393.2(M+1);

(HR) calculée pour $\text{C}_{20}\text{H}_{29}\text{N}_2\text{O}_6$ (MH) 393.2025, obtenue 393.2009.

31.3. Nitron de C-[(4*R*)-3-(*tert*-butoxycarbonyl)-2,2-diméthyl-1,3-oxazolidine]-*N*-acétate d'allyle (**3.32**)

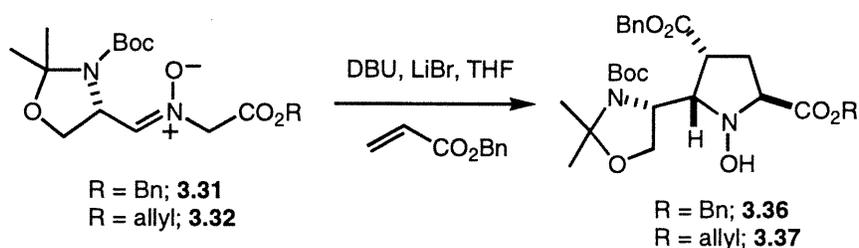
$[\alpha]_D -24.7$ ($c = 1.0$, CHCl_3);

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ 6.90 (br, 1H); 5.67-5.75 (m, 1H); 5.23-5.35 (dd, 2H, $J = 15.0$ et 37.1 Hz); 4.96 (br, 1H, CH); 4.65-4.55 (m, 4H, 2 x CH_2); 4.18-4.03 (m, 2H, CH_2); 1.62-1.41 (m, 15H, 2 x Me et t -Bu);

$^{13}\text{C NMR}$ (CDCl_3) δ 165.0, 151.9, 143.7, 132.1, 119.9, 94.8, 81.8, 67.0, 66.0, 55.8, 28.7, 26.8, 23.5;

SM : (BR) 343.2(M+1).

32. Synthèse des pyrrolidines polysubstituées (3.36-3.37)



La même procédure **25** décrite précédemment a été utilisée pour la synthèse des N -hydroxypyrrolidines **3.36-3.37**.

32.1. (5*S*)-(3-*tert*-Butoxycarbonyl-2,2-diméthyl-oxazolidin-(4*R*)-yl)-1-hydroxypyrrolidine-(2*S*,4*R*)-dicarboxylate de dibenzyle (3.36)

Pour $\text{R} = \text{Bn}$, 89 mg, 60%;

$[\alpha]_D +6.6$ ($c = 1.2$, CHCl_3);

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ 8.03 (br, 1H); 7.40-7.27 (m, 10H); 5.17-5.10 (m, 4H); 4.54 (dd, 1H, $J = 5.0$ et 10.6 Hz); 4.34 (dd, 1H, $J = 4.6$ et 9.4 Hz); 3.99-3.90 (m, 2H); 3.47 (m, 1H); 3.14-3.04 (m, 2H); 2.05 (m, 1H); 1.50 (s, 9H, t -Bu); 1.48 (s, 3H, Me); 1.47 (s, 3H, Me);

$^{13}\text{C NMR}$ (CDCl_3) δ 172.1, 171.9, 154.3, 135.6, 135.5, 128.4, 128.4, 128.1, 93.7, 81.0, 75.7, 73.6, 69.4, 66.7, 66.4, 61.2, 44.0, 30.2, 29.7, 28.5, 28.2, 20.8;

SM : (BR) 555.3(M+1);

(HR) calculée pour $\text{C}_{30}\text{H}_{38}\text{N}_2\text{O}_8$ (MH) 555.2863, obtenue 555.2879.

32.2. (5*S*)-(3-*tert*-Butoxycarbonyl-2,2-diméthyl-oxazolidin-(4*R*)-yl)-1-hydroxypyrrolidine-(2*S*,4*R*)-dicarboxylate de benzyle et d'allyle (3.37)

Pour $\text{R} = \text{allyl}$, 96 mg, 65%;

$[\alpha]_D +3.61$ ($c = 1.55$, CHCl_3);

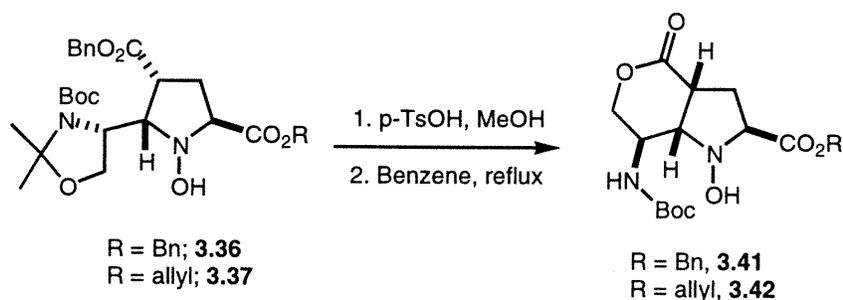
^1H NMR (CDCl_3) δ 8.11 (br, 1H); 7.38-7.31 (m, 5H); 5.93 (m, 1H); 5.41-5.11 (m, 4H); 4.60 (m, 2H); 4.52 (dd, 1H, $J = 4.7$ et 15.6 Hz); 4.28 (dd, 1H, $J = 4.6$ et 9.3 Hz); 4.00 (d, 1H, $J = 9.6$ Hz); 3.91 (dd, 1H, $J = 5.2$ et 9.5 Hz); 3.45 (m, 1H); 3.12 (m, 2H), 2.08 (m, 1H); 1.55 (s, 3H, Me); 1.49 (s, 9H, *t*-Bu); 1.47 (s, 3H, Me);

^{13}C NMR (CDCl_3) δ 172.6, 172.0, 154.6, 136.1, 132.1, 129.0, 128.9, 128.7, 128.5, 118.5, 94.4, 81.7, 73.8, 70.2, 67.4, 67.2, 65.6, 56.3, 44.4, 30.3, 28.8, 28.1, 25.1;

SM : (BR) 505.3(M+1);

(HR) calculée pour $\text{C}_{26}\text{H}_{37}\text{N}_2\text{O}_8$ (MH) 505.2436, obtenue 505.2472.

33. Synthèse des *N*-hydroxypyrrolidines bicycliques (3.41-3.42)



La même procédure **26** décrite précédemment a été utilisée pour la synthèse des molécules **3.41-3.42**.

33.1 (7*R*)-*tert*-Butoxycarbonylamino-1-hydroxy-4-oxo-octahydro-pyrano[(4*R*,3*S*-b]pyrrole-(2*S*)-carboxylate de benzyle (3.41)

Pour R = Benzyl, 53 mg, 75%;

$[\alpha]_{\text{D}} -45.2$ ($c = 0.9$, CHCl_3);

^1H NMR (DMSO) δ 8.66 (br, 1H, NOH); 7.38-7.31 (m, 6H, ArH et NH); 5.18 (q, 2H, $J = 12.4$ Hz); 4.23 (dd, 1H, 3.2 et 10.9 Hz); 4.08-4.04 (m, 1H); 4.00 (dd, 1H, $J = 3.8$ et 6.3 Hz); 3.79 (br, 1H); 3.65 (dd, 1H, $J = 4.4$ et 9.2 Hz); 3.31 (m, 1H); 2.27-2.23 (m, 2H); 1.39 (s, 9H, *t*-Bu);

^{13}C NMR (DMSO) δ 173.4, 172.2, 156.1, 137.0, 129.5, 129.0, 128.8, 79.3, 68.4, 67.6, 66.8, 66.6, 47.2, 41.4, 38.4, 29.2;

SM : (BR) 407.2(M+1);

(HR) calculée pour $\text{C}_{20}\text{H}_{27}\text{N}_2\text{O}_7$ (MH) 407.1742, obtenue 407.1864.

33.2 (7R)-tert-Butoxycarbonylamino-1-hydroxy-4-oxo-octahydro-pyrano[(4R,3S-b)pyrrole-(2S)-carboxylate d'allyle (3.42)

Pour R = allyl, 57 mg, 80%;

$[\alpha]_D -53.7$ (c = 0.5, CHCl_3);

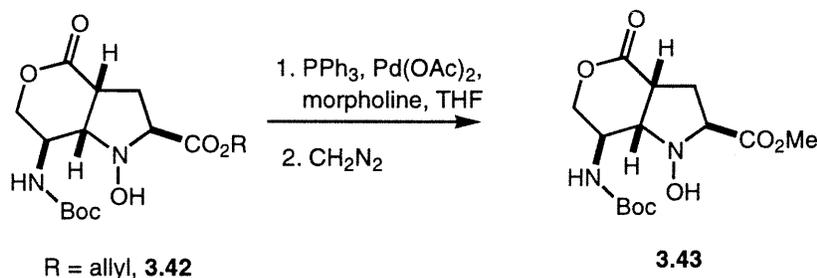
$^1\text{H NMR}$ (DMSO) δ 8.62 (br, 1H, NOH); 7.35 (d, 1H, $J = 7$ Hz); 5.93-5.82 (m, 1H); 5.33 (dd, 1H, $J = 1.5$ et 17.3 Hz); 5.21 (dd, 1H, $J = 1.4$ et 10.5 Hz); 4.58 (d, 2H, $J = 5.2$ Hz); 4.20 (dd, 1H, $J = 2.9$ et 10.8 Hz); 4.01 (dd, 1H, $J = 6.4$ et 10.7 Hz); 3.95 (t, 1H, $J = 4.6$ Hz); 3.81 (br, 1H); 3.61 (m, 1H); 3.31 (m, 2H); 2.22 (m, 1H); 1.39 (s, 9H);

$^{13}\text{C NMR}$ (DMSO) δ 172.6, 171.2, 155.4, 132.7, 118.2, 78.6, 67.6, 66.9, 65.7, 65.1, 52.4, 46.6, 39.0, 28.5;

SM : (BR) 357.2(M+1);

(HR) calculée pour $\text{C}_{16}\text{H}_{25}\text{N}_2\text{O}_7$ (MH) 357.2576, obtenue 357.2762.

34. (7R)-tert-Butoxycarbonylamino-1-hydroxy-4-oxo-octahydro-pyrano[(4R,3S-b)pyrrole-(2S)-carboxylate de méthyle (3.43)



À une solution d'hydroxylamine **3.42** (30 mg, 0.084 mmol) dans du THF (1 mL) est ajouté du $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ (1 mg, 0.004 mmol) suivi de la morpholine (8.8 μL , 0.091 mmol) et de la triphénylphosphine (30 mg, 0.135 mmol) à température ambiante. Le mélange réactionnel est agité pour 12 heures à température ambiante, puis le THF est évaporé à sec et le résidu obtenu est utilisé pour la réaction suivante.

À une solution d'acide dans du MeOH (0.5 mL) du diazométhane est ajouté jusqu'à saturation. Le solvant est évaporé à sec et le résidu obtenu est purifié par chromatographie sur gel de silice (AcOEt/Hexane, 6:4) pour donner **3.43** (27 mg, 98% pour 2 étapes) sous forme d'huile incolore.

$[\alpha]_D -30.5$ (c = 0.6, CHCl_3);

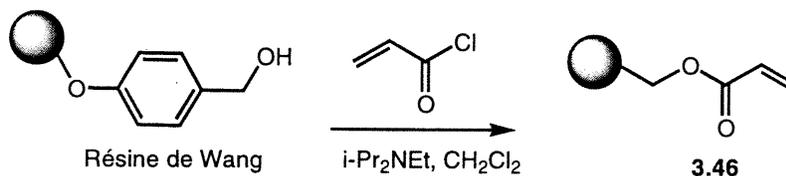
^1H NMR (CD_3OD) δ 4.40 (dd, 1H, $J = 3.1$ et 11.0 Hz); 4.19 (m, 1H); 4.14 (dd, 1H, $J = 1.1$ et 7.9 Hz); 4.05 (m, 1H); 3.91 (m, 1H); 3.75 (s, 3H); 3.41 (q, 1H, $J = 9.3$ Hz); 2.35-2.25 (m, 2H); 1.45 (s, 9H);

^{13}C NMR (DMSO) δ 174.3, 172.7, 157.9, 79.6, 67.4, 67.4, 65.7, 51.2, 37.7, 28.3, 27.7;

SM : (BR) 331.1(M+1);

(HR) calculée pour $\text{C}_{14}\text{H}_{23}\text{N}_2\text{O}_7$ (MH) 331.1423, obtenue 331.1564.

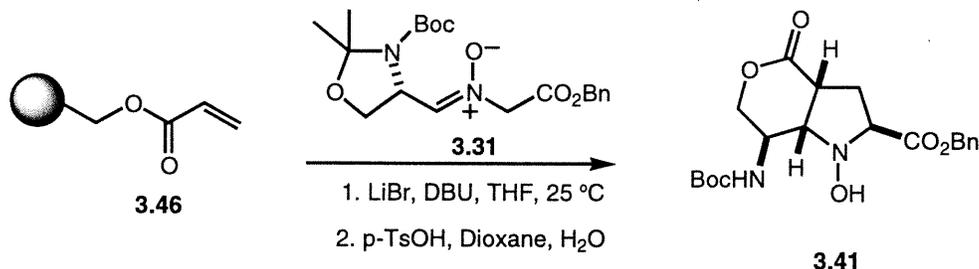
35. Synthèse sur la résine de Wang de 3.46



À une solution de la résine de Wang (1.0 g, 0.60 mmol) [Bachem California; 0.60 mmol/g] dans du CH_2Cl_2 (10 mL), $\text{i-Pr}_2\text{NEt}$ est ajouté (0.90 mL, 0.65 g, 5.0 mmol) suivi du chlorure d'acryloyle (0.41 mL, 0.45 g, 5 mmol) à température ambiante. La suspension est agitée pour 4 heures à température ambiante. La suspension est filtrée et la résine est lavée successivement avec CH_2Cl_2 (3 x 3 mL) et MeOH (3 x 3 mL), puis séchée sous vide pour donner l'acrylate de résine de Wang **3.46**.¹¹¹

IR (KBr) ν 3426, 3053, 2953, 2856, 1739, 1625, 1456, 1339.

36. Cycloaddition sur la résine et la synthèse de (7R)-tert-Butoxycarbonylamino-1-hydroxy-4-oxo-octahydro-pyrano[(4R,3S-b]pyrrole-(2S)-carboxylate de benzyle (3.41)



À une solution de nitron **3.31** (235 mg, 0.60 mmol) dans du THF (5 mL), est ajouté l'acrylate de résine de Wang **3.46** (100 mg, 0.06 mmol) suivi du LiBr (16 mg, 0.18 mmol) et du DBU (18 μL , 18 mg, 0.12 mmol) à température ambiante. La suspension est

agitée pour 24 heures à température ambiante. La suspension est filtrée et la résine est lavée successivement avec du THF (2 x 3 mL) et du MeOH (2 x 3 mL), puis séchée sous vide pour donner le cycloadduit **3.47** lié à la résine.

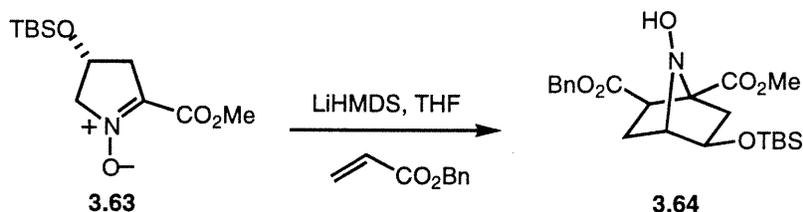
IR (KBr) ν 3436, 3061, 2953, 2856, 1749, 1738, 1719, 1456, 1339.

À une solution du cycloadduit **3.47** (100 mg, 0.06 mmol) lié à la résine dans un mélange dioxane et H₂O (4 mL, 10:1), p-TsOH (11 mg, 0.06 mmol) est ajouté à température ambiante. La suspension est secouée pour 24 heures à température ambiante. La suspension est filtrée et la résine est lavée successivement avec de l'AcOEt (3 x 5 mL). Le filtrat est lavé avec une solution saturée de NaHCO₃ (4 mL), et la phase organique est séchée (Na₂SO₄), filtrée puis évaporée. Le résidu obtenu est purifié par chromatographie sur gel de silice (AcOEt/Hexane, 5:5) pour donner **3.41** (10 mg, 40%) sous forme d'huile incolore.

$[\alpha]_D -42.2$ (c = 1.0, CHCl₃);

$[\alpha]_D -45.2$ (c = 0.9, CHCl₃) du *N*-hydroxypyrrolidine bicyclique **3.41** synthétisée selon la procédure **34**.

37. (5*R*)-(tert-Butyl-diméthyl-silanyloxy)-7-hydroxy-7-aza-bicyclo[2.2.1]heptane-(1*R*, 2*R*)-dicarboxylate de 2-benzyle et de 1-méthyle (3.64**)**



À une solution de **3.63**^{45a,122} (100 mg, 0.37 mmol) dans du THF (4 mL) est ajouté l'acrylate de benzyle (89 mg, 0.55 mmol) suivi d'une solution 1 M de LiHMDS (0.40 mL, 0.40 mmol) dans du THF à -78 °C. Le mélange réactionnel est agité pour 1.5 heures à -78 °C, une solution saturée de NH₄Cl (3 mL) est ajoutée et la phase aqueuse est extraite avec de l'AcOEt (3 x 10 mL). Les phases organiques réunies sont séchées (Na₂SO₄), filtrées puis évaporées. Le résidu obtenu est purifié par chromatographie sur gel de silice (AcOEt/Hexane, 4:6) pour donner **3.64** (160 mg, 70%) sous forme d'huile incolore.

$[\alpha]_D +10.6$ (c = 0.9, CHCl₃);

IR (NaCl) ν 3426, 2953, 2856, 1739, 1456, 1339 cm^{-1} ;

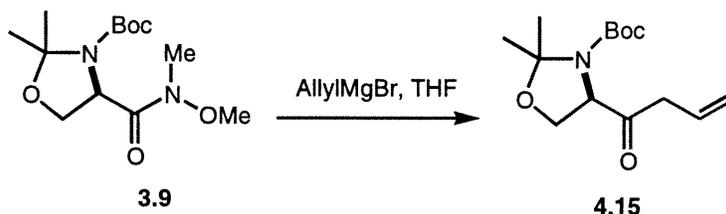
^1H NMR (CDCl_3) δ 7.34-7.26 (m, 5H, ArH); 5.28-5.10 (m, 3H, NOH et CH_2Ph); 4.02 (s, 1H); 3.86 (dd, 1H, $J = 2.6$ et 8.0 Hz); 3.75 (s, 3H, CO_2Me); 2.88 (m, 1H); 2.58 (dd, 1H, $J = 5.2$ et 9.4 Hz); 2.16 (dd, 1H, $J = 8.1$ et 12.9 Hz); 2.03 (m, 2H); 0.87 (s, 9H, *t*-Bu); 0.07 (s, 3H, Me); 0.06 (s, 3H, Me);

^{13}C NMR (CDCl_3) δ 172.6, 171.2, 135.9, 128.3, 128.2, 127.9, 127.8, 74.4, 74.0, 70.2, 66.5, 44.2, 43.5, 31.2, 25.8, 18.1, -4.9;

SM : (BR) 436.2(M+1);

(HR) calculée pour $\text{C}_{22}\text{H}_{33}\text{NO}_6\text{Si}$ (MH) 436.2177, obtenue 436.2321.

38. (R)-4-But-3-enoyl-2,2-diméthyl-oxazolidine-3-carboxylate de *tert*-butyle (4.15)



À une solution de l'amide de Weinred **3.9** (2.0 g, 6.96 mmol) dans du THF (20 mL) est ajouté une solution de allylMgBr 1.0 M (14 mL, 14 mmol) à -78 °C sous une atmosphère d'argon. La solution jaunâtre est agitée à -65 °C pour 1 heure, une solution saturée de NH_4Cl (20 mL) est ajoutée à -65 °C, réchauffée à température ambiante et extraite avec de l'AcOEt (3 x 40 mL). Les phases organiques réunies sont séchées (Na_2SO_4), filtrées puis évaporées. Le résidu obtenu est purifié par chromatographie sur gel de silice (AcOEt/Hexane, 2:8) pour donner la cétone **4.15** (1.74 g, 93%) sous forme d'huile incolore.

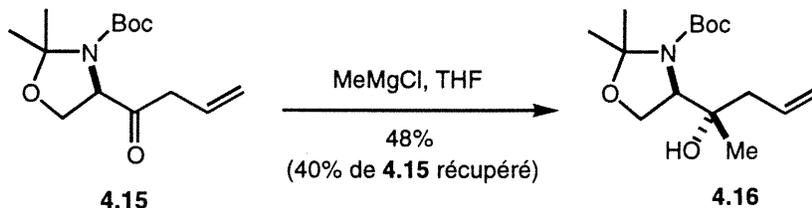
$[\alpha]_{\text{D}} +67.8$ ($c = 2.5$, CHCl_3); $[\alpha]_{\text{D}}^{\text{litt}^{149}} +64.0$ ($c = 1.0$, CHCl_3);

^1H NMR (CDCl_3) δ 5.90 (m, 1H, =CH); 5.19 (m, 2H, =CH); 4.49 (m, 0.5H, 1/2 NCH); 4.36 (m, 0.5H, 1/2 NCH); 4.12 (m, 1 H, OCH); 3.90 (m, 1H, OCH); 3.25 (m, 2H, COCH_2); 1.71 (s, 1.5 H, 1/2 Me); 1.65 (s, 1.5 H, 1/2 Me); 1.52 (s, 1.5H, 1/2 Me); 1.49 (s, 6H, 1/2 Me, 1/2 CMe_3); 1.41 (s, 4.5 H, 1/2 CMe_3);

SM : (BR) 270.1(M+1);

(HR) calculée pour $\text{C}_{14}\text{H}_{24}\text{NO}_4$ (MH) 270.1705, obtenue 270.1713.

39. (4*R*,1'*S*)-4-(1-Hydroxy-1-méthyl-but-3-ènyle)-2,2-diméthyl-oxazolidine-3-carboxylate de *tert*-butyle (**4.16**)



À une solution de **4.15** (2.69 g, 10 mmol) dans du THF (50 mL) est ajoutée une solution de MeMgCl 1.4 M (21.4 mL, 30 mmol) à -78 °C. Le mélange réactionnel est réchauffé à 0 °C sur une période de 3 heures, une solution saturée de NH_4Cl (40 mL) est ajoutée et la phase aqueuse est extraite avec de l'AcOEt (3 x 40 mL). Les phases organiques réunies sont séchées (Na_2SO_4), filtrées puis évaporées. Le résidu obtenu est purifié par chromatographie sur gel de silice (AcOEt/Hexane, 1:9) pour donner **4.16** (1.37 g, 48% et 1.29 g de **4.15**) sous forme d'huile incolore.

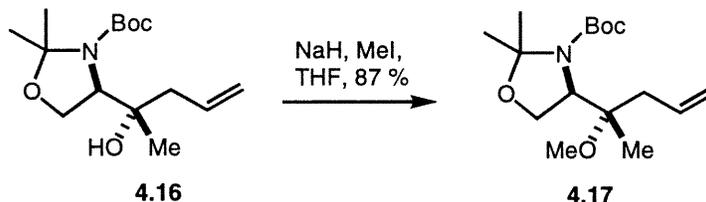
^1H NMR (CDCl_3) δ 5.94 (m, 1H, =CH); 5.05 (dd, 2H, =CH, $J = 6.8$ et 16.3 Hz); 3.95 (m, 2H, OCH, NCH); 3.85 (d, 1H, OCH, $J = 7.2$ Hz); 2.27 (dd, 1H, CH-C=C, $J = 5.8$ et 13.8 Hz); 2.05 (m, 1H, CH-C=C); 1.54 (s, 3H, CMe); 1.46 (s, 3 H, CMe); 1.45 (s, 9H, CMe_3); 1.05 (s, 3H, Me);

^{13}C NMR (CDCl_3) δ 155.4, 134.3, 117.5, 94.5, 81.3, 74.0, 66.2, 64.6, 41.8, 28.1, 26.1, 24.5, 24.2;

SM : (BR) 286.2(M+1);

(HR) calculée pour $\text{C}_{15}\text{H}_{28}\text{NO}_4$ (MH) 286.2018, obtenue 286.2013.

40. (4*R*,1'*S*)-4-(1-Méthoxy-1-méthyl-but-3-ènyle)-2,2-diméthyl-oxazolidine-3-carboxylate de *tert*-butyle (**4.17**)



À une solution de l'alcool **4.16** (1.0 g, 3.51 mmol) dans du THF (20 mL) est ajouté du NaH 60 % (281 g, 7.02 mol) à 0 °C, suivi du MeI (0.33 mL, 5.27 mmol) et du Bu_4NI (226 mg, 0.7 mmol). Le mélange réactionnel est agité pour 12 heures à température ambiante,

H₂O (20 mL) est ajouté et la phase aqueuse est extraite avec de l'AcOEt (3 x 30 mL). Les phases organiques réunies sont séchées (Na₂SO₄), filtrées puis évaporées. Le résidu obtenu est purifié par chromatographie sur gel de silice (AcOEt/Hexane, 1:9) pour donner **4.17** (913 mg, 87%) sous forme d'huile incolore.

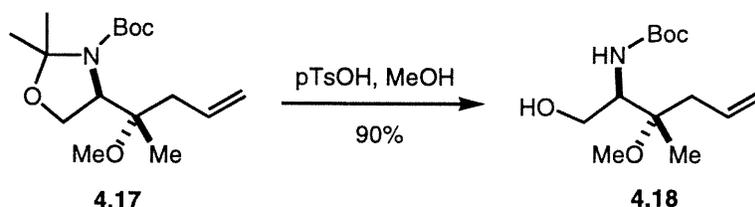
$[\alpha]_D -26.8$ (c = 4.4, CHCl₃);

¹H NMR (CDCl₃) δ 5.83 (m, 1H, =CH); 5.03 (m, 2H, =CH₂); 4.14 (d, 2H, OCH₂, J = 9.2 Hz); 3.82 (dd, 1H, NH, J = 6.5 et 9.2 Hz); 3.17 (s, 3H, OCH₃); 2.53 (dd, 1H, CH-C=C, J = 5.9 et 14.9 Hz); 2.10 (m, 1H, CH-C=C); 1.56 (s, 3H, CMe); 1.45 (s, 12H, CMe, CMe₃); 1.10 (s, 3H, Me);

¹³C NMR (CDCl₃) δ 154.3, 134.1, 117.2, 80.1, 78.5, 63.8, 60.8, 49.4, 40.0, 28.1, 26.6, 24.3, 19.3;

SM : (BR) 300.3(M+1).

41. (1R,2S)-(1-Hydroxyméthyl-2-méthoxy-2-méthyl-pent-4-ényl)-carbamate de tert-butyle (4.18)



À une solution d'éther méthylique **4.17** (1.09 g, 3.65 mmol) dans du MeOH (30 mL) est ajouté de l'acide *para*-toluènesulfonique (70 mg, 0.37 mol) et le mélange réactionnel est agité pour 30 minutes à température ambiante. Une solution saturée de NaHCO₃ (10 mL) est ajoutée et le méthanol est évaporé sous une pression réduite. H₂O (20 mL) est ajouté et la phase aqueuse est extraite avec de l'AcOEt (3 x 25 mL). Les phases organiques réunies sont séchées (Na₂SO₄), filtrées puis évaporées. L'alcool **4.18** est obtenu (850 mg, 90%) sous forme d'un solide blanc cristallin.

p.f. 82-84 °C;

$[\alpha]_D -35.3$ (c = 0.9, CHCl₃);

¹H NMR (CDCl₃) δ 5.75 (m, 1H, =CH); 5.26 (d, 1H, NH, J = 8.8 Hz); 5.10 (m, 2H, =CH₂), 3.94 (dd, 1H, OCH, J = 3.1 et 10.9 Hz); 3.60 (m, 2H, OCH, NCH); 3.21 (s, 3H,

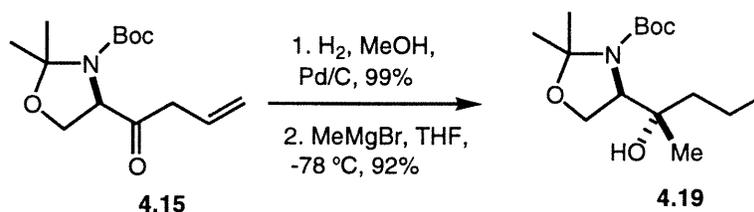
OMe); 2.54 (dd, 1H, CH-C=C, $J = 6.6$ et 14.0 Hz); 2.29 (dd, 1H, CH-C=C, $J = 8.0$ et 14.0 Hz); 1.43 (s, 9H, *t*-Bu); 1.24 (s, 3H, Me);

^{13}C NMR (CDCl_3) δ 156.2, 132.6, 118.8, 80.7, 79.3, 62.9, 55.8, 49.1, 40.1, 28.2, 19.3;

SM : (BR) 260.2(M+1);

(HR) calculée pour $\text{C}_{13}\text{H}_{26}\text{NO}_4$ (MH) 260.1862, obtenue 260.1867.

42. (4*R*,1'*S*)-4-(1-Hydroxy-1-méthyl-butyl)-2,2-diméthyl-oxazolidine 3-carboxylate de *tert*-butyle (4.19)



À une solution de cétone **4.15** (2.69 g, 10 mmol) dans du CH_3OH (30 mL) est ajouté du Pd/C 10% (400 mg). La suspension est hydrogénée sous une pression atmosphérique pour 14 h à température ambiante. La suspension est filtrée sur célite, rincée avec du MeOH (3 x 10 mL) puis le filtrat est évaporé pour donner la cétone saturée (2.68 g, 99%) sous forme d'huile incolore.

$[\alpha]_{\text{D}} +44.2$ ($c=1.2$, CHCl_3);

^1H NMR (CDCl_3) δ 4.40 (m, 0.5H, 1/2NCH); 4.28 (m, 0.5H, 1/2NCH); 4.10 (m, 1H, OCH); 3.88 (m, 1H, OCH); 2.48 (m, 2 H, COCH_2); 1.70 (s, 1.5H, 1/2 CMe); 1.60 (m, 2H, CH_2); 1.51 (s, 1.5 H, 1/2 CMe); 1.48 (s, 6 H, 1/2 CMe, 1/2 CMe_3); 1.39 (s, 6H, 1/2 CMe, 1/2 CMe_3); 0.93 (s, 3 H, CH_3);

SM : (BR) 272.1(M+1);

(HR) calculée pour $\text{C}_{14}\text{H}_{26}\text{NO}_4$ (MH) 272.1862, obtenue 272.1867.

À une solution de la cétone saturée (1.36 g, 5 mmol) dans du THF (30 mL) est ajouté une solution de MeMgBr 1.4 M (10.7 mL, 15 mmol) à -78°C . Le mélange réactionnel est réchauffé jusqu'à -20°C et agité à cette température pour 3 heures. Une solution saturée de NH_4Cl (20 mL) est ajoutée et la phase aqueuse est extraite avec de l'AcOEt (3 x 25 mL). Les phases organiques réunies sont séchées (Na_2SO_4), filtrées puis évaporées. Le

résidu obtenu est purifié par chromatographie sur gel de silice (AcOEt/Hexane, 1:9) pour donner l'alcool tertiaire **4.19** (1.32 g, 92%) sous forme d'huile incolore.

$[\alpha]_D +32.1$ ($c = 4.5$, CHCl_3);

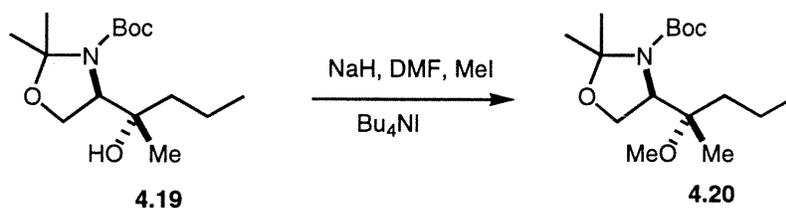
$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ 4.92 (s, 1H, OH); 4.00 (m, 2H, NCH et OCH); 3.88 (d, 1H, OCH, $J = 8.4$ Hz); 1.58 (s, 3H, CMe); 1.50 (s, 12 H, CMe, CMe_3); 1.42 (m, 2H, CMe, CH_2); 1.08 (s, 3H, Me); 0.88 (t, 3H, $J = 7.2$ Hz);

$^{13}\text{C NMR}$ (CDCl_3) δ 155.2, 94.2, 80.9, 74.1, 66.6, 64.6, 39.1, 28.0, 25.8, 24.1, 22.3, 16.1, 14.6;

SM : (BR) 288.2(M+1);

(HR) calculée pour $\text{C}_{15}\text{H}_{30}\text{NO}_4$ (MH) 288.2175, obtenue 288.2166.

43. (4R,1'S)-4-(1-Méthoxy-1-méthyl-butyl)-2,2-diméthyl oxazolidine 3-carboxylate de *tert*-butyle (4.20)



À une solution de l'alcool **4.19** (1.1 g, 3.85 mmol) dans du DMF (10 mL) est ajouté du iodomethane (478 μl , 7.7 mmol) à 0 °C, puis du NaH 60 % (230 mg, 5.78 mmol) suivi du Bu_4NI (284 mg, 0.77 mmol). Le mélange réactionnel est agité pour 16 heures à température ambiante, H_2O (10 mL) est ajouté à 0 °C et la phase aqueuse est extraite avec de l' Et_2O (3 x 20 mL). Les phases organiques réunies sont séchées (Na_2SO_4), filtrées puis évaporées. Le résidu obtenu est purifié par chromatographie sur gel de silice (AcOEt/Hexane, 1:9) pour donner l'éther méthylique **4.20** (1.15 g, 99%) sous forme d'huile incolore.

$[\alpha]_D -1.89$ ($c = 1.9$, CHCl_3);

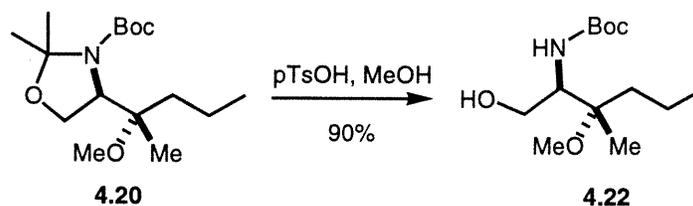
$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ 4.08 (d, 2H, CH_2O , $J = 9.2$ Hz); 3.76 (dd, 1H, CHN, $J = 6.6$ et 9.2 Hz); 3.07 (s, 3H, OMe); 1.50 (s, 3H, Me); 1.40 (s, 12H, Me, Boc); 1.40-1.20 (m, 4H, 2 x CH_2); 1.00 (s, 3H, Me); 0.82 (m, 3H, CH_3);

^{13}C NMR (CDCl_3) δ 154.3, 94.5, 79.8, 78.5, 63.8, 60.5, 49.0, 37.3, 28.0, 26.5, 24.2, 19.1, 16.2, 14.5;

SM : (BR) 302.2(M+1);

(HR) calculée pour $\text{C}_{16}\text{H}_{32}\text{NO}_4$ (MH) 302.2331, obtenue 302.2322.

44. (1*R*,2*S*)-(1-Hydroxyméthyl-2-méthoxy-2-méthyl-pentyl)-carbamate de *tert*-butyle (4.22)



À une solution de l'éther méthylique **4.20** (1.1 g, 3.65 mmol) dans du MeOH (30 mL) est ajouté du pTsOH (70.4 mg, 0.37 mol) et le mélange est agité pour 30 minutes à température ambiante. Une solution saturée de NaHCO_3 (10 mL) est ajoutée, le méthanol est évaporé sous pression réduite, H_2O (20 mL) est ajouté au résidu obtenu et la phase aqueuse est extraite avec de l'AcOEt (3 x 25 mL). Les phases organiques réunies sont séchées (Na_2SO_4), filtrées puis évaporées pour donner **4.22** (850 mg, 90%) sous forme d'un solide blanc.

p.f. 59-60 °C;

$[\alpha]_D -34.1$ ($c = 2.2$, CHCl_3);

^1H NMR (CDCl_3) δ 5.20 (d, 1H, NH, $J = 8.7$ Hz); 3.68 (dd, 1H, OCH, $J = 3.9$ et 11.1 Hz); 3.55 (m, 2H, NCH, OCH); 3.13 (br, 1H, OH); 3.07 (s, 3H, OMe); 1.55 (m, 1H, CH); 1.32 (s, 9H, CMe_3); 1.25 (m, 3H, CH_2 et CH); 1.06 (s, 3H, Me); 0.81 (t, 3H, CH_3 , $J = 7.2$ Hz);

^{13}C NMR (CDCl_3) δ 156.3, 80.1, 80.0, 62.5, 55.8, 48.0, 37.4, 28.1, 19.1, 17.0, 14.5;

SM : (BR) 262.2(M+1);

(HR) calculée pour $\text{C}_{13}\text{H}_{28}\text{NO}_4$ (MH) 262.2018, obtenue 262.2024.

L'ester de Mosher synthétisé à partir de l'alcool **4.22**:

^1H NMR (CDCl_3) δ 7.52 (m, 2H, ArH); 7.43 (m, 2H, ArH); 4.86 (d, 1H, NH, $J = 8.6$ Hz); 4.59 (dd, 1H, OCH, $J = 3.7$ et 10.9 Hz); 4.32 (t, 1H, OCH, $J = 10.8$ Hz); 4.09 (m,

^1H NMR (CDCl_3) δ 3.57 (s, 3H, OMe); 3.13 (s, 3H, OMe); 1.58 (m, 1H, CH); 1.30 (s, 9H, CMe_3); 1.25 (m, 3H, CH_2 et CH); 1.08 (s, 3H, Me); 0.85 (t, 3H, CH_3 , $J = 7.1$ Hz);

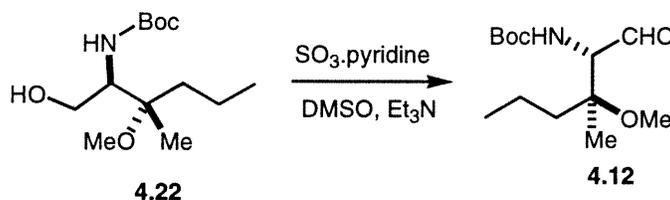
^{19}F NMR (CDCl_3) δ -73.47.

L'ester de Mosher synthétisé à partir de l'alcool racémique **4.22**:

^1H NMR (CDCl_3) δ 7.52 (m, 2H, ArH); 7.43 (m, 2H, ArH); 4.86 (d, 1H, NH, $J = 8.6$ Hz); 4.59 (dd, 1/2H, NCH, $J = 3.6$ et 11.0 Hz); 4.50 (dd, 1/2H, NCH, $J = 3.6$ et 11.0 Hz); 4.32 (t, 1H, OCH, $J = 10.8$ Hz); 4.08 (m, 1H); 3.58 (s, 1/2 de 3H, OMe); 3.57 (s, 1/2 de 3H, OMe); 3.15 (s, 3H, OMe); 1.59 (m, 1H, CH); 1.32 (s, 1/2 de 9H, CMe_3); 1.30 (s, 1/2 de 9H, CMe_3); 1.25 (m, 3H, CH_2 et CH); 1.09 (s, 3H, Me); 0.86 (t, 3H, CH_3 , $J = 7.0$ Hz);

^{19}F NMR (CDCl_3) δ -73.18, -73.47.

45. (1S,2S)-(1-Formyl-2-méthoxy-2-méthyl-pentyl)-carbamate de *tert*-butyle (4.12)

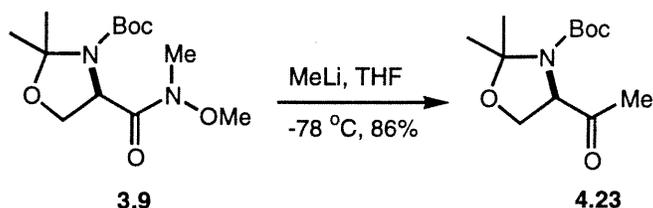


À une solution de l'alcool **4.22** (190 mg, 0.73 mmol) dans du CH_2Cl_2 (12 mL) est ajouté du DMSO (2 mL) suivi de la Et_3N (1.01 mL, 7.3 mmol) et de la $\text{Py}\cdot\text{SO}_3$ (928 mg, 5.84 mmol) à 0 °C. Le mélange réactionnel est agité pour 2 heures à température ambiante. Une solution saturée de NH_4Cl (10 mL) est ajoutée et la phase aqueuse est extraite avec du CH_2Cl_2 (3 x 20 mL). Les phases organiques réunies sont séchées (Na_2SO_4), filtrées puis évaporées. Le résidu obtenu est utilisé sans purification pour la réaction suivante.

^1H NMR (CDCl_3) δ 9.63 (s, 1H, CHO); 5.18 (d, 1H, NH, $J = 7.5$ Hz); 4.23 (d, 1H, NCH, $J = 8.0$ Hz); 3.09 (s, 3H, OMe); 1.50 (m, 2H, CH_2); 1.32 (s, 9H, CMe_3); 1.20 (m, 2H, CH_2); 1.13 (s, 3H, CMe); 0.82 (t, 3H, CH_3 , $J = 7.1$ Hz);

^{13}C NMR (CDCl_3): δ 201.0, 155.7, 79.7, 79.4, 63.6, 49.2, 37.1, 28.0, 19.4, 16.4, 14.2;

46. (4*R*)-Acétyl-2,2-diméthyl-oxazolidine-3-carboxylate de *tert*-butyle (4.23)

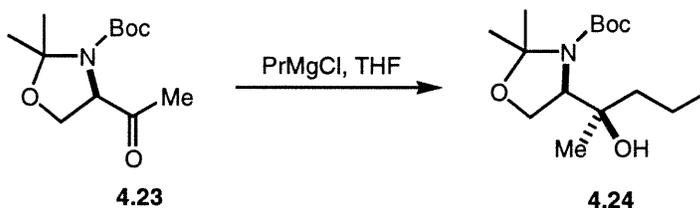


À une solution d'amide de Weinreb **3.9** (1.04 g, 3.6 mmol) dans du THF (10 mL) est ajouté une solution de MeLi 1.5 M dans de l'AcOEt (4.85 mL, 7.2 mmol) à -78 °C. Le mélange réactionnel est agité pour 1 heure à -65 °C. Une solution saturée de NH₄Cl (10 mL) est ajoutée à -65 °C, le milieu réactionnel est réchauffé jusqu'à température ambiante et la phase aqueuse est extraite avec de l'AcOEt (3 x 10 mL). Les phases organiques réunies sont séchées (Na₂SO₄), filtrées puis évaporées. Le résidu obtenu est purifié par chromatographie sur gel de silice (AcOEt/Hexane, 2:8) pour donner la cétone **4.23** (750 mg, 86%) sous forme d'huile incolore.

$[\alpha]_D^{+55.8}$ (c = 3.1, CHCl₃);

¹H NMR (CDCl₃) δ 4.40 (m, 0.5H, NCH), 4.28 (m, 0.5H, NCH), 4.15 (m, 1H, OCH); 3.95 (m, 1H, OCH), 2.22 (s, 1.5 H, 1/2 Me), 2.20 (s, 1.5H, 1/2 COMe), 1.72 (s, 1.5H, 1/2 CMe), 1.65 (s, 1.5 H, 1/2 CMe), 1.53 (s, 4.5 H, 1/2 CMe), 1.51 (s, 6H, 1/2CMe, 1/2 CMe₃), 1.42 (s, 4.5 H, 1/2 CMe₃).

47. (4*R*,1'*R*)-4-(1-Hydroxy-1-méthyl-butyl)-2,2-diméthyl-oxazolidine-3-carboxylate de *tert*-butyle (4.24)



À une solution de la cétone **4.23** (194 mg, 0.8 mmol) dans du THF (5 mL) est ajouté une solution de PrMgCl 2.0 M dans de l'Et₂O (1.2 mL, 2.4 mmol) à -78 °C. le mélange réactionnel est réchauffé jusqu'à -20 °C sur une période de 3 heures. Une solution saturée de NH₄Cl (5 mL) est ajoutée et la phase aqueuse est extraite avec de l'Et₂O (3 x 10 mL). Les phases organiques réunies sont séchées (Na₂SO₄), filtrées puis évaporées. Le résidu

obtenu est purifié par chromatographie sur gel de silice (AcOEt/Hexane, 1:9) pour donner l'alcool tertiaire **4.24** (192 mg, 84%) sous forme d'un solide blanc cristallin.

p.f. 75-77 °C;

$[\alpha]_D^{+27.2}$ (c = 2.6, CHCl₃);

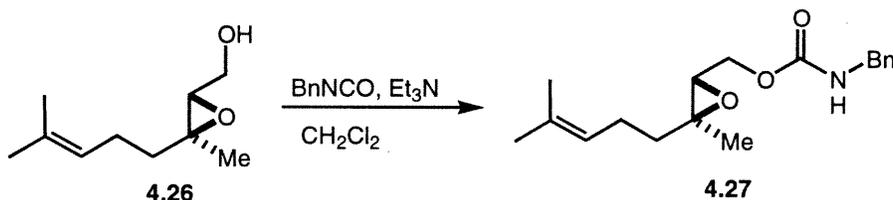
¹H NMR (CDCl₃) δ 5.23 (s, 1H, OH); 4.03 (d, 1H, OCH, *J* = 8.8 Hz); 3.96 (dd, 1H, NCH, *J* = 2.2 et 7.3 Hz); 3.76 (d, 1H, OCH, *J* = 8.8 Hz); 1.58 (s, 3 H, CMe); 1.48 (s, 12H, CMe, *t*-Bu); 1.40 (m, 2H, CH₂); 1.09 (s, 3 H, Me); 0.89 (t, 3 H, CH₃, *J* = 6.9 Hz);

¹³C NMR (CDCl₃) δ 156.0, 94.4, 81.5, 74.5, 65.0, 64.8, 43.2, 28.2, 25.9, 24.1, 22.7, 16.2, 14.6;

SM : (BR) 288.2(M+1);

(HR) calculée pour C₁₅H₃₀NO₄ (MH) 288.2175, obtenue 288.2169.

48. (3S)-Méthyl-3-(4-méthyl-pent-3-ènyl)-oxiranyl benzyl-carbamate de méthyle (4.26)



À un mélange d'alcool **4.26**¹⁵⁵ (1.49 g, 8.75 mmol) dans du CH₂Cl₂ (40 mL) est ajouté l'isocyanate de benzyle (2.2 mL, 17.5 mmol) suivi de la triéthylamine (3.7 mL, 26.3 mmol) à 0 °C. Le mélange réactionnel est agité pour 24 heures à température ambiante, une solution saturée de NH₄Cl (40 mL) est ajoutée et la phase aqueuse est extraite avec du CH₂Cl₂ (3 x 40 mL). Les phases organiques réunies sont séchées (Na₂SO₄), filtrées puis évaporées. L'huile obtenue est purifiée par chromatographie sur gel de silice (AcOEt/Hexane, 2:8) pour donner **4.27** (2.2 g, 82%) sous forme d'huile incolore.

$[\alpha]_D^{-8.2}$ (c = 1.0, CHCl₃);

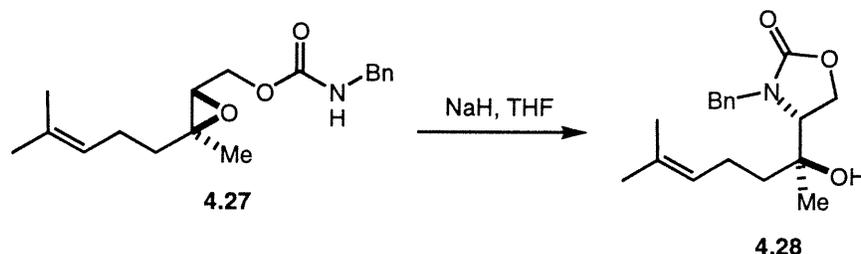
¹H NMR (CDCl₃) δ 7.29-7.18 (m, 5H, ArH); 5.63 (br, 1H, NH); 5.04 (t, 1H, C=CH, *J* = 7.0 Hz); 4.33 (m, 3H, CH₂Ph et 1/2CH₂); 3.94 (dd, 1H, 1/2CH₂, *J* = 7.0 et 11.9 Hz); 2.95 (dd, 1H, CH, *J* = 4.0 et 6.9 Hz); 2.01 (m, 2H, CH₂); 1.65 (s, 3H, Me); 1.60 (m, 1H, 1/2CH₂); 1.57 (s, 3H, Me); 1.41 (m, 1H, 1/2CH₂); 1.25 (s, 3H, Me);

^{13}C NMR (CDCl_3) δ 156.1, 138.9, 131.7, 128.3, 128.1, 123.1, 63.6, 60.3, 59.8, 42.7, 38.0, 25.1, 22.3, 17.4, 16.5;

SM : (BR) 303.1(M+1);

(HR) calculée pour $\text{C}_{18}\text{H}_{25}\text{NO}_3$ (M) 303.1831, obtenue 303.1834.

49. 3-Benzyl-(4R)-((1S)-hydroxy-1,5-diméthyl-hex-4-ènyl)-oxazolidin-2-one (4.28)



À une solution de **4.27** (1.08 g, 3.56 mmol) dans du THF (30 mL), NaH de 60% (160 mg, 3.92 mmol) est ajouté à 0 °C. Le mélange réactionnel est agité pour 2 heures à température ambiante, une solution saturée de NH_4Cl (20 mL) est ajoutée et la phase aqueuse est extraite avec du CH_2Cl_2 (3 x 15 mL). Les phases organiques réunies sont séchées (Na_2SO_4), filtrées puis évaporées. L'huile obtenue est purifiée par chromatographie sur gel de silice (AcOEt/Hexane, 4:6) pour donner **4.28** (940 mg, 87%) sous forme d'huile incolore.

$[\alpha]_{\text{D}} -1.8$ (c = 1.5, CHCl_3);

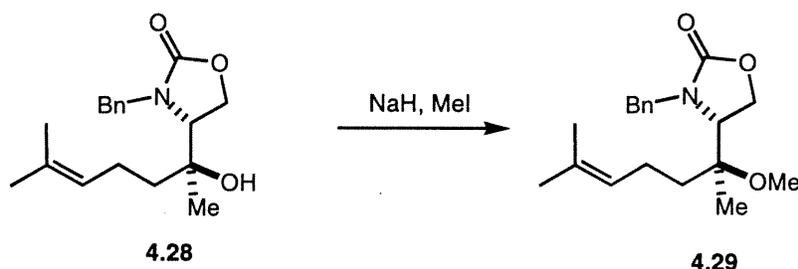
^1H NMR (CDCl_3) δ 7.33-7.19 (m, 5H, ArH); 5.06 (t, 1H, $\text{C}=\text{CH}$, $J = 6.8$ Hz); 4.75 (d, 1H, $1/2\text{CH}_2\text{Ph}$, $J = 15.2$ Hz); 4.25 (d, 1H, $1/2\text{CH}_2\text{Ph}$, $J = 15.2$ Hz); 3.72 (m, 2H, CH_2O); 3.24 (t, 1H, CH, $J = 4.6$ Hz); 3.01 (br, 1H, OH); 2.18-2.05 (m, 2H, CH_2); 1.85 (m, 1H, $1/2\text{CH}_2$); 1.65 (s, 3H, Me); 1.63 (m, 1H, $1/2\text{CH}_2$); 1.57 (s, 3H, Me); 1.29 (s, 3H, Me);

^{13}C NMR (CDCl_3) δ 158.1, 136.4, 132.3, 128.6, 128.0, 127.7, 123.3, 82.0, 64.7, 58.9, 46.5, 36.1, 25.5, 24.5, 22.2, 17.5;

SM : (BR) 303.1(M+1);

(HR) calculée pour $\text{C}_{18}\text{H}_{25}\text{NO}_3$ (M) 303.1822, obtenue 303.1934.

50. 3-Benzyl-(4*R*)-((1*S*)-méthoxy-1,5-diméthyl-hex-4-ènyl)-oxazolidin-2-one (4.29)



À une solution d'alcool **4.28** (900 mg, 2.97 mmol) dans du DMF (40 mL) est ajouté de l'iodomethane (0.4 mL, 5.94 mmol) suivi du NaH de 60% (130 mg, 3.27 mmol) à 0 °C. Le mélange réactionnel est agité pour 5 heures à température ambiante, de l'eau (40 mL) est ajoutée et la phase aqueuse est extraite avec de l'Et₂O (3 x 50 mL). Les phases organiques réunies sont séchées (Na₂SO₄), filtrées puis évaporées. L'huile obtenue est purifiée par chromatographie sur gel de silice (AcOEt/Hexane, 1:9) pour donner l'éther méthylique **4.29** (800 mg, 85%) sous forme d'huile incolore.

$[\alpha]_D -12.7$ (c = 1.1, CHCl₃);

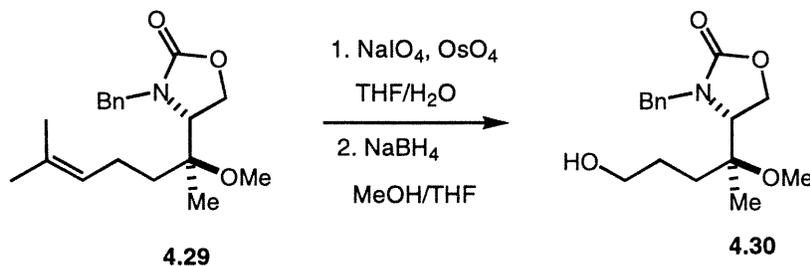
¹H NMR (CDCl₃) δ 7.32-7.22 (m, 5H, ArH); 5.05 (q, 1H, C=CH, *J* = 2.3 et 5.8 Hz); 4.72 (d, 1H, 1/2CH₂Ph, *J* = 15.2 Hz); 4.18 (d, 1H, 1/2CH₂Ph, *J* = 15.2 Hz); 3.43 (m, 2H, CH₂O); 3.30 (t, 1H, CHNBn, *J* = 5.2 Hz); 3.22 (s, 3H, OMe); 2.19-2.00 (m, 2H, CH₂); 1.78 (m, 1H, 1/2CH₂); 1.65 (s, 3H, Me); 1.58 (s, 3H, Me); 1.52 (m, 1H, 1/2CH₂); 1.29 (s, 3H, Me);

¹³C NMR (CDCl₃) δ 158.1, 136.5, 132.1, 128.5, 128.0, 127.5, 123.3, 81.3, 69.6, 63.2, 58.8, 46.6, 34.1, 25.5, 24.7, 22.1, 17.5;

SM : (BR) 317.1(M);

(HR) calculée pour C₁₈H₂₅NO₃ (M) 317.1997, obtenue 317.1990.

51. 3-Benzyl-(4*R*)-(4-hydroxy-(1*S*)-méthoxy-1-méthyl-butyl)-oxazolidin-2-one (4.30)



À une solution du carbamate **4.29** (735 mg, 2.32 mmol) dans un mélange THF et H₂O (30 mL, 2:1) est ajouté du NaIO₄ (1.04 g, 4.87 mmol) suivi d'une quantité catalytique de OsO₄ (59 mg, 0.23 mmol) à température ambiante. Le mélange réactionnel est agité pour 6 heures, de l'eau (50 mL) est ajoutée et la phase aqueuse est extraite avec de l'AcOEt (3 x 50 mL). Les phases organiques réunies sont séchées (Na₂SO₄), filtrées puis évaporées. L'huile obtenue est utilisée sans purification pour la réaction suivante.

¹H NMR (CDCl₃) δ 9.75 (s, 1H, CHO); 7.33-7.22 (m, 5H, ArH); 4.69 (d, 1H, 1/2CH₂Ph, *J* = 15.1 Hz); 4.17 (d, 1H, 1/2CH₂Ph, *J* = 15.2 Hz); 3.41 (m, 2H, CH₂O); 3.34 (m, 1H, CHNBn); 3.21 (s, 3H, OMe); 2.73-2.51 (m, 2H, CH₂CHO); 1.81 (m, 1H, 1/2CH₂); 1.34 (m, 1H, 1/2CH₂); 1.24 (s, 3H, Me).

À une solution d'aldéhyde dans un mélange THF et MeOH (30 mL, 2:1) est ajouté du NaBH₄ (1.04 g, 4.87 mmol) à 0 °C. Le mélange réactionnel est agité pour 2 heures à 0 °C, une solution saturée de NH₄Cl (20 mL) est ajoutée et la phase aqueuse est extraite avec de l'AcOEt (3 x 50 mL). Les phases organiques réunies sont séchées (Na₂SO₄), filtrées puis évaporées. L'huile obtenue est purifiée par chromatographie sur gel de silice (AcOEt/Hexane, 8:2) pour donner l'alcool **4.30** (580 mg, 85%) sous forme d'huile incolore.

[α]_D -4.9 (c = 1.1, CHCl₃);

¹H NMR (CDCl₃) δ 7.33-7.24 (m, 5H, ArH); 4.73 (d, 1H, 1/2CH₂Ph, *J* = 15.1 Hz); 4.21 (d, 1H, 1/2CH₂Ph, *J* = 15.1 Hz); 3.68-3.57 (m, 2H, CH₂OH); 3.46-3.39 (m, 2H, CH₂O); 3.33 (t, 1H, CHNBn, *J* = 5.1 Hz); 3.23 (s, 3H, OMe); 2.32 (br, 1H, OH), 1.85-1.58 (m, 4H, 2 x CH₂); 1.29 (s, 3H, Me);

¹³C NMR (CDCl₃) δ 157.8, 136.5, 128.6, 128.1, 127.7, 81.6, 69.6, 63.3, 62.5, 58.9, 46.4, 30.5, 26.5, 24.9;

SM : (BR) 293.1(M);

(HR) calculée pour C₁₆H₂₃NO₄ (M) 293.1632, obtenue 293.1627.

52. (4R)-(3-benzyl-2-oxo-oxazolidin-4-yl)-(4S)-méthoxy-toluène-4-sulfonate de pentyle (4.31)

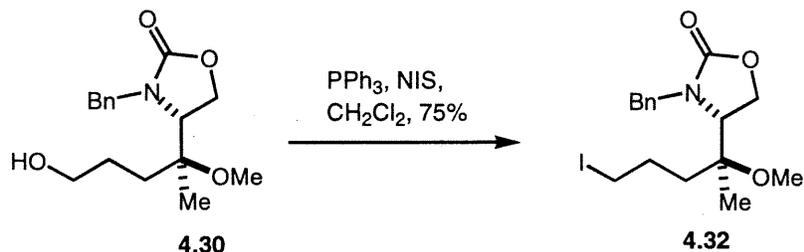


À une solution d'alcool **4.30** (60 mg, 0.21 mmol) dans du CH_2Cl_2 (2 mL) est ajouté du chlorure de tosylo (43 mg, 0.23 mmol) suivi de la triéthylamine (60 μL , 0.42 mmol) et du DMAP (2.5 mg, 0.02 mmol) à 0 °C. Le mélange réactionnel est agité pour 6 heures à température ambiante, une solution saturée de NH_4Cl (2 mL) est ajoutée et la phase aqueuse est extraite avec du CH_2Cl_2 (3 x 5 mL). Les phases organiques réunies sont séchées (Na_2SO_4), filtrées puis évaporées. L'huile obtenue est purifiée par chromatographie sur gel de silice (AcOEt/Hexane, 4:6) pour donner le tosylate **4.31** (88 mg, 96%) sous forme d'huile incolore.

^1H NMR (CDCl_3) δ 7.75 (d, 2H, ArH $J = 8.3$ Hz), 7.33-7.23 (m, 7H, ArH); 4.71 (d, 1H, $1/2\text{CH}_2\text{Ph}$, $J = 15.1$ Hz); 4.15 (d, 1H, $1/2\text{CH}_2\text{Ph}$, $J = 15.2$ Hz); 4.07-3.95 (m, 2H, CH_2OTs); 3.36 (m, 2H, CH_2O); 3.29 (t, 1H, CH, $J = 4.6$ Hz); 3.21 (s, 3H, OMe); 2.41 (s, 3H, ArMe); 1.85-1.74 (m, 4H, 2 x CH_2); 1.22 (s, 3H, Me);

^{13}C NMR (CDCl_3) δ 157.3, 142.4, 136.2, 132.7, 129.8, 128.4, 127.9, 127.7, 127.6, 80.7, 70.4, 69.0, 67.8, 63.1, 58.4, 46.6, 30.2, 24.7, 23.2, 21.4.

53. 3-Benzyl-(4R)-(4-iodo-(1S)-méthoxy-1-méthyl-butyl)-oxazolidin-2-one (4.32)



À une solution d'alcool **4.30** (540 mg, 1.84 mmol) dans du CH_2Cl_2 (30 mL) est ajouté du NIS (500 mg, 2.21 mmol) suivi de la PPh_3 (560 mg, 2.21 mmol) à 0 °C. Le mélange réactionnel est agité pour 24 heures à température ambiante, une solution saturée de

Na₂O₈ (15 mL) est ajoutée et la phase aqueuse est extraite avec du CH₂Cl₂ (3 x 20 mL). Les phases organiques réunies sont séchées (Na₂SO₄), filtrées puis évaporées. L'huile obtenue est purifiée par chromatographie sur gel de silice (AcOEt/Hexane, 2:8) pour donner l'iodure **4.32** (560 mg, 75%) sous forme d'huile incolore.

[α]_D +4.2 (c = 0.9, CHCl₃);

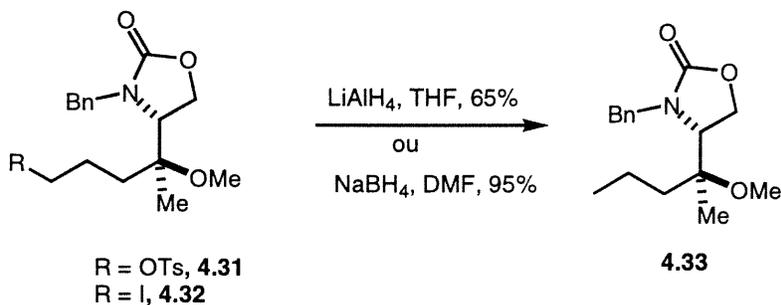
¹H NMR (CDCl₃) δ 7.36-7.22 (m, 5H, ArH); 4.76 (d, 1H, 1/2CH₂Ph, *J* = 15.2 Hz); 4.21 (d, 1H, 1/2CH₂Ph, *J* = 15.1 Hz); 3.44 (m, 3H, CH₂O); 3.34 (t, 1H, CH, *J* = 5.3 Hz); 3.01 (m, 4H, OMe et 1/2CH₂I); 3.26 (m, 1H, 1/2CH₂I); 2.11-1.63 (m, 4H, 2 x CH₂); 1.30 (s, 3H, Me);

¹³C NMR (CDCl₃) δ 157.6, 136.4, 128.7, 128.2, 127.6, 81.0, 69.3, 59.1, 47.8, 35.4, 29.7, 27.5, 25.2, 6.7;

SM : (BR) 403.1(M);

(HR) calculée pour C₁₆H₂₂NO₃I (M) 403.0640, obtenue 403.0644

54. 3-Benzyl-(4*R*)-((1*S*)-méthoxy-1-méthyl-butyl)-oxazolidin-2-one (**4.33**)



La réduction du tosylate **4.31**:

À une solution du tosylate **4.31** (40 mg, 0.09 mmol) dans du THF (1 mL) est ajouté du LiAlH₄ (4 mg, 0.1 mmol) à 0 °C. Le mélange réactionnel est agité pour 5 heures à température ambiante, une solution saturée de NH₄Cl (2 mL) est ajoutée et la phase aqueuse est extraite avec du AcOEt (3 x 5 mL). Les phases organiques réunies sont séchées (Na₂SO₄), filtrées puis évaporées. L'huile obtenue est purifiée par chromatographie sur gel de silice (AcOEt/Hexane, 1:9) pour donner le carbamate **4.33** (16 mg, 65%) sous forme d'huile incolore.

La réduction de l'iodure **4.32**:

À une solution de l'iodure **4.32** (530 mg, 1.32 mmol) dans du DMF (15 mL) est ajouté du NaBH₄ (75 mg, 1.98 mmol) à 0 °C. Le mélange réactionnel est agité pour 5 heures à température ambiante, H₂O (15 mL) est ajouté et la phase aqueuse est extraite avec de l'Et₂O (3 x 25 mL). Les phases organiques réunies sont séchées (Na₂SO₄), filtrées puis évaporées. L'huile obtenue est purifiée par chromatographie sur gel de silice (AcOEt/Hexane, 1:9) pour donner le carbamate **4.33** (345 mg, 95%) sous forme d'huile incolore.

$[\alpha]_D -3.8$ (c = 1.0, CHCl₃);

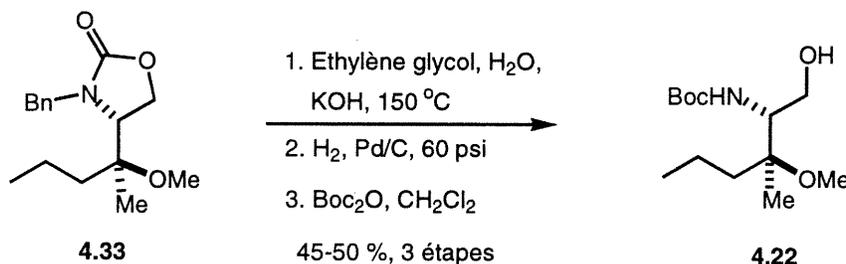
¹H NMR (CDCl₃) δ 7.36-7.26 (m, 5H, ArH); 4.76 (d, 1H, 1/2CH₂Ph, *J* = 15.0 Hz); 4.23 (d, 1H, 1/2CH₂Ph, *J* = 15.0 Hz); 3.46-3.39 (m, 2H, CH₂O); 3.32 (t, 1H, CH, *J* = 5.2 Hz); 3.26 (s, 3H, OMe); 1.71-1.37 (m, 4H, 2 x CH₂); 1.29 (s, 3H, Me), 0.95 (t, 3H, Me, *J* = 7.0 Hz);

¹³C NMR (CDCl₃) δ 157.7, 136.5, 128.4, 128.0, 127.5, 81.5, 69.6, 63.1, 58.8, 46.6, 36.2, 24.7, 16.7, 14.3;

SM : (BR) 277.1(M);

(HR) calculée pour C₁₆H₂₃NO₃ (M) 277.1681, obtenue 277.1677.

55. (1R,2S)-(1-Hydroxyméthyl-2-méthoxy-2-méthyl-pentyl)-carbamate de *tert*-butyle (4.22)



À une solution du carbamate cyclique **4.33** (260 mg, 0.94 mmol) dans un mélange éthylène glycol et H₂O (5 mL, 4:1) est ajouté du KOH (263 mg, 4.71 mmol) à température ambiante. Le mélange réactionnel est chauffé à 150 °C pour 24 heures, H₂O (5 mL) est ajouté et la phase aqueuse est extraite avec de l'AcOEt (3 x 10 mL). Les phases organiques réunies sont séchées (Na₂SO₄), filtrées puis évaporées. L'huile obtenue est purifiée par chromatographie sur gel de silice (AcOEt/Hexane, 3:7) pour donner le produit désiré (140 mg, 60%) sous forme d'huile incolore.

^1H NMR (CDCl_3) δ 7.39-7.20 (m, 5H, ArH); 4.09 (d, 1H, $1/2\text{CH}_2\text{Ph}$, $J = 14.6$ Hz); 4.3.84 (d, 1H, $1/2\text{CH}_2\text{Ph}$, $J = 14.6$ Hz); 3.62 (dd, 1H, $1/2\text{CH}_2\text{OH}$, $J = 4.6$ et 11.1 Hz); 3.51 (dd, 1H, $1/2\text{CH}_2\text{OH}$, $J = 4.6$ et 11.1 Hz); 3.38 (s, 3H, OMe); 2.85 (br, 2H, NH et OH); 2.62 (t, 1H, CHNBn , $J = 4.6$ Hz); 1.51-1.26 (m, 4H, 2 x CH_2); 1.29 (s, 3H, Me), 0.95 (t, 3H, Me, $J = 6.9$ Hz).

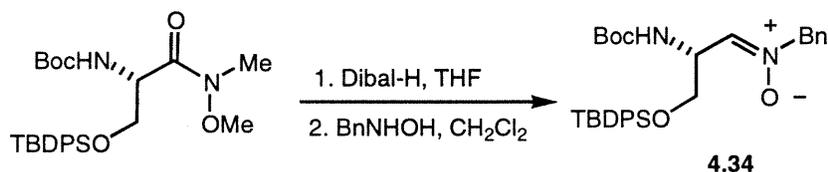
À une solution d'alcool (95 mg, 0.38 mmol) dans du MeOH (3 mL) est ajouté du Pd/C 10% (9.5 mg) à température ambiante. La suspension est hydrogénée sous une pression de 60 psi pour 24 heures. La suspension est filtrée sur célite, lavé avec du MeOH (3 x 5 mL) et le filtrat est évaporé à sec. L'huile obtenue est utilisée sans purification pour la réaction suivante.

L'amine est dissoute dans du CH_2Cl_2 (3 mL) et du $(\text{Boc})_2\text{O}$ (120 mg, 0.57 mmol) est ajouté à température ambiante. Le mélange réactionnel est chauffé à 45°C pour 4 heures puis évaporé à sec. L'huile obtenue est purifiée par chromatographie sur gel de silice (AcOEt/Hexane, 2:8) pour donner le produit désiré (84 mg, 85%) sous forme de solide blanc.

p.f. $56-58^\circ\text{C}$; p.f. $59-60^\circ\text{C}$ de **4.22** synthétisé par la procédure **45**;

$[\alpha]_{\text{D}} -30.1$ ($c = 1.8$, CHCl_3); $[\alpha]_{\text{D}} -34.1$ ($c = 2.2$, CHCl_3) de **4.22** synthétisé par la procédure **45**.

56. Nitron de C-[(2R)-2-(tert-butoxycarbonylamino)-3-(tert-butyldiphénylsilyloxy)]-N-benzyle (4.34)



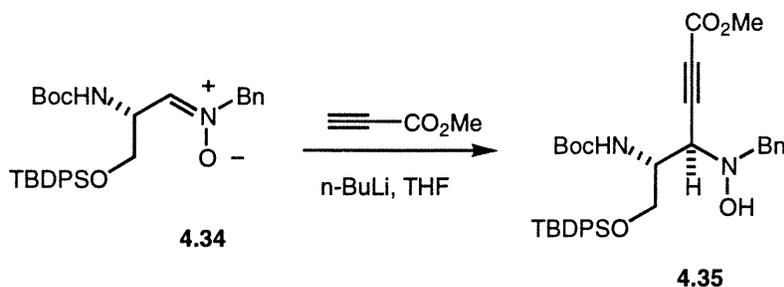
À une solution d'amide de Weinreb (1.1 g, 2.26 mmol) dans du CH_2Cl_2 (20 mL), une solution de 1 M de Dibal-H (4.75 mL, 4.75 mmol) dans du toluène est ajoutée à -78°C . Le mélange réactionnel est agité pendant 2 heures à -78°C . MeOH (10 mL) est ajouté puis du $\text{Na}_2\text{SO}_4 \cdot 10\text{H}_2\text{O}$ (solide) et la suspension est agitée vigoureusement pendant 30 minutes à température ambiante. AcOEt (20 mL) est ajouté, séché (Na_2SO_4), filtré puis évaporé. L'aldéhyde obtenu est utilisé sans purification pour la réaction suivante.

À une solution de *N*-benzylhydroxylamine.HCl (0.36 g, 2.26 mmol) dans CH₂Cl₂ (15 mL) est ajouté MgSO₄ (1.36g, 11.31 mmol) suivi de NaHCO₃ (0.95 g, 11.31 mmol) à température ambiante. La suspension est agitée pour 1 heure à température ambiante puis une solution de l'aldéhyde dans du CH₂Cl₂ (10 mL) est ajoutée et le milieu réactionnel est agité pendant 24 heures. La suspension est filtrée, puis le filtrat est évaporé et le résidu obtenu est purifié par chromatographie sur gel de silice (AcOEt/Hexane, 4:6) pour donner **4.34** (1.08 g, 90%, 2 étapes) sous forme d'un solide blanc.

p.f. 108-109 °C; p.f._{litt}^{146a} 110-112 °C;

[α]_D +2.4 (c = 0.95, CHCl₃); [α]_D_{litt}^{146a} +2.5 (c = 1.7, CHCl₃).

57. (4*R*,5*R*) 4-(Benzyl-hydroxy-amino)-5-*tert*-butoxycarbonylamino-6-(*tert*-butyl-diphényl-silanyloxy)-hex-2-ynoate de méthyle (4.35)

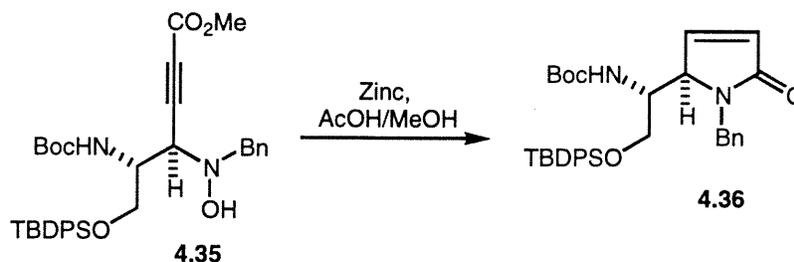


À une solution de propiolate de méthyle (50 µL, 0.563 mmol) dans du THF (2 mL) est ajouté une solution de *n*-BuLi 2.5 M (0.22 mL, 0.544 mmol) dans de l'hexane -78 °C. Le mélange réactionnel est agité pour 1 heure à -78 °C puis une solution de la nitronne **4.34** (100 mg, 0.187 mmol) dans du THF (2 mL) est ajoutée à -78 °C. Le milieu réactionnel est agité pour 3 heures à -78 °C, une solution saturée de NH₄Cl (5 mL) est ajoutée et la phase aqueuse est extraite avec de l'AcOEt (3 x 10 mL). Les phases organiques réunies sont séchées (Na₂SO₄), filtrées puis évaporées. Le résidu obtenu est purifié par chromatographie sur gel de silice (AcOEt/Hexane, 2:8) pour donner **4.35** (83 mg, 72%) sous forme d'huile incolore.

¹H NMR (CDCl₃) δ 7.66-7.24 (m, 15H, ArH); 6.32 (br, 1H, NOH); 4.84 (d, 1H, NH, *J* = 10.1 Hz); 4.35 (d, 2H, CH₂Ph, *J* = 13.6 Hz); 4.01 (d, 1H, HCC≡C, *J* = 4.9 Hz); 3.89 (m, 2H, CH₂O); 3.79 (s, 3H, CO₂Me); 3.73 (dd, 1H, CHN, *J* = 6.5 et 10.1 Hz); 1.45 (s, 9H, *t*-Bu); 1.04 (s, 9H, *t*-Bu);

^{13}C NMR (CDCl_3) δ 156.4, 153.3, 137.0, 135.5, 135.4, 132.6, 129.8, 129.0, 128.1, 127.7, 127.2, 82.6, 80.1, 79.1, 62.9, 61.5, 60.3, 52.6, 28.7, 26.7, 19.1.

58. [(1*R*)-(1-Benzyl-5-oxo-2,5-dihydro-1*H*-pyrrol-(2*R*)-yl)-2-(*tert*-butyl-diphényl-silanyloxy)-éthyl]-carbamate de *tert*-butyle (4.36)



À une solution de l'acytélure **4.35** (60 mg; 0.097 mmol) dans un mélange MeOH et AcOH (2 mL; 9:1) est ajouté du zinc (130 mg; 1.94 mmol) à température ambiante. La suspension est chauffée à 60 °C pour 3 heures. La suspension est filtrée sur célite et le résidu est lavé avec CH_2Cl_2 (3 x 5 mL). Le filtrat est lavé avec une solution saturée de NaHCO_3 (5 mL) et la phase organique est séchée (Na_2SO_4), filtrée puis évaporée. Le résidu obtenu est purifié par chromatographie sur gel de silice (AcOEt/Hexane, 3:7) pour donner la lactame **4.36** (39 mg, 70%) sous forme d'huile incolore.

$[\alpha]_{\text{D}}^{20} +27.0$ ($c = 0.9$, CHCl_3);

IR (NaCl) ν 3297, 2930, 2857, 1705, 1678, 1427 cm^{-1} ;

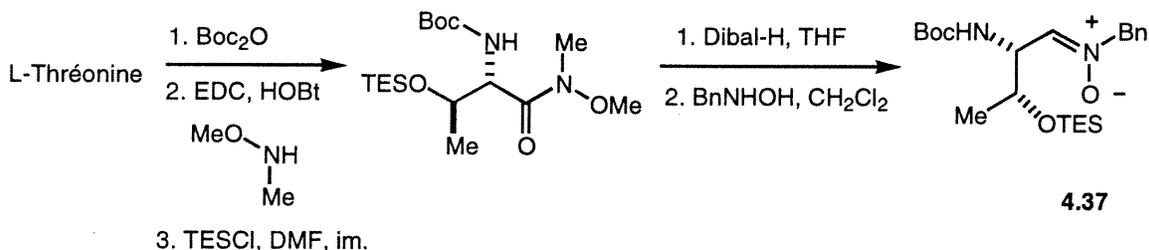
^1H NMR (CDCl_3) δ 7.58-7.22 (m, 15H, ArH); 6.90 (d, 1H, CH=, $J = 5.6$ Hz); 6.27 (d, 1H, CH=, $J = 5.9$ Hz); 5.26 (d, 1H, NHBoc, $J = 15.5$ Hz); 4.36 (br, 1H, CHN); 4.28 (m, 2H, CH_2Ph); 4.14 (m, 1H, NCH); 3.76 (dd, 1H, $1/2\text{CH}_2\text{O}$, $J = 3.9$ et 10.5 Hz); 3.39 (dd, 1H, $1/2\text{CH}_2\text{O}$, $J = 8.1$ et 10.4 Hz); 1.40 (s, 9H, *t*-Bu); 0.97 (s, 9H, *t*-Bu);

^{13}C NMR (CDCl_3) δ 170.9, 155.2, 143.1, 137.1, 135.3, 132.4, 129.9, 129.6, 128.7, 127.9, 127.8, 127.4, 79.9, 63.7, 62.4, 60.2, 49.7, 28.1, 26.7, 19.0;

SM : (BR) 571.3(M+1);

(HR) calculée pour $\text{C}_{34}\text{H}_{43}\text{N}_2\text{O}_4\text{Si}$ (MH) 571.3003, obtenue 571.2991.

59. Nitroène de C-[(2*R*,3*S*)-2-(*tert*-butoxycarbonylamino)-3-méthyl-3-triéthylsilyloxy]-*N*-benzyle (4.37)



À une solution de L-thréonine (1.0 g, 8.4 mmol) dans un mélange de 10% Et₃N dans du MeOH (25 mL) est ajouté du (Boc)₂O (2.8 g, 12.6 mmol) à température ambiante. Le mélange réactionnel est chauffé à 50 °C pour 40 minutes (jusqu'au solide blanc est dissout). Le solvant est évaporé, une solution saturée de NaHCO₃ (20 mL) est ajoutée et la phase aqueuse est extraite avec de l'hexane (2 x 20 mL; pour enlever le Boc₂O en excès). Le pH de la phase aqueuse est ajustée avec une solution d'HCl 1.2 M (pH ≈ 2) et la phase aqueuse est extraite avec de l'AcOEt (3 x 50 mL). Les phases organiques réunies sont séchées (Na₂SO₄), filtrées puis évaporées. Le résidu obtenu est utilisé sans purification pour la réaction suivante.

À une solution de *N*-Boc thréonine dans du CH₂Cl₂ (40 mL) est ajouté du *N,O*-diméthyl hydroxylamine.HCl (0.90 g, 9.24 mmol) suivi du NMM (1.0 mL, 9.24 mmol) et de l'EDC (1.8 g, 9.24 mmol) à -15 °C. Le mélange réactionnel est agité pour 2 heures à -15 °C, une solution d'HCl 1.2 M (10 mL) est ajoutée, les phases sont séparées et la phase aqueuse est extraite avec du CH₂Cl₂ (3 x 25 mL). Les phases organiques réunies sont séchées (Na₂SO₄), filtrées puis évaporées. Le résidu obtenu est utilisé sans purification pour la réaction suivante.

À une solution d'amide de Weinreb dans du DMF (30 mL) est ajouté de l'imidazole (1.14 g, 16.81 mmol) suivi du chlorure de triéthylsilyle (1.55 mL, 9.24 mmol) à température ambiante. Le mélange réactionnel est agité pendant 24 heures à température ambiante, de l'eau (30 mL) est ajoutée et la phase aqueuse est extraite avec de l'Et₂O (3 x 50 mL). Les phases organiques réunies sont séchées (Na₂SO₄), filtrées puis évaporées. Le résidu obtenu est purifié par chromatographie sur gel de silice (AcOEt/Hexane, 3:7) pour donner le produit désiré (2.56 g, 81%, 3 étapes) sous forme d'huile incolore.

[α]_D+11.3 (c = 1.3, CHCl₃);

IR (NaCl) ν 3446, 3333, 2957, 1716, 1677, 1449 cm^{-1} ;

^1H NMR (CDCl_3) δ 5.29 (d, 1H, NH, $J = 9.7$ Hz); 4.40 (dd, 1H, CHN, $J = 2.3$ et 9.8 Hz); 4.15 (m, 1H, CHO); 3.66 (s, 3H, OMe); 3.10 (s, 3H, Me); 1.34 (s, 9H, *t*-Bu); 1.10 (d, 3H, Me, $J = 6.2$ Hz); 0.85 (t, 9H, 3 x Me, $J = 7.9$ Hz); 0.47 (q, 6H, 3 x CH_2 , $J = 7.8$ et 15.7 Hz);

^{13}C NMR (CDCl_3) δ 170.6, 156.0, 79.1, 67.8, 61.0, 56.3, 31.7, 28.1, 21.1, 6.5, 4.4;

SM : (BR) 377.2(M+1);

(HR) calculée pour $\text{C}_{17}\text{H}_{37}\text{N}_2\text{O}_5\text{Si}$ (MH) 377.2471, obtenue 377.2482.

À une solution d'amide de Weinreb (0.46 g, 1.22 mmol) dans du CH_2Cl_2 (10 mL), une solution de Dibal-H 1 M (2.56 mL, 2.56 mmol) dans du toluène est ajoutée à -78 °C. Le mélange réactionnel est agité pendant 2 heures à -78 °C. MeOH (50 mL) est ajouté puis du $\text{Na}_2\text{SO}_4 \cdot 10\text{H}_2\text{O}$ (solide) et la suspension est agitée vigoureusement pendant 30 minutes à température ambiante. AcOEt (10 mL) est ajouté, le mélange est séché (Na_2SO_4), filtré puis évaporé. Le résidu obtenu est utilisé sans purification pour la réaction suivante.

À une solution de *N*-benzylhydroxylamine.HCl (0.20 g, 1.22 mmol) dans CH_2Cl_2 (10 mL), MgSO_4 (0.64 g, 6.11 mmol) et NaHCO_3 (0.51 g, 6.11 mmol) sont ajoutés à température ambiante. La suspension est agitée pour 1 heure à température ambiante puis une solution d'aldéhyde dans du CH_2Cl_2 (5 mL) est ajoutée et le milieu réactionnel est agité pendant 24 heures. La suspension est filtrée, puis le filtrat est évaporé et le résidu obtenu est purifié par chromatographie sur gel de silice (AcOEt/Hexane, 4:6) pour donner la nitrone **4.37** (0.44 g, 85%, 2 étapes) sous forme d'huile incolore.

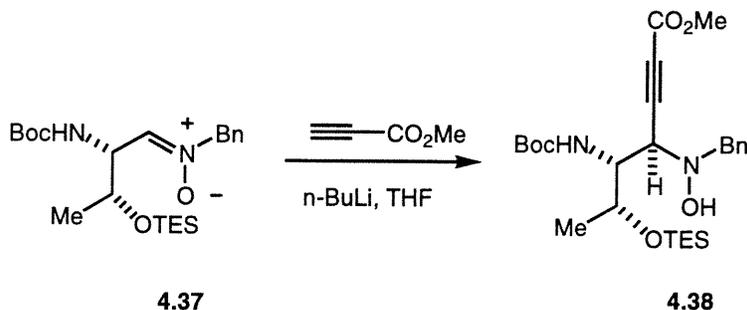
$[\alpha]_{\text{D}} -7.4$ ($c = 1.3$, CHCl_3);

IR (NaCl) ν 3445, 2956, 2876, 1710, 1593, 1495, 1456 cm^{-1} ;

^1H NMR (CDCl_3) δ 7.29-7.20 (m, 5H, ArH), 6.51 (d, 1H, =CH, $J = 4.8$ Hz); 5.49 (d, 1H, NH, $J = 8.2$ Hz); 4.75 (m, 2H, CH_2Ph); 4.55 (m, 1H, CHN); 4.30 (m, 1H, CHO); 1.40 (s, 9H, *t*-Bu); 1.13 (d, 3H, Me, $J = 5.8$ Hz); 0.86 (t, 9H, 3 x Me, $J = 7.9$ Hz); 0.49-0.39 (m, 6H, 3 x CH_2);

^{13}C NMR (CDCl_3) δ 155.1, 136.8, 135.4, 132.9, 132.8, 132.3, 129.8, 129.3, 128.9, 127.7, 79.5, 69.5, 62.4, 50.1, 28.2, 19.1, 6.6, 4.6.

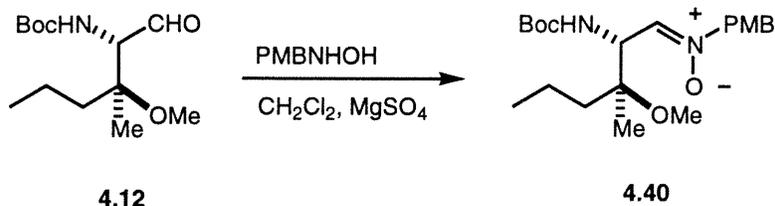
60. (4*R*,5*R*,6*R*) 4-(Benzyl-hydroxy-amino)-5-*tert*-butoxycarbonylamino-6-triéthylsilanyloxy-hept-2-ynoate de méthyle (4.38)



À une solution de propiolate de méthyle (120 μ L, 1.35 mmol) dans du THF (4 mL), une solution de *n*-BuLi 2.5 M (0.52 mL, 1.30 mmol) dans de l'hexane est ajoutée -78 °C. Le mélange réactionnel est agité pour 1 heure à -78 °C puis une solution du nitron **4.37** (0.19 g, 0.45 mmol) dans du THF (4 mL) est ajoutée à -78 °C. Le milieu réactionnel est agité pour 3 heures à -78 °C, une solution saturée de NH_4Cl (5 mL) est ajoutée et la phase aqueuse est extraite avec de l'AcOEt (3 x 15 mL). Les phases organiques réunies sont séchées (Na_2SO_4), filtrées puis évaporées. Le résidu obtenu est purifié par chromatographie sur gel de silice (AcOEt/Hexane, 2:8) pour donner l'acétylure **4.38** (148 mg, 65%) sous forme d'huile incolore.

^1H NMR (CDCl_3) δ 7.34-7.20 (m, 5H, ArH); 7.12 (s, 1H, NOH); 5.49 (d, 1H, NH, $J = 9.9$ Hz); 4.38 (q, 1H, CHO, $J = 6.1$ et 12.4 Hz); 4.25 (d, 1H, $1/2\text{CH}_2\text{Ph}$, $J = 13.1$ Hz); 3.91 (d, 1H, $1/2\text{CH}_2\text{Ph}$, $J = 13.1$ Hz); 3.80 (s, 3H, CO_2Me); 3.71 (t, 1H, CHN, $J = 10.1$ Hz); 3.44 (d, 1H, CHN, $J = 10.1$ Hz); 1.50 (s, 9H, *t*-Bu); 1.24 (d, 3H, Me, $J = 6.2$ Hz); 0.86 (t, 9H, 3 x Me, $J = 8.1$ Hz); 0.55-0.46 (m, 6H, 3 x CH_2);

^{13}C NMR (CDCl_3) δ 158.3, 153.5, 137.0, 128.6, 128.1, 127.1, 83.5, 80.2, 79.6, 66.5, 60.8, 60.6, 57.3, 52.6, 28.3, 21.4, 6.6, 4.7.



À une solution d'aldéhyde **4.12** (414 mg, 1.05 mmol) dans du CH_2Cl_2 (20 mL) est ajouté du *N*-*p*-méthoxybenzylhydroxylamine (153 mg, 1.0 mmol) suivi du MgSO_4 (630mg, 5.25 mmol). La suspension est agitée pour 4 heures à température ambiante, filtrée et le filtrat évaporé à sec. Le résidu obtenu est purifié par chromatographie sur gel de silice (AcOEt/Hexane, 1:1) pour donner la nitrone **4.40** (372 mg, 90%) sous forme d'huile incolore.

$[\alpha]_{\text{D}}^{25} +32.3$ ($c = 2.0$, CHCl_3);

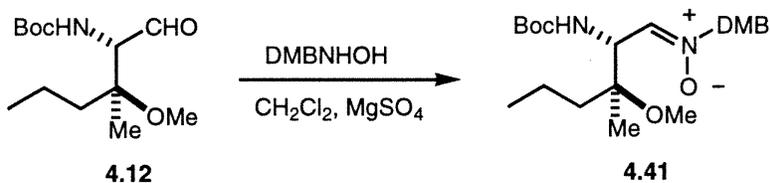
$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ 7.28 (d, 2H, ArH, $J = 8.5$ Hz); 6.85 (d, 2H, ArH, $J = 8.5$ Hz); 6.64 (d, 1H, NH, $J = 6.5$ Hz); 6.05 (br, 1H, CH=N); 4.83 (m, 1H, CHN); 4.77 (s, 2H, CH_2Ar); 3.76 (s, 3H, OMe); 3.09 (s, 3H, OMe); 1.37 (s, 9H, *t*-bu); 1.50-1.20 (m, 4H, 2 x CH_2); 1.11 (s, 3H, Me); 0.78 (t, 3H, CH_3 , $J = 6.2$ Hz);

$^{13}\text{C NMR}$ (CDCl_3) δ 159.9, 155.5, 136.1, 130.6, 125.0, 114.1, 80.8, 79.3, 69.5, 55.2, 53.0, 49.4, 37.1, 28.2, 19.4, 16.7, 14.6;

SM : (BR) 395.2(M+1);

(HR) calculée pour $\text{C}_{21}\text{H}_{35}\text{N}_2\text{O}_5$ (MH) 395.2546, obtenue 395.2536.

63. Nitron de *C*-[(2*R*,3*S*)-2-(*tert*-butoxycarbonylamino)-3-méthoxy-3-méthylpentyl]-*N*-2,4-diméthoxybenzyle (**4.41**)



À une solution d'aldéhyde **4.12** (830 mg, 3.2 mmol) dans du CH_2Cl_2 (20 mL) est ajouté du *N*-2,4-diméthoxybenzylhydroxylamine (580 mg, 3.2 mmol) suivi du MgSO_4 (1.98 g, 16.5 mmol). La suspension est agitée pour 4 heures à température ambiante, puis filtrée et le filtrat est évaporé à sec. Le résidu obtenu est purifié par chromatographie sur gel de

silice (AcOEt/Hexane, 1:1) pour donner la nitrone **4.41** (1.3 g, 93%, 2 étapes) sous forme d'huile incolore.

$[\alpha]_D +62.9$ ($c = 1.0$, CHCl_3);

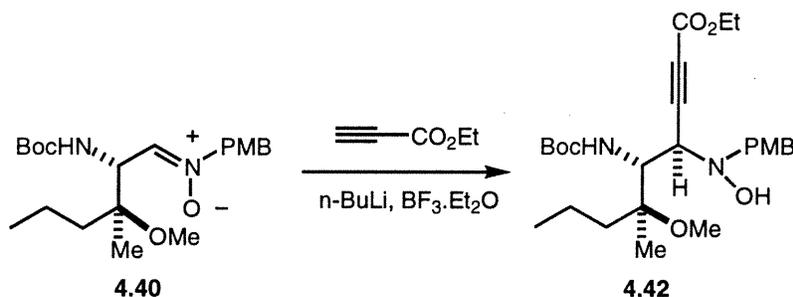
$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ 7.26 (d, 1H, ArH, $J = 8.2$ Hz); 6.56 (br, 1H, NH); 6.46 (dd, 1H, ArH, $J = 2.3$ et 8.2 Hz); 6.41 (d, 1H, ArH, $J = 2.3$ Hz); 6.26 (br, 1H, CH=N); 4.77 (m, 3H, CHN et CH_2Ar); 3.77 (s, 3H, OMe); 3.75 (s, 3H, OMe); 3.09 (s, 3H, OMe); 1.50-1.20 (m, 4H, 2 x CH_2); 1.37 (s, 9H, *t*-Bu); 1.10 (s, 3H, Me); 0.78 (t, 3H, Me, $J = 6.8$ Hz);

$^{13}\text{C NMR}$ (CDCl_3) δ 161.7, 158.7, 155.4, 135.5, 132.8, 113.3, 104.3, 98.4, 81.0, 79.1, 64.6, 55.3, 55.2, 53.0, 49.3, 36.7, 28.1, 19.3, 16.5, 14.5;

SM : (BR) 425.2(M+1);

(HR) calculée pour $\text{C}_{22}\text{H}_{37}\text{N}_2\text{O}_6$ (MH) 425.2641, obtenue 425.2651.

64. (4*R*,5*R*,6*S*) 5-*tert*-Butoxycarbonylamino-4-[hydroxy-(4-méthoxy-benzyl)-amino]-6-méthoxy-6-méthyl-non-2-ynoate d'éthyle (4.42**)**



À une solution de propiolate d'éthyle (845 mg, 8.62 mmol) dans du THF (30 mL) est ajouté une solution de *n*-BuLi 2.5 M (3.45 mL, 4.0 mmol) dans de l'hexane à -78 °C. La solution est agitée pour 1 heure, puis une solution du nitron **4.40** (855 mg, 2.17 mmol) dans du THF (10 mL) est ajoutée suivi du $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$ (1.22 g, 8.62 mmol) à -78 °C. Le mélange réactionnel est agité pour 1 heure à -78 °C. Une solution saturée de NH_4Cl (15 mL) est ajoutée, le mélange est réchauffé à température ambiante et extrait avec de l'AcOEt (3×25 mL). Les phases organiques réunies sont séchées (Na_2SO_4), filtrées puis évaporées. Le résidu obtenu est purifié par chromatographie sur gel de silice (AcOEt/Hexane, 2:8) pour donner l'acétylure **4.42** (1.02 g, 95%) sous forme d'huile incolore.

$[\alpha]_D -88.2$ ($c = 2.0$, CHCl_3);

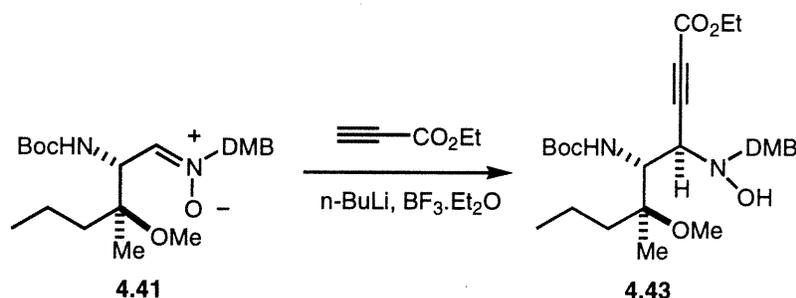
^1H NMR (CDCl_3) δ 7.26 (d, 2H, ArH, $J = 8.7$ Hz); 6.80 (d, 2H, ArH, $J = 8.7$ Hz); 6.22 (br, 1H, NOH); 5.13 (d, 1H, NH, $J = 10.8$ Hz); 4.25-4.08 (m, 4H, OCH_2 , NCH_2); 3.97 (s, 1H, CHN); 3.79 (s, 1H, CHN); 3.75 (s, 3H, OMe); 3.08 (s, 3H, OMe); 1.60-1.48 (m, 2H, CH_2); 1.42 (s, 9H, Boc); 1.29 (t, 3H, CH_3 , $J = 7.1$ Hz); 1.25-1.18 (m, 5H, CH_2 et CH_3); 1.10 (s, 3H, Me); 0.83 (m, 3H, CH_3);

^{13}C NMR (CDCl_3) δ 156.3, 154.4, 150.8, 127.9, 126.7, 111.0, 80.7, 77.7, 77.5, 75.5, 59.4, 57.8, 55.5, 54.9, 52.5, 46.4, 34.1, 25.7, 17.1, 13.9, 11.9, 11.4;

SM : (BR) 515.2(M+Na);

(HR) calculée pour $\text{C}_{26}\text{H}_{40}\text{N}_2\text{O}_7\text{Na}$ (MH) 515.2840, obtenue 515.2842.

65. (4*R*,5*R*,6*S*) 5-*tert*-Butoxycarbonylamino-4-[hydroxy-(4-(2,4-diméthoxy-benzyl))-amino]-6-méthoxy-6-méthyl-non-2-ynoate d'éthyle (4.43)



À une solution de propiolate d'éthyle (1.2 g, 12.0 mmol) dans du THF (20 mL) est ajouté une solution du $n\text{-BuLi}$ 2.5 M (4.6 mL, 11.4 mmol) dans de l'hexane à -78 °C. Le mélange est agité pour 1 heure, puis une solution du nitron **4.41** (1.67 g, 4.0 mmol) dans du THF (10 mL) est ajoutée suivi du $\text{BF}_3\cdot\text{Et}_2\text{O}$ (1.67 g, 12.0 mmol) à -78 °C. Le mélange réactionnel est agité pour 1 heure à -78 °C. Une solution saturée de NH_4Cl (10 mL) est ajoutée, le mélange réactionnel est réchauffé à température ambiante et extrait avec de l'AcOEt (3×30 mL). Les phases organiques réunies sont séchées (Na_2SO_4), filtrées puis évaporées. Le résidu obtenu est purifié par chromatographie sur gel de silice (AcOEt/Hexane, 2:8) pour donner l'acétylure **4.43** (1.75 g, 85%) sous forme d'huile incolore.

$[\alpha]_{\text{D}}$ -113.0 ($c = 0.8$, CHCl_3);

^1H NMR (CDCl_3) δ 7.28 (d, 1H, ArH, $J = 9.4$ Hz); 6.42 (m, 2H, ArH); 6.10 (br, 1H, NOH); 5.12 (d, 1H, NH, $J = 10.7$ Hz); 4.26 (Q, 2H, CO_2CH_2 , $J = 7.1$ Hz); 4.16-3.80 (m,

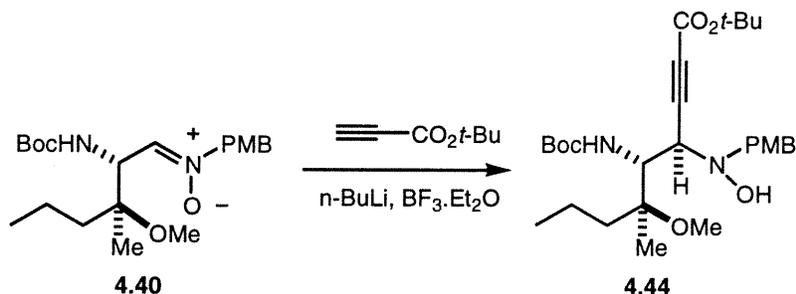
4H, CHNOH, CHN et CH₂Ar); 3.77 (s, 6H, 2XOMe); 3.09 (s, 3H, OMe); 1.60-1.20 (m, 4H, 2 x CH₂); 1.43 (s, 9H, Boc); 1.31 (t, 3H CO₂CH₂CH₃, $J = 7.1$ Hz); 1.12 (s, 3H, Me); 0.85 (t, 3H, Me, $J = 7.2$ Hz);

¹³C NMR (CDCl₃) δ 160.1, 158.7, 156.8, 153.3, 131.3, 117.9, 103.8, 98.2, 83.4, 79.9, 78.0, 61.8, 58.4, 57.5, 55.2, 55.2, 54.9, 48.8, 36.5, 28.2, 19.6, 16.3, 14.4, 13.9;

SM : (BR) 545.2(M+Na);

(HR) calculée pour C₂₇H₄₂N₂O₈Na (MH) 545.2840, obtenue 545.2841.

66. (4R,5R,6S) 5-tert-Butoxycarbonylamino-4-[hydroxy-(4-méthoxy-benzyl)-amino]-6-méthoxy-6-méthyl-non-2-ynoate de tert-butyle (4.44)



À une solution de propiolate de *tert*-butyl (505 mg, 4.0 mmol) dans du THF (10 mL) est ajouté du *n*-BuLi (1.6 mL, 2.5 M dans hexane, 4.0 mmol) à -78 °C. Le mélange réactionnel est agité pour 1 heure, puis une solution du nitron **4.40** (395 mg, 1.0 mmol) dans du THF (5 mL) est ajoutée suivi du BF₃.Et₂O (568 mg, 4.0 mmol) à -78 °C. Le mélange réactionnel est agité pour 1 heure à -78 °C. Une solution saturée de NH₄Cl (5 mL) est agitée, le milieu réactionnel est réchauffé à température ambiante et extrait avec de l'AcOEt (3 × 25 mL). Les phases organiques réunies sont séchées (Na₂SO₄), filtrées puis évaporées. Le résidu obtenu est purifié par chromatographie sur gel de silice (AcOEt/Hexane, 2:8) pour donner l'acétylure **4.44** (469 mg, 90%) sous forme d'huile incolore.

$[\alpha]_D -106.5$ ($c = 1.0$, CHCl₃);

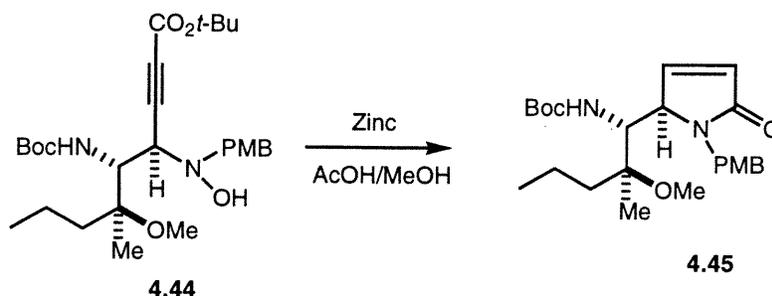
¹H NMR (CDCl₃) δ 7.29 (d, 2H, ArH, $J = 8.6$ Hz); 6.84 (d, 2H, ArH, $J = 8.6$ Hz); 6.15 (br, 1H, NOH); 5.16 (d, 1H, NH, $J = 10.8$ Hz); 4.25 (m, 1H, CHN); 4.12 (s, 2H, CH₂Ar); 3.97 (s, 1H, CHN); 3.79 (s, 3H, OMe); 3.11 (s, 3H, OMe); 1.51 (s, 9H, *t*-Bu); 1.45 (s, 9H, Boc); 1.35-1.20 (m, 4H, 2 x CH₂); 1.13 (s, 3H, Me); 0.86 (t, 3H, CH₃, $J = 7.2$ Hz);

^{13}C NMR (CDCl_3) δ 158.7, 157.0, 152.4, 130.3, 130.0, 129.4, 113.4, 83.3, 81.5, 80.0, 77.9, 60.3, 55.1, 48.9, 36.6, 28.2, 28.9, 19.6, 16.3, 14.4;

SM : (BR) 521.4(M+1);

(HR) calculée pour $\text{C}_{28}\text{H}_{45}\text{N}_2\text{O}_7$ (MH) 521.3227, obtenue 521.3218.

67. (2S)-Méthoxy-(1R)-[1'-(4-méthoxy-benzyl)-5'-oxo-2',5'-dihydro-1H-pyrrol-(2'R)-yl]-(2S)-méthyl-pentyl)-carbamate de *tert*-butyle (4.45)



À une solution d'acétylure **4.44** (1.0 g, 1.92 mmol) dans un mélange acide acétique et méthanol (1:19, 10 mL) est ajouté du zinc en poudre (2.5 g, 38.4 mmol) à température ambiante. La suspension est portée à reflux en agitant vigoureusement pour 6 heures. La suspension est filtrée sur célite et lavée avec du CH_2Cl_2 (20 mL). Le filtrat est neutralisé avec une solution saturée de NaHCO_3 à 0 °C et la phase aqueuse est extraite avec du CH_2Cl_2 (3 x 15 mL). Les phases organiques réunies sont séchées (Na_2SO_4), filtrées puis évaporées. Le résidu obtenu est purifié par chromatographie sur gel de silice (AcOEt/Hexane, 4:6) pour donner la lactame **4.45** (540 mg, 65%) sous forme d'un solide blanc cristallin.

p.f. 152-153 °C;

$[\alpha]_{\text{D}} +17.5$ (c = 1.0, CHCl_3);

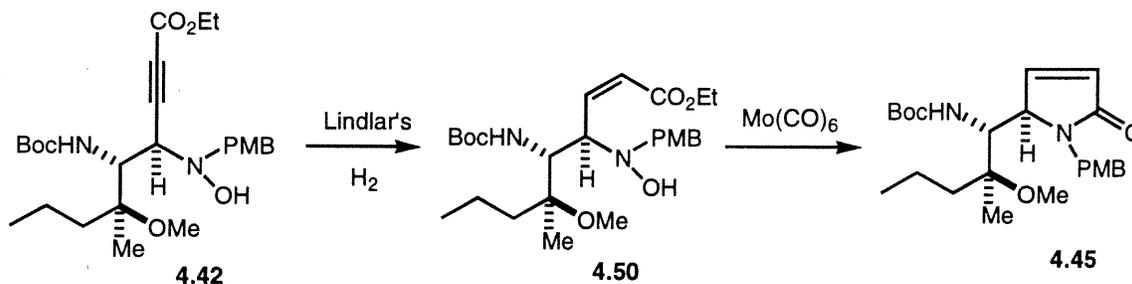
^1H NMR (CDCl_3) δ 7.16 (d, 2H, ArH, $J = 8.0$ Hz); 6.82 (d, 2H, ArH, $J = 8.0$ Hz); 6.16 (d, 1H, =CH, $J = 6.0$ Hz); 5.27 (m, 1H, =CH); 4.51 (d, 1H, NH, $J = 10.2$ Hz); 4.10 (m, 1H, CHN); 4.09 (s, 2H, CH_2Ar); 3.78-3.75 (m, 1H, CHN); 3.76 (s, 3H, OMe); 3.13 (s, 3H, OMe); 1.50-1.40 (m, 2H, CH_2); 1.40 (s, 9H, *t*-Bu); 1.13 (s, 3H, Me); 1.09-0.84 (m, 2H, CH_2); 0.62 (m, 3H, CH_3);

^{13}C NMR (CDCl_3) δ 171.3, 158.8, 155.9, 145.4, 129.4, 129.3, 128.0, 113.9, 113.6, 79.6, 78.3, 60.9, 55.1, 54.1, 48.7, 42.4, 37.2, 36.7, 28.2, 28.0, 19.7, 17.1, 14.4;

SM : (BR) 433.2(M+1);

(HR) calculée pour $C_{24}H_{36}N_2O_5Na(M+Na)$ 455.2522, obtenue 455.2538.

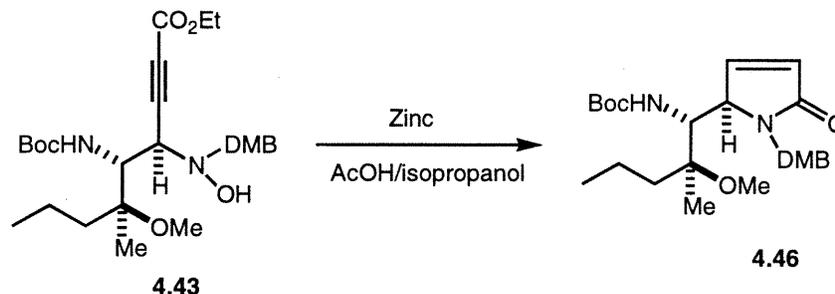
68. (2S)-Méthoxy-(1R)-[1'-(4-méthoxy-benzyl)-5'-oxo-2',5'-dihydro-1H-pyrrol-(2'R)-yl]-(2S)-méthyl-pentyl}-carbamate de *tert*-butyle (4.45)



À une solution d'acétylure **4.42** (110 mg, 0.222 mmol) dans de l'AcOEt (5 ml) est ajouté du catalyseur Lindlar 5% (10 mg) à température ambiante. La suspension est hydrogénée sous une pression atmosphérique pour 3 heures à température ambiante. La suspension est filtrée sur célite, lavée avec de l'AcOEt (3 x 5 mL) et le filtrat est évaporé à sec. L'ester **4.50** obtenu est utilisé sans purification pour l'étape suivante.

À une solution d'ester **4.50** dans un mélange eau et acétonitrile (1:15, 5 mL) est ajouté du Mo(CO)₆ (59 mg, 0.222 mmol) et le mélange réactionnel est porté à reflux pour 6 heures. Le mélange est filtré sur de la silice, lavé avec un mélange AcOEt/Hexane (75:25; 3 x 15 mL) et le filtrat est évaporé à sec. Le résidu obtenu est purifié par chromatographie sur gel de silice (AcOEt/Hexane, 4:6) pour donner la lactame **4.45** (72 mg, 72%) sous forme d'un solide blanc cristallin.

69. {(2S)-Méthoxy-(1R)-[1-(4-(2,4-diméthoxy-benzyl))-5-oxo-2,5-dihydro-1H-pyrrol-(2R)-yl]-(2S)-méthyl-pentyl}-carbamate de *tert*-butyle (4.46)



À une solution d'acétylure **4.43** (1.05 g, 2.0 mmol) dans un mélange acide acétique et 2-propanol (1:19, 10 mL) est ajouté du zinc en poudre (2.6 g, 40.0 mmol) à température ambiante. La suspension est portée à reflux en agitant vigoureusement pour 6 heures, puis filtrée sur célite et lavée avec du CH₂Cl₂ (20 mL). Le filtrat est neutralisé avec une solution saturée de NaHCO₃ à 0 °C et la phase aqueuse est extraite avec du CH₂Cl₂ (3 x 15 mL). Les phases organiques réunies sont séchées (Na₂SO₄), filtrées puis évaporées. Le résidu obtenu est purifié par chromatographie sur gel de silice (AcOEt/Hexane, 4:6) pour donner la lactame **4.46** (600 mg, 65%) sous forme d'huile incolore.

$[\alpha]_D +0.8^\circ$ (c = 0.9, CHCl₃);

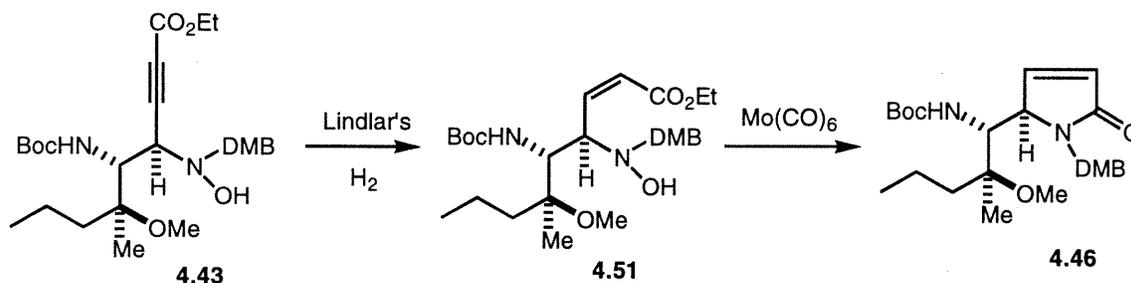
¹H NMR (CDCl₃) δ 7.23 (d, 1H, ArH, *J* = 9.0 Hz); 7.13 (dd, 1H, =CH, *J* = 1.7 et 6.0 Hz); 6.40 (m, 2H, ArH); 6.13 (dd, 1H, =CH, *J* = 1.6 et 6.1 Hz); 5.02 (d, 1H, CH₂Ar, *J* = 15.1 Hz); 4.50 (d, 1H, NH, *J* = 10.7 Hz); 4.30 (d, 1H, CH₂Ar, *J* = 15.1 Hz); 4.17 (dd, 1H, =CH-CH, *J* = 3.2 et 10.7 Hz); 4.00 (m, 1H, CHN); 3.76 (s, 3H, OMe); 3.73 (s, 3H, OMe); 1.60-1.20 (m, 4H, 2 x CH₂); 1.40 (s, 9H, *t*-Bu); 1.15 (s, 3H, Me); 0.71 (t, 3H, Me, *J* = 7.1 Hz);

¹³C NMR (CDCl₃) δ 171.2, 160.3, 158.5, 155.9, 145.0, 131.3, 128.1, 117.9, 103.9, 98.2, 79.4, 78.2, 61.5, 55.3, 55.2, 54.6, 48.9, 38.3, 37.4, 28.2, 19.8, 17.0, 14.6;

SM : (BR) 463.2(M+1);

(HR) calculée pour C₂₅H₃₈N₂O₆Na(M+Na) 485.2627, obtenue 485.2626.

La deuxième méthode:

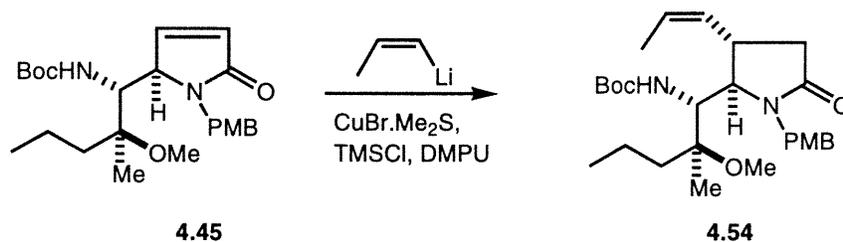


À une solution d'acétylure **4.43** (150 mg, 0.290 mmol) dans de l'AcOEt (5 ml) est ajouté du catalyseur Lindlar 5% (15 mg) à température ambiante. La suspension est hydrogénée sous une pression atmosphérique pour 3 heures à température ambiante, puis filtrée sur

célite, lavée avec de l'Acouet (3 x 5 mL) et le filtrat est évaporé à sec. L'ester **4.51** obtenu est utilisé sans purification pour l'étape suivante.

À une solution d'ester **4.51** dans un mélange eau et acétonitrile (1:15, 5 mL) est ajouté du $\text{Mo}(\text{CO})_6$ (76 mg, 0.29 mmol) à température ambiante. Le mélange réactionnel est porté à reflux pour 6 heures, puis filtré sur de la silice et lavé avec un mélange AcOEt/Hexane (75:25; 3 x 15 mL), puis le filtrat est évaporé à sec. Le résidu obtenu est purifié par chromatographie sur gel de silice (AcOEt/Hexane, 4:6) pour donner la lactame **4.46** (100 mg, 75%) sous forme d'huile incolore.

70. {(2S)-Méthoxy-(1R)-[1-(4-méthoxy-benzyl)-5-oxo-(3S)-Z-propèn-yl]-pyrrolidin-(2R)-yl]- (2S)-méthyl-pentyl}-carbamate de tert-butyle (4.54)



À une solution de $\text{CuBr} \cdot \text{Me}_2\text{S}$ (1.03 g, 5.0 mmol) dans du THF (5 mL) est ajoutée lentement une solution *cis*-1-propényllithium¹⁷² (10 mmol) dans de l' Et_2O à -78°C . La solution est agitée pour 30 minutes à -78°C , puis du TMSCl (0.63 mL, 0.54 g, 5.0 mmol) et du DMPU (0.60 mL, 0.64 g, 5.0 mmol) sont ajoutés. Après 10 minutes, une solution du lactame insaturée **4.45** (447 mg, 1.0 mmol) dans du THF (10 mL) est ajoutée à l'aide d'une cannule et le mélange réactionnel est réchauffé lentement jusqu'à -20°C pendant 1 heure. Un mélange de NH_4OH et une solution saturée de NH_4Cl (1:1, 10 mL) est ajoutée, le milieu réactionnel est réchauffé jusqu'à température ambiante et la phase aqueuse est extraite avec de l'AcOEt (3 x 25 mL). Les phases organiques réunies sont séchées (Na_2SO_4), filtrées puis évaporées. Le résidu obtenu est purifié par chromatographie sur gel de silice (AcOEt/Hexane, 3:7) pour donner la lactame **4.54** (425 mg, 91%) sous forme d'un solide cristallin.

p.f. $136\text{-}138^\circ\text{C}$;

$[\alpha]_{\text{D}} -66.7$ ($c = 1.8$, CHCl_3);

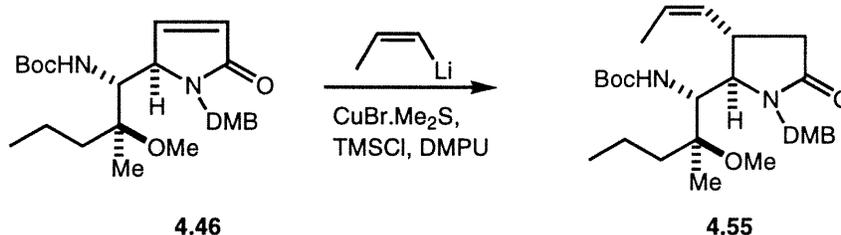
^1H NMR (CDCl_3) δ 7.17 (d, 2H, ArH, $J = 8.5$ Hz); 6.85 (d, 2H, ArH, $J = 8.5$ Hz); 5.35 (m, 1H, =CH); 5.27 (m, 1H, =CH); 5.20 (d, 1H, CHN, $J = 15.5$ Hz); 5.03 (d, 1H, NH, $J = 10.2$ Hz); 3.95 (d, 1H, CHAr); 3.75 (m, 1H, CHAr); 3.79 (s, 3H, OMe); 3.60 (m, 1H, CHN); 3.19 (s, 1H, CHN); 3.13 (s, 3H, OMe); 2.76 (m, 1H, COCH); 2.00 (m, 1H, COCH); 1.59 (dd, 3H, MeC=, $J = 1.4$ et 6.7 Hz); 1.45 (s, 9H, *t*-Bu); 1.50-1.30 (m, 2H, CH_2); 1.14 (s, 3H, Me); 1.10-0.85 (m, 2H, CH_2); 0.59 (m, 3H, CH_3);

^{13}C NMR (CDCl_3) δ 174.3, 158.8, 156.1, 132.9, 129.3, 128.4, 122.9, 113.9, 79.7, 78.7, 63.1, 55.1, 54.1, 48.7, 43.1, 38.1, 36.7, 28.8, 28.3, 20.2, 17.1, 14.3, 12.8;

SM : (BR) 475.2(M+1);

(HR) calculée pour $\text{C}_{27}\text{H}_{43}\text{N}_2\text{O}_5$ (MH) 475.3172, obtenue 475.3190.

72. {(2*S*)-Méthoxy-(1*R*)-[1-(4-(2,4-diméthoxy-benzyl))-5-oxo-(3*S*)-*Z*-propèn-yl]-pyrrolidin-(2*R*)-yl]-2*S*)-méthyl-pentyl}-carbamate de *tert*-butyle (4.55)



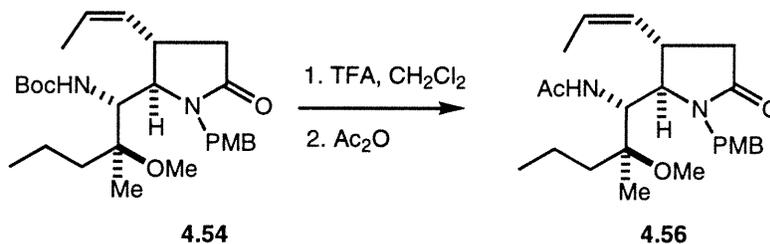
À une solution de $\text{CuBr}\cdot\text{Me}_2\text{S}$ (1.2 g, 6.0 mmol) dans du THF (10 mL) est ajouté lentement une solution *cis*-1-propèn-yl-lithium¹⁷² (12 mmol) dans de l' Et_2O à -78 °C. La solution est agitée pour 30 minutes à -78 °C, puis du TMSCl (0.76 mL, 0.65 g, 6.0 mmol) et du DMPU (0.72 mL, 0.77 g, 6.0 mmol) sont ajoutés. Après 10 minutes, une solution du lactame insaturée **4.46** (540 mg, 1.2 mmol) dans du THF (10 mL) est ajoutée et le mélange réactionnel est agité et réchauffé lentement jusqu'à -20 °C pendant 1 heure. Un mélange de NH_4OH et une solution saturée de NH_4Cl (1:1, 10 mL) est ajoutée, le milieu réactionnel est réchauffé jusqu'à température ambiante et la phase aqueuse est extraite avec de l' AcOEt (3×25 mL). Les phases organiques réunies sont séchées (Na_2SO_4), filtrées puis évaporées. Le résidu obtenu est purifié par chromatographie sur gel de silice ($\text{AcOEt}/\text{Hexane}$, 3:7) pour donner la lactame **4.55** (530 mg, 90%) sous forme d'huile incolore.

$[\alpha]_{\text{D}} -76.9$ ($c = 1.0$, CHCl_3);

^1H NMR (CDCl_3) δ 7.20 (d, 1H, ArH, $J = 7.9$ Hz); 6.41 (m, 2H, ArH); 5.32-5.21 (m, 2H, $2\text{X}=\text{CH}$); 5.00 (d, 1H, $J = 10.1$ Hz); 4.93 (d, 1H, CH_2Ar , $J = 15.1$ Hz); 4.15 (d, 1H, CH_2Ar , $J = 15.0$ Hz); 3.85 (dd, 1H, CHN, $J = 2.0$ et 10.3 Hz); 3.76 (s, 3H, OMe); 3.74 (s, 3H, OMe); 3.55 (t, 1H, $=\text{CH}-\text{CH}$, $J = 9.2$ Hz); 3.16 (d, 1H, CHN, $J = 2.1$ Hz); 3.11 (s, 3H, OMe); 2.72 (dd, 1H, COCH, $J = 9.1$ et 16.8 Hz); 1.95 (d, 1H, COCH, $J = 16.9$ Hz); 1.57 (dd, 3H, $\text{CH}_3-\text{CH}=\text{}$, $J = 1.5$ et 6.6 Hz); 1.48 (br, 2H, CH_2); 1.42 (s, 9H, *t*-Bu); 1.11 (s, 3H, Me); 1.00 (m, 2H, CH_2); 0.62 (t, 3H, Me, $J = 6.4$ Hz);

^{13}C NMR (CDCl_3) δ 173.9, 160.3, 158.6, 156.0, 133.4, 131.2, 122.3, 116.8, 103.8, 98.1, 79.4, 78.6, 63.6, 55.2, 55.0, 54.9, 48.7, 39.2, 38.1, 36.7, 28.8, 28.3, 20.2, 16.8, 14.6, 12.8;
SM : (BR) 505.2(M+1).

72. *N*-{(2*S*)-Méthoxy-(1*R*)-[1-(4-méthoxy-benzyl)-5-oxo-(3*S*)-*Z*-propèn-yl-pyrrolidin-(2*R*)-yl]-}(2*S*)-méthyl-pentyl)-acétamide (4.56)



À une solution de **4.54** (488.5 mg, 1.0 mmol) dans du CH_2Cl_2 (5 mL), TFA (0.8 mL, 10.0 mmol) est ajouté à température ambiante. Le mélange réactionnel est agité pour 2 heures à température ambiante. Le solvant est évaporé à sec, le résidu obtenu est dissout dans du CH_2Cl_2 (20 mL) et la phase organique est lavée avec une solution saturée de NaHCO_3 (2 x 5 mL). La phase organique est séchée (Na_2SO_4), filtrée puis évaporée. L'amine obtenue est utilisée sans purification pour la réaction suivante.

^1H NMR (CDCl_3) δ 7.17 (d, 2H, ArH, $J = 8.5$ Hz); 6.84 (d, 2H, ArH, $J = 8.5$ Hz); 5.35 (m, 1H, $=\text{CH}$); 5.27 (m, 1H, $=\text{CH}$); 4.99 (d, 1H, CHN, $J = 15.0$ Hz); 3.85 (d, 1H, CHAr); 3.78 (s, 3H, OMe); 3.75 (m, 1H, CHAr); 3.50 (m, 1H, CHN); 3.30 (s, 1H, CHN); 3.10 (s, 3H, OMe); 2.88 (m, 1H, COCH); 2.05 (m, 1H, COCH); 1.59 (dd, 3H, $\text{MeC}=\text{}$, $J = 1.6$ et 6.7 Hz); 1.50-1.20 (m, 2H, CH_2); 1.10 (s, 3H, Me); 1.00-0.80 (m, 2H, CH_2); 0.72 (m, 3H, CH_3).

L'amine est dissoute dans l'anhydride acétique (2 mL) à température ambiante et la solution est agitée pour 1 heure. Une solution saturée de NaHCO₃ (10 mL) est ajoutée et la phase aqueuse est extraite avec du CH₂Cl₂ (2 x 15 mL). Les phases organiques réunies sont séchées (Na₂SO₄), filtrées puis évaporées pour donner l'acétyle **4.56** qui est utilisé sans purification pour la réaction suivante.

$[\alpha]_D -60.2$ (c = 1.0, CHCl₃);

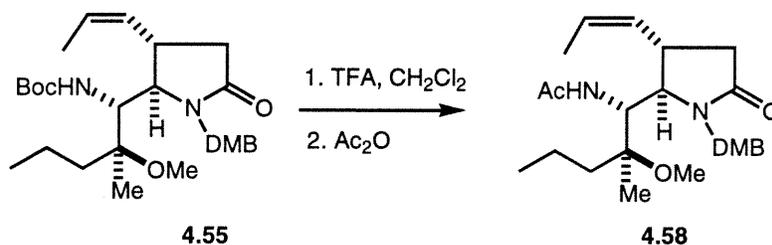
¹H NMR (CDCl₃) δ 7.17 (d, 2H, ArH, *J* = 8.6 Hz); 6.84 (d, 2H, ArH, *J* = 8.6 Hz); 5.94 (d, 1H, NH, *J* = 7.8 Hz); 5.36 (m, 1H, =CH); 5.27 (m, 1H, =CH); 5.15 (d, 1H, CHN, *J* = 15.4 Hz); 4.25 (m, 1H, CHAr); 3.97 (d, 1H, CHAr, *J* = 15.3 Hz); 3.78 (s, 3H, OMe); 3.64 (m, 1H, CHN); 3.19 (s, 1H, CHN); 3.13 (s, 3H, OMe); 2.70 (m, 1H, COCH); 2.05 (m, 1H, COCH); 2.02 (s, 3H, CH₃CO); 1.59 (dd, 3H, MeC=, *J* = 1.4 et 6.8 Hz); 1.30-1.10 (m, 2H, CH₂); 1.09 (s, 3H, Me); 1.00-0.75 (m, 2H, CH₂); 0.57 (m, 3H, CH₃);

¹³C NMR (CDCl₃) δ 174.1, 170.2, 158.8, 132.8, 129.3, 128.3, 123.0, 113.9, 78.6, 62.8, 55.1, 52.6, 48.7, 43.1, 38.1, 36.5, 28.5, 23.3, 20.3, 17.1, 14.3, 12.8;

SM : (BR) 417.2(M+1);

(HR) calculée pour C₂₄H₃₇N₂O₄ (MH) 417.2753, obtenue 417.2758.

73. N-((2S)-Méthoxy-(1R)-[1-(4-(2,4-diméthoxy-benzyl))-5-oxo-(3S)-Z-propèn-yl]-pyrrolidin-(2R)-yl)-(2S)-méthyl-pentyl]-acétamide (4.58)



À une solution de lactame **4.55** (235 mg, 0.5 mmol) dans du CH₂Cl₂ (5 mL), TFA (0.4 mL, 5.0 mmol) est ajouté à température ambiante. Le mélange réactionnel est agité pour 2 heures à température ambiante. Le solvant est évaporé à sec, le résidu obtenu est dissout dans du CH₂Cl₂ (20 mL) et la phase organique est lavée avec une solution saturée de NaHCO₃ (2 x 10 mL). La phase organique est séchée (Na₂SO₄), filtrée puis évaporée à sec. Le résidu obtenu est utilisé sans purification pour la réaction suivante.

^1H NMR (CDCl_3) δ 7.14 (d, 1H, ArH, $J = 8.3$ Hz); 6.43 (m, 2H, ArH); 5.36-5.21 (m, 2H, $2\text{X}=\text{CH}$); 4.86 (d, 1H, CH_2Ar , $J = 15.0$ Hz); 4.07 (d, 1H, CH_2Ar , $J = 15.0$ Hz); 3.74 (s, 3H, OMe); 3.52 (t, 1H, $=\text{CH}-\underline{\text{C}}\text{H}$, $J = 9.7$ Hz); 3.23 (br, 1H, CHN); 3.08 (s, 3H, OMe); 2.96 (br, 1H, CHN); 2.87 (dd, 1H, COCH, $J = 9.6$ et 17.3 Hz); 2.01 (d, 1H, COCH, $J = 17.3$ Hz); 1.71 (br, 2H, NH_2); 1.58 (dd, 3H, $\underline{\text{C}}\text{H}_3-\text{CH}=\text{}$, $J = 1.4$ et 6.6 Hz); 1.6-1.5 (m, 2H, CH_2); 1.10 (s, 3H, Me); 0.90-0.70 (m, 2H, CH_2); 0.71 (t, 3H, Me, $J = 6.9$ Hz);

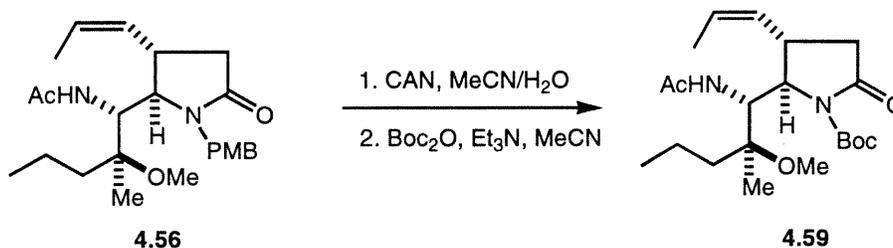
^{13}C NMR (CDCl_3) δ 174.9, 160.2, 158.1, 133.7, 130.6, 122.7, 116.6, 104.2, 98.1, 77.9, 65.1, 55.2, 55.1, 48.7, 38.7, 38.1, 37.1, 29.5, 28.3, 20.2, 16.4, 14.5, 12.9.

L'amine est dissoute dans l'anhydride acétique (2 mL) à température ambiante et la solution est agitée pour 30 minutes. Une solution saturée de NaHCO_3 (10 mL) est ajoutée et la phase aqueuse est extraite avec du CH_2Cl_2 (2 x 15 mL). Les phases organiques réunies sont séchées (Na_2SO_4), filtrées puis évaporées à sec pour donner l'acétyle **4.58** qui est utilisé sans purification pour la réaction suivante.

^1H NMR (CDCl_3) δ 7.21 (d, 1H, ArH, $J = 7.9$ Hz); (6.41 (m, 2H, ArH); 5.95 (d, 1H, NH, $J = 10.2$ Hz); 5.35-5.17 (m, 2H, $2 \times =\text{CH}$); 4.92 (d, 1H, CH_2Ar , $J = 14.9$ Hz); 4.24 (d, 1H, CHN, $J = 9.8$ Hz); 4.15 (d, 1H, CH_2Ar , $J = 14.9$ Hz); 3.76 (s, 3H, OMe); 3.74 (s, 3H, OMe); 3.64 (t, 1H, $=\text{CH}=\underline{\text{C}}\text{H}$, $J = 9.5$ Hz); 3.17 (s, 1H, CHN); 3.12 (s, 3H, OMe); 2.66 (dd, 1H, CHCO, $J = 9.4$ et 17.2 Hz); 1.99 (s, 3H, Ac); 1.96 (d, 1H, CHCO, $J = 17.1$ Hz); 1.58 (d, 3H, $\underline{\text{C}}\text{H}_3-\text{CH}=\text{}$, $J = 6.6$ Hz); 1.07 (s, 3H, Me); 1.10-0.90 (m, 2H, CH_2); 0.66-0.58 (m, 5H, CH_2 et Me);

^{13}C NMR (CDCl_3) δ 173.6, 170.0, 160.4, 158.7, 133.3, 131.3, 122.5, 116.6, 103.8, 98.1, 78.5, 63.4, 55.2, 55.0, 53.4, 48.7, 39.6, 38.1, 36.5, 28.6, 23.3, 20.3, 16.8, 14.5, 12.8.

74. (2R)-((1R)-Acétylamino-(2S)-méthoxy-(2S)-méthyl-pentyl)-5-oxo-(3S)-Z-propène-pyrrolidine-1-carboxylate de *tert*-butyle (4.59)



À une solution d'acétyle **4.56** (416 mg, 1.0 mmol) dans un mélange CH₃CN et H₂O (10:1, 5 mL) est ajouté du CAN (1.1g, 2.0 mmol) par portion à 45 °C durant 1 heure. Le mélange réactionnel est agité pour 1 heure à 45 °C, une solution saturée de NaHCO₃ (5 mL) est ajoutée et la phase aqueuse est extraite avec de l'Acouet (3 x 10 mL). Les phases organiques réunies sont séchées (Na₂SO₄), filtrées puis évaporées. L'amide obtenu est utilisé sans purification pour la réaction suivante.

À une solution de l'amide dans de l'acétonitrile (5 mL) est ajouté du Boc₂O (327 mg, 1.5 mmol) suivi de la Et₃N (279 µL, 2.0 mmol) et du DMAP (12 mg, 0.1 mmol) à température ambiante. Le mélange réactionnel est agité pour 24 heures à température ambiante. Une solution saturée de NH₄Cl (5 mL) est ajoutée et la phase aqueuse est extraite avec de l'AcOEt (3 x 10 mL). Les phases organiques réunies sont séchées (Na₂SO₄), filtrées puis évaporées. Le résidu obtenu est purifié par chromatographie sur gel de silice (AcOEt/Hexane, 9:1) pour donner **4.59** (309 mg, 77% à partir de **4.54**) sous forme d'un solide cristallin.

p.f. 187-188 °C;

[α]_D +46.4 (c = 1.1, CHCl₃);

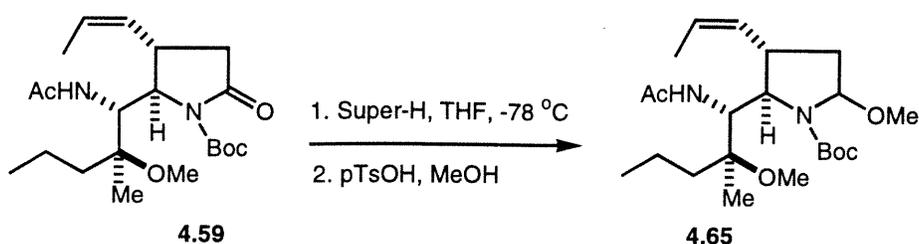
¹H NMR (CDCl₃) δ 5.94 (d, 2H, NH, *J* = 9.4 Hz); 5.42 (m, 2H, CH=CH); 4.53 (dd, 1H, NCH, *J* = 2.8 Hz et 9.6 Hz); 4.00 (d, 1H, NCH, *J* = 2.4 Hz); 3.82 (m, 1H, CH-C=C); 3.22 (s, 3H, OMe); 2.76 (m, 1H, CHC=O); 2.10 (m, 1H, CHC=O); 1.97 (s, 3H, Ac); 1.80 (m, 1H, CH); 1.64 (d, 3H, CH₃C=C, *J* = 5.1 Hz); 1.56 (s, 9H, *t*-Bu); 1.25 (m, 3H, CH, CH₂); 1.14 (s, 3H, Me); 0.93 (m, 3H, CH₃);

¹³C NMR (CDCl₃) δ 173.5, 170.0, 149.7, 132.5, 123.4, 83.1, 78.6, 64.6, 54.9, 48.9, 39.5, 36.8, 28.0, 27.5, 23.0, 20.4, 17.1, 14.6, 12.9;

SM : (BR) 397.2(M+1);

(HR) calculée pour C₂₁H₃₆N₂O₅Na (M+Na) 419.2522, obtenue 419.2517.

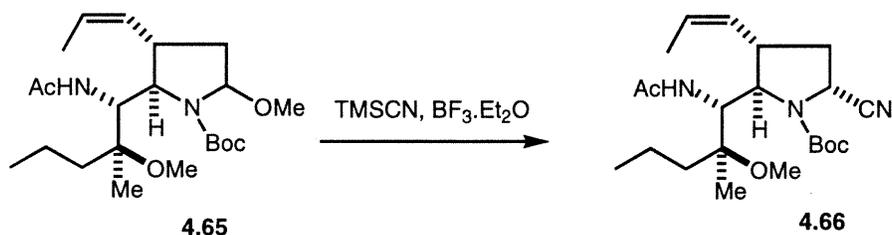
75. (2R)-((1R)-Acétylamino-(2S)-méthoxy-(2S)-méthyl-pentyl)-(5R/S)-méthoxy-(3S)-Z-propèn-yl-pyrrolidine-1-carboxylate de *tert*-butyle (4.65)



À une solution de lactame **4.59** (198 mg, 0.5 mmol) dans du THF (4 mL) est ajouté une solution de Super-Hydrate[®] 1.0 M (1.1 mL, 1.1 mmol) dans du THF à -78 °C . Le mélange réactionnel est agité pour 30 min à -78 °C , une solution saturée de NaHCO_3 (2 mL) est ajoutée et du H_2O_2 30 % (5 gouttes). Le milieu réactionnel est réchauffé jusqu'à température ambiante, agité pour 30 minutes à cette température et la phase aqueuse est extraite avec de l'AcOEt (3 x 5 mL). Les phases organiques réunies sont séchées (Na_2SO_4), filtrées puis évaporées. L'héminaminal obtenu est utilisé sans purification pour la réaction suivante.

À une solution de l'héminaminal dans du MeOH (8 mL) est ajouté du pTsOH (10 mg, 0.05 mmol) à température ambiante. Le mélange réactionnel est agité pour 12 heures à température ambiante. Une solution saturée de NaHCO_3 (5 mL) est ajoutée et le MeOH est évaporé sous pression réduite. H_2O (5 mL) est ajouté au résidu obtenu et la phase aqueuse est extraite avec de l'AcOEt (3 x 5 mL). Les phases organiques réunies sont séchées (Na_2SO_4), filtrées puis évaporées à sec pour donner l'aminal **4.65** qui est utilisé sans purification pour la réaction suivante.

76. (2R)-((1R)-Acétylamino-(2S)-méthoxy-(2S)-méthyl-pentyl)-(5R)-cyano-(3S)-Z-propène-pyrrolidine-1-carboxylate de *tert*-butyle (4.66**)**



À une solution d'aminal **4.65** (100 mg, 0.25 mmol) dans du CH_2Cl_2 (5 mL) est ajouté du TMS-CN (67 μL , 0.5 mmol) suivi du $\text{BF}_3\cdot\text{Et}_2\text{O}$ (49 μL , 0.3 mmol) à -78 °C . Le mélange réactionnel est agité de -78 °C à -50 °C sur une période de 3 heures. Une solution saturée de NaHCO_3 (5 mL) est ajoutée et la phase aqueuse est extraite avec de l'AcOEt (3 x 5

mL). Les phases organiques réunies sont séchées (Na_2SO_4), filtrées puis évaporées. Le résidu obtenu est purifié par chromatographie sur gel de silice (AcOEt 100%) pour donner un mélange séparable de **4.66** et son diastéréoisomère (65 mg, 64%, d.s. ~ 5:1) sous forme d'un solide blanc.

p.f. 185-186 °C;

$[\alpha]_{\text{D}} +47.4$ (c = 1.1, CHCl_3);

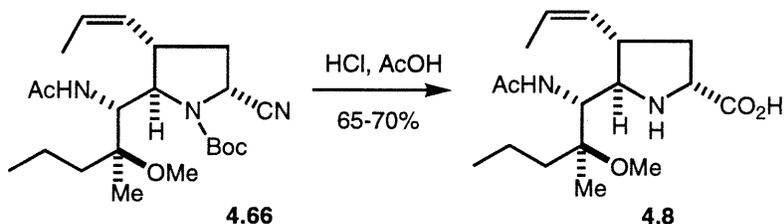
^1H NMR (CDCl_3) δ 5.92 (dd, 1H, NH, $J = 9.2$ Hz); 5.70 (m, 1H, CH=); 5.45 (m, 1H, CH=); 4.54 (d, 1H, NCH, $J = 9.2$ Hz); 4.40-4.30 (m, 1H, NCH); 3.95-3.85 (m, 1H); 3.68 (m, 1H); 3.19 (s, 3H, OMe); 2.45 (m, 1H); 2.05-1.85 (m, 1H); 1.99 (3H, Ac); 1.75-1.65 (m, 2H); 1.65 (dd, 2H, $\text{CH}_3\text{C}=\text{C}$, $J = 1.5$ Hz et 6.8 Hz); 1.54 (s, 9H, *t*-Bu); 1.30-1.15 (m, 2H); 1.12 (s, 3H, Me); 0.95 (m, 3H, CH_3);

^{13}C NMR (CDCl_3) δ 169.9, 152.6, 132.0, 124.1, 124.0, 120.4, 81.6, 79.1, 78.8, 64.8, 64.5, 55.06, 54.6, 49.2, 47.4, 46.8, 37.8, 37.4, 37.2, 36.9, 36.3, 36.0, 28.7, 28.5, 23.7, 23.6, 20.7, 20.6, 17.7, 17.1, 15.2, 14.8, 13.0;

SM : (BR) 408.3(M+1);

(HR) calculée pour $\text{C}_{22}\text{H}_{38}\text{N}_3\text{O}_4(\text{MH})$ 408.2862; obtenue 408.2860.

77. Acide (5*R*)-((1*R*)-Acétylamino-(2*S*)-méthoxy-(2*S*)-méthyl-pentyl)-(4*S*)-*Z*-propène-pyrrolidine-(2*R*)-carboxylique (4.8**)**



À une solution du Cyano **4.66** (60 mg, 0.074 mmol) dans de l'acide acétique (1 mL), est ajouté du HCl 12N (1 mL) à température ambiante. Le mélange réactionnel est agité pour 3 heures à température ambiante. Le solvant est évaporé à sec sous une pression réduite pour donner l'acide **4.8** (35 mg, 70%) sous forme d'un solide blanc.

p.f. 136-138 °C;

$[\alpha]_{\text{D}} -40.6$ (c = 0.9, MeOH);

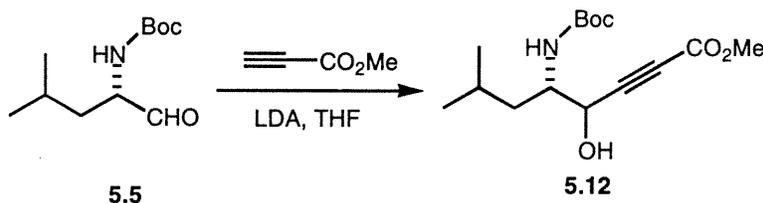
^1H NMR (D_2O) δ 5.62 (m, 1H, CH=); 5.35 (m, 1H, CH=); 4.41 (m, 2H, 2 x NCH); 3.75 (m, 1H); 3.19 (s, 3H, OMe); 3.30-3.15 (m, 1H); 2.60 (m, 1H); 1.92 (s, 3H, Ac); 1.80 (m, 1H); 1.65 (m, 1H); 1.54(d, 3H, $\text{CH}_3\text{C}=\text{C}$, $J = 6.9$ Hz); 1.45 -1.30 (m, 3H); 1.19 (s, 3H, Me); 0.85 (m, 3H, CH_3);

^{13}C NMR (D_2O) δ 174.5, 171.9, 128.8, 128.1, 80.7, 63.5, 59.2, 54.1, 49.4, 42.0, 36.3, 35.5, 22.6, 18.1, 15.9, 14.1, 13.7;

SM : (BR) 326.2(M);

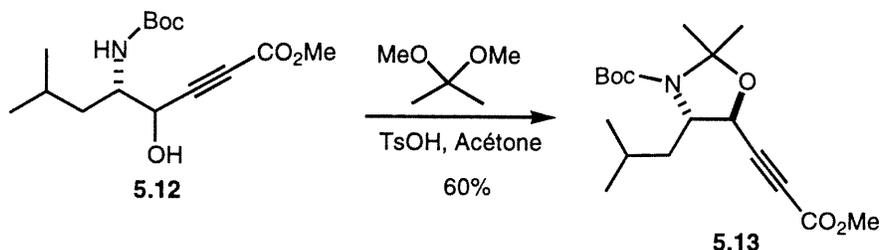
(HR) calculée pour $\text{C}_{17}\text{H}_{30}\text{N}_2\text{O}_4$ (M) 326.2258; obtenues 326.2594.

78. (5S)-tert-Butoxycarbonylamino-4-hydroxy-7-méthyl-oct-2-ynoate de méthyle (5.12)



À une solution diisopropylamine (4.8 mL, 3.5 g, 34.6 mmol) dans du THF (30 mL), une solution de n-BuLi (1,6 M, 11.6 mL, 29.0 mmol) dans de l'hexane est ajoutée lentement à -50 °C. La solution est agitée pour 15 minutes, puis le propiolate de méthyle (2.75 mL, 2.6 g, 30.9 mmol) est ajouté lentement à -78 °C. La suspension est agitée pour 30 minutes à -78 °C, puis une solution du *N*-Boc L-leucinal **5.5** (3.9 g, 18.2 mmol) dans du THF (25 mL) est ajoutée sur une période de 20 minutes à -78 °C. Le mélange réactionnel est agité pour 2 heures à -78 °C, puis une solution saturée de NH_4Cl (20 mL) est ajoutée, le milieu réactionnel est réchauffé jusqu'à température ambiante et la phase aqueuse est extraite avec de l'AcOEt (3 x 40 mL). Les phases organiques réunies sont lavées avec une solution saturée NaCl (20 mL), puis séchées (Na_2SO_4), filtrées et évaporées. Le résidu obtenu est purifié par chromatographie sur gel de silice (AcOEt/Hexane, 1:9 \rightarrow 3:7) pour donner un mélange non-séparable d'isomère (2.44 g, 45%, ~ 4:1) sous forme d'huile jaune.¹⁹⁷

79. (4S)-Isobutyl-(5S)-méthoxycarbonyléthynyl-2,2-diméthyl-oxazolidine-3-carboxylate de tert-butyle (5.13)



À une solution d'acétylure **5.12** (3.3 g, 11.0 mmol) dans de l'acétone (50 mL) est ajouté du 2,2-diméthoxypropane (13.6 mL, 11.5 g, 110.0 mmol), suivi de l'acide *para*-toluènesulfonique (210 mg, 1.1 mmol) à température ambiante. Le mélange réactionnel est chauffé à reflux pour 6 heures, puis une solution saturée de NaHCO₃ (25 mL) est ajoutée, le milieu réactionnel est refroidi jusqu'à température ambiante et la phase aqueuse est extraite avec de l'AcOEt (3 x 25 mL). Les phases organiques réunies sont séchées (Na₂SO₄), filtrées puis évaporées. Le résidu obtenu est purifié par chromatographie sur gel de silice (AcOEt/Hexane, 5:95) pour donner un mélange séparable de **5.13** (2.25 g, 60 %) et son diastéréoisomère sous forme d'huile incolore.

$[\alpha]_D -25.6$ (c = 1.3, CHCl₃);

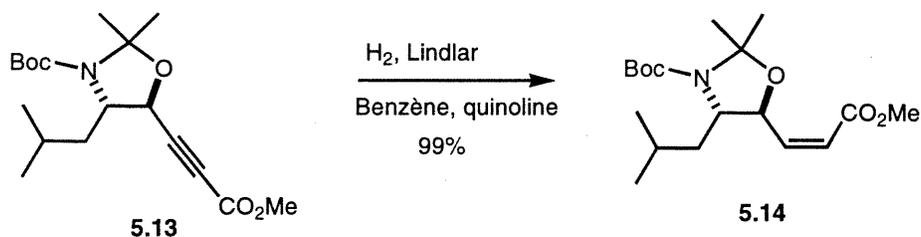
¹H NMR (CDCl₃) δ 4.58 (s, 1H, CH); 4.15 (br, 1H, CH); 3.76 (s, 3H, OMe); 1.78 (s, 3H, Me); 1.58 (s, 3H, Me); 1.49 (s, 9H, *t*-Bu); 1.60~1.40 (m, 3H, CH et CH₂); 0.89 (s, 6H, 2 x Me);

¹³C NMR (CDCl₃) δ 153.8, 151.6, 118.1, 96.4, 86.6, 80.7, 68.7, 62.5, 53.1, 43.3, 28.8, 26.3, 23.9, 21.8;

SM : (BR) 339.2(M);

(HR) calculée pour C₁₈H₂₉NO₅ (MH) 339.2045, obtenue 339.2043.

80. (4S)-Isobutyl-(5S)-(2-méthoxycarbonyl-vinyl)-2,2-diméthyl-oxazolidine-3-carboxylate de *tert*-butyle (**5.14**)



À une solution d'acétonide **5.13** (1.0 g, 2.95 mmol) dans du benzène (40 mL), quinoline (0.2 mL) est ajouté suivi du catalyseur de Lindlar 5% (50 mg) à température ambiante. La suspension est hydrogénée sous une pression atmosphérique pendant 12 heures à température ambiante. La suspension est filtrée sur célite, lavée avec de l'AcOEt (3 x 10 mL) et le filtrat est évaporé à sec. Le résidu obtenu est purifié par chromatographie sur gel de silice (AcOEt/Hexane, 5:95) pour donner l'ester *cis* **5.14** (1.0 g, 99 %) sous forme d'huile incolore.

$[\alpha]_D^{20} +24.0$ ($c = 1.2$, CHCl_3);

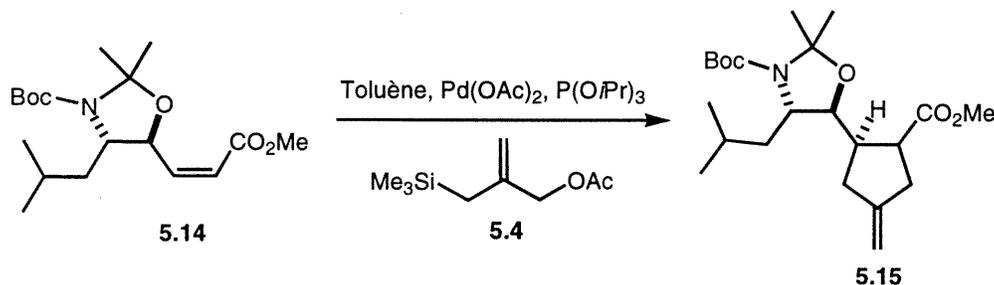
$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ 6.34 (t, 1H, $J = 9.7$ Hz, CH); 5.89 (dd, 1H, $J = 1.0$ et 11.6 Hz); 5.52 (d, 1H, $J = 9.3$ Hz, CH); 3.78 (m, 1H, CH); 3.78 (s, 3H, OMe); 1.63 (s, 3H, Me); 1.54 (s, 3H, Me); 1.48 (s, 9H, *t*-Bu); 1.64~1.48 (m, 3H, CH et CH_2); 0.95 (dd, 6H, $J = 6.3$ et 17.0 Hz, 2 x Me);

$^{13}\text{C NMR}$ (CDCl_3) δ 166.2, 152.1, 147.6, 121.5, 94.6, 80.3, 75.6, 61.8, 51.8, 43.6, 28.8, 28.0, 26.0, 25.4, 24.2, 21.9;

SM : (BR) 341.2(M+1);

(HR) calculée pour $\text{C}_{18}\text{H}_{31}\text{NO}_5$ (MH) 341.2202, obtenue 341.2196.

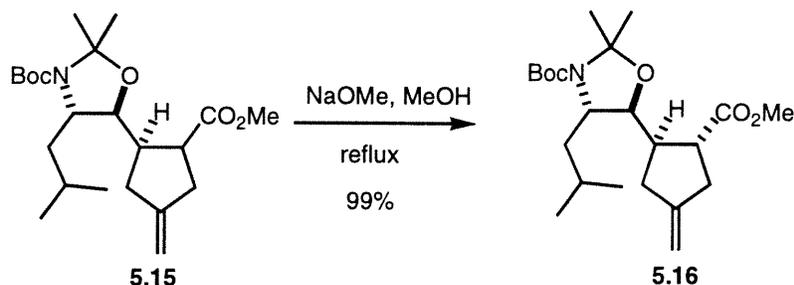
81. (4*S*)-Isobutyl-(5*S*, 5'*R*)-(2-méthoxycarbonyl-4-méthylène-cyclopentyl)-2,2-diméthyl-oxazolidine-3-carboxylate de *tert*-butyle (5.15**)**



À une solution d'ester **5.14** (1.0 g, 2.93 mmol) dans du toluène (5 mL) est ajouté de l'allylsilane¹⁹⁵ **5.4** (0.63 g, 3.52 mmol), suivi de la phosphite du triisopropyle (0.43 mL, 0.37 g, 1.76 mmol) et de l'acétate de palladium (46 mg, 0.20 mmol) à température ambiante. Le mélange réactionnel est chauffé jusqu'à 100 °C pour 16 heures, le toluène est évaporé à sec et le résidu obtenu est purifié par chromatographie sur gel de silice

(AcOEt/Hexane, 5:95) pour donner **5.15** un mélange d'isomère non-séparable (0.89 g, 77%, ~ 2:1) sous forme d'huile incolore.

82. (4S)-Isobutyl-(5S,5'R)-((2R)-méthoxycarbonyl-4-méthylène-cyclopentyl)-2,2-diméthyl-oxazolidine-3-carboxylate de *tert*-butyle (5.16**)**



À une solution du cyclopentane **5.15** (0.85 g, 2.15 mmol) dans du méthanol (10 mL), une solution de NaOMe (0.5 M, 8.6 mL, 4.3 mmol) dans du méthanol est ajoutée à température ambiante. La solution est portée à reflux pour 6 heures, puis le méthanol est évaporé à sec. H₂O (5 mL) est ajouté et la phase aqueuse est extraite avec de l'AcOEt (3 x 10 mL). Les phases organiques réunies sont séchées (Na₂SO₄), filtrées puis évaporées. Le résidu obtenu est purifié par chromatographie sur gel de silice (AcOEt/Hexane, 5:95) pour donner le carbocycle disubstitué *trans* **5.16** (0.85 g, 99 %) sous forme d'huile incolore.

[α]_D -18.5 (c = 1.85, CHCl₃);

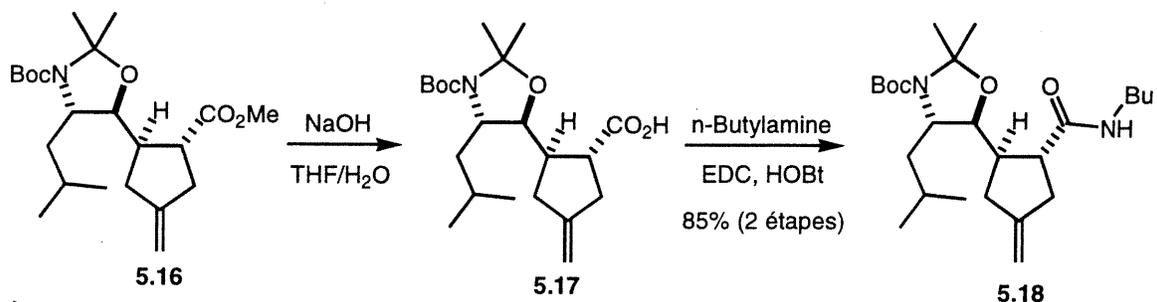
¹H NMR (CDCl₃) δ 4.88 (d, 2H, *J* = 6.7 Hz, CH₂); 3.71 (m, 1H, CH); 3.70 (s, 3H, OMe); 2.60-2.30 (m, 6H, 2 x CH₂ et 2 x CH); 1.60~1.45 (m, 10H, 2 x CH, 2 x Me et 2 x CH₂); 1.47 (s, 9H, *t*-Bu); 0.93 (d, 6H, *J* = 4.8 Hz, 2 x Me);

¹³C NMR (CDCl₃) δ 175.7, 152.0, 148.8, 106.9, 95.1, 80.8, 60.9, 59.2, 52.1, 46.6, 37.3, 34.2, 28.8, 27.7, 25.6, 24.6, 21.7, 14.5;

SM : (BR) 396.3(M+1);

(HR) calculée pour C₂₂H₃₈NO₅ (MH) 396.2717, obtenue 396.2815.

83. (5S,5'R)-((2R)-Butylcarbamoyl-4-méthylène-cyclopentyl)-(4S)-isobutyl-2,2-diméthyl-oxazolidine-3-carboxylate de *tert*-butyle (5.18**)**



À une solution d'ester méthylique **5.16** (300 mg, 0.75 mmol) dans un mélange THF/H₂O/MeOH (5 mL, 2:2:1) est ajouté du NaOH (60 mg, 1.51 mmol) à température ambiante. La solution est chauffée jusqu'à 65 °C pour 3 heures, une solution d'HCl 1N (3 mL) est ajoutée et la phase aqueuse est extraite avec de l'AcOEt (3 x 5 mL). Les phases organiques réunies sont séchées (Na₂SO₄), filtrées puis évaporées à sec. L'acide **5.17** obtenu est utilisé sans purification pour la réaction suivante.

À une solution d'acide **5.17** dans du CH₂Cl₂ (8 mL), EDC (160 mg, 0.84 mmol) est ajouté suivi du HOBT (113 mg, 0.84 mmol) à 0 °C. Après 10 minutes, DMAP (110 mg, 0.91 mmol) est ajouté suivi du n-butylamine (90 µL, 66 mg, 0.91 mmol) à 0 °C et le mélange réactionnel est agité pour 12 heures à température ambiante. CH₂Cl₂ est évaporé à sec, une solution saturée de NaHCO₃ (5 mL) est ajoutée et la phase aqueuse est extraite avec de l'AcOEt (3 x 10 mL). Les phases organiques réunies sont séchées (Na₂SO₄), filtrées puis évaporées. Le résidu obtenu est purifié par chromatographie sur gel de silice (AcOEt/Hexane, 2:8) pour donner l'amide **5.18** (280 mg, 85 %, 2 étapes) sous forme d'huile incolore.

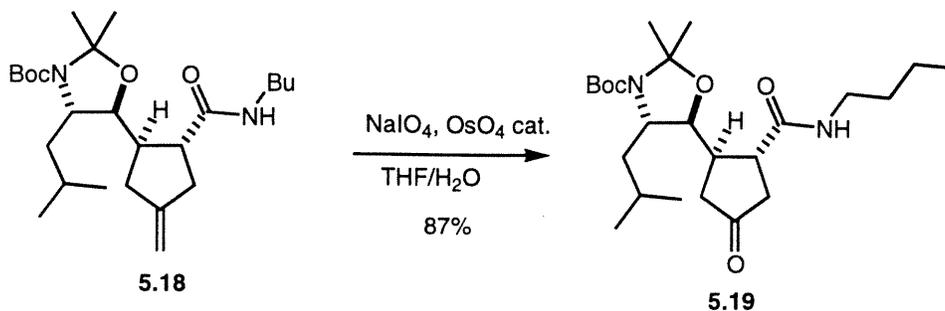
$[\alpha]_D -28.6$ (c = 1.0, CHCl₃);

¹H NMR (CDCl₃) δ 5.99 (br, 1H, NH); 4.87 (s, 2H, CH₂); 3.63 (m, 1H, CH); 3.37-3.15 (m, 3H); 2.73-2.66 (m, 2H), 2.46-2.39 (m, 4H); 1.63-1.25 (m, 13H, CH, 2 x Me et 3 x CH₂); 1.44 (s, 9H, *t*-Bu); 0.93 (m, 9H, 3 x Me);

¹³C NMR (CDCl₃) δ 174.9, 157.7, 149.6, 106.8, 95.2, 80.3, 74.4, 59.5, 52.1, 47.6, 39.7, 24.6, 21.7, 14.5;

SM : (BR) 437.3(M+1).

84. (5*S*,5'*R*)-((2*R*)-Butylcarbamoyl-4-oxo-cyclopentyl)-(4*S*)-isobutyl-2,2-diméthyl-oxazolidine-3-carboxylate de *tert*-butyle (5.19)



À une solution d'amide **5.18** (160 mg, 0.37 mmol) dans un mélange THF/H₂O (4 mL, 1:1), est ajouté du periodate de sodium (168 mg, 0.78 mmol) suivi d'une quantité catalytique du tétraoxide d'osmium (10 mg, 0.04 mmol) à température ambiante. Le mélange réactionnel est agité pour 6 h, une solution saturée du Na₂S₂O₃ (3 mL) est ajoutée et la phase aqueuse est extraite avec de l'AcOEt (3 x 10 mL). Les phases organiques réunies sont séchées (Na₂SO₄), filtrées puis évaporées. Le résidu obtenu est purifié par chromatographie sur gel de silice (AcOEt/Hexane, 5:5) pour donner la cétone **5.19** (140 mg, 87 %) sous forme d'un solide blanc.

p.f. 90-92 °C;

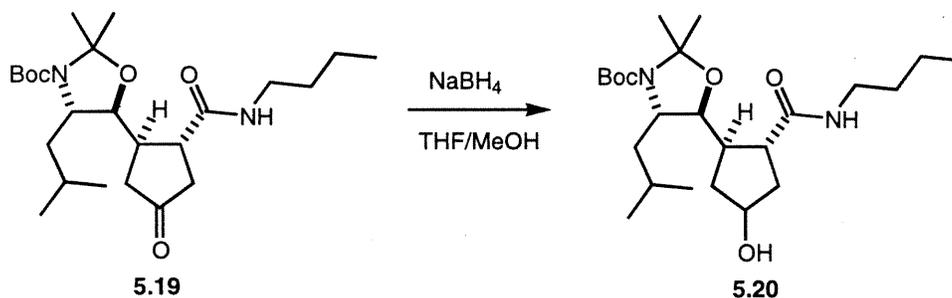
$[\alpha]_D -60.8$ (c = 1.1, CHCl₃);

¹H NMR (CDCl₃) δ 5.99 (br, 1H, NH); 3.95 (dd, 1H, *J* = 3.9 et 5.9 Hz); 3.56 (br, 1H); 3.39-3.19 (m, 2H); 2.83-2.30 (m, 6H); 1.80 (br, 2H); 1.56-1.23 (m, 11H); 1.46 (s, 9H, *t*-Bu); 0.92 (m, 9H, 3 x Me);

¹³C NMR (CDCl₃) δ 215.4, 172.7, 152.0, 149.6, 94.4, 80.5, 58.8, 45.7, 42.7, 39.8, 38.4, 32.1, 28.9, 26.9, 25.4, 24.8, 21.8, 14.1;

SM : (BR) 439.2(M+1).

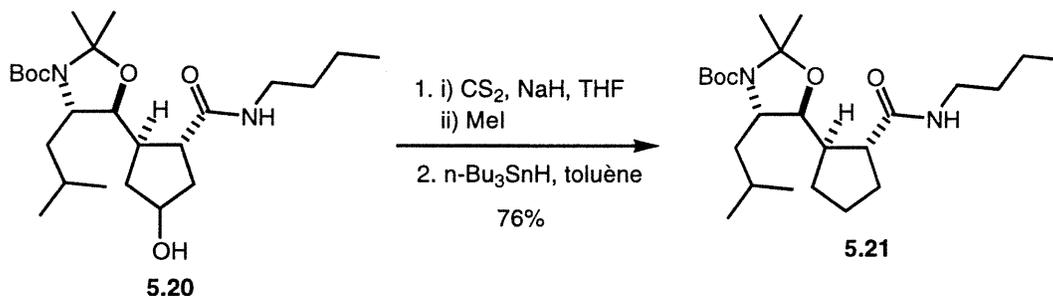
85. (5*S*,5'*R*)-((2*R*)-Butylcarbamoyl-4-hydroxy-cyclopentyl)-(4*S*)-isobutyl-2,2-diméthyl-oxazolidine-3-carboxylate de *tert*-butyle (5.20**)**



À une solution de la cétone **5.19** (50 mg, 0.11 mmol) dans un mélange THF/MeOH (2 mL, 2:1) est ajouté du borohydrure de sodium (4 mg, 0.11 mmol) à 0 °C. Le mélange réactionnel est agité pour 2 heures à 0 °C, une solution saturée de NH₄Cl (2 mL) est ajoutée et la phase aqueuse est extraite avec de l'AcOEt (3 x 5 mL). Les phases organiques réunies sont séchées (Na₂SO₄), filtrées puis évaporées. Le résidu obtenu est purifié par chromatographie sur gel de silice (AcOEt/Hexane, 7:3, ~ 1:1) pour donner un mélange d'alcool **5.20** non-séparable (35 mg, 70 %) sous forme d'huile incolore.

SM : (BR) 441.2(M+1).

86. (5S,5'R)-((2R)-Butylcarbamoyl-cyclopentyl)-(4S)-isobutyl-2,2-diméthyl-oxazolidine-3-carboxylate de *tert*-butyle (5.21)



À une solution d'alcool **5.20** (40 mg, 0.091 mmol) dans du THF (2mL) est ajouté 60% d'hydrure de sodium (5.6 mg, 0.14 mmol) à 0 °C. Après 15 min à 0 °C et 1 heure à température ambiante, du sulfide de carbone (6 µL, 7.5 mg, 0.10 mmol) est ajouté et le mélange réactionnel est agité pour 6 h à température ambiante. Iodomethane (17 µL, 38 mg, 0.27 mmol) est ajouté à température ambiante et le mélange réactionnel est agité pour 30 minutes. Une solution saturée de NH₄Cl (2 mL) est ajoutée et la phase aqueuse est extraite avec de l'AcOEt (3 x 5 mL). Les phases organiques réunies sont séchées (Na₂SO₄), filtrées puis évaporées. Le résidu obtenu est purifié par chromatographie sur gel de silice (AcOEt/Hexane, 25:75) pour donner un mélange de xanthate non-séparable (43 mg, 97%) sous forme d'huile incolore.

À une solution de xanthate (43 mg, 0.087 mmol) dans du toluène (2 mL) est ajoutée une solution de n-Bu₃SnH (21 µL, 23 mg, 0.11 mmol) dans du toluène (1 mL) suivi d'une quantité catalytique de VAZO[®] (2 mg, 0.009 mmol) à température ambiante. Le mélange réactionnel est porté à reflux pour 1 heure, le toluène est évaporé et le résidu obtenu est

purifié par chromatographie sur gel de silice (AcOEt/Hexane, 2:8) pour donner le cyclopentane **5.21** (26 mg, 78%) sous forme d'huile incolore.

$[\alpha]_D -45.8$ ($c = 1.4$, CHCl_3);

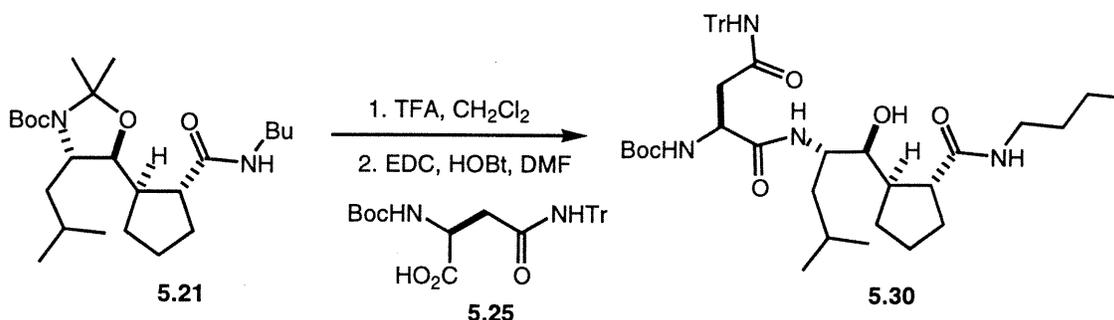
$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ 5.51 (br, 1H, NH); 3.79-3.66 (br, 2H); 3.27 (m, 2H); 2.50-2.47 (m, 2H); 1.90-1.26 (m, 19H); 1.46 (s, 9H, *t*-Bu); 0.92 (m, 9H, 3 x Me);

$^{13}\text{C NMR}$ (CDCl_3) δ 175.4, 152.1, 149.6, 94.2, 80.1, 59.3, 49.3, 39.6, 32.1, 39.8, 38.4, 32.1, 28.9, 26.3, 27.4, 25.4, 24.8, 21.8, 20.5, 14.2;

SM : (BR) 425.2(M+1);

(HR) calculée pour $\text{C}_{24}\text{H}_{45}\text{N}_2\text{O}_4$ (MH) 425.3379, obtenue 425.3391.

87. [(1S)-{(1S)-[[(2R)-Butylcarbamoyl-cyclopentyl]-(2S)-hydroxy-méthyl]-3-méthyl-butylcarbamoyl}-(2S)-(trityl-carbamoyl)-éthyl]-carbamate de *tert*-butyle (5.30)



À une solution du carbocycle **5.21** (25 mg, 0.065 mmol) dans du DCM (1 mL) est ajouté du TFA (25 μL , 37mg, 0.32 mmol) à température ambiante. La solution est agitée pour 3 heures à température ambiante, le DCM est évaporé à sec sous pression réduite et le résidu obtenu est utilisé sans autre purification pour l'étape suivante.

À une solution d'amine dans du DMF (2 mL) est ajouté l'acide²¹⁶ **5.25** (39 mg, 0.078 mmol) suivi du $i\text{-Pr}_2\text{NEt}$ (34 μL , 25 mg, 0.20 mmol) à 0 °C. Après 15 minutes, EDC (16 mg, 0.085 mmol) est ajouté suivi du HOBT (11 mg, 0.085 mmol) à 0 °C. Le mélange réactionnel est agité à 0 °C pour 1 heure, puis à température ambiante pour 24 heures. Le DMF est évaporé à sec, l'AcOEt (5 mL) est ajouté suivi d'une solution saturée de NaHCO_3 (2 mL). Les phases sont séparées et la phase aqueuse est extraite avec de l'AcOEt (3 x 5 mL). Les phases organiques réunies sont séchées (Na_2SO_4), filtrées puis évaporées. Le résidu obtenu est purifié par chromatographie sur gel de silice

(AcOEt/Hexane, 6:4) pour donner l'amide **5.30** (26 mg, 55%, 2 étapes) sous forme d'huile incolore.

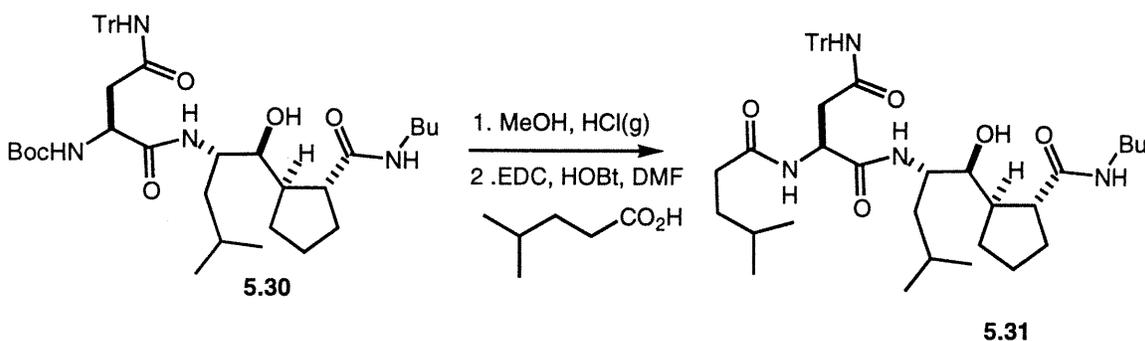
$[\alpha]_D -38.8$ ($c = 1.8$, CHCl_3);

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ 7.31-7.20 (m, 15H, ArH); 6.52 (d, 1H, $J = 7.2$ Hz, NH); 6.06 (d, 1H, $J = 4.8$ Hz, NH); 5.98 (br, 1H, NH); 4.19 (m, 1H); 3.95 (m, 1H); 3.22 (m, 1H); 3.18 (m, 1H); 3.11-3.0.5 (m, 2H); 2.92 (m, 1H); 2.62 (m, 1H); 2.52 (m, 1H); 2.15 (m, 1H); 1.73-1.26 (m, 14H); 1.43 (s, 9H, *t*-Bu); 0.92 (m, 9H, 3 x Me);

$^{13}\text{C NMR}$ (CDCl_3) δ 176.2, 172.3, 170.6, 156.5, 144.7, 129.1, 128.4, 127.5, 80.8, 74.4, 71.1, 60.85, 51.9, 149.6, 80.8, 74.4, 71.1, 60.8, 51.9, 51.4, 47.9, 47.2, 41.5, 39.6, 38.3, 32.1, 28.6, 24.9, 23.8, 22.1, 20.5, 14.2;

SM : (BR) 741.1(M+1).

88. N^1 -{[(1S)-[[(2R)-Butylcarbamoyl-cyclopentyl]-(2S)-hydroxy-méthyl]-3-méthyl-butyl}-(2S)-(4-méthyl-pentanoylamino)- N^4 -trityl-succinamide (5.31)



À une solution du cyclopentane **5.30** (25 mg, 0.034 mmol) dans du MeOH (1 mL) est ajoutée une solution saturée d'HCl (1 mL) dans du MeOH à température ambiante. Le mélange réactionnel est agité pour 1 heure à température ambiante, puis le solvant est évaporé à sec et le résidu obtenu est utilisé sans autre purification pour l'étape suivante.

À une solution d'amine dans du DMF (1mL) est ajouté l'acide 4-méthyl valérique (9 μL , 8 mg, 0.068 mmol) suivi du $i\text{-Pr}_2\text{NEt}$ (24 μL , 17 mg, 0.14 mmol) à 0 °C. Après 15 minutes, EDC (9 mg, 0.044 mmol) est ajouté suivi du HOBt (6 mg, 0.044 mmol) à 0 °C. Le mélange réactionnel est agité à 0 °C pour 1 heure, puis à température ambiante pour 24 heures. Le DMF est évaporé à sec, l'AcOEt (5 mL) est ajouté suivi d'une solution saturée de NaHCO_3 (2 mL). Les phases sont séparées et la phase aqueuse est extraite avec

de l'AcOEt (3 x 5 mL). Les phases organiques réunies sont séchées (Na₂SO₄), filtrées puis évaporées. Le résidu obtenu est purifié par chromatographie sur gel de silice (AcOEt/Hexane, 9:1) pour donner l'amide **5.31** (17 mg, 70%, 2 étapes) sous forme d'huile incolore.

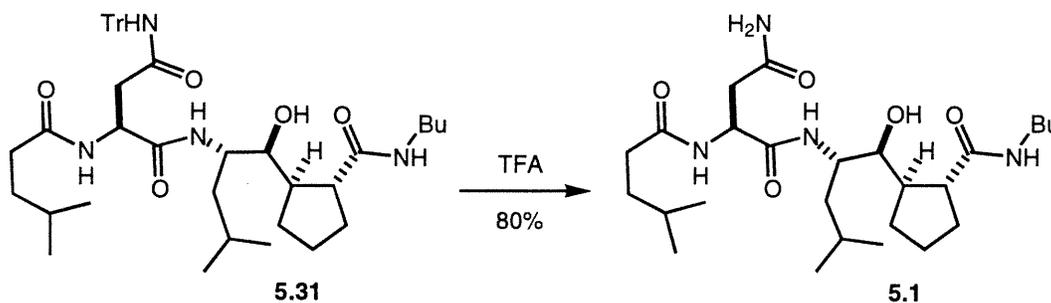
$[\alpha]_D -33.8$ (c = 1.6, CHCl₃);

¹H NMR (CDCl₃) δ 7.35-7.21 (m, 15H, ArH); 6.49 (d, 1H, *J* = 8.9 Hz, NH); 5.93 (br, 1H); 4.58 (m, 1H); 3.91 (m, 1H); 3.35-2.92 (m, 5H); 2.58 (m, 2H); 2.30 (m, 1H); 2.14 (m, 2H); 1.79-1.27 (m, 21H); 0.91 (m, 15H);

¹³C NMR (CDCl₃) δ 176.4, 176.2, 175.5, 171.2, 144.1, 128.5, 127.8, 126.9, 73.8, 70.6, 51.2, 50.2, 47.6, 46.6, 40.7, 39.1, 37.8, 34.3, 34.1, 31.6, 30.1, 27.7, 25.1, 24.5, 23.2, 22.1, 21.6, 19.9, 13.6;

SM : (BR) 738.9 (M+1).

89. N¹-{(1S)-[[(2R)-Butylcarbamoyl-cyclopentyl]-(2S)-hydroxy-méthyl]-3-méthyl-butyl}-{(2S)-(4-méthyl-pentanoylamino)-N⁴-succinamide (5.1)}



Le carbocycle **5.31** (16 mg, 0.022 mmol) est dissout dans du TFA (0.5 mL) à température ambiante et la solution est agitée pour 1 heure. MeOH (2 mL) est ajouté et le solvant est évaporé à sec puis de l'AcOEt (4 mL) est ajouté suivi d'une solution saturée de NaHCO₃ (2 mL). Les phases sont séparées et la phase aqueuse est extraite avec de l'AcOEt (3 x 5 mL). Les phases organiques réunies sont séchées (Na₂SO₄), filtrées puis évaporées. Le résidu obtenu est purifié par chromatographie sur gel de silice (AcOEt/MeOH 95:5) pour donner le produit cible **5.1** (8,6 mg, 80%) sous forme de solide blanc.²¹⁹

p.f. 145-147 °C;

$[\alpha]_D -33.2$ (c = 0.8, CHCl₃);

^1H NMR (CD_3OD) δ 4.71 (t, 1H, $J = 6.9$ Hz); 3.91 (m, 1H); 3.41 (t, 1H, $J = 5.8$ Hz); 3.23-3.13 (m, 2H); 2.82 (dd, 1H, $J = 6.4$ et 15.5 Hz); 2.62 (dd, 1H, $J = 7.2$ et 15.5 Hz); 2.55 (m, 1H); 2.30 (m, 1H); 2.27 (dd, 2H, $J = 7.4$ et 15.3 Hz); 1.73-1.24 (m, 16H); 0.93 (m, 15H);

^{13}C NMR (CD_3OD) δ 178.4, 176.2, 175.3, 173.2, 73.6, 53.1, 51.6, 47.5, 41.8, 40.3, 37.6, 35.8, 34.8, 33.5, 32.3, 27.8, 26.1, 25.3, 25.2, 24.1, 23.0, 22.8, 22.3, 21.6, 13.8;

SM : (BR) 497.7 (M+1).

VIII. Références

1. (a) Dell, C. P. "Cycloadditions in Synthesis", *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **1998**, 3873-3905. (b) Gothelf, K. V.; Jørgensen, K. A. "Asymmetric 1,3-Dipolar Cycloaddition Reactions", *Chem. Rev.* **1998**, *98*, 863-909. (c) Pichon, M.; Figadère, B. "Synthesis of 2,5-Disubstituted Pyrrolidines", *Tetrahedron Asymmetry* **1996**, *7*, 927-964. (d) Padwa, A. "Comprehensive Organic Synthesis", Trost, B. M.; Fleming, I. Eds. Pergamon Press: Oxford, **1991**; Vol. 4, pp. 1069-1109. (e) Wade, P. A. "Comprehensive Organic Synthesis", Trost, B. M.; Fleming, I. Eds. Pergamon Press: Oxford, **1991**; Vol. 4, pp. 1111-1168. (f) Padwa, A. "1,3-Dipolar cycloaddition chemistry", Wiley Ed., New York, **1984**, vol. 1 et 2.

2. (a) Maclean, D.; Schulleck, J. R.; Murphy, M. M.; Ni, Z.-J.; Gordon, E. M.; Gallop, M. A. "Encoded Combinatorial Chemistry: Synthesis and Screening of a Library of Highly Functionalized Pyrrolidines", *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* **1997**, *94*, 2805-2810. (b) Murphy, M. M.; Schulleck, J. R.; Gordon, E. M.; Gallop, M. A. "Combinatorial Organic Synthesis of Highly Functionalized Pyrrolidines: Identification of a Potent Angiotensin Converting Enzyme Inhibitor from a Mercaptoacyl Proline Library", *J. Am. Chem. Soc.* **1995**, *117*, 7029-7030.

3. (a) Hamilton, G. S.; Steiner, J. P. *Current Pharmaceutical Design*, **1997**, *3*, 405. (b) O'Hagan, D. "Pyrrole, Pyrrolidine, Pyridine, Piperidine, Azepine and Ropane Alkaloids", *Natl. Prod. Rep.* **1997**, 637-651. (c) Yaron, A.; Naider, F. "Proline-Dependent Structural and Biological Properties of Peptides and Proteins", *Current Rev. Biochem. Mol. Biol.* **1993**, *28*, 31-81.

4. (a) Sweet, J. A.; Cavallari, J. M.; Price, W. A.; Ziller, J. W.; McGrath, D. V. "Synthesis and Characterization of New Amine-Imine Ligands Based on *trans*-2,5-Disubstituted Pyrrolidines", *Tetrahedron Asymmetry* **1997**, *8*, 207-211. (b) Kawanami, Y.; Ito, Y.; Kitawaga, T.; Taniguchi, Y. "Asymmetric Alkylation of Carboxyamides by using *trans*-2,5-Disubstituted Pyrrolidines as a Chiral Auxiliaries", *Tetrahedron Lett.* **1984**, *25*, 857-860.

5. Carruthers, W. "Cycloadditions Reactions in Organic Synthesis", Pergamon Ed. **1990**, pp. 269-331.
6. Huisgen, R. "The Concerted Nature of 1,3-Dipolar Cycloadditions and the Question of Diradical Intermediates", *J. Org. Chem.* **1976**, *41*, 403-419.
7. Tufariello, J. J. "1,3-Dipolar Cycloaddition Chemistry", John Wiley and Sons Inc. New York, **1984**.
8. Sims, J.; Houk, K. N. "Reversal of Nitrene Cycloaddition Regioselectivity with Electron-Deficient Dipolarophiles", *J. Am. Chem. Soc.* **1973**, *95*, 5798-5800.
9. (a) Firestone, R. A. "On The Mechanism of 1,3-Dipolar Cycloadditions", *J. Org. Chem.* **1968**, *33*, 2285-2290. (b) Firestone, R. A. "Orientation in 1,3-Dipolar Cycloadditions According to the Diradical Mechanism. Partial Formal Charges in the Linnett Structures of the Diradical Intermediates", *J. Org. Chem.* **1972**, *37*, 2181-2191.
10. Sustmann, R. "A Simple Model for Substituent Effects in Cycloaddition Reactions. I. 1,3-Dipolar Cycloadditions", *Tetrahedron Lett.* **1971**, *29*, 2717-2720.
11. Fukui, K. "Molecular Orbitals in Organic Chemistry", Academic Press. New York, **1964**.
12. (a) Houk, K. N.; Sims, J.; Duke Jr., R. E.; Strozier, R. W.; George, J. K. "Frontier Molecular Orbitals of 1,3 Dipoles and Dipolarophiles", *J. Am. Chem. Soc.* **1973**, *95*, 7287-7301. (b) Houk, K. N.; Sims, J.; Watts, C. R.; Luskus, L. J. "The Origin of Reactivity, Regioselectivity, and Periselectivity in 1,3-Dipolar Cycloadditions", *J. Am. Chem. Soc.* **1973**, *95*, 7301-7315. (c) Houk, K. N. "The Frontier Molecular Orbital Theory of Cycloaddition Reactions", *Acc. Chem. Res.* **1975**, *8*, 361-369. (d) Houk, K. N.; González, J.; Li, Y. "Pericyclic Reaction Transition States: Passions and Punctilios, 1935-1995", *Acc. Chem. Res.* **1995**, *28*, 81-90.

13. (a) Patai, S. "The Chemistry of Functional Groups: The Chemistry of the Carbonyl Group", John Wiley and sons, Interscience publishers. New York, **1966**, pp.601-613. (a) Patai, S. "The Chemistry of Functional Groups: The Chemistry of the Carbon-Nitrogen Double Bond", John Wiley and sons, Interscience publishers. New York, **1970**, pp. 69-77.

14. (a) Ayerbe M.; Arrieta, A.; Cossío, F. P. "Stereocontrolled Synthesis of Highly Substituted Proline Esters via [3+2] Cycloaddition between *N*-Metalated Azomethine Ylides and Nitroalkenes. Origins of the Metal Effect on the Stereochemical Outcome", *J. Org. Chem.* **1998**, *63*, 1795-1805. (b) Annuziata, R.; Benaglia, M.; Cinquini, M.; Raimondi, L. "Electrostatic Effects in 1,3-Dipolar Cycloaddition Reactions to Chiral Allyl Ethers: a Rationale for the Experimentally Observed Diastereoselectivities" *Tetrahedron* **1993**, *49*, 8629-8636. (c) Pyne, S. G.; Safaei-G. J.; Koller, F. "Exo-Diastereoselective 1,3-Dipolar Cycloadditions of Azomethine Ylides to (2*S*)-3-Benzoyl-4-methylene-2-phenyloxazolidin-5-one", *Tetrahedron Lett.* **1995**, *36*, 2511-2514.

15. (a) Kanemasa, S.; Hayashi, T.; Tanaka, J.; Yamamoto, H.; Sakurai, T. "Diastereoselective Cycloaddition of *N*-Lithiated Azomethine Ylides to (*E*)- α,β -Unsaturated Esters Bearing a C_2 -Symmetric Imidazolidine Chiral Controller", *J. Org. Chem.* **1991**, *56*, 4473-81. (b) Tatsukawa, A.; Kawatake, K.; Kanemasa, S.; Rudzinski, J. M. "Semiempirical Molecular Orbital Study on the Transition States for the *anti*-Selective Michael Addition Reactions of the Lithium *Z*-Enolates of *N*-Alkylideneglycinates to α,β -Unsaturated Esters", *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 2* **1994**, 2525-2530.

16. (a) Pätzelt, M.; Liebscher, J.; Galley, G. "Polyfunctionalized Pyrrolidines by Stereoselective 1,3-Dipolar Cycloaddition of Azomethine Ylides to Chiral Enones", *J. Org. Chem.* **1995**, *60*, 5005-5010. (b) Pätzelt, M.; Galley, G.; Jones, P.G.; Chrapkowsky, A. "Synthesis of Enantiomerically Pure Pyrrolidines by Stereospecific Cycloaddition of Azomethine Ylides with Enones", *Tetrahedron Lett.* **1993**, *34*, 5707-5710.

17. (a) Grigg, R.; Barr, A. D.; Dorrity, J. M.; Hargreaves, S.; Malone F. J.; Montgomery, J.; Redpath, J.; Stevenson, P.; Thornton-Pett, M. "X=Y-ZH Compounds as Potential 1,3-Dipoles. Part 43. Metal Ion Catalysed Asymmetric 1,3-Dipolar Cycloaddition Reactions of Imines and Menthyl Acrylate", *Tetrahedron* **1995**, *51*, 273-294. (b) Grigg, R. "Asymmetric Cascade 1,3-Dipolar Cycloaddition of Imines", *Tetrahedron Asymmetry* **1995**, *6*, 2475-2486.

18. Barr, D. A.; Grigg, R.; Sridharan, V. "Ti(IV) Mediated transesterification and Regio- and Stereo-Specific Cycloaddition of Imines of α -amino Esters. Reversal of Normal Regiochemistry", *Tetrahedron Lett.* **1989**, *30*, 4727-30.

19. (a) Harwood L. M.; Lilley I. A. "Synthesis of Carboxylated Pyrrolidine Derivatives via 1,3-Dipolar Cycloadditions of Homochiral Double-Stabilised *E*-Azomethine Ylids", *Tetrahedron Asymmetry* **1995**, *6*, 1557-1560. (b) Anslow, A. S.; Harwood, L. M.; Phillips, H.; Watkin, D.; Wong, L. F. "Development of Chiral Stabilised Azomethine Ylids: A Chiral Memory Relay System", *Tetrahedron Asymmetry* **1991**, *2*, 1343-1358.

20. Williams M. R.; Zhai, W.; Aldous, D. J.; Aldous, S. C. "Asymmetric [1,3]-Dipolar Cycloaddition Reactions: Synthesis of Highly Substituted Proline Derivatives", *J. Org. Chem.* **1992**, *57*, 6527-6532.

21. Garner, P.; Dogan, O. "Auxiliary Controlled 1,3-Dipolar Cycloadditions of Chiral Stabilized Azomethine Ylides", *J. Org. Chem.* **1994**, *59*, 4-6.

22. L'utilisation du sultame de camphre d'Oppolzer : Kim, B. H.; Curran, D. P. "Asymmetric Thermal Reactions with Oppolzer's Camphor Sultam", *Tetrahedron* **1993**, *49*, 293-318.

23. Schnell, B.; Bernardinelli, G.; Kündig, E. P. "Dipolar [3+2] Cycloaddition Reactions with Planar Chiral Arene Tricarbonyl Chromium Complexes: Synthesis of Enantiopure Trisubstituted Pyrrolidines", *SynLett* **1999**, 348-350.

24. Bromley, L. A.; Davies, S. G.; Goodfellow, C. L. "Stereoselective Synthesis of Homochiral Alpha Substituted *o*-Methoxybenzyl Alcohols via Nucleophilic Additions to Kinetically Resolved Homochiral Tricarbonyl (η^6 -*o*-anisaldehyde)chromium (0)", *Tetrahedron Asymmetry* **1991**, 2, 139-156.
25. Grigg, R.; Allaway, P. "Chiral Co(II) and Mn(II) Catalysts for the 1,3-Dipolar Cycloaddition Reactions of Azomethine Ylides Derived from Arylidene Imines of Glycine", *Tetrahedron Lett.* **1991**, 41, 5817-5820.
26. Belekou, N. Y. "Chiral Complexes of Ni(II), Cu(II), and Cu(I) as Reagents, Catalysts and Receptors for Asymmetric Synthesis and Chiral Recognition of Amino Acids", *Pure & Appl. Chem.* **1992**, 64, 1917-1924.
27. Belekou, N. Y.; Bakhmutov, V. I.; Chernoglazova, N. I.; Kochetkov, K. A.; Vitt, V. S.; Garabalinskaya, N. S.; Belikov, V. M. "General Method for the Asymmetric Synthesis of α -Amino Acids via Alkylation of Chiral Nickel(II) Schiff Base Complexes of Glycine and Alanine", *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1* **1988**, 305-312.
28. (a) Belokon, N. Y.; Bulychev, G. A.; Ryzhov, G. M.; Vitt, V. S.; Bastanov, S. A.; Strunchkov, T. Y.; Bakhmutov, I. V.; Belikov, M. V. "Synthesis of Enantio- and Diastereo-isomerically Pure β - and γ -Substituted Glutamic Acids via Glycine Condensation with Activated Olefins", *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **1986**, 1865-1872.
(b) Belokon, N. Y.; Bulychev, G. A.; Pavlov A. V.; Federova B. E.; Tsyryapkin, A. V.; Bakhmutov, I. V.; Belikov, M. V. "Synthesis of Enantio- and Diastereo-isomerically Pure Substituted Prolines via Condensation of Glycine with Olefins Activated by a Carbonyl Group", *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **1988**, 2075-2083.
29. (a) Hanessian, S.; Reinhold, U.; Saulnier, M.; Claridge, S. "Probing the Importance of Spatial and Conformational Domains in Captopril Analogs for Angiotensin Converting Enzyme Activity", *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **1998**, 8, 2123-2128. (b) Bhagwat, S. S.; Gude, C.; Chan, K. "Synthesis of Enantiomerically Pure Pyrrolidinones as Endothelin

Receptor Antagonists”, *Tetrahedron Lett.* **1996**, *37*, 4627-4630. (c) Fishwick, C. W. G.; Foster, R. J.; Carr, R. E.; “A Short Dipolar Cycloaddition Approach to γ -lactam Alkaloids from *Cynometra Hankei*”, *Tetrahedron Lett.* **1996**, *37*, 3915-3918.

30. (a) Ahn, K. H.; Lee, S. J.; Lee, C.-H.; Hong, C. Y.; Park, T. K. “*N*-Substituted-3-arylpyrrolidines: Potent and Selective Ligands at Serotonin A1 Receptor”, *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **1999**, *9*, 1379-1384. (b) Campbell, A. D.; Raynham, T. M.; Taylor, R. J. K. “The Total Synthesis of (-)- α -Kainic Acid using Titanium-mediated Diene Metallabicyclisation Methodology”, *Chem. Commun.* **1999**, 245-246. (c) Stafford, J. A.; Valvano, N. L.; Feldman, P. L.; Brawley, S.; Cowan, D. J.; Domanico, P. L.; Leesnitzer, M. A.; Rose, D. A.; Stimpson, S. A.; Strickland, A. B.; Unwalla, R. J.; Verghese, M. W. “Phosphodiesterase Type IV (PDE IV) Inhibition. Synthesis and Evaluation of a Series of 1,3,4-Trisubstituted Pyrrolidines”, *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **1995**, *5*, 1977-1982. (d) Dubuffet, T.; Muller, O.; Simonet, S. S.; Descombes, J.-J.; Laubie, M.; Verbeuren, T. J.; Lavielle, G.; “Synthesis of New 3,4-Disubstituted Pyrrolidines as Thromboxane A2/Prostaglandin H2 (TP) Receptor Antagonists”, *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **1996**, *6*, 349-352. Pour des revues, voir: (e) Hansen, J. J.; Krosgaard-Larsen, P. “Structural, Conformational, and Stereochemical Requirements of Central Excitatory Amino Acids Recepters”, *Med. Res. Rev.* **1990**, *10*, 55-94. (f) Cushman, D. W.; Ondetti, M. A. “Inhibitors of Angiotensin-Converting Enzyme”, *Prog. Med. Chem.* **1980**, *17*, 41-104.

31. Schwardt, O.; Veith, U.; Gaspard, C.; Jäger, V. “Stereoselective Synthesis and Biological Evaluation and Anisomycin and 2-Substituted Analogues”, *Synthesis* **1999**, 1473-1490.

32. (a) Asano N.; Nash, R. J.; Molyneux, R. J.; Fleet, G. W. J. “Sugar-Mimic Glycosidase Inhibitors: Natural Occurrence, Biological Activity and Prospects for Therapeutic Application”, *Tetrahedron Asymmetry* **2000**, *11*, 1645-1680. (b) Fujii, M.; Miura, T.; Kajimoto, T.; Ida, Y. “Facile Synthesis of 3,4-Dihydroxyprolines as an Application of the L-Threonine Aldolase-Catalysed Aldol Reaction”, *SynLett* **2000**, *7*, 1046-1048.

33. (a) Balsells, J.; Vázquez, J.; Moyano, A.; Pericàs, M. A.; Riera, A. "Low-Energy Pathway for Pauson-Khand Reactions: Synthesis and Reactivity of Dicobalt Hexacarbonyl Complexes of Chiral Ynamines", *J. Org. Chem.* **2000**, *65*, 7291-7302. (b) Donohoe, T. J.; Calabrese, A. A.; Stevenson, C. A.; Ladduwahetty, T. "Stereoselective Reduction of Chiral 2-Furoic Acid Derivatives using Group I Metals in ammonia", *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **2000**, 3724-3731. (c) Pareja, C.; Martín-Zamora, E.; Fernández, R.; Lassaletta, J. M. "Stereoselective Synthesis of Trifluoromethylated Compounds: Nucleophilic Addition of Formaldehyde *N,N*-Dialkylhydrazones to Trifluoromethyl Ketones", *J. Org. Chem.* **1999**, *64*, 8846-8854. (d) Barluenga, J.; Aznar, F.; Ribas, C.; Valdés, C. "Cycloaddition Reactions of Chiral 2-Amino-1,3-butadienes with Nitroalkenes: Synthesis of Enantiomerically Pure 4-Nitrocyclohexanones", *J. Org. Chem.* **1997**, *62*, 6746-6753. (e) Wessig, P.; Wettstein, P.; Giese, B.; Neuburger, M.; Zehnder, M. "Asymmetric Synthesis of 3-Hydroxyprolines by Photocyclization of *N*-(2-Benzoyl-ethyl)glycinamides", *Helv. Chim. Acta* **1994**, *77*, 829-837. (f) Fuji, K.; Node, M.; Naniwa, Y.; Kawabata, T. "Enantioselective Iodolactonization Through Diastereotopic Group Differentiation", *Tetrahedron Lett.* **1990**, *31*, 3175-3178. (g) Katsuki, T.; Yamaguchi, M. "Asymmetric Aldol Reaction of Amide Enolates Bearing *trans*-2,5-Disubstituted Pyrrolidines as Chiral Auxiliaries", *Tetrahedron Lett.* **1985**, *26*, 5807-5810. (h) Enders, D.; Kipphardt, H.; Fey, P. "Asymmetric Syntheses using the SAMP-/RAMP-Hydrazone Method: (S)-(+)-4-Methyl-3-Heptanone", *Org. Synth.* **1987**, *65*, 183-202. (i) Enders, D.; Eichenauer, H. "Asymmetric Synthesis of α -Substituted Ketones by Metalation and Alkylation of Chiral Hydrazones", *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1976**, *15*, 549-551.

34. Camps, P.; Font-Bardia, M.; Giménez, S.; Pérez, F.; Solans, X.; Soldevilla, N. "(*R*)- and (*S*)-3-Hydroxy-4,4-dimethyl-1-phenyl-2-pyrrolidinones as Chiral Auxiliaries in Diels-Alder Reactions", *Tetrahedron Asymmetry* **1999**, *10*, 3123-3138.

35. (a) Kibayashi, C.; Aoyagi, S.; Suzuki, H. "Asymmetric Synthesis of 1-Substituted Tetrahydroisoquinolines by Nucleophilic Addition to Hydrozonium Ions. Application to Enantioselective Syntheses of (+)- and (-)-Salsolidines and (-)-Cryptostyline II",

Tetrahedron Lett. **1995**, *36*, 6709-6712. (b) Kibayashi, C.; Aoyagi, S.; Suzuki, H. "Asymmetric Synthesis of 2-Substituted Pyrrolidines and Piperidines by Nucleophilic Addition to *N*-Acyliminium Ions Bearing Pyrrolidine Chiral Auxiliaries", *Tetrahedron Lett.* **1994**, *35*, 6119-6122.

36. Kibayashi, C.; Aoyagi, S.; Suzuki, H. "Enantioselective Synthesis of (*R*)-(-)-Cryptopleurine", *Tetrahedron Lett.* **1995**, *36*, 935-936.

37. (a) Shi, M.; Satoh, Y.; Masaki, Y. "Chiral C_2 -Symmetric 2,5-Disubstituted Pyrrolidine Derivatives as Catalytic Chiral Ligands in the Reactions of Diethylzinc with Aryl Aldehydes", *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1* **1998**, 2547-2552. (b) Reddy, D. R.; Thornton, E. R. "A Very Mild, Catalytic and Versatile Procedure for α -Oxidation of Ketones Silyl Enol Ethers Using (salen)Manganese(III) Complexes; A New, Chiral Complex Giving Asymmetric Induction. A Possible Model for Selective Biochemical Oxidative Reactions Through Enol Formation", *Chem. Commun.* **1992**, 172-173. (c) Corey, E. J.; Link, J. O. "A New Chiral Catalyst for the Enantioselective Synthesis of Secondary Alcohols and Deuterated Primary Alcohols by Carbonyl Reduction", *Tetrahedron Lett.* **1989**, *30*, 6275-6278.

38. (a) Yamaguchi, M.; Igarashi, Y.; Reddy, R. S.; Shiraishi, T.; HIRAMA, M. "Asymmetric Michael Addition of Nitroalkanes to Prochiral Acceptors Catalysed by Proline Rubidium Salts", *Tetrahedron* **1997**, *53*, 11223-11236. (b) Hajos, Z. G.; Parrish, D. R. "Asymmetric Synthesis of Bicyclic Intermediates of Natural Product Chemistry", *J. Org. Chem.* **1974**, *39*, 1615-1621. (c) List, B. "Asymmetric Aminocatalysis", *SynLett* **2001**, *11*, 1675-1686. (d) Hanessian S.; Pham, V. "Catalytic Asymmetric Conjugate Addition of Nitroalkanes to Cycloalkenones", *Org. Lett.* **2000**, *2*, 2975-2978.

39. (a) Clark, R. B.; Pearson, W. H. "Nonstabilized *N*-unsubstituted Azomethine Ylids: A Synthesis of Indolizidine 239CD", *Org. Lett.* **1999**, *1*, 349-351. (b) Coldham, I.; Coles, S. J.; Crapnell, K. M.; Fernández, J.-C.; Haxell, T. F. N.; Hursthouse, M. B.; Moseley, J. D.; Treacy, A. B. "A New Stereoselective Approach to the Manzamine Alkaloids", *Chem.*

Commun. **1998**, 1757-1758. (c) Snider, B. B.; Ahn, Y.; Foxman, B. M. "Synthesis of the Tricyclic Triamine Core of Martinelline and Martinellic Acid", *Tetrahedron Lett.* **1999**, *40*, 3339-3341. (d) Heathcock, C. H.; Griffith, D. A.; Denhart, D. J. "Synthesis of the Tricyclic Core Of Sarain A. Use of Formaldehyde in an Intramolecular Grigg Azomethine Ylids Cyclisation", *J. Org. Chem.* **1998**, *63*, 9616-9617. (e) Pandey, G.; Lakshmaiah, G. "A Short and New Synthesis of Optically Pure (+)-Retronecine", *SynLett* **1994**, 277-278.

40. Williams, R. M.; Sebahar, P. R. "The Asymmetric Total Synthesis of (+)- and (-)- Spirotryprostatin B", *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 5666-5667.

41. Beckmann, E. "Darstellung von Knallquecksilber sowie salzsaurem Hydroxylamin und sichere Aufbewahrung des letzteren", *Chem. Ber.* **1886**, *19*, 993-995.

42. (a) Huisgen, R. "Kinetics and Mechanism of 1,3-Dipolar Cycloadditions", *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1963**, *2*, 633-696. (b) Huisgen, R. "On the Mechanism of 1,3-Dipolar Cycloadditions. A Reply", *J. Org. Chem.* **1968**, *33*, 2291-2297.

43. Hamer, J.; Macaluso, A. "Nitrones", *Chem. Rev.* **1964**, 473-495.

44. (a) Confalone, P. N.; Huie, E. M. "The [3+2] Nitron-Olefin Cycloaddition Reaction" *Org. React.* **1988**, *36*, 1-173. (b) Black, D. St. C.; Crozier, R. F. "1,3-Dipolar Cycloaddition Reactions of Nitrones", *Synthesis* **1975**, 205-221.

45. (a) Murray, R. B.; Iyanar, K.; Chen, J.; Wearing, J. T. "Synthesis of Nitrones using the Methyltrioxorhenium/Hydrogen Peroxide System", *J. Org. Chem.* **1996**, *61*, 8099-8102. (b) Espenson, J. H. "Atom-Transfer Reactions Catalysed by Methyltrioxorhenium(VII)-Mechanisms and Applications", *Chem. Commun.* **1999**, 479-488. (c) Murahashi, S.-I.; Mitsui, H.; Shiota, T.; Tsuda, T.; Watanabe, S. "Tungstate-Catalyzed Oxidation of Secondary Amines to Nitrones. α -Substitution of Secondary Amines to Nitrones", *J. Org. Chem.* **1990**, *55*, 1736-1744. Pour d'autres agents oxydants:

(a) Cichi, S.; Cossi, M.; Goti, A. "Inexpensive and Environmentally Friendly Oxidation of Hydroxylamines to Nitrones with Bleach", *J. Org. Chem.* **1999**, *64*, 7243-7245. (b) Murray, R. B.; Singh, M. "A Facile One-Step Synthesis of C-Arylnitrones using Dimethyldioxirane", *J. Org. Chem.* **1990**, *55*, 2954-2957. (c) Zajac, Jr. W. W.; Walters, T. R.; Darcy, M. G. "Oxidation of Amines with 2-Sulfonyloxaziridines (Davis' Reagents)", *J. Org. Chem.* **1988**, *53*, 5856-5860.

46. Dondoni, A.; Merino, P.; Franco, S.; Merchán, F.; Tejero, T.; Junquera, F. "Synthesis of *N*-Benzyl Nitrones", *Synth. Commun.* **1994**, *24*, 2537-2550.

47. Merino, P.; Franco, S.; Merchán, F.; Tejero, T. "An Improved Synthesis of Ketonitrones", *Synth. Commun.* **1995**, *25*, 2275-2284.

48. (a) Frederickson, M. "Optically Active Isoxazolidines via Asymmetric Cycloaddition Reactions of Nitrones with Alkenes: Applications in Organic Synthesis" *Tetrahedron* **1997**, *53*, 403-425. (b) Kirschning, A.; Jesberger, M.; Schöning, K.-W. "Concepts for the Total Synthesis of Deoxy Sugars", *Synthesis* **2001**, 507-540.

49. Pour des utilisations récentes voir: (a) Tan, C.-H.; Stork, T.; Feeder, N.; Holmes, A. B. "Stereoselective Synthesis of the Indolizidine Core of the Allopumiliotoxins", *Tetrahedron Lett.* **1999**, *40*, 1397-1400. (b) Arnone, A.; Brogini, G.; Passarella, D.; Terraneo, A.; Zecchi, G. "Intramolecular Cycloadditions of Nitrones Derived from 1-Allyl-2-pyrrolicarbaldehyde as a Route to Racemic and Enantiopure Pyrrolizidines and Indolizidines", *J. Org. Chem.* **1998**, *63*, 9279-9284. (c) Goti, A.; Cardona, F.; Brandi, A. "Improved Syntheses of (+)-Lentiginosine and (1*S*,2*S*,7*R*,8*aS*)-Trihydroxyoctahydroindolizine by Butenol Cycloaddition to Enantiopure Protected Dihydroxy Pyrroline *N*-Oxides", *SynLett* **1996**, 761-763. (d) Kametani, T.; Chu, S.-D.; Honda, T. "Chiral Synthesis of 3-[(*R*)-1-Hydroxyethyl]-4-Oxoazetid-2-yl Acetate using an Asymmetric 1,3-dipolar Cycloaddition Reactions", *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1* **1988**, 1593-1597.

50. Smith, A. L.; Williams, S. F.; Holmes, A. B.; Hughes, L. R.; Swithenbank, C.; Lidert, Z. "Stereoselective Synthesis of (\pm)-Indolizidines 167B, 205A, and 207A. Enantioselective Synthesis of (-)-Indolizidine 209B", *J. Am. Chem. Soc.* **1988**, *110*, 8696-8698.
51. (a) Coutouli-Argyropoulou, E.; Malamidou-Xenikaki, E.; Stampelos, X. N.; Alexopoulou, I. N. "Formation and Reduction Reactions of 3-Indol-3-yl-isoxalidines", *Tetrahedron* **1997**, *53*, 707-718. (b) Burdisso, M.; Gamba, A.; Gandolfi, R. "Steric Effects vs Secondary Orbital Interactions in Nitrono Cycloadditions. Steric Effects in Cycloreversions of Isoxazolidines", *Tetrahedron* **1988**, *44*, 3735-3748. (c) Hara, J.; Inouye, Y.; Kakisawa, H. "A Short-step Synthesis of 4-Hydroxyproline", *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1981**, *54*, 3781-3782.
52. (a) Merino, P.; Anoro, S.; Franco, S.; Merchan, F. L.; Tejero, T.; Tuñon, V. "1,3-Dipolar Cycloadditions of Furfuryl Nitrones with Acrylates. A Convenient Approach to Protected 4-Hydroxypyroglutamic acids", *J. Org. Chem.* **2000**, *65*, 1590-1596. (b) Tejero, T.; Dondoni, A.; Rojo, I.; Merchan, F. L.; Merino, P. "1,3-Dipolar cycloadditions of C-(2-Thiazolyl)Nitrones to chiral Acrylates. Synthesis of Enantiopure α -Amino-2-alkylthiazoles and 5-Formylpyrrolidin-2-ones", *Tetrahedron* **1997**, *53*, 3301-3318.
53. Belzecki, C.; Panfil, I. "Cycloaddition of Chiral Nitrones. Asymmetric Synthesis of Isoxazolidines", *J. Org. Chem.* **1979**, *44*, 1212-1218.
54. (a) Grée, R.; Carrié, R. "Cycloadditions Dipolaires-1,3-XXV. Formation sous Contrôle Cinétique d'Invertomères Stables lors des Cycloadditions d'Esters Nitroniques", *Tetrahedron* **1976**, *32*, 683-688. (b) Grée, R.; Carrié, R. "Cycloadditions Dipolaires 1,3. XXII- Addition des Esters Nitroniques aux Oléfines α,β -diactivées. Étude Expérimentale de l'approche du dipolarophile par le dipôle", *Bull. Soc. Chim. France* **1975**, 1319-1324. (c) Grée, R.; Tonnard, F.; Carrié, R. "Cycloadditions Dipolaires 1,3. XXIII- Étude de l'approche du dipolarophile par le dipôle. Essai d'interprétation", *Bull. Soc. Chim. France* **1975**, 1315-1330. (d) Joucla, M.; Grée, R.; Hamelin, J. "Cycloaddition Dipolaire

1,3 sur des Composés à Liaison Ethylénique Activées-XVIII. Addition des Nitrones aux Oléfines α,β -Disubstituées; Stréréochimie des isoxazolidines Obtenues”, *Tetrahedron* **1973**, *29*, 2315-2322.

55. (a) Jennings, B. W.; Boyd, D. R.; Waring, L. C. “Dynamic Stereochemistry of Imines and Derivatives. Part VIII. Barriers to Rotation around Carbon-Nitrogen Bond in Imine *N*-Oxides (Nitrones)”, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 2* **1976**, 610-613. (b) Bjørge, J.; Boyd, D. R.; Neill, D. C. “Configurationaly Stable *E-Z*-Aldonitrones”, *Chem. Commun.* **1974**, 478-479. (c) Johnson, J. E.; Moracles, N. M.; Gorczyca, A. M.; Dolliver, D. D.; McAllister, M. A. “Mechanisms of Acid-Catalysed *Z/E* Isomerization of Imines”, *J. Org. Chem.* **2001**, *66*, 7979-7985.

56. (a) Hanessian, S.; Bayrakdarian, M. “Pyrrolidine as a Cogwheel-Like Scaffold for the Deployment of Diverse Functionality Through Cycloaddition Reactions of Metallo-1,3-Dipoles in Aqueous Media”, *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2000**, *10*, 427-431. (b) Bayrakdarian, M. “Synthèse des Pyrrolidines Polyfonctionnelles *via* une Cycloaddition Dipolaire”, mémoire de maîtrise, Université de Montréal, **1999**.

57. (a) Weisburger, J. H., Weisburger, E. K. “Biochemical Formation and Pharmacological, Toxicological, and Pathological Properties of Hydroxylamines and Hydroxamic Acids”, *Pharmacol. Rev.* **1973**, *25*, 1-66. (b) Neilands, J. B. “Hydroxamic Acids in Nature”, *Science* **1967**, *156*, 1443-1447.

58. (a) Jahngen, Jr. E. G. E.; Rossomonda, E. F. “The Synthesis of Hadacidin: Sodium Cyanoborohydride Reduction of α -Oximinoic acids”, *Synth. Commun.* **1982**, *12*, 601-606. (b) Scott, A. I.; Yoo, S. E.; Chung, S. K.; Lacadie, J. A. “Reactivity of Peptide Hydroxamates: A Model for the Biosynthesis of β -Lactam Antibiotics”, *Tetrahedron Lett.* **1976**, *17*, 1137-1140.

59. Scipchandler, M. T. “The Utility of Nitroacetic Acid and it’s Esters in Organic Synthesis”, *Synthesis* **1979**, 666-687.

60. Hermkems, P. H. H.; Dinther, T. G. V.; Joukema, C. W.; Wagenarrs, G. N.; Ottenheijm, H. C. J. "Peptide Backbone-to-Backbone Cyclisation as an avenue to β -Turn Mimics", *Tetrahedron Lett.* **1994**, *35*, 9271-9274.
61. Tijhuis, M. W.; Herscheid, J. D. H.; Ottenheijm, C. J. "A Practical Synthesis of *N*-Hydroxy- α -Amino Acid Derivatives", *Synthesis* **1980**, 890-893.
62. Borch, R. F.; Bernstein, M. D.; Durst, D. H. "The Cyanoborohydridoborate Anion as a Selective Reducing Agent", *J. Am. Chem. Soc.* **1971**, *93*, 2897-2904.
63. Wattanasin, S.; Boettcher, B. R.; Scallen, T. "*N*-Hydroxyglycine Derivatives as Novel Inhibitors of Squalene Synthase", *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **1997**, *7*, 3039-3044.
64. Staszak, M. A.; Doecke, C. W. "A Facile Synthesis of *N,O*-bis(*tert*-butoxycarbonyl)-Hydroxylamine", *Tetrahedron Lett.* **1993**, *34*, 7043-7044.
65. Romine, J. L. "*bis*-Protected Hydroxylamines as Reagents in Organic Synthesis. A Review", *Org. Prep. Proc. Int.* **1996**, 251-288.
66. Staszak, M. A.; Doecke, C. W. "The Use of *N,O*-bis(*tert*-butoxycarbonyl)-Hydroxylamine in the Synthesis of *N*-Hydroxylamines and Hydroxamic Acids", *Tetrahedron Lett.* **1994**, *35*, 6021-6024.
67. Hanessian, S.; Yang, R.-Y. "Synthesis of *N*-Hydroxy α -Amino Acids from α -Hydroxy Acids with High Enantiomeric Purity", *SynLett* **1995**, *1*, 633-634.
68. (a) Schade, W.; Reissig, H.-U. "A New Diastereoselective Synthesis of Enantiomerically Pure 1,2-Oxazine Derivatives by Addition of Lithiated Methoxyallene to Chiral Nitrones", *Synlett* **1999**, *5*, 632-634. (b) Merino, P.; Castillo, E.; Franco, S.; Merchan, F. L.; Tejero, T. "Nucleophilic Additions of Grignard Reagents to *N*-Benzyl-2,3-O-isopropylidene-D-glyceraldehyde Nitron (BIGN). Synthesis of (2*S*,3*R*) and

(2S,3S)-3-Phenylisoserine”, *Tetrahedron* **1998**, *54*, 12301-12322. (c) Dondoni, A.; Junquera, F.; Merchan, F. L.; Merino, P.; Tejero, T. “Addition of 2-Lithiofuran to Chiral α -Alkoxy Nitrones; a Stereoselective Approach to α -Epimeric β -Alkoxy- α -amino Acids”, *Synthesis* **1994**, 1450-1456.

69. (a) Barrow, F.; Throneycroft, F. J. “*N*-Oximino-ethers: Part III. Condensation of Phenylchloroacetonitrile with Nitroso-compounds. Stereoisomeric *N*-phenyl Ethers of Oximinophenylacetonitrile”, *J. Chem. Soc.* **1934**, 722-726. (b) Barrow, F.; Throneycroft, F. J. “*N*-Oximino-ethers: Part IV. Formation of Oximino-ethers in the Ehrlich-Sacks Reaction”, *J. Chem. Soc.* **1939**, 769-777.

70. Dobashi, T. S.; Goodrow, M. H.; Grubbs, E. J. “A Kinetic Investigation of the Configurational Isomerization of Geometrically Isomeric Nitrones”, *J. Org. Chem.* **1973**, *38*, 4440-4443.

71. Chiacchio, U.; Piperno, A.; Rescifina, A.; Romeo, G.; Uccella, N. “A General Synthetic Approach to 5-Alkyl-2(5*H*)furanones via 1,3-Dipolar Cycloaddition”, *Tetrahedron* **1998**, *54*, 5695-5708.

72. Kanemasa, S.; Tsuruoka, T. “Magnesium Bromide-Promoted *E/Z*-Isomerization of Carbonyl-Conjugated Nitrones and Highly Stereo- and Regioselective Cycloadditions to Allylic Alcohol Dipolarophiles”, *Chem. Lett.* **1995**, 49-50.

73. Goodall, K.; Parsons, A. F. “A Diastereoselective Radical Cyclisation Approach to Pyroglutamates”, *Tetrahedron Lett.* **1997**, *38*, 491-494.

74. (a) Bassi, I. W.; Calcaterra, M.; Intrito, R. “X-ray Crystal Structure of the $\text{TiCl}_4 \cdot p$ -Ethylanisate Adduct ($\text{TiCl}_4 \cdot \text{O}_3\text{C}_{10}\text{H}_{12}$)₂”, *J. Organomet. Chem.* **1977**, *127*, 305-313. (b) Yamamoto, Y.; Nakada, T.; Nemoto, H. “NMR Detection of *N*-Acyliiminium Ion Intermediates Generated from α -Alkoxy-carbamates”, *J. Am. Chem. Soc.* **1992**, *114*, 121-125.

75. Oppolzer, W.; Kurth, M.; Reichlin, D.; Chapius, C.; Mohnhaupt, M.; Moffatt, F. "Asymmetric Induction in *Diels-Alder* Reactions to Acrylates Derived from Chiral *sec*-Alcohols", *Helv. Chim. Acta.* **1981**, *64*, 2802-2807.
76. Schweizer, W. B.; Dunitz, J. D. "Structural Characteristics of the Carboxylic Ester Group", *Helv. Chem. Acta.* **1982**, *65*, 1547-1562.
77. D'angelo, J.; Maddaluno, J. "Enantioselective Synthesis of β -Amino Esters through High-Pressure-Induced Addition of Amines to α,β -Ethylenic Esters", *J. Am. Chem. Soc.* **1986**, *108*, 8112-8114.
78. Jones, G. B.; Chapman, B. J. " π Stacking Effects in Asymmetric Synthesis", *Synthesis* **1995**, 475-497.
79. (a) Yamaguchi, S.; Kabuto, K. "Effects of Neighboring Functional Groups in the Asymmetric Reduction of ω -Substituted Alkyl Phenyl Ketones with Lithium tri-*l*-Menthoxaluminium Hydride", *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1977**, *50*, 3033-3038. (b) Terfort, A.; Brunner, H. "Phosphane Ligands with Two Binding Sites of Differing Hardness for Enantioselective Grignard Cross Coupling", *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1* **1996**, 1467-1479.
80. Hanessian S.; Gomtsyan, A.; Malek, N. "Asymmetric Conjugate Additions of Chiral Phosphonamide Anions to α,β -Unsaturated Carbonyl Compounds. A Versatile Method for Vicinally Substituted Chirons", *J. Org. Chem.* **2000**, *65*, 5623-5631.
81. Whitesell, J. K. "Cyclohexyl-Based Chiral Auxiliaries" *Chem. Rev.* **1992**, *92*, 953-964.
82. Stork, G.; Saccomano, N. A. "Chiral Induction in the Construction of Vicinally Substituted Cyclopentanones via the Intramolecular Conjugate Addition of Chiral β -Ketoesters", *Nouv. J. Chem.* **1986**, *10*, 677-679.

83. Dai, W.-M.; Wu, J.; Huang, X. "Asymmetric Wittig Reaction of Chiral Arsonium Ylides-I. Asymmetric Olefination of 4-Substituted Cyclohexanes", *Tetrahedron Asymmetry* **1997**, *8*, 1979-1982.

84. Pour d'autres exemples de forme cisoïde: (a) Borrione, E.; Prato, M.; Scorrano, G.; Stivanello, M; Lucchini, V.; Valle, G. "Diastereofacial Selectivity in the Cycloaddition of Chiral Glyoxylate Imines to Cyclopentadiene and Indene: Synthesis of Optically Active Tetrahydroquinolines", *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1* **1989**, 2245-2250. (b) Yamamoto, Y.; Ito, W. "Studies on The Reaction of α -imine Esters with Organometallic Compounds", *Tetrahedron* **1988**, *44*, 5415-5423. (c) Ermert, P.; Meyer, J.; Stucki, C.; Schneebeli, J.; Obrecht, J. P. "A Stereoselective Synthesis of *N*-Boc- α -Amino Alcohols and α -Amino Acids", *Tetrahedron Lett.* **1988**, *29*, 1265-1268.

85. Huisgen, R.; Mloston, G.; Langhals, E. "First Two-Step 1,3-Dipolar Cycloaddition: Nonstereospecificity", *J. Am. Chem. Soc.* **1986**, *108*, 6401-6402.

86. Huisgen, R. "Recent Contributions to the Mechanism of Concerted and Non-Concerted Cycloadditions", *Pure & Appl. Chem.* **1981**, *53*, 171-187.

87. (a) Cicchi, S.; Goti, A.; Brandi, A.; Guarna, A.; De Sarlo, F. "1,3-Aminoalcohols by Reductive Cleavage of Isoxazolidines with Molybdenum Hexacarbonyl", *Tetrahedron Lett.* **1990**, *31*, 3351-3354. (b) Hanessian, S.; Yang, R.-Y. "The Asymmetric Synthesis of Allylglycine and Other Unnatural α -Amino Acids via Zinc-Mediated Allylation of Oximes in Aqueous Media", *Tetrahedron Lett.* **1996**, *37*, 5273-5276.

88. Schwesinger, R.; Willaredt, J.; Schlemper, H.; Keller, M.; Schmitt, D.; Fritz, H. "Novel, Very Strong, Uncharged Auxiliary Bases: Design and Synthesis of Monomeric and Polymer-Bound Triaminoiminophosphorane Bases of Broadly Varied Steric Demand", *Chem. Ber.* **1994**, *127*, 2435-2454.

89. Une étude de minimisation conformationnelle est effectuée par modélisation moléculaire et une déviation du groupement phényle d'environ 35° est constatée pour la nitroène **2.77**.

90. (a) Deprez, P.; Royer, J.; Husson, H.-P. "High Diastereofacial Selectivity in the 1,3-Dipolar Cycloaddition of Chiral Azomethine Ylides", *Tetrahedron Asymmetry* **1991**, *2*, 1189-1192. (b) Garner, P.; Ho, W. B. "Stereoselective 1,3-Dipolar Cycloadditions of Photochemically Generated Azomethine Ylides to Oppolzer's Chiral Acryloyl Sultam. An Asymmetric Approach to Quinocarcin", *J. Org. Chem.* **1990**, *55*, 3973-3975.

91. Whitesell, J. K.; Liu, C.-L.; Buchanan, C. M.; Chen, H.-H.; Minton, M. A. "Preparation of 8-phenylmenthol and Its Diastereomer, 2-*epi,ent*-8-Phenylmenthol. A Caveat", *J. Org. Chem.* **1986**, *51*, 551-553.

92. (a) Martin, S. F. "Alkaloids", Brossi, A.; Academic Press Inc.: New York, **1987**; Vol. 30, pp. 251-377. (b) Lewis, J. R. "Amaryllidaceae and *Sceletium* Alkaloids", *Nat. Prod. Rep.* **1998**, *15*, 107-110.

93. (a) Padwa, A.; Brodney, M. A.; Dimitroff, M. "A New Method for the Formation of Octahydroindole Alkaloids via the Intramolecular Diels-Alder Reaction of 2-Amidofurans", *J. Org. Chem.* **1998**, *63*, 5304-5305. (b) Denmark, S. E.; Marcin, L. R. "Asymmetric Construction of a Quaternary Carbon Center by Tandem [4+2]/[3+2] Cycloaddition of a Nitroalkene. The Total Synthesis of (-)-Mesembrine", *J. Org. Chem.* **1997**, *62*, 1675-1686. (c) Bonjoch, J.; Catena, J.; Isábal, E.; López-Canet, M.; Valls, N. "Synthesis of the Octahydroindole Core of Aeruginosins: a New Bicyclic α -Amino Acid", *Tetrahedron Asymmetry*, **1996**, *7*, 1899-1902.

94. (a) Liddell, J. R. "Pyrrolizidine Alkaloids", *Nat. Prod. Rep.* **1997**, *14*, 653-660. (b) Michael, J. P. "Indolizidine and Quinolizidine Alkaloids", *Nat. Prod. Rep.* **1997**, *14*, 619-636. (c) Robins, D. J. "Pyrrolizidine Alkaloids", *Nat. Prod. Rep.* **1995**, *12*, 413-418.

95. (a) Hanessian, S.; McNaughton-Smith, G.; Lombart, H.-G.; Lubell, W. D. "Design and Synthesis of Conformationally Constrained Amino Acids as Versatile Scaffolds and Peptide Mimetics", *Tetrahedron* **1997**, *53*, 12789-12854. (b) Belvisi, L.; Colombo, L.; Colombo, M.; Di Giacomo, M.; Manzoni, L.; Vodopivec, B.; Scolastico, C. "Practical Stereoselective Synthesis of Conformationally Constrained Unnatural Proline-Based Amino Acids and Peptidomimetics", *Tetrahedron* **2001**, *57*, 6463-6473.

96. (a) Tan, D. S.; Foley, M. A.; Shair, M. D.; Schreiber, S. L. "Stereoselective Synthesis of over Two Million Compounds Having Structural Both Reminiscent of Natural Products and Compatible with Miniaturized Cell-Based Assays", *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, *120*, 8565-8566. (b) Vojtkovský, T.; Weichsel, A.; Pátek, M. "Solid-Phase Synthesis of Heterocycles Containing an 1-Acyl-3-oxopiperazine Skeleton", *J. Org. Chem.* **1998**, *63*, 3162-3163. (c) Bicknell, A. J.; Hird, N. W.; Readshaw, S. A. "Efficient Robotic Synthesis. Multi-component Preparation of a Tricyclic Template by Solid Phase Tsuge Reaction", *Tetrahedron Lett.* **1998**, *39*, 5869-5872.

97. (a) Hanessian, S. "The Synthesis of Natural Products: The Chiron Approach" Pergamon press, Oxford, **1984**. (b) Hanessian, S. "Design and Implementation of Tactically Novel Strategies for Stereochemical Control using the Chiron Approach", *Aldrichimica Acta* **1989**, *22*, 3-15. (c) Hanessian, S. "Reflections on the Total Synthesis of Natural Products: Art, Craft, Logic and Chiron Approach", *Pure & Appl. Chem.* **1993**, *65*, 1189-1204. (d) Hanessian, S.; Franco, J.; Larouche, B. "The Psychobiological Basis of Heuristic Synthesis Planning-Man, Machine and the Chiron Approach", *Pure & Appl. Chem.* **1990**, *62*, 1887-1910.

98. (a) Lammertsma, K.; Prasad, B. V. "Imine/Enamine Tautomerism", *J. Am. Chem. Soc.* **1994**, *116*, 642-650. (b) Grigg, R.; Montgomery, J.; Somasunderam, A. "X=Y-ZH Systems as Potential 1,3-Dipoles. Part 39. Metallo-Azomethine Ylides from Aliphatic Aldimines. Facile Regio- and Stereo-specific Cycloaddition Reactions", *Tetrahedron* **1992**, *48*, 10431-10442.

99. Campbell, A. D.; Raynham, T. M.; Taylor, R. J. K. "A Simplified Route to (*R*)-Garner Aldehyde and (*S*)-Vinyl Glycinol", *Synthesis* **1998**, 1707-1709.
100. (a) Ferhentz, J.-A.; Castro, B. "An Efficient Synthesis of Optically Active α -(*t*-Butoxycarbonylamino)-aldehydes from α -Amino Acids", *Synthesis* **1983**, 676-678. (b) Nahm, S.; Weinreb, S. M. "*N*-Methoxy-*N*-Methylamides as Effective Acylating Agents", *Tetrahedron Lett.* **1981**, 22, 3815-3818.
101. Wessig, P.; Schwarz, J. "A Convenient One-Pot Conversion of *N*-Boc- β -Aminoalcohols into *N*-Boc-Aziridines", *SynLett* **1997**, 803-804.
102. Nishida, A.; Sorimachi, H.; Iwaida, M.; Matsumizu, M.; Tomohiko, K.; Nakagawa, M. "Practical Synthesis of *threo*-(1*S*, 2*S*)- and *erythro*-(1*R*, 2*S*)-1-Phenyl-2-palmitoylamino-3-morpholino-1-propanol (PPMP) from L-serine", *SynLett* **1998**, 389-390.
103. Griffith, W. P.; Ley, S. V.; Whitecombe, G. P.; White, A. D. "Preparation and Use of tetra-*n*-butylammonium Per-ruthenate (TBAP reagent) and Tetra-*n*-propylammonium Per-ruthenate (TPAP reagent) as New Catalytic Oxidants for Alcohols", *Chem. Commun.* **1987**, 1625-1627.
104. Hoffmann, R. W. "Allylic 1,3-Strain as a Controlling Factor in Stereoselective Transformations", *Chem. Rev.* **1989**, 89, 1841-1860.
105. (a) Alcaide, B.; Almendros, P.; Alonso, J. M.; Aly, M. F. "1,3-Dipolar Cycloaddition of 2-Azetidinone-Tethered Azomethine Ylids. Application to the Rapid, Stereocontrolled Synthesis of Optically Pure Highly Functionalised Pyrrolizidine Systems", *Chem. Commun.* **2000**, 485-486. (b) Grigg, R.; Hargreaves, S.; Redpath, J.; Turchi, S.; Yoganathan, G. "1,3-Dipolar Cycloaddition Reactions of Imines of γ - and δ -Dialdehydes: Applications to the Synthesis of Novel Polyfunctional Pyrrolizidines and Indolizidines", *Synthesis* **1999**, 3, 441-446. (c) Enders, D.; Meyer, I.; Runsink, J.; Raabe,

G. "Diastereoselective 1,3-Dipolar Cycloadditions with Enantiopure Azomethine Ylids", *Tetrahedron* **1998**, *54*, 10733-10752.

106. Ballini, R.; Marcantoni, E.; Petrini, M. "A Nitron-Based Approach to the Enantioselective Total Synthesis of (-)-Anisomycin", *J. Org. Chem.* **1992**, *57*, 1316-1318.

107. (a) Pour la synthèse de l'aldéhyde de Garner: voir ref. 99. et Garner, P.; Park, J. M. "1,1-Dimethylethyl (*S*)- or (*R*)-4-Formyl-2,2-Dimethyl-3-Oxazolidinecarboxylate: A Useful Serinal Derivative", *Org. Synth.* **1991**, *70*, 18-28. (b) Synthèse de l'aldéhyde de la nitron **3.33**: Merino, P.; Lanaspá, A.; Merchan, F. L.; Tejero, T. "Totally Stereocontrolled Synthesis of α,β -Diamino Acids by Addition of Grignard Reagents to Nitrones derived from L-Serine", *Tetrahedron Asymmetry* **1998**, *9*, 629-646. (c) Synthèse de l'aldéhyde de la nitron **3.34**: Hulme, A. N.; Montgomery, C. H.; Henderson, D. K. "A Flexible and Efficient Synthesis of the Pyrrolidine α -Glycosidase Inhibitor 1,4-Dideoxy-1,4-imino-D-arabitol (DAB-1)", *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1* **2000**, 1837-1841. Et pour l'application voir: Reetz, M. T. "Synthesis and Diastereoselective Reactions of *N,N*-Dibenzylamino Aldehydes and Related Compounds", *Chem. Rev.* **1999**, *99*, 1121-1162.

108. Je voudrais remercier M. Daniel Egli pour réaliser la synthèse de la nitron **3.32** au cours de son stage dans le groupe Hanessian.

109. (a) Steger, M.; Hubschwerlen, C.; Schmid, G. "Solid- and Solution-Phase Synthesis of Highly-Substituted-Pyrrolidine Libraries", *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2001**, *11*, 2537-2240. (b) Peng, G.; Sohn, A.; Gallop, M. A. "Stereoselective Solid-Phase Synthesis of Triaza Tricyclic Ring System: A New Chemotype for Lead Discovery", *J. Org. Chem.* **1999**, *64*, 8342-8349. (c) Karoyan, P.; Triolo, A.; Nannicini, R.; Gionnotti, D.; Altamura, M.; Chassaing, G.; Perrotta, E. "Solid-Phase Amino-Zinc-Enolate Cyclization for the Synthesis of 3-Substituted Prolines", *Tetrahedron Lett.* **1999**, *40*, 71-74.

110. Hollinshead, S. P. "Stereocontrolled Synthesis of Highly Functionalised Pyrrolidines via 1,3-Dipolar Cycloaddition Reactions on a Solid Support", *Tetrahedron Lett.* **1996**, *37*, 9157-9160.
111. Morphy, J. R.; Rankovic, Z.; Rees, D. C. "A Novel Linker Strategy for Solid-Phase Synthesis", *Tetrahedron Lett.* **1996**, *37*, 3209-3212.
112. Dondas, H. A.; Grigg, R.; MacIachlan, W. S.; Macpherson, D. T.; Markandu, J.; Sridharan, V.; Suganthan, S. "Solid Phase Sequential 1,3-Dipolar Cycloaddition-Pictet-Spengler Reactions", *Tetrahedron Lett.* **2000**, *41*, 967-970.
113. Pour d'autres exemples voir: (a) Furman B.; Thürmer, R.; Kaluza, Z.; Voelter, W.; Chmielewski, M. "A New Acetal Resin Valuable for the Solid-Phase Synthesis of 1-Oxacephams via a Cyclization/Cleavage step", *Tetrahedron Lett.* **1999**, *40*, 5909-5912. (b) Xu, H. Y.; W. Y. "Solid-Phase Synthesis of Peptide Aldehydes directly on Acetal Resin", *Tetrahedron Lett.* **2001**, *42*, 2549-2552. (c) Maltais, R.; Bérubé, M.; Marion, O.; Labrecque, R.; Poirier, D. "Efficient Coupling and Solid-Phase Synthesis of Steroidal Ketone Derivative using Polymer-Bound Glycerol", *Tetrahedron Lett.* **2000**, *41*, 1691-1694.
114. Han, W.; Pelletier, J. C.; Mersinger, L. J.; Kettner, C. A.; Hodge, C. N. "7-Azabicycloheptane Carboxylic Acid: A Proline Replacement in a Boroarginine Thrombin Inhibitor", *Org. Lett.* **1999**, *1*, 1875-1877.
115. (a) Spande, T. F.; Garraffo, H. M.; Edwards, M. W.; Yeh, H. J. C.; Pannell, L.; Daly, J. W. "Epibatidine: A Novel (Chloropyridyl)azabicycloheptane with Potent Analgesic Activity from an Ecuadoran Poison Frog", *J. Am. Chem. Soc.* **1992**, *114*, 3475-3478. (b) Badio, B.; Daly, J. W. "Epibatidine, a Potent Analgetic and Nicotinic Agonist", *Mol. Pharmacol.* **1994**, *45*, 563-569.

116. Han, W.; Pelletier, J. C.; Hodge, C. N. "Tricyclic Ureas: A New Class of HIV-1 Protease Inhibitors", *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **1998**, *8*, 3615-3620.
117. Avenoz, A.; Cativiela, C.; Fernández-Recio, M. A.; Peregrina, J. M. "Synthesis of a New Enantiomerically Pure Constrained Homoserine", *Tetrahedron Asymmetry* **1996**, *7*, 721-728.
118. Avenoz, A.; Cativiela, C.; Fernández-Recio, M. A.; Peregrina, J. M. "Asymmetric Synthesis of Conformationally Constrained 4-Hydroxyprolines and their Applications to the formal Synthesis of (+)-Epibatidine", *Tetrahedron Asymmetry* **1999**, *10*, 3999-4007.
119. Pandey, G.; Laha, J. K.; Mohanakrishnan, A. K. "[3+2]-Cycloaddition of Nonstabilized Azomethine Ylides, Part 9: A General Approach for the Construction of X-Azabicyclo[m.2.1]alkanes in Optically Pure form by Asymmetric 1,3-Dipolar Cycloaddition Reactions", *Tetrahedron Lett.* **1999**, *40*, 6065-6068.
120. Campbell, J. A.; Rapoport, H. "Chiroselective Syntheses of Conformationally Constrained 7-Azabicycloheptane Amino Acids by Transannular Alkylation", *J. Org. Chem.* **1996**, *61*, 6313-6325.
121. Ohtake, H.; Imada, Y.; Murahashi, S.-I. "Regioselective Synthesis of Nitrones by Decarboxylative Oxidation of *N*-Alkyl- α -amino Acids and Application to the Synthesis of 1-Azabicyclic Alkaloids", *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1999**, *72*, 2737-2754.
122. Bernotas, R. C.; Sabol, J. S.; Sing, L.; Friedrich, D. "[3+2] Cycloaddition Reactions of Proline Benzyl Ester Nitron with Alkenes and Alkynes", *SynLett* **1999**, *5*, 653-655.
123. (a) Air, G. M.; Laver, W. G. "Neuraminidase of Influenza Virus", *Proteins: Struct. Funct. Genet.* **1989**, *6*, 341-356. (b) Liu, C.; Eichelberger, M. C.; Compans, R. W.; Air, G. M. "Influenza Type A Virus Neuraminidase does not Play a Role in Viral Entry, Replication, Assembly or Budding", *J. Virol.* **1995**, *69*, 1099-1106. (c) Palese, P.; Jobita,

K.; Ueda, M.; Compans, R. W. "Characterization of Temperature Sensitive Influenza Virus Mutants Defective in Neuraminidase", *Virology* **1974**, *61*, 397-410.

124. (a) Sauter, N. K.; Hanson, J. E.; Click, G. D.; Brown, J. H.; Crowther, R. L.; Park, S. J.; Skehel, J. J.; Wiley, D. C. "Binding of Influenza Virus Hemagglutinin to Analogs of its Cell-Surface Receptor, Sialic Acid: Analysis by Proton Nuclear Magnetic Resonance Spectroscopy and X-ray Crystallography", *Biochemistry* **1992**, *31*, 9609-9621. (b) Mammen, M.; Dahmann, G.; Whitesides, G. "Effective Inhibitors of Hemagglutination by Influenza Virus Synthesized from Polymers Having Active Ester Groups. Insight into Mechanism of Inhibition", *J. Med. Chem.* **1995**, *38*, 4179-4190.

125. Meanwell, N. A.; Krystal, M. "Taking Aim at a Moving Target-Inhibitors of Influenza Virus Part 1: Virus Adsorption, Entry and Uncoating", *Drug Discovery Today* **1996**, *1*, 316-324.

126. Colman, P. M. "Neuraminidase: Enzyme and Antigen. In The Influenza Viruses", Krug, R. M., Ed. Plenum: New York, **1989**; pp. 175-218. (b) Varghese, J. N.; Epa, V. C.; Colman, P. M. "Three-dimensional structure of the complex of 4-guanidino-Neu5Ac2en and influenza virus neuraminidase", *Protein Sci.* **1995**, *4*, 1081-1087.

127. Klenk, H.D.; Rott, R. "The Molecular Biology of Influenza Virus Pathogenicity", *Adv. Virus Res.* **1988**, *34*, 247-281.

128. (a) Burmeister, W. P.; Ruigrok, R. W. H.; Cusack, S. "The 2.2 Å Resolution Crystal Structure of Influenza B Neuraminidase and its Complex with Sialic Acid", *EMBO J.* **1991**, *11*, 49-56. (b) Bossart-Whitaker, P.; Carson, M.; Babu, Y. S.; Smith, C. D.; Laver, W. G.; Air, G. M. "Three-dimensional structure of influenza A N9 neuraminidase and its complex with inhibitor 2-deoxy-2,3-dehydro-N-acetyl-neuraminic acid", *J. Mol. Biol.* **1993**, *232*, 1069-1083. (c) Varghese, J. H.; Colman, P. M. "The Three-dimensional Structure of the Neuraminidase of Influenza Virus A/Tokyo/3/67 at 2.2 Å Resolution", *J. Mol. Biol.* **1991**, *221*, 473-486. (d) Varghese, J. N.; McKimm-Breschkin, J.; Caldwell, J.

B.; Kortt, A. A.; Colman, P. M. "The Structure of the Complex between Influenza Virus Neuraminidase and Sialic Acid, the Viral Receptor", *Proteins* **1992**, *14*, 327-332.

129. (a) Monto, A. S.; Iacuzio, I. A.; LaMontague, J. R. "Pandemic Influenza-confronting a reemergent threat", *J. Infect. Dis.* **1997**, *176*, 51-53. (B) Service, R. F. "Researchers Seek New Weapon Against the Flu", *Science* **1997**, *275*, 756-777. (c) Glezen, W. P. "Serious morbidity and mortality associated with influenza epidemics", *Epidemiol. Rev.* **1982**, *4*, 25-44.

130. Hayden, F. G.; Belshe, R. B.; Clover, R. D.; Hay, A. J.; Oakes, M. G.; Soo, N. "Emergence and Apparent Transmission of Rimantadine-Resistant Influenza A Virus in Families", *N. Engl. J. Med.* **1989**, *321*, 1696.

131. Hayden, F. G.; Couch, R. B. "Clinical and Epidemiological Importance of Influenza A Viruses Resistant to Amantadine and Rimantadine", *Rev. Med. Virol.* **1992**, *2*, 89-96.

132. Belshe, R. B.; Hall Smith, M.; Hall, C. B.; Betts, R.; Hay, A. J. "Genetic basis of resistance to rimantadine emerging during treatment of influenza virus infection", *J. Virol.* **1981**, *62*, 1508-1512.

133. (a) Meindl, P.; Bodo, G.; Palese, P.; Schulman, J.; Tuppy, H. "Inhibition of neuraminidase activity by derivatives of 2-deoxy-2,3-dehydro-*N*-acetyl-neuraminic acid", *Virology* **1974**, *58*, 457-463. (b) Holzer, C. T.; von Itzstein, M.; Jin, B.; Pegg, M. S.; Stewart, W. P.; Wu, W. Y. "Inhibition of Sialidases from Viral, Bacterial, and Mammalian Sources by Analogues of 2-Deoxy-2,3-didehydro-*N*-acetylneuraminic acid Modified at the C-4 Position", *Glyconjugate J.* **1993**, *10*, 40-44.

134. von Itzstein, M.; Wu, W.-Y.; Kok, G. B.; Pegg, M. S.; Dyason J. C.; Phan, T. V.; Smythe, M. L.; White, H. F.; Oliver, S. W.; Colman, P. M.; Varghese, J. N.; Ryan, D. M.; Woods, J. M.; Bethell, R. C.; Hotham, V. J.; Cameron, J. M.; Penn, C. R. "Rational design of potent sialidase-based inhibitors of influenza virus replication", *Nature* **1993**, *363*, 418-423.

135. (a) Kim, C. U.; Lew, W.; Williams, M. A.; Liu, H. T.; Zhang, L. J.; Swaminathan, S.; Bischofberger, N.; Chen, M. S.; Mendel, D. B.; Tai, C. Y.; Laver, W. G.; Stevens, R. C. "Influenza neuraminidase inhibitors possessing a novel hydrophobic interaction in the enzyme active site: design, synthesis, and structural analysis of carbocyclic sialic acid analogues with potent anti-influenza activity", *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, *119*, 681-690. (b) Lew, W.; Wu, H.; Chen, X.; Graves, B. J.; Escarpe, P. E.; MacArthur, H. L.; Mendel, D. B.; Kim, K. U. "Carbocyclic Influenza Neuraminidase Inhibitors Possessing a C3-Cyclic Amine Side Chain: Synthesis and Inhibitory Activity", *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2000**, *10*, 1257-1260.

136. Babu, Y. S.; Chand, P.; Bantia, S.; Kotian, P.; Dehghani, A.; El-Kattan, Y.; Liu, T.-H.; Hutchinson, T. L.; Elliott, a. J.; Parker, C. D.; Ananth, S. L.; Horn, L. L.; Laver, G. W.; Montgomery, J. A. "BCX-1812 (RWJ-270201): Discovery of a Novel, Highly Potent, Orally Active, and Selective Influenza Neuraminidase Inhibitor through Structure-Based Drug Design", *J. Med. Chem.* **2000**, *43*, 3482-3486.

137. Wang, G. T.; Chen, Y.; Wang, S.; Gentles, R.; Sowin, T.; Kati, W.; Muchmore, S.; Giranda, V.; Stewart, K.; Sham, H.; Kempf, D. I.; Laver, W. G. "Design, Synthesis, and Structural Analysis of Influenza Neuraminidase Inhibitors Containing Pyrrolidine Cores", *J. Med. Chem.* **2001**, *44*, 1192-201.

138. a) Maring, C.; McDaniel, K.; Krueger, A.; Zhao, C.; Sun, M.; Madigan, D.; DeGoey, D.; Chen, H.-J.; Yeung, M. C.; Flosi, W.; Grampovnik, D.; Kati, W.; Klein, L.; Stewart, K.; Stoll, V.; Saldivar, A.; Montgomery, D.; Carrick, R.; Steffy, K.; Kempf, D.; Molla, A.; Kohlbrenner, W.; Kennedy, A.; Herrin, T.; Xu, Y.; Laver, W. G. Presented at 14th International Conference on Antiviral Research, *Antiviral Research* **2001**, *50*, p A76; Abstract 129. b) C. Zhao, C. Maring, M. Sun, K. Stewart, V. Stoll, Y. Xu, Y. Gu, A. Krueger, T. Herrin, T. Herrin, H. Sham, W. G. Laver, D. Madigan, A. Kennedy, W. Kati, D. Montgomery, A. Saldivar, D. Kempf, W. Kohlbrenner. "Design, Synthesis and Activity of Substituted Pyrrolidine Influenza Neuraminidase Inhibitors", Presented at

13th International Conference on Antiviral Research, *Antiviral Research* **2000**, *46*, p A53; Abstract 58.

139. DeGoey, D. A.; Flosi, W. J.; Grampounik, D.-J.; Yeung, C. M.; Klein, L.; Kempf, D. J. "Enantioselective Synthesis of Anti-Influenza Compound ABT-675", Presented at the 221st National Meeting of the American Chemical Society, San Diego, CA, April 2001, Paper ORGN 320.

140. (a) Corey, E. J.; Perez-Guzman, A. "The Catalytic Enantioselective Construction of Molecules with Quaternary Carbon Stereocenters", *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1998**, *37*, 388-401. (b) Fuji, K. "Asymmetric Creation of Quaternary Carbon Centers", *Chem. Rev.* **1993**, *93*, 2037-2066. (c) Cativiela, C.; Díaz-de-Villegas, M. D. "Stereoselective Synthesis of Quaternary α -Amino Acids. Part 2: Cyclic Compounds", *Tetrahedron Asymmetry* **2000**, *11*, 645-732.

141. (a) List, B.; Shabat, D.; Zhong, G.; Turner, J. M.; Li, A.; Bui, T.; Anderson, J.; Lerner, R. A.; Barbas III, C. F. "A Catalytic Enantioselective Route to Hydroxy-Substituted Quaternary Carbon Centers: Resolution of tertiary Aldols with a Catalytic Antibody", *J. Am. Chem. Soc.* **1999**, *121*, 7283-7291. (b) Evans, D. A.; Johnson, J. S.; Olhava, E. J. "Enantioselective Synthesis of Dihydropyrans. Catalysis of Hetero Diels-Alder Reactions by Bis(oxazoline) Copper(II) Complexes", *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 1635-1649.

142. Mukaiyama, T.; Nishida, M.; Tozawa, T.; Yamada, K. "Asymmetric Allylation of Carbonyl Compounds with Tartrate-Modified Chiral Allylic tin Reagents", *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1997**, *70*, 2301-2308.

143. Grubbs, R. H.; Scholl, M. "Total Synthesis of (-)- and (\pm)-Frontallin via Ring-Closing Metathesis", *Tetrahedron Lett.* **1999**, *40*, 1425-1428.

144. Seebach, D.; Sting, A. R.; Hoffmann, M. "Self-Regeneration of Stereocenters (SRS)-Applications, Limitations, and Abandonment of Synthetic Principle", *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1996**, *35*, 2708-2748.
145. Mukaiyama, T.; Nishida, M.; Tozawa, T.; Yamada, K. "Total Synthesis of the Marine Natural Product 7-Deoxy-okadaic Acid: A Potent Inhibitor of Serine/Threonine-Specific Protein", *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1997**, *70*, 2301-2308.
146. (a) Merino, P.; Lanaspá, A.; Merchan, F. L.; Tejero, T. "Totally Stereocontrolled Synthesis of α,β -Diamino Acids by Addition of Grignard Reagents to Nitrones Derived from L-Serine", *Tetrahedron Asymmetry* **1998**, *9*, 629-646. (b) Merino, P.; Franco, S.; Merchan, F. L.; Tejero, T. "Asymmetric Addition Reactions of Lithium (Trimethylsilyl)acetyde with Chiral α -Amino Nitrones. Synthesis of Diastereomerically Pure *N*-Hydroxy- α -amino Acids", *J. Org. Chem.* **1998**, *63*, 5627-5630. (c) Merino, P.; Franco, S.; Merchan, F. L.; Tejero, T. "Nucleophilic Additions to chiral Nitrones: New Approaches to Nitrogenated Compounds", *Synlett* **2000**, *4*, 442-454.
147. (a) Denis, J.-N.; Tchertchian, S.; Tomassini, A.; Vallée, Y. "The Reaction of Propiolate Acetylides with Nitrones. Synthesis of γ -Amino- α,β -ethylenic Acid Derivatives", *Tetrahedron Lett.* **1997**, *38*, 5503-5506. (b) Dagoneau, C.; Denis, J.-N.; Vallée, Y. "Synthesis of *Z*- α,β -Ethylenic *N*-Boc- γ -Amino Esters Form Nitrones", *Synlett* **1999**, *3*, 602-604.
148. Houk, K. N.; Paddon-Row, N. M.; Rondan, N. G.; Wu, Y.-D.; Brown, F. K.; Spellmeyer, D. C.; Metz, J. T.; Li, Y.; Loncharich, R. J. "Theory and Modeling of Stereoselective Organic Reactions", *Science* **1986**, *231*, 1108-1117.
149. Ishibashi, M.; Doi, Y.; Kobayashi, J. "Total Synthesis of Pseudodistomin C, a Sphingosine-Related Piperidine Alkaloid from Tunicate *Pseudodistoma Kanoko*", *Tetrahedron* **1996**, *52*, 4573-4580.

150. (a) Whitmore, F. C.; George, R. S. "Abnormal Grignard Reactions. X. Enolizing and Reducing Action of Grignard Reagents upon Diisopropyl Ketone", *J. Am. Chem. Soc.* **1942**, *64*, 1239-1242. (b) Pinkus, A. G.; Sabesan, A. "Studies on the Mechanism of Enolization Reaction of Grignard Reagents and Ketones. Part 2. Pseudo-first-order Rate and Deuterium Isotope Effect Studies", *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 2* **1981**, 473-477.

151. (a) Ageno, G.; Banfi, L.; Cascio, G.; Guanti, G.; Manghisi, E.; Riva, R.; Rocca, V. "Enantiospecific and Diastereoselective Synthesis of 4,4-Disubstituted-aminoazetidiones, Starting from D-Serine", *Tetrahedron* **1995**, *51*, 8121-8134. Pour d'autres exemples: (b) Laïb, T.; Chastanet, J.; Zhu, J. "Diastereoselective Synthesis of γ -hydroxy- β -amino Alcohols and (2*S*,3*S*)- β -Hydroxyleucine from Chiral D-(*N,N*-Dibenzylamino)serine (TBDMS) Aldehyde", *J. Org. Chem.* **1998**, *63*, 1709-1713. (c) Reetz, M. T. "New Approaches to the Use of Amino Acids as Chiral Building Blocks in Organic Synthesis", *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1991**, *30*, 1531-1546.

152. Pour des revues, voir: (a) Jurckzak, J.; Golebiowski, A. "Optically Active *N*-Protected α -Amino Aldehydes in Organic Synthesis", *Chem. Rev.* **1989**, *89*, 149-164. (b) Reetz, M. T. "Chelation or Non-Chelation Control in Addition Reactions of Chiral α - and β -Alkoxy Carbonyl Compounds", *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1984**, *23*, 556-569. Pour des aldéhydes *N*-Boc- α -aminés, voir: (c) Denis, J.-N.; Correa, A.; Greene, A. E. "Direct, Highly Efficient Synthesis from (S)-(+)-Phenylglycine of the Taxol and Taxotere Side Chains", *J. Org. Chem.* **1991**, *56*, 6939-6942. (d) Reetz, M. T.; Rölfling, K.; Grienbenow, N. "A Simple Method for the Chelation Controlled Additions to α -Amino Aldehydes", *Tetrahedron Lett.* **1994**, *35*, 1969-1972. Pour des aldéhydes *N*-Boc- α -oxazolidines, voir: (e) Coleman, R. S.; Carpenter, A. J. "Diastereoselective Addition of Vinyl Organometallic Reagents to L-Serinal", *Tetrahedron Lett.* **1992**, *33*, 1697-1700. (f) Williams, L.; Zhang, Z.; Shao, f.; Carroll, P. J.; Jouillé M. M. "Grignard Reactions to Chiral Oxazolidine Aldehydes", *Tetrahedron* **1996**, *52*, 11673-11694.

153. Czernecki, S.; Georgoulis, C.; Provelenghiou, C. "Nouvelle Méthode de Benzylolation d'hydroxyles Glucidiques Encombrés", *Tetrahedron Lett.* **1976**, *39*, 3535-3536.

154. Parikh, J. R.; Doering, W. von E. "Sulfur Trioxide in the Oxidation of Alcohols by Dimethyl Sulfoxide", *J. Am. Chem. Soc.* **1967**, *89*, 5505-5507.
155. (a) Sharpless, K. B. "Comprehensive Organic Synthesis", Pergamon Oxford, **1991**, vol. 7, 389-436. (b) Katsuki, T.; Martin, V. S. "Asymmetric Epoxidation of Allylic Alcohols: The Katsuki-Sharpless Epoxidation Reaction", *Org. React.* **1996**, *48*, 1-281.
156. Uenishi, J.; Kubo, Y. "An Extremely Mild Desulfurization of Thiiranes; An Efficient Transformation from Geraniol to (+)- and (-)-Linalool", *Tetrahedron Lett.* **1994**, *35*, 6697-6700.
157. Roush, W. R.; Adam, M. A. "Directed Openings of 2,3-Epoxy Alcohols via Reactions with Isocyanates: Synthesis of (+)-erythro-Dihydrosphingosine", *J. Org. Chem.* **1985**, *50*, 3752-3757.
158. Boger, D. L.; Ledebner, M. W.; Kume, M.; Searcey, M.; Jin, Q. "Total Synthesis and Comparative Evaluation of Luzopeptin A-C and Quinoxapeptin A-C", *J. Am. Chem. Soc.* **1999**, *121*, 11375-11383.
159. Rabinovitch, B. S.; Looney, F. S. "The Stereochemistry of Reduction of the Acetylenic Bond", *J. Am. Chem. Soc.* **1952**, *72*, 2652-2654.
160. Baldwin, J. E.; Cha, J. K.; Kruse, L. I. "Total Synthesis of Antitumor Agent AT-125, (α S,5S)- α -Amino-3-Chloro-4,5-Dihydro-5-Isioxazoleacetic Acid", *Tetrahedron* **1985**, *41*, 5241-5260.
161. Eis, M. J.; Wrobel, J. E.; Ganem, B. "Mechanism and Synthetic Utility of Boron Trifluoride Etherate Promoted Organolithium Additions", *J. Am. Chem. Soc.* **1984**, *106*, 3693-3694.

162. (a) Merino, P.; Castillo, E.; Franco, S.; Merchan, F. L.; Tejero, T. "Ready Access to Enantiopure 5-Substituted-3-Pyrrolidin-2-ones from *N*-Benzyl-2,3-*O*-isopropylidene-D-Glyceraldehyde nitron (BIGN)", *Tetrahedron Asymmetry* **1998**, *9*, 1759-1769. (b) Merino, P.; Castillo, E.; Franco, S.; Merchan, F. L.; Tejero, T. "Nucleophilic Additions of Grignard to *N*-Benzyl-2,3-*O*-isopropylidene-D-Glyceraldehyde nitron (BIGN). Synthesis of (2*S*, 3*R*) and (2*S*, 3*S*)-3-phenylisoserine", *Tetrahedron* **1998**, *54*, 12301-12322.
163. Villamena, F. A.; Crist, D. R. "Metal-Nitron Complexes: Spin Trapping and Solution Characterization", *J. Chem. Soc. Dalton Trans.* **1998**, 4055-4062.
164. Beak, P.; Meyers, A. I. "Stereo- and Regiocontrol by Complex Induced Proximity Effects: Reactions of Organolithium Compounds", *Acc. Chem. Res.* **1986**, *19*, 356-363.
165. (a) Nyzam, V.; Belaud, C.; Zammattio, F.; Villieras, J. "Stereocontrolled Synthesis of Chiral Secondary (α -methylene- β -Substituted)- γ -Lactams by Addition of β -Functional Crotylzinc Reagents to Chiral Imines", *Tetrahedron Asymmetry* **1996**, *7*, 1835-1843. (b) Heaten, S. B.; Jones, G. B. "Chiral Arene Chromium Tricarbonyl Complexes as Enantioselective Catalysts: Highly Selective 1,2 Alkyl Additions to Aldehydes", *Tetrahedron Lett.* **1992**, *33*, 1693-1696. (c) Knochel, P.; Almena Perea, J. J.; Jones, P. "Organozinc Mediated Reactions", *Tetrahedron* **1998**, *54*, 8275-8319.
166. Herdeis, C.; Hubmann, H. P. "Synthesis of Homochiral R-Baclofen from S-Glutamic Acid", *Tetrahedron Asymmetry* **1992**, *3*, 1213-1221.
167. (a) Baussanne, I.; Royer, J. "Stereoselective Synthesis of 4,5-Disubstituted Pyrrolidin-2-ones by Cuprate Addition to Chiral Non Racemic α,β -Unsaturated- γ -Lactams", *Tetrahedron Lett.* **1998**, *39*, 845-848. (b) Hagen, T. J. "Regioselective Functionalization of Medium-Ring Lactams", *Synlett* **1990**, 63-66. (c) Nagashima, H.; Ozaki, N.; Washiyama, M.; Itoh, K. "Conjugate Addition of Organocopper Reagents to *N*-Tosylated α,β -Unsaturated Amides", *Tetrahedron Lett.* **1985**, *26*, 657-660.

168. Meyers, A. I.; Snyder, L. "Asymmetric Conjugate Additions to Chiral Bicyclic Lactams. Synthesis of Aracemic Trans-2,3-Disubstituted Pyrrolidines", *J. Org. Chem.* **1992**, *57*, 3814-3819.
169. (a) Hanessian, S.; Ratovelomanana, V. "Stereocontrolled Access to all-*trans* α,β,γ -Substituted Pyrrolidinones and Pyrrolidines of High Optical Purity from D-Pyroglutamic Acid", *Synlett* **1990**, 501-503. (b) Hanessian, S.; Ratovelomanana, V. "Synthesis of a conformationally Constrained analog of *N*-acetylmuramyl Dipeptide (MDP)", *Synlett* **1991**, 222-224.
170. (a) Corey, E. J.; Boaz, N. W. "The Reactions of Combined Organocuprate-Chloromethylsilane Reagents with Conjugate Carbonyl Compounds", *Tetrahedron Lett.* **1985**, *26*, 6019-6022. (b) Horiguchi, Y.; Komatsu, M.; Kuwajima, I. "Does Me_3SiCl Activate Conjugate Addition of Copper Reagents as a Lewis Acid?", *Tetrahedron Lett.* **1989**, *30*, 7087-7090. (c) Lipshutz, B. H.; Dimock, S. H.; James, B. "The Role of TMSCl in Gilman Cuprate 1,4-Addition Reactions", *J. Am. Chem. Soc.* **1993**, *115*, 9283-9284.
171. (a) Mpango, G. B.; Mahalanabis, K. K.; Madhavi-Danghani, Z.; Snieckus, V. "Tandem Conjugate Addition- α -Alkylation of Unsaturated Amides. Synthetic Methodology", *Tetrahedron Lett.* **1980**, *21*, 4823-4826. (b) Nakamura, Y.; Matsuzawa, S.; Horiguchi, Y.; Kuwajima, I. " Me_3SiCl Accelerated Conjugate Addition of Stoichiometric Organocopper Reagents", *Tetrahedron Lett.* **1986**, *27*, 4029-4032.
172. Whitesides, G. M.; Casey, C. P.; Krieger, J. K. "The Thermal Decomposition of Vinylic Copper(I) and Silver (I) Organometallic Compounds", *J. Am. Chem. Soc.* **1971**, *93*, 1379.
173. (a) Speckamp, N. W.; Hiemstra, H. "Intramolecular Reactions of *N*-Acyliminium Intermediates", *Tetrahedron* **1985**, *41*, 4367-4416. (b) Speckamp, W. N.; Moolenaar, M. J. "New Developments in the Chemistry of *N*-Acyliminium Ions and Related Intermediates", *Tetrahedron* **2000**, *56*, 3817-56. (c) Hiemstra, H.; Speckamp, N.

"Comprehensive Organic Synthesis", Trost, B. M.; Fleming, I.; Heathcock, C. H. Eds. **1991**, vol. 2, p. 1047.

174. (a) Arndt, H.-A.; Polborn, K.; Koert, U. "Stereoselective Synthesis of a Terpyrrolidine Unit, a Potential Building Block for Anion Recognition", *Tetrahedron Lett.* **1997**, *38*, 3879-3882. (b) Langlois, N.; Rojas, A. "A Short Synthesis of C-2 Symmetric (2*S*, 5*S*) Pyrrolidine-2,5-Dicarboxylic Acid, a Constituent of Red Alga *Schizymania dubyi*", *Tetrahedron* **1993**, *49*, 77-82. (c) Katoh, T.; Nagata, Y.; Kobayashi, Y.; Arai, K.; Minami, J.; Terashima, S. "Enantioselective Synthesis of 5-Substituted- and 3,5-Disubstituted-2-formylpyrrolidine Derivatives, the Key D-Ring Fragments of (-)-Quinocarcin and (-)-10-Decarboxyquinocarcin", *Tetrahedron Lett.* **1993**, *34*, 5743-5746.

175. a) McClure, K. F.; Renold, P.; Kemp, D. S. "An Improved Synthesis of a Temple for α -Helix Formation", *J. Org. Chem.* **1995**, *60*, 454-457. (b) Pedregal, C.; Ezquerro, J.; Collado, I. "Stereoselective Addition of Grignard-Derived Organocopper Reagents to *N*-Acyyliminium Ions: Synthesis of Enantiopure 5- and 4,5-Substituted Prolinates", *J. Org. Chem.* **1995**, *60*, 5011-5015. (c) Wistrand, L.-G.; Skrinjar, M. "Chiroselective Synthesis of Trans-2,5-Disubstituted Pyrrolidines via Stereoselective Addition of Organocopper Reagents to *N*-Acyyliminium Ions", *Tetrahedron* **1991**, *47*, 573-582.

176. Pour des exemples voir (a) Durand, J.-O.; Larchevêque, M.; Petit, Y. "Reductive Cyanation: A Key Step for a Short Synthesis of (-)-(2*S*,3*S*)-3-hydroxyproline", *Tetrahedron Lett.* **1998**, *39*, 5473-5476. (b) Dhimane, H.; Vanucci, C.; Lhommet, G. "Stereoselective Access to Trans-2,5-Disubstituted Pyrrolidine Derivatives by Nucleophilic Addition to Bicyclic *N*-Acyyliminium Ion", *Tetrahedron Lett.* **1997**, *38*, 1415-1418. (c) Thaning, M.; Wistrand, L.-G. "Anodic Methoxylation of Pyrrolidinol Derivatives. Enantioselective Synthesis of *cis*- and *trans*-(3*R*)-3-hydroxyprolines", *Acta Chem. Scand.* **1989**, *43*, 290-295.

177. Stork, G. "The Stereospecific Synthesis of Reserpine", *Pure Appl. Chem.* **1989**, *61*, 439-442.

178. Pedergal, C.; Ezquerro, J.; Escribano, A.; Carreño, M. C.; Garcia Ruano, J. L. "Highly Chemoselective Reduction of *N*-Boc Protected Lactams", *Tetrahedron Lett.* **1994**, *35*, 2053-2056. Pour d'autres applications voir (a) Hanessian, S.; McNaughton-Smith, G. A "Versatile Synthesis of a β -Turn Peptidomimetic Scaffold: An Approach Towards a Designed Model Antagonist of the Tachykinin NK-2 Receptor", *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **1996**, *6*, 1567. (b) Zanardi, F.; Battistini, L.; Rassa, G.; Auzzus, L.; Pinna, L.; Marzocchi, L.; Acquotti, D.; Casiraghi, G. "The Utility of Furan-, Pyrrole-, and Thiophene-Based 2-Silyloxy Dienes as Demonstrated by Modular Synthesis of Annonaceous Acetogenin Core Units and Their Pyrrolidine and Thiolane Analogues", *J. Org. Chem.* **2000**, *65*, 2048.

179. Les spectres RMN (^1H et ^{13}C) sont comparables aux données fournies par les laboratoires Abbott. On retrouve la présence de l'amide primaire correspondant, qui n'est pas détectée par RMN ^1H mais qui peut seulement être observée par une analyse HPLC. Nous remercions Dr. Steven Wittenberger des laboratoires Abbott pour réaliser cette analyse. La transformation d'un amide primaire en son ester correspondant est décrite par Greenlee, W. J.; Thorsett, E. D. "Mild Conversion of Carboxamides and Carboxylic Acid Hydrazides to Acids and Esters", *J. Org. Chem.* **1981**, *46*, 5351-5353. Pour des détails supplémentaires concernant la conversion de **4.66** à **4.8**, obtenue par une voie synthétique différente, voir ref. 139.

180. (a) Laurin, D.; Verreault, R.; Lindsay, J.; MacPherson, K.; Rockeood, K. "Physical Activity and Risk of Cognitive Impairment and Dementia in Elderly Persons", *Arch. Neurol.* **2001**, *58*, 498-504. (b) Esiri, M. M.; Matthews, F.; Brayne, C.; Ince, P. G.; Matthews, F. E.; Xuereb, J. H.; Broome, J. C.; McKenzie, J.; Rossi, M.; McKeith, I. G.; Lowe, J.; Morris, J. H. "Pathological correlates of late-onset dementia in a multicentre, community-based population in England and Wales", *Lancet.* **2001**, *357*, 169-175.

181. Selkoe, D. J. "Translating Cell Biology into Therapeutic Advances in Alzheimer's Disease", *Nature* **1999**, *399A*, 23-31.

182. (a) Wolfe, M. S.; Xia, W.; Ostaszewski, B. L.; Diehl, T. S.; Kimberly, W. T.; Selkoe, D. J. "Two Transmembrane Aspartates in Presenilin-1 Required for Presenilin Endoproteolysis and γ -Secretase Activity", *Nature* **1999**, *398*, 513-517. (b) Olson, R. E.; Thompson, L. A. "Secretase Inhibitors as Therapeutics for Alzheimer's Disease", *Ann. Rep. Med. Chem.* **2000**, *35*, 31.

183. Vassar, R.; Bennett, B. D.; Babu-Khan, S.; Kahn, S.; Mendiaz, E. A.; Denis, P.; Teplow, D. B.; Ross, S.; Amarante, P.; Loeloff, R.; Luo, Y.; Fisher, S.; Fuller, J.; Edenson, S.; Lile, J.; Jarosinski, M. A.; Biere, A. L.; Curran, E.; Burgess, T.; Louis, J. C.; Collins, F.; Treanor, J.; Rogers, G.; Citron, M. "Beta-Secretase Cleavage of Alzheimer's Amyloid Precursor Protein by the Transmembrane Aspartic Protease BACE", *Science* **1999**, *286*, 735-741.

184. (a) Lin, X.; Koelsch, G.; Wu, S.; Downs, D.; Dashti, A.; Tang, J. "Human Aspartic Protease Memapsin 2 Cleaves the β -Secretase Site of β -Amyloid Precursor Protein", *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.* **2000**, *97*, 1456-1460. (b) Sinha, S.; Lieberburg, I. "Cellular Mechanisms of β -Amyloid Production and Secretion", *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.* **1999**, *96*, 11049-11053.

185. Ghosh, A. K.; Shin, D.; Downs, D.; Koelsch, G.; Lin, X.; Ermolieff, J.; Tang, J. "Design of Potent Inhibitors for Human Brain Memapsin 2 (β -Secretase)", *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 3522-3523.

186. Hong, L.; Koelsch, G.; Lin, X.; Wu, S.; Terzyan, S.; Ghosh, A. K.; Zhang, X. C.; Tang, J. "Structure of the Protease Domain of Memapsin 2 (β -Secretase) Complexed with Inhibitor", *Science* **2000**, *290*, 150-153.

187. Pour des exemples d'inhibiteurs de la VIH qui traversent la barrière du sang dans le cerveau : (a) Sathle, L.; Martin, C.; Svensson, J.; Sonnerborg, A. "Indinavir in Cerebrospinal Fluid of HIV-1 Infected Patients", *Lancet* **1997**, *350*, 1823. (b) Brinkman,

K.; Kroon, F.; Hugen, P.; Burger, D. M. "Therapeutic Concentrations of Indinavir in Cerebrospinal Fluid of HIV-1 Infected Patients", *AIDS* **1998**, *12*, 537.

188. Ghosh, A. K.; Bilcer, G.; Harwood, C.; Kawahama, R.; Shin, D.; Hussain, K. A.; Hong, L.; Loy, J. A.; Nguyen, C.; Koelsch, G.; Ermolieff, J.; Tang, J. "Structure-Based Design: Potent Inhibitors for Human Brain Memapsin 2 (β -Secretase)", *J. Med. Chem.* **2001**, *44*, 2865-2868.

189. Martin, S. F.; Austin, R. E.; Oalman, C. J.; Baker, W. R.; Condon, S. L.; Delara, E.; Rosenberg, S. H.; Spina, K. P.; Stein, H. H.; Cohen, J.; Kleinert, H. D. "1,2,3-Trisubstituted Cyclopropanes as Conformationally Restricted Peptide Isosteres: Application to the Design and Synthesis of Novel Renin Inhibitors", *J. Med. Chem.* **1992**, *35*, 1710-1721.

190. Turbanti, L.; Cerbai, G.; Di Bugno, C.; Giorgi, R.; Garzelli, G.; Criscuolli, M.; Renzetti, A. R.; Subissi, A.; Bramanti, G. "1,2-Cyclomethylenecarboxylic Monoamide Hydroxamic Derivatives. A Novel Class of Non-Amino Acid Angiotensin Converting Enzyme Inhibitors", *J. Med. Chem.* **1993**, *36*, 699-707.

191. Nöteberg, D.; Brånalt, J.; Kvarnström, I.; Linschoten, M.; Musil, D.; Nyström, J.-E.; Zuccarello, G.; Samuelsson, B. "New Proline Mimetics: Synthesis of Thrombin Inhibitors Incorporating Cyclopentane- and Cyclopentenedicarboxylic Acid Templates in the P2 Position. Binding Conformation Investigated by X-ray Crystallography", *J. Med. Chem.* **2000**, *43*, 1705-1713.

192. Gante, J. "Peptidomimetics-Tailored Enzyme Inhibitors", *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1994**, *33*, 1699-1720.

193. Sanderson, P. E. J.; Naylor-Olsen, A. M. "Thrombin Inhibitor Design", *Current Medicinal Chemistry* **1998**, *5*, 289.

194. Nous remercions Dr. M. Tintelnot-Blomley (Novartis, Bâle, Suisse) pour ses études de modélisation moléculaire.
195. (a) Trost, B. M.; Chan, D. M. T.; Nanninga, T. N. "Silylation of 2-Methyl-2-propen-1-ol Dianion: 2-(Hydroxymethyl)allyltrimethylsilane", *Org. Synth.* **1984**, *62*, 58-66. (b) Trost, B. M.; Chan, D. M. T. "Palladium-Mediated Cycloaddition Approach to Cyclopentanoids. Introduction and initial studies", *J. Am. Chem. Soc.* **1983**, *105*, 2315-2325.
196. Trost, B. M.; Mignani, S. M. "A Stereospecific Palladium Mediated [3+2] Cycloaddition", *Tetrahedron Lett.* **1986**, *27*, 4137-4140.
197. (a) Fray, A. H.; Kaye, R. L.; Kleinman, E. F. "A short, Stereoselective Synthesis of the Lactone Precursor to 2*R*,4*S*,5*S* Hydroxyethylene Dipeptide isosteres", *J. Org. Chem.* **1986**, *51*, 4828-4833. (b) Ghosh, A. K.; McKee, S. P.; Thompson, W. J. "An Efficient Synthesis of Hydroxyethylene Dipeptide Isosteres: the Core Unit of Potent HIV-1 Protease Inhibitors", *J. Org. Chem.* **1991**, *56*, 6500-6502.
198. Wuts, P. G. M.; Putt, S. R.; Ritter, A. R. "Synthesis of Dipeptide Hydroxyethylene Isostere of Leu-Val, a Transition State Mimics for the Control of Enzyme Function", *J. Org. Chem.* **1988**, *53*, 4503-4508.
199. (a) Trost, B. M. "[3+2] Cycloaddition Approaches to Five-Membered Rings via Trimethylenemethane and its Equivalents", *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1986**, *25*, 1-20. (b) Lautens, M.; Klute, W.; Tam, W. "Transition Metal-Mediated Cycloaddition Reactions", *Chem. Rev.* **1996**, *96*, 49-62. Pour une revue sur la synthèse de dérivés des cyclopentanes, voir: Hudlicky, T.; Price, J. "Anionic Approaches to the Construction of Cyclopentanoids", *Chem. Rev.* **1989**, *89*, 1467-1486.
200. Trost, B. M.; Lynch, J.; Renaut, P.; Steinman, D. H. "Enantiocontrolled cycloaddition approach to (+)-Brefeldin A", *J. Am. Chem. Soc.* **1986**, *108*, 284-291.

201. Trost, B. M.; Parquette, J. R. "A TMM Cycloaddition Strategy to the Bicyclo[6.3.0]undecyl Ring System. A Total Synthesis of 11-Hydroxyjasione", *J. Org. Chem.* **1994**, *53*, 7568-7569.
202. Trost, B. M.; Lynch, J.; Renaut, P. "Diastereoselectivity of [3+2] Annulation. On the Question of a Dipole Effect on Diastereoselectivity of Olefin Addition", *Tetrahedron Lett.* **1985**, *26*, 6313-6316.
203. (a) Chérest, M.; Felkin, H.; Prudent, N. "Torsional Strain Involving Partial bonds. The Stereochemistry of the Lithium Aluminium Hydride Reduction of some Simple Open-Chain Ketones", *Tetrahedron Lett.* **1968**, *18*, 2199-2204. (b) Ahn, N. T. "Regio- and Stereo-Selectivities in Some Nucleophilic Reactions", *Top. Curr. Chem.* **1980**, *88*, 145-162.
204. (a) Lessard, J.; Saunders, J. K.; Viet, M. T. P. "Conformational Analysis of 7-Substituted 2-Methoxy-methylcyclohexanes: Evidence Against $n_o \rightarrow \pi^*$ Orbital Stabilization of Axial conformer", *Tetrahedron Lett.* **1982**, *23*, 2059-2062. (b) Dorigo, A. E.; Morokuma, K. "Stereoselectivity of the Nucleophilic Addition of Organocopper Reagents to Chiral α,β -Unsaturated Carbonyl Compounds. Ab Initio Molecular Orbital Studies of Steric and Electronic Effects", *J. Am. Chem. Soc.* **1989**, *111*, 6524-6536. (c) Wu, Y.-D.; Tucker, J. A.; Houk, K. N. "Stereoselectivities of Nucleophilic Additions to Cyclohexanones Substituted by Polar Groups. Experimental Investigation of Reductions of *trans*-Decalones and Theoretical Studies of Cyclohexane Reductions. The Influence of Remote Electrostatic Effects", *J. Am. Chem. Soc.* **1991**, *113*, 5018-5027. (d) Cieplak, A. S.; Tait, B. D.; Johnson, C. R. "Reversal of π -Facial Diastereoselection upon Electronegative Substitution of the Substrate and the Reagent", *J. Am. Chem. Soc.* **1989**, *111*, 8447-62.
205. Janson, M.; Kvarnström, I.; Svensson, S. C. T.; Classon, B.; Samuelsson, B. "New Routes to Isomerically Pure Cyclopentanes. Synthesis of (3*S*,4*S*)-3,4-Bis(benzyloxy-

methyl)cyclopentan-1-ol Using Palladium-Catalysed [3+2] Cycloaddition”, *Synthesis* **1993**, 129-133.

206. Raghavan, S.; Ishida, M.; Shinozaki, H.; Nakanishi, K.; Ohfuné, Y. “Synthesis of L-2-(2-carboxy-4-methylenecyclopentane)glycines (CPGs). Novel Conformationally Restricted Glutamate Analogues”, *Tetrahedron Lett.* **1993**, *34*, 5765-5768.

207. Rittle, K. E.; Homnicke, C. F.; Ponticello, G. S.; Evans, B. E. “A Synthesis of Statine Utilizing an Oxidative Route to Chiral α -Amino Acids”, *J. Org. Chem.* **1982**, *47*, 3016-3018.

208. Pour d'autres exemples: (a) Datta, A.; Veeresa, G. “A Stereoselective Route to Hydroxyethylamine Dipeptide Isosters”, *J. Org. Chem.* **2000**, *65*, 7609-7611. (b) Qiao, L.; Kozikowski, A. P.; Olivera, A.; Spiegel, S. “Synthesis and Evaluation of a Photolyzable Derivative of Sphingosine 1-Phosphate-Caged SPP”, *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **1998**, *8*, 711-714.

209. Takano, S.; Sekiguchi, Y.; Shimazaki, Y.; Ogasawara, K. “An Enantiocontrolled Route to Protomycinolide IV and its Presumed Biogenetic Precursors using (*S*)-*O*-benzylglycidol”, *Heterocycles* **1992**, *33*, 713-742.

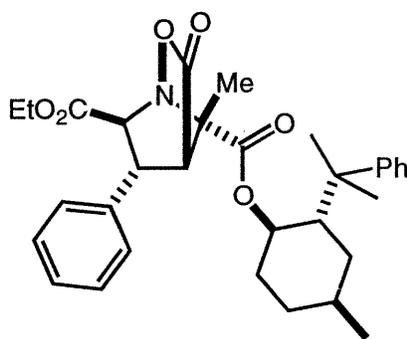
210. (a) Dondoni, A.; Perrone, D.; Rinaldi, M. “Grignard Addition to Aldonitrone. Stereochemical Aspects and Application to the Synthesis of C_2 -Symmetric Diamino Alcohols and Diamino Diols”, *J. Org. Chem.* **1998**, *63*, 9252-9264. (b) Hanessian, S.; Sumi, K. “On the Stereochemical Divergence in the Conjugate Addition of Lithium Dimethylcuprate/Trimethylsilyl Chloride to γ -Alkoxy and γ -Ureido α,β -Unsaturated Esters”, *Synthesis* **1991**, 1083-1089.

211. Zhang, C.; Lu, X. “Phosphine-Catalysed Cycloaddition of 2,3-Butadienoates or 2-Butynoates with Electron-Deficient Olefins. A Novel [3+2] Annulation Approach to Cyclopentenes”, *J. Org. Chem.* **1995**, *60*, 2906-2908.

212. Spencer, J. R.; Antonenko, V. V.; Delaet, N. G. J.; Goodman, M. "Comparative study of methods to couple hindered peptides", *Int. J. Peptide Protein Res.* **1992**, *40*, 282-293.
213. Shapiro, R. H. "Alkenes from Tosylhydrazones", *Org. React.* **1986**, *22*, 405-508.
214. Barton, D. H. R.; McCombie, S. W. "A New Method for the Deoxygenation of Secondary Alcohols", *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1* **1975**, 1575.
215. Mojsov, S.; Mitchell, A. R.; Merrifield, R. B. "A Quantitative Evaluation of Methods for Coupling Asparagines", *J. Org. Chem.* **1980**, *45*, 555-560.
216. Sieber, P.; Rinikiner, B. "Protection of Carboxamide Functions by the Trityl Residue. Application to Peptide Synthesis", *Tetrahedron Lett.* **1991**, *32*, 739-742.
217. Cheeseright, T. J.; Daenke, S.; Elmore, D. T.; Jones, J. H. "Azasulfonamidopeptides as Peptide Bond Hydrolysis Transition State Analogues. Part 2. Potentiel HIV-1 Proteinase Inhibitor", *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1* **1994**, 1953-1955.
218. Still, W. C.; Kahn, M.; Mitra, A. "Rapid Chromatographic Technique for Preparative Separations with Moderate Resolution", *J. Org. Chem.* **1978**, *43*, 2923-2525.
219. Le composé **5.1** a été analysé par LCMS (Novartis, Bâle, Suisse; temps de rétention : 4.25 minutes; solvant : MeCN/ 0.05% TFA) par démontrant ainsi une pureté raisonnable avant d'être testé contre la mémapsine 2 (β -secrétase).

Annexe I

Rapport de Cristallographie



2.71

Table 1. Crystal data and structure refinement for C₃₂ H₃₉ N O₆.

Identification code	HAN242
Empirical formula	C ₃₂ H ₃₉ N O ₆
Formula weight	533.642
Temperature	293(2)K
Wavelength	1.54056Å
Crystal system	Monoclinic
Space group	P2 ₁
Unit cell dimensions	a = 11.301(4)Å α = 90° b = 9.962(3)Å β = 109.97(3)° c = 13.740(5)Å γ = 90°
Volume	1453.8(9)Å ³
Z	2
Density (calculated)	1.2190 Mg/m ³
Absorption coefficient	0.674 mm ⁻¹
F(000)	572.0
Crystal size	0.60 x 0.24 x 0.12 mm
Theta range for data collection	3.42 to 69.82°
Index ranges	-13 ≤ h ≤ 13, -12 ≤ k ≤ 12, -16 ≤ l ≤ 16
Reflections collected	20939
Independent reflections	5464 [R(int) = 0.074]
Absorption correction	Integration
Max. and min. transmission	0.9320 and 0.7548
Refinement method	Full-matrix least-squares on F ²
Data / restraints / parameters	5464 / 1 / 358
Goodness-of-fit on F ²	0.956
Final R indices [I > 2σ(I)]	R1 = 0.0436, wR2 = 0.1071
R indices (all data)	R1 = 0.0502, wR2 = 0.1109
Absolute structure parameter	-0.13(19)
Extinction coefficient	0.0060(5)
Largest diff. peak and hole	0.197 and -0.237 e.Å ⁻³

Table 2. Atomic coordinates ($\times 10^4$) and equivalent isotropic displacement parameters ($\text{\AA}^2 \times 10^3$) for C32 H39 N O6.

U(eq) is defined as one third of the trace of the orthogonalized U_{ij} tensor.

	x	y	z	U(eq)
O(1)	2034(2)	506(2)	2783(2)	94(1)
O(2)	2143(2)	-325(3)	1329(2)	112(1)
O(3)	2009(1)	2985(2)	1065(1)	67(1)
O(4)	1712(2)	4831(2)	1883(2)	82(1)
O(5)	5538(2)	1814(2)	935(1)	69(1)
O(6)	6282(1)	3359(1)	2192(1)	43(1)
N(1)	3133(2)	2207(2)	1063(1)	54(1)
C(1)	4089(2)	3313(2)	1303(2)	47(1)
C(2)	3826(2)	3829(2)	2266(2)	47(1)
C(3)	3874(2)	2550(2)	2932(2)	48(1)
C(4)	3487(2)	1463(2)	2064(2)	51(1)
C(5)	2444(2)	535(3)	2100(2)	66(1)
C(6)	1093(6)	-1259(6)	1260(4)	183(3)
C(7)	1093(5)	-2292(4)	601(4)	159(2)
C(8)	2436(2)	4024(3)	1768(2)	60(1)
C(9)	3807(2)	4295(3)	400(2)	61(1)
C(10)	5386(2)	2708(2)	1463(2)	47(1)
C(11)	7587(2)	2915(2)	2388(2)	45(1)
C(12)	7813(2)	1634(2)	3027(2)	55(1)
C(13)	9153(2)	1119(2)	3273(2)	61(1)
C(14)	9367(3)	-128(3)	3953(3)	89(1)
C(15)	10070(2)	2227(3)	3789(2)	63(1)
C(16)	9816(2)	3510(3)	3150(2)	60(1)
C(17)	8472(2)	4039(2)	2936(2)	45(1)
C(18)	8202(2)	5416(2)	2352(2)	49(1)
C(19)	9337(2)	6369(3)	2794(2)	69(1)
C(20)	8009(3)	5230(3)	1210(2)	64(1)
C(21)	7083(2)	6150(2)	2521(2)	49(1)
C(22)	7045(2)	6331(2)	3518(2)	61(1)
C(23)	6065(3)	7011(3)	3680(2)	76(1)
C(24)	5109(3)	7555(3)	2856(3)	84(1)
C(25)	5153(3)	7410(3)	1878(3)	79(1)
C(26)	6128(2)	6722(2)	1720(2)	61(1)
C(27)	5065(2)	2280(2)	3838(2)	49(1)
C(28)	5383(2)	979(3)	4190(2)	63(1)
C(29)	6395(3)	713(3)	5070(2)	75(1)
C(30)	7121(2)	1737(4)	5623(2)	76(1)
C(31)	6828(2)	3040(3)	5290(2)	71(1)
C(32)	5805(2)	3310(3)	4407(2)	57(1)

Table 3. Hydrogen coordinates ($\times 10^4$) and isotropic displacement parameters ($\text{\AA}^2 \times 10^3$) for C32 H39 N O6.

	x	y	z	U(eq)
H(2)	4315	4606	2623	57
H(3)	3184	2622	3209	58
H(4)	4231	915	2128	61
H(6A)	1193	-1612	1942	220
H(6B)	297	-783	1006	220
H(7A)	1937	-2619	756	239
H(7B)	779	-1976	-101	239
H(7C)	566	-3005	687	239
H(9A)	3034	4758	318	91
H(9B)	3729	3811	-223	91
H(9C)	4481	4934	537	91
H(11)	7701	2728	1725	53
H(12A)	7224	951	2647	65
H(12B)	7658	1805	3668	65
H(13)	9274	879	2622	73
H(14A)	10202	-464	4074	134
H(14B)	8763	-803	3610	134
H(14C)	9274	98	4602	134
H(15A)	10920	1925	3893	75
H(15B)	10011	2416	4463	75
H(16A)	9940	3338	2496	72
H(16B)	10416	4192	3516	72
H(17)	8367	4174	3608	53
H(19A)	9131	7235	2474	103
H(19B)	10051	6009	2655	103
H(19C)	9534	6456	3528	103
H(20A)	7942	6092	884	96
H(20B)	7251	4728	886	96
H(20C)	8712	4751	1139	96
H(22)	7692	5988	4082	74
H(23)	6047	7103	4349	92
H(24)	4447	8012	2963	101
H(25)	4519	7778	1316	94
H(26)	6142	6642	1049	73
H(28)	4901	269	3822	76
H(29)	6586	-170	5289	90
H(30)	7805	1557	6217	91
H(31)	7319	3743	5661	86
H(32)	5615	4194	4193	69

Table 4. Anisotropic parameters ($\text{\AA}^2 \times 10^3$) for C32 H39 N O6.

The anisotropic displacement factor exponent takes the form:

$$-2 \pi^2 [h^2 a^{*2} U_{11} + \dots + 2 h k a^* b^* U_{12}]$$

	U11	U22	U33	U23	U13	U12
O(1)	108(2)	91(2)	105(2)	-12(1)	64(1)	-40(1)
O(2)	134(2)	110(2)	114(2)	-47(2)	70(2)	-82(2)
O(3)	45(1)	77(1)	72(1)	7(1)	12(1)	-2(1)
O(4)	68(1)	83(1)	105(2)	16(1)	43(1)	24(1)
O(5)	68(1)	68(1)	74(1)	-32(1)	28(1)	-4(1)
O(6)	44(1)	41(1)	48(1)	-6(1)	19(1)	-1(1)
N(1)	50(1)	56(1)	55(1)	-5(1)	14(1)	-10(1)
C(1)	45(1)	47(1)	48(1)	-3(1)	14(1)	-7(1)
C(2)	49(1)	43(1)	52(1)	-2(1)	20(1)	-1(1)
C(3)	51(1)	50(1)	48(1)	-2(1)	24(1)	-5(1)
C(4)	53(1)	47(1)	53(1)	-4(1)	20(1)	-9(1)
C(5)	69(2)	58(1)	75(2)	-6(1)	31(1)	-21(1)
C(6)	245(6)	167(4)	198(5)	-102(4)	154(5)	-164(5)
C(7)	137(4)	106(4)	198(5)	40(4)	9(3)	-57(3)
C(8)	55(1)	63(1)	66(1)	10(1)	26(1)	2(1)
C(9)	66(1)	59(1)	57(1)	8(1)	21(1)	0(1)
C(10)	53(1)	47(1)	45(1)	-4(1)	21(1)	-7(1)
C(11)	46(1)	46(1)	46(1)	-2(1)	22(1)	2(1)
C(12)	63(1)	45(1)	61(1)	1(1)	28(1)	4(1)
C(13)	68(1)	56(1)	65(1)	2(1)	30(1)	18(1)
C(14)	101(2)	61(2)	104(2)	15(2)	34(2)	27(2)
C(15)	53(1)	67(1)	66(1)	4(1)	17(1)	14(1)
C(16)	50(1)	63(2)	67(1)	1(1)	22(1)	0(1)
C(17)	46(1)	47(1)	43(1)	-1(1)	19(1)	0(1)
C(18)	52(1)	49(1)	52(1)	3(1)	24(1)	-3(1)
C(19)	60(1)	59(1)	95(2)	0(1)	35(1)	-12(1)
C(20)	82(2)	62(2)	59(1)	10(1)	39(1)	8(1)
C(21)	58(1)	38(1)	58(1)	-2(1)	27(1)	-7(1)
C(22)	77(2)	50(1)	66(1)	-6(1)	37(1)	-2(1)
C(23)	104(2)	54(2)	92(2)	-13(1)	60(2)	-7(2)
C(24)	86(2)	53(2)	131(3)	-4(2)	61(2)	10(1)
C(25)	72(2)	59(2)	107(2)	7(2)	31(2)	12(1)
C(26)	68(2)	49(1)	68(1)	7(1)	26(1)	2(1)
C(27)	55(1)	51(1)	45(1)	0(1)	23(1)	0(1)
C(28)	69(2)	55(1)	65(1)	9(1)	22(1)	-5(1)
C(29)	75(2)	78(2)	73(2)	23(2)	24(1)	9(2)
C(30)	60(2)	108(2)	57(1)	13(2)	16(1)	13(2)
C(31)	64(2)	91(2)	56(1)	-18(1)	16(1)	-6(1)
C(32)	61(1)	57(1)	54(1)	-13(1)	20(1)	-2(1)

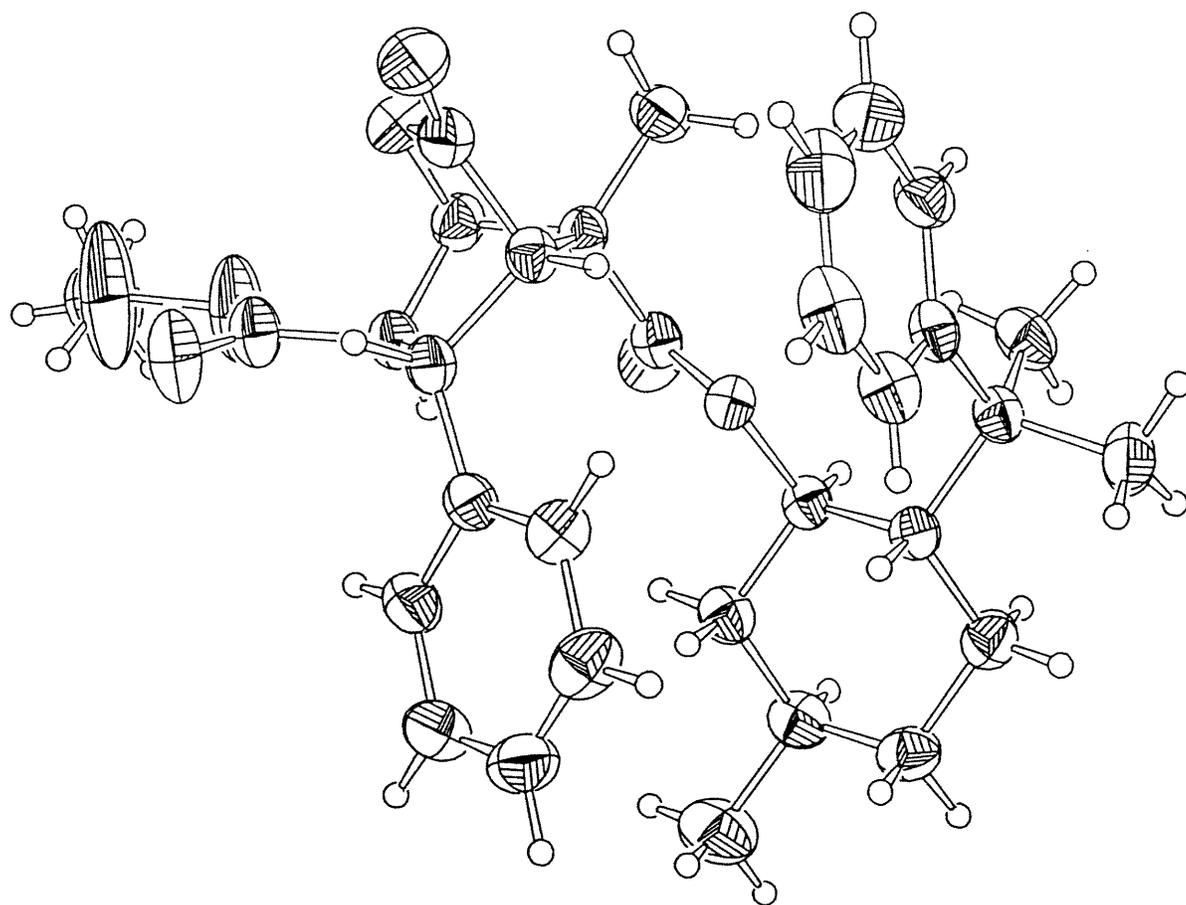
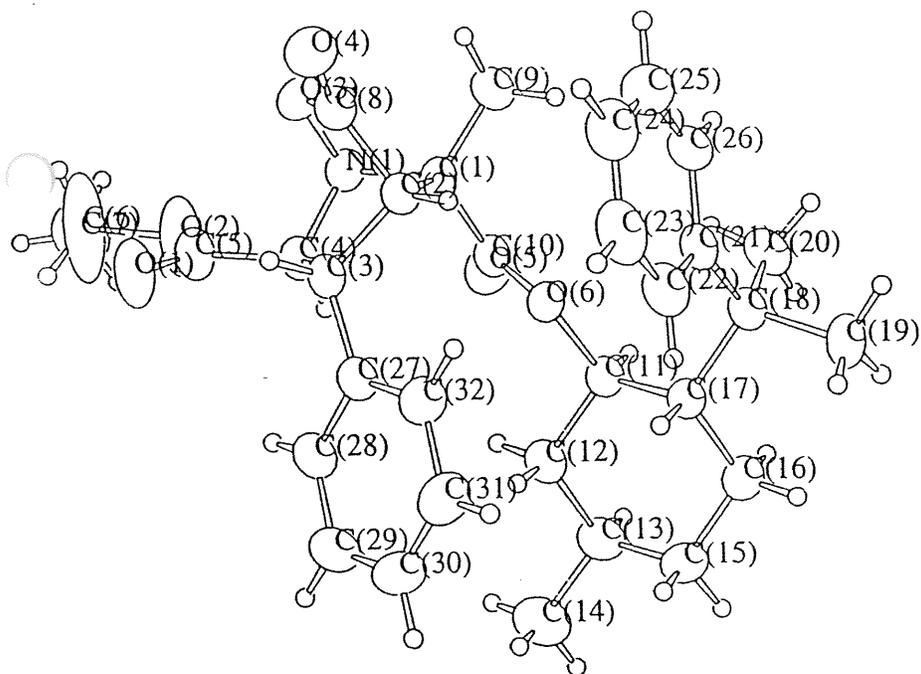
Table 5. Bond lengths [Å] and angles [°] for C32 H39 N O6

O(1)-C(5)	1.180(3)	O(2)-C(5)	1.314(3)
O(2)-C(6)	1.485(4)	O(3)-C(8)	1.385(3)
O(3)-N(1)	1.489(2)	O(4)-C(8)	1.195(3)
O(5)-C(10)	1.197(2)	O(6)-C(10)	1.325(2)
O(6)-C(11)	1.474(2)	N(1)-C(4)	1.492(3)
N(1)-C(1)	1.499(3)	C(1)-C(9)	1.526(3)
C(1)-C(10)	1.529(3)	C(1)-C(2)	1.542(3)
C(2)-C(8)	1.496(3)	C(2)-C(3)	1.559(3)
C(3)-C(27)	1.513(3)	C(3)-C(4)	1.559(3)
C(4)-C(5)	1.511(3)	C(6)-C(7)	1.372(6)
C(11)-C(17)	1.519(3)	C(11)-C(12)	1.519(3)
C(12)-C(13)	1.523(3)	C(13)-C(15)	1.514(4)
C(13)-C(14)	1.523(4)	C(15)-C(16)	1.521(4)
C(16)-C(17)	1.539(3)	C(17)-C(18)	1.566(3)
C(18)-C(20)	1.519(3)	C(18)-C(19)	1.543(3)
C(18)-C(21)	1.546(3)	C(21)-C(26)	1.375(3)
C(21)-C(22)	1.396(3)	C(22)-C(23)	1.380(3)
C(23)-C(24)	1.381(4)	C(24)-C(25)	1.369(5)
C(25)-C(26)	1.377(4)	C(27)-C(32)	1.385(3)
C(27)-C(28)	1.386(3)	C(28)-C(29)	1.377(4)
C(29)-C(30)	1.366(4)	C(30)-C(31)	1.379(4)
C(31)-C(32)	1.387(3)		
C(5)-O(2)-C(6)	116.2(3)	C(8)-O(3)-N(1)	107.20(16)
C(10)-O(6)-C(11)	116.75(15)	O(3)-N(1)-C(4)	102.57(15)
O(3)-N(1)-C(1)	99.72(16)	C(4)-N(1)-C(1)	102.50(15)
N(1)-C(1)-C(9)	110.97(17)	N(1)-C(1)-C(10)	109.01(17)
C(9)-C(1)-C(10)	107.09(17)	N(1)-C(1)-C(2)	95.57(15)
C(9)-C(1)-C(2)	115.86(19)	C(10)-C(1)-C(2)	117.70(17)
C(8)-C(2)-C(1)	97.51(18)	C(8)-C(2)-C(3)	101.27(17)
C(1)-C(2)-C(3)	104.66(16)	C(27)-C(3)-C(2)	118.11(18)
C(27)-C(3)-C(4)	116.32(18)	C(2)-C(3)-C(4)	100.07(15)
N(1)-C(4)-C(5)	111.52(18)	N(1)-C(4)-C(3)	106.06(17)
C(5)-C(4)-C(3)	114.69(18)	O(1)-C(5)-O(2)	124.1(2)
O(1)-C(5)-C(4)	124.3(2)	O(2)-C(5)-C(4)	111.3(2)
C(7)-C(6)-O(2)	109.4(4)	O(4)-C(8)-O(3)	120.2(2)
O(4)-C(8)-C(2)	133.3(3)	O(3)-C(8)-C(2)	106.5(2)
O(5)-C(10)-O(6)	126.2(2)	O(5)-C(10)-C(1)	122.30(19)
O(6)-C(10)-C(1)	111.30(16)	O(6)-C(11)-C(17)	108.54(15)
O(6)-C(11)-C(12)	108.53(16)	C(17)-C(11)-C(12)	112.37(17)
C(11)-C(12)-C(13)	111.68(18)	C(15)-C(13)-C(14)	111.6(2)
C(15)-C(13)-C(12)	109.18(18)	C(14)-C(13)-C(12)	110.5(2)
C(13)-C(15)-C(16)	112.25(19)	C(15)-C(16)-C(17)	112.16(19)
C(11)-C(17)-C(16)	106.39(17)	C(11)-C(17)-C(18)	114.34(16)
C(16)-C(17)-C(18)	113.87(17)	C(20)-C(18)-C(19)	106.80(19)
C(20)-C(18)-C(21)	112.13(18)	C(19)-C(18)-C(21)	105.22(18)
C(20)-C(18)-C(17)	110.87(18)	C(19)-C(18)-C(17)	110.30(18)
C(21)-C(18)-C(17)	111.27(16)	C(26)-C(21)-C(22)	116.9(2)
C(26)-C(21)-C(18)	122.3(2)	C(22)-C(21)-C(18)	120.6(2)
C(23)-C(22)-C(21)	121.1(3)	C(22)-C(23)-C(24)	120.4(3)
C(25)-C(24)-C(23)	118.9(3)	C(24)-C(25)-C(26)	120.4(3)
C(21)-C(26)-C(25)	122.2(3)	C(32)-C(27)-C(28)	117.4(2)
C(32)-C(27)-C(3)	121.9(2)	C(28)-C(27)-C(3)	120.4(2)
C(29)-C(28)-C(27)	121.7(2)	C(30)-C(29)-C(28)	120.4(3)
C(29)-C(30)-C(31)	119.2(2)	C(30)-C(31)-C(32)	120.4(3)
C(27)-C(32)-C(31)	120.9(3)		

Table 6. Torsion angles [°] for C32 H39 N O6.

C(8)-O(3)-N(1)-C(4)	74.10(19)
C(8)-O(3)-N(1)-C(1)	-31.16(19)
O(3)-N(1)-C(1)-C(9)	-68.68(19)
C(4)-N(1)-C(1)-C(9)	-174.00(18)
O(3)-N(1)-C(1)-C(10)	173.61(15)
C(4)-N(1)-C(1)-C(10)	68.29(19)
O(3)-N(1)-C(1)-C(2)	51.77(17)
C(4)-N(1)-C(1)-C(2)	-53.55(18)
N(1)-C(1)-C(2)-C(8)	-53.76(19)
C(9)-C(1)-C(2)-C(8)	62.8(2)
C(10)-C(1)-C(2)-C(8)	-168.65(18)
N(1)-C(1)-C(2)-C(3)	50.02(19)
C(9)-C(1)-C(2)-C(3)	166.57(17)
C(10)-C(1)-C(2)-C(3)	-64.9(2)
C(8)-C(2)-C(3)-C(27)	-158.99(19)
C(1)-C(2)-C(3)-C(27)	100.1(2)
C(8)-C(2)-C(3)-C(4)	73.75(19)
C(1)-C(2)-C(3)-C(4)	-27.2(2)
O(3)-N(1)-C(4)-C(5)	61.2(2)
C(1)-N(1)-C(4)-C(5)	164.33(18)
O(3)-N(1)-C(4)-C(3)	-64.27(18)
C(1)-N(1)-C(4)-C(3)	38.8(2)
C(27)-C(3)-C(4)-N(1)	-134.86(17)
C(2)-C(3)-C(4)-N(1)	-6.42(19)
C(27)-C(3)-C(4)-C(5)	101.6(2)
C(2)-C(3)-C(4)-C(5)	-130.0(2)
C(6)-O(2)-C(5)-O(1)	8.6(5)
C(6)-O(2)-C(5)-C(4)	-177.8(4)
N(1)-C(4)-C(5)-O(1)	-129.0(3)
C(3)-C(4)-C(5)-O(1)	-8.5(4)
N(1)-C(4)-C(5)-O(2)	57.4(3)
C(3)-C(4)-C(5)-O(2)	178.0(2)
C(5)-O(2)-C(6)-C(7)	-164.9(4)
N(1)-O(3)-C(8)-O(4)	177.1(2)
N(1)-O(3)-C(8)-C(2)	-4.3(2)
C(1)-C(2)-C(8)-O(4)	-144.9(3)
C(3)-C(2)-C(8)-O(4)	108.5(3)
C(1)-C(2)-C(8)-O(3)	36.8(2)
C(3)-C(2)-C(8)-O(3)	-69.9(2)
C(11)-O(6)-C(10)-O(5)	-1.6(3)
C(11)-O(6)-C(10)-C(1)	-177.19(15)
N(1)-C(1)-C(10)-O(5)	40.0(3)
C(9)-C(1)-C(10)-O(5)	-80.1(2)
C(2)-C(1)-C(10)-O(5)	147.3(2)
N(1)-C(1)-C(10)-O(6)	-144.21(16)
C(9)-C(1)-C(10)-O(6)	95.7(2)
C(2)-C(1)-C(10)-O(6)	-36.9(2)
C(10)-O(6)-C(11)-C(17)	160.09(16)
C(10)-O(6)-C(11)-C(12)	-77.5(2)
O(6)-C(11)-C(12)-C(13)	-179.31(17)
C(17)-C(11)-C(12)-C(13)	-59.3(2)
C(11)-C(12)-C(13)-C(15)	54.5(2)
C(11)-C(12)-C(13)-C(14)	177.5(2)
C(14)-C(13)-C(15)-C(16)	-176.5(2)
C(12)-C(13)-C(15)-C(16)	-54.1(3)
C(13)-C(15)-C(16)-C(17)	57.9(3)
O(6)-C(11)-C(17)-C(16)	178.38(15)
C(12)-C(11)-C(17)-C(16)	58.4(2)
O(6)-C(11)-C(17)-C(18)	-55.0(2)
C(12)-C(11)-C(17)-C(18)	-175.06(16)

C(15)-C(16)-C(17)-C(11)	-57.5(2)
C(15)-C(16)-C(17)-C(18)	175.64(19)
C(11)-C(17)-C(18)-C(20)	-46.4(2)
C(16)-C(17)-C(18)-C(20)	76.2(2)
C(11)-C(17)-C(18)-C(19)	-164.52(18)
C(16)-C(17)-C(18)-C(19)	-41.9(2)
C(11)-C(17)-C(18)-C(21)	79.1(2)
C(16)-C(17)-C(18)-C(21)	-158.30(18)
C(20)-C(18)-C(21)-C(26)	-8.7(3)
C(19)-C(18)-C(21)-C(26)	107.1(2)
C(17)-C(18)-C(21)-C(26)	-133.5(2)
C(20)-C(18)-C(21)-C(22)	175.5(2)
C(19)-C(18)-C(21)-C(22)	-68.8(2)
C(17)-C(18)-C(21)-C(22)	50.6(3)
C(26)-C(21)-C(22)-C(23)	2.4(3)
C(18)-C(21)-C(22)-C(23)	178.5(2)
C(21)-C(22)-C(23)-C(24)	-1.5(4)
C(22)-C(23)-C(24)-C(25)	-0.1(4)
C(23)-C(24)-C(25)-C(26)	0.6(4)
C(22)-C(21)-C(26)-C(25)	-2.0(3)
C(18)-C(21)-C(26)-C(25)	-178.0(2)
C(24)-C(25)-C(26)-C(21)	0.5(4)
C(2)-C(3)-C(27)-C(32)	32.6(3)
C(4)-C(3)-C(27)-C(32)	151.64(19)
C(2)-C(3)-C(27)-C(28)	-153.8(2)
C(4)-C(3)-C(27)-C(28)	-34.8(3)
C(32)-C(27)-C(28)-C(29)	0.0(4)
C(3)-C(27)-C(28)-C(29)	-173.8(2)
C(27)-C(28)-C(29)-C(30)	-0.2(4)
C(28)-C(29)-C(30)-C(31)	0.0(4)
C(29)-C(30)-C(31)-C(32)	0.2(4)
C(28)-C(27)-C(32)-C(31)	0.3(3)
C(3)-C(27)-C(32)-C(31)	174.0(2)
C(30)-C(31)-C(32)-C(27)	-0.4(4)

ORTEP view of the C₃₂ H₃₉ N O₆

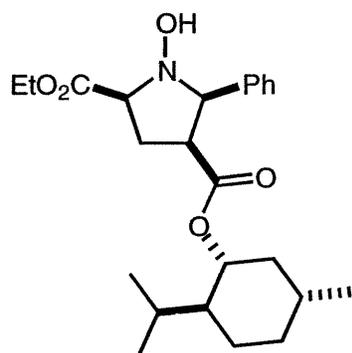
compound with the numbering scheme adopted. Ellipsoids drawn at 40% probability level. Hydrogens represented by sphere of arbitrary size.

REFERENCES

- Ahmed, F.R., Hall, S.R., Pippy, M.E. and Huber, C.P. (1973).
NRC Crystallographic Computer Programs for the IBM/360.
Accession Nos. 133-147 in *J. Appl. Cryst.* 6, 309-346.
- Enraf-Nonius (1989). CAD-4 Software. Version 5.0. Enraf-Nonius, Delft, The Netherlands.
- Flack, H.D. (1983). *Acta Cryst.* A39, 876-881.
- Flack, H.D. and Schwarzenbach, D. (1988). *Acta Cryst.* A44, 499-506.
- Gabe, E.J., Le Page, Y., Charland, J.-P., Lee, F.L. and White, P.S. (1989). *J. Appl. Cryst.* 22, 384-387.
- International Tables for Crystallography (1992). Vol. C. Tables 4.2.6.8 and 6.1.1.4, Dordrecht: Kluwer Academic Publishers.
- Johnson, C.K. (1976). ORTEPII. Report ORNL-5138. Oak Ridge National Laboratory, Tennessee, USA.
- Sheldrick, G.M. (1990). SHELXS96. Program for the Solution of Crystal Structures Univ. of Gottingen, Germany.
- Sheldrick, G.M. (1996). SHELXL96. Program for the Refinement of Crystal Structures. Univ. of Gottingen, Germany.
- Spek, A.L. (1995). PLATON Molecular Geometry Program, July 1995 version. University of Utrecht, Utrecht, Holland.

Annexe II

Rapport de Cristallographie



2.81

Table 1. Crystal data and structure refinement for C24 H36 N O5.50.

Identification code	HAN248
Empirical formula	C24 H36 N O5.50
Formula weight	426.538
Temperature	210(2)K
Wavelength	1.54056Å
Crystal system	Monoclinic
Space group	C 2
Unit cell dimensions	a = 19.425(8)Å $\alpha = 90^\circ$ b = 5.442(3)Å $\beta = 113.76(4)^\circ$ c = 24.934(14)Å $\gamma = 90^\circ$
Volume	2412(2)Å ³
Z	4
Density (calculated)	1.1744 Mg/m ³
Absorption coefficient	0.668 mm ⁻¹
F(000)	924.0
Crystal size	0.55 x 0.19 x 0.04 mm
Theta range for data collection	1.93 to 70.01°
Index ranges	-23<=h<=23, -6<=k<=6, -30<=l<=30
Reflections collected	17016
Independent reflections	2560 [R(int) = 0.104]
Absorption correction	Integration
Max. and min. transmission	0.9748 and 0.8497
Refinement method	Full-matrix least-squares on F ²
Data / restraints / parameters	2560 / 7 / 278
Goodness-of-fit on F ²	0.802
Final R indices [I>2sigma(I)]	R1 = 0.0590, wR2 = 0.1360
R indices (all data)	R1 = 0.0968, wR2 = 0.1493
Absolute structure parameter	0.1(6)
Extinction coefficient	0.00122(16)
Largest diff. peak and hole	0.305 and -0.349 e.Å ⁻³

Table 2. Atomic coordinates ($\times 10^4$) and equivalent isotropic displacement parameters ($\text{\AA}^2 \times 10^3$) for C₂₄H₃₆N_{05.50}.

U(eq) is defined as one third of the trace of the orthogonalized U_{ij} tensor.

	x	y	z	U(eq)
O(1)	6738(2)	7135(8)	5652(2)	62(1)
O(2)	7772(2)	9371(8)	5840(2)	46(1)
O(3)	7142(2)	7477(8)	7294(2)	58(1)
O(4)	6997(2)	9903(7)	7971(1)	35(1)
O(5)	5545(2)	11356(8)	5645(1)	51(1)
N(1)	6165(2)	10585(9)	6174(2)	35(1)
C(1)	6155(3)	12110(10)	6649(2)	33(1)
C(2)	6971(3)	11810(10)	7111(2)	33(1)
C(3)	7426(3)	11762(11)	6743(2)	39(1)
C(4)	6866(3)	11095(10)	6120(2)	32(1)
C(5)	7116(3)	8940(12)	5853(2)	41(1)
C(6)	8057(3)	7511(14)	5562(2)	58(2)
C(7)	8789(3)	8380(14)	5570(3)	66(2)
C(8)	7040(3)	9500(10)	7462(2)	34(1)
C(9)	6952(3)	7797(10)	8329(2)	37(1)
C(10)	6240(3)	8108(12)	8412(2)	43(1)
C(11)	6133(3)	6041(13)	8780(2)	51(2)
C(12)	5431(3)	6419(18)	8897(3)	86(3)
C(13)	6829(3)	5802(14)	9361(2)	58(2)
C(14)	7544(3)	5547(12)	9256(2)	52(2)
C(15)	7649(3)	7729(11)	8900(2)	39(1)
C(16)	8399(3)	7692(13)	8846(2)	51(2)
C(17)	8558(4)	5367(15)	8574(3)	78(2)
C(18)	9045(3)	8202(18)	9431(3)	89(3)
C(19)	5534(3)	11525(10)	6841(2)	32(1)
C(20)	5093(3)	9388(11)	6650(2)	40(1)
C(21)	4510(3)	8977(12)	6824(2)	48(2)
C(22)	4341(3)	10547(13)	7180(2)	46(2)
C(23)	4788(3)	12687(12)	7368(2)	46(2)
C(24)	5354(3)	13114(11)	7197(2)	40(1)
O(6)	5000	6907(2)	5000	79(2)

Table 3. Hydrogen coordinates ($\times 10^4$) and isotropic displacement parameters ($\text{\AA}^2 \times 10^3$) for C24 H36 N O5.50.

	x	y	z	U(eq)
H(5)	5523	10458	5369	76
H(1)	6091	13837	6513	39
H(2)	7114	13254	7375	40
H(3A)	7827	10531	6892	46
H(3B)	7653	13372	6746	46
H(4)	6795	12549	5864	38
H(6A)	7697	7245	5158	69
H(6B)	8128	5953	5775	69
H(7A)	8992	7144	5393	99
H(7B)	9140	8660	5972	99
H(7C)	8712	9900	5350	99
H(9)	6924	6257	8110	44
H(10A)	5815	8134	8029	52
H(10B)	6251	9684	8606	52
H(11)	6075	4486	8560	62
H(12A)	5374	5055	9126	129
H(12B)	4994	6505	8527	129
H(12C)	5476	7939	9112	129
H(13A)	6867	7258	9603	70
H(13B)	6772	4361	9575	70
H(14A)	7524	4014	9045	62
H(14B)	7978	5457	9634	62
H(15)	7640	9242	9118	47
H(16)	8389	9068	8583	61
H(17A)	9041	5522	8547	117
H(17B)	8166	5139	8184	117
H(17C)	8568	3963	8816	117
H(18A)	9516	8172	9383	134
H(18B)	9054	6954	9712	134
H(18C)	8977	9805	9573	134
H(20)	5194	8251	6407	48
H(21)	4218	7551	6690	58
H(22)	3945	10221	7295	55
H(23)	4690	13818	7613	55
H(24)	5639	14557	7327	48
H(6)	5159	8203	5184	119
H(6')	4535	7032	4858	119

Table 4. Anisotropic parameters ($\text{\AA}^2 \times 10^3$) for C24 H36 N O5.50.

The anisotropic displacement factor exponent takes the form:

$$-2 \pi^2 [h^2 a^{*2} U_{11} + \dots + 2 h k a^* b^* U_{12}]$$

	U11	U22	U33	U23	U13	U12
O(1)	68(3)	30(2)	89(3)	-22(2)	34(2)	-16(2)
O(2)	43(2)	37(2)	63(2)	-11(2)	25(2)	5(2)
O(3)	109(3)	16(2)	54(2)	-2(2)	39(2)	11(2)
O(4)	58(2)	12(2)	33(2)	2(2)	15(2)	0(2)
O(5)	47(2)	60(3)	32(2)	-3(2)	3(2)	5(2)
N(1)	35(2)	36(3)	29(2)	-5(2)	7(2)	-2(2)
C(1)	41(3)	18(3)	37(3)	3(2)	13(2)	3(2)
C(2)	43(3)	14(2)	37(3)	3(2)	11(2)	-2(2)
C(3)	37(3)	30(3)	43(3)	-3(3)	11(2)	-3(3)
C(4)	40(3)	20(3)	36(3)	3(2)	17(2)	1(2)
C(5)	42(3)	38(3)	40(3)	-1(3)	14(3)	0(3)
C(6)	55(4)	59(5)	61(4)	-13(4)	26(3)	20(4)
C(7)	64(4)	72(5)	61(4)	12(4)	25(3)	33(4)
C(8)	41(3)	23(3)	30(3)	1(2)	7(2)	-4(3)
C(9)	54(3)	18(3)	32(3)	9(2)	12(2)	-5(3)
C(10)	48(3)	32(3)	47(3)	0(3)	16(3)	3(3)
C(11)	53(3)	53(4)	52(3)	6(3)	25(3)	-9(3)
C(12)	76(5)	96(7)	94(5)	9(6)	41(4)	-11(5)
C(13)	76(4)	46(4)	54(4)	11(3)	29(3)	-14(4)
C(14)	62(4)	34(3)	49(3)	18(3)	11(3)	-1(3)
C(15)	51(3)	26(3)	32(3)	4(3)	8(3)	-5(3)
C(16)	51(4)	45(4)	48(3)	6(3)	10(3)	-3(3)
C(17)	65(5)	72(6)	91(5)	3(5)	25(4)	26(4)
C(18)	56(4)	124(8)	64(4)	10(6)	-1(3)	-27(5)
C(19)	33(3)	22(3)	32(3)	1(2)	6(2)	-1(2)
C(20)	49(3)	22(3)	47(3)	-6(3)	17(3)	-5(3)
C(21)	45(3)	38(4)	56(4)	4(3)	16(3)	-4(3)
C(22)	39(3)	50(4)	52(3)	0(3)	21(3)	1(3)
C(23)	50(3)	34(3)	53(3)	-12(3)	21(3)	-1(3)
C(24)	49(3)	28(3)	43(3)	-3(3)	19(3)	-2(3)
O(6)	67(4)	33(4)	121(5)	0	20(4)	0

Table 5. Bond lengths [Å] and angles [°] for C₂₄ H₃₆ N O_{5.50}

O(1)-C(5)	1.208(7)	O(2)-C(5)	1.310(6)
O(2)-C(6)	1.455(6)	O(3)-C(8)	1.222(6)
O(4)-C(8)	1.323(6)	O(4)-C(9)	1.477(5)
O(5)-N(1)	1.445(5)	N(1)-C(4)	1.448(6)
N(1)-C(1)	1.452(6)	C(1)-C(19)	1.500(7)
C(1)-C(2)	1.547(6)	C(2)-C(8)	1.506(7)
C(2)-C(3)	1.509(7)	C(3)-C(4)	1.538(6)
C(4)-C(5)	1.522(7)	C(6)-C(7)	1.491(8)
C(9)-C(10)	1.488(7)	C(9)-C(15)	1.519(6)
C(10)-C(11)	1.518(8)	C(11)-C(12)	1.520(7)
C(11)-C(13)	1.538(7)	C(13)-C(14)	1.519(7)
C(14)-C(15)	1.545(7)	C(15)-C(16)	1.517(7)
C(16)-C(18)	1.519(8)	C(16)-C(17)	1.525(9)
C(19)-C(24)	1.382(7)	C(19)-C(20)	1.408(7)
C(20)-C(21)	1.383(7)	C(21)-C(22)	1.364(8)
C(22)-C(23)	1.415(8)	C(23)-C(24)	1.350(7)
C(5)-O(2)-C(6)	116.6(5)	C(8)-O(4)-C(9)	119.5(4)
O(5)-N(1)-C(4)	109.1(4)	O(5)-N(1)-C(1)	107.4(4)
C(4)-N(1)-C(1)	106.8(4)	N(1)-C(1)-C(19)	114.5(4)
N(1)-C(1)-C(2)	101.6(4)	C(19)-C(1)-C(2)	117.0(4)
C(8)-C(2)-C(3)	113.7(5)	C(8)-C(2)-C(1)	110.2(4)
C(3)-C(2)-C(1)	102.9(4)	C(2)-C(3)-C(4)	105.6(4)
N(1)-C(4)-C(5)	111.8(4)	N(1)-C(4)-C(3)	105.0(4)
C(5)-C(4)-C(3)	113.8(4)	O(1)-C(5)-O(2)	124.8(6)
O(1)-C(5)-C(4)	124.1(5)	O(2)-C(5)-C(4)	111.0(5)
O(2)-C(6)-C(7)	108.5(5)	O(3)-C(8)-O(4)	124.1(5)
O(3)-C(8)-C(2)	122.8(5)	O(4)-C(8)-C(2)	113.2(4)
O(4)-C(9)-C(10)	106.3(4)	O(4)-C(9)-C(15)	109.7(4)
C(10)-C(9)-C(15)	113.5(4)	C(9)-C(10)-C(11)	111.2(5)
C(10)-C(11)-C(12)	111.6(6)	C(10)-C(11)-C(13)	110.4(5)
C(12)-C(11)-C(13)	110.3(5)	C(14)-C(13)-C(11)	111.3(5)
C(13)-C(14)-C(15)	111.7(5)	C(16)-C(15)-C(9)	116.2(4)
C(16)-C(15)-C(14)	113.3(5)	C(9)-C(15)-C(14)	106.5(4)
C(15)-C(16)-C(18)	111.3(5)	C(15)-C(16)-C(17)	115.2(5)
C(18)-C(16)-C(17)	110.0(6)	C(24)-C(19)-C(20)	117.2(5)
C(24)-C(19)-C(1)	121.1(5)	C(20)-C(19)-C(1)	121.7(5)
C(21)-C(20)-C(19)	119.4(5)	C(22)-C(21)-C(20)	123.0(6)
C(21)-C(22)-C(23)	117.1(5)	C(24)-C(23)-C(22)	120.4(6)
C(23)-C(24)-C(19)	123.0(5)		

Table 6. Torsion angles [°] for C24 H36 N O5.50.

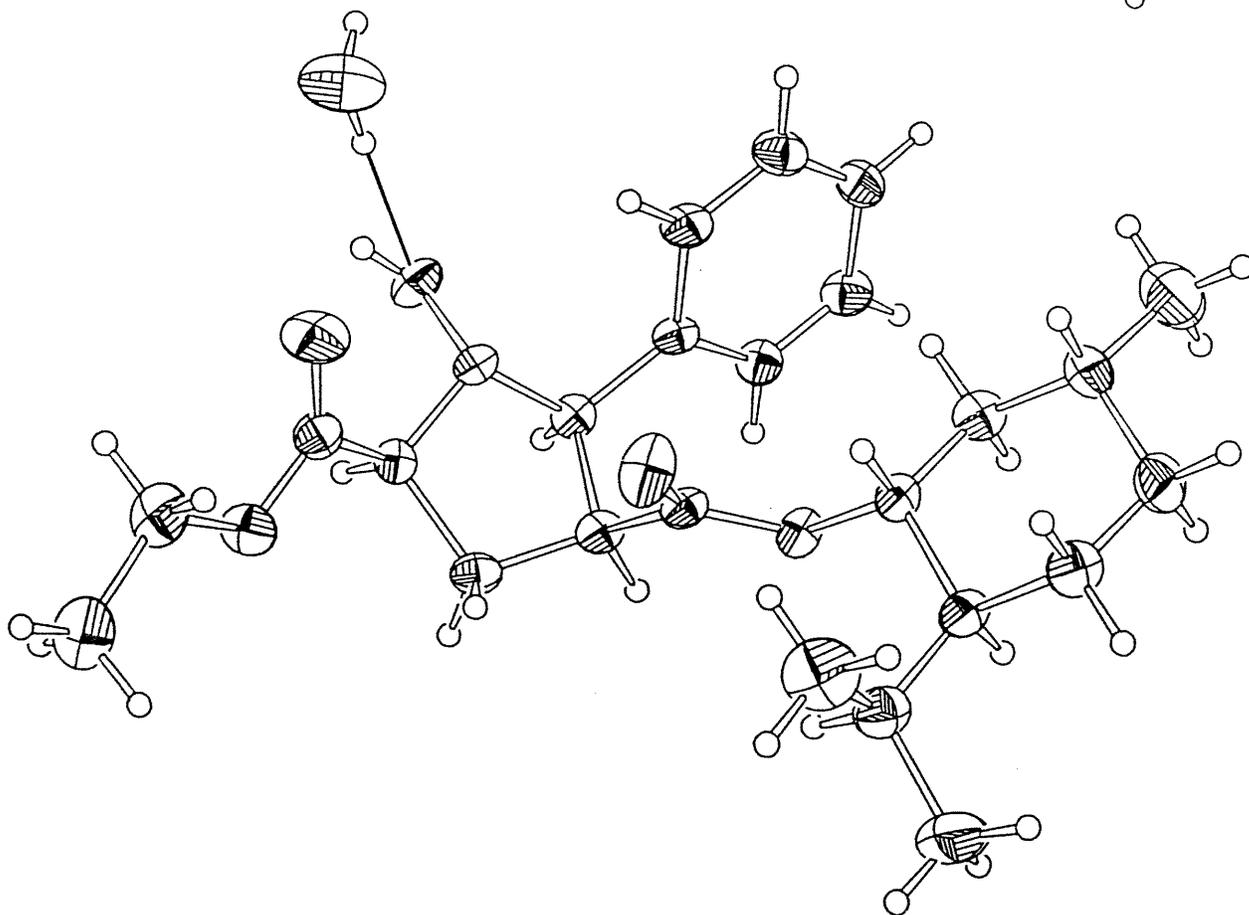
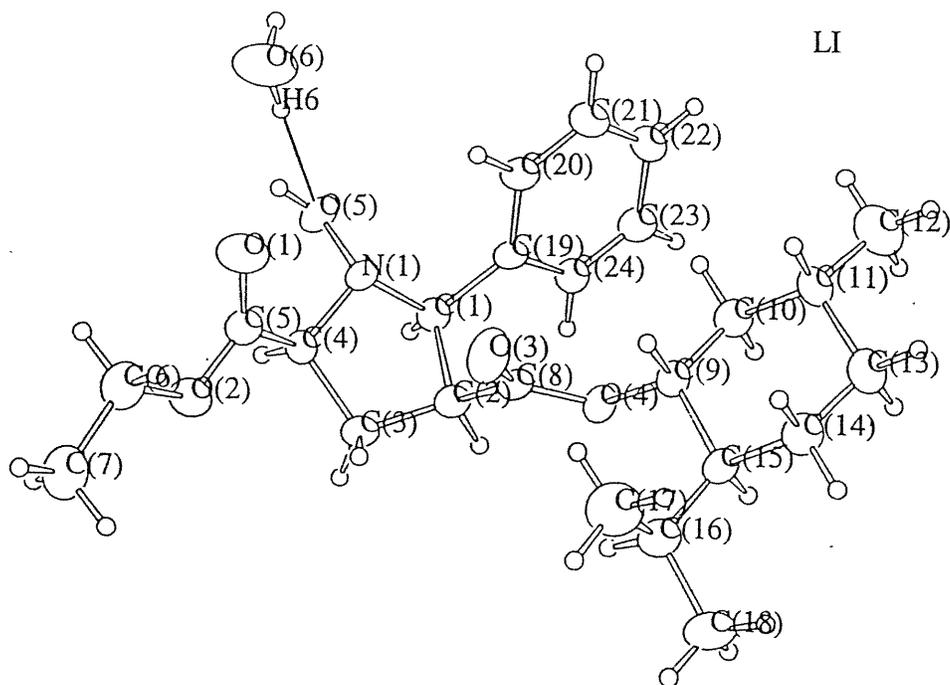
O(5)-N(1)-C(1)-C(19)	73.1(5)
C(4)-N(1)-C(1)-C(19)	-170.0(4)
O(5)-N(1)-C(1)-C(2)	-159.8(4)
C(4)-N(1)-C(1)-C(2)	-42.9(5)
N(1)-C(1)-C(2)-C(8)	-83.7(5)
C(19)-C(1)-C(2)-C(8)	41.7(6)
N(1)-C(1)-C(2)-C(3)	37.8(5)
C(19)-C(1)-C(2)-C(3)	163.3(4)
C(8)-C(2)-C(3)-C(4)	99.3(5)
C(1)-C(2)-C(3)-C(4)	-19.9(5)
O(5)-N(1)-C(4)-C(5)	-89.8(5)
C(1)-N(1)-C(4)-C(5)	154.4(4)
O(5)-N(1)-C(4)-C(3)	146.3(4)
C(1)-N(1)-C(4)-C(3)	30.5(5)
C(2)-C(3)-C(4)-N(1)	-5.2(6)
C(2)-C(3)-C(4)-C(5)	-127.7(5)
C(6)-O(2)-C(5)-O(1)	-0.1(8)
C(6)-O(2)-C(5)-C(4)	-176.5(4)
N(1)-C(4)-C(5)-O(1)	7.5(7)
C(3)-C(4)-C(5)-O(1)	126.3(6)
N(1)-C(4)-C(5)-O(2)	-176.1(4)
C(3)-C(4)-C(5)-O(2)	-57.3(6)
C(5)-O(2)-C(6)-C(7)	177.7(5)
C(9)-O(4)-C(8)-O(3)	-9.7(8)
C(9)-O(4)-C(8)-C(2)	171.7(4)
C(3)-C(2)-C(8)-O(3)	-31.5(7)
C(1)-C(2)-C(8)-O(3)	83.5(6)
C(3)-C(2)-C(8)-O(4)	147.1(4)
C(1)-C(2)-C(8)-O(4)	-98.0(5)
C(8)-O(4)-C(9)-C(10)	-121.4(5)
O(4)-C(9)-C(10)-C(11)	-179.7(4)
C(15)-C(9)-C(10)-C(11)	-59.0(6)
C(9)-C(10)-C(11)-C(12)	176.8(5)
C(9)-C(10)-C(11)-C(13)	53.7(7)
C(10)-C(11)-C(13)-C(14)	-53.5(7)
C(12)-C(11)-C(13)-C(14)	-177.2(6)
C(11)-C(13)-C(14)-C(15)	57.0(7)
O(4)-C(9)-C(15)-C(16)	-54.9(6)
C(10)-C(9)-C(15)-C(16)	-173.6(5)
O(4)-C(9)-C(15)-C(14)	177.9(4)
C(10)-C(9)-C(15)-C(14)	59.2(6)
C(13)-C(14)-C(15)-C(16)	173.4(5)
C(13)-C(14)-C(15)-C(9)	-57.7(6)
C(9)-C(15)-C(16)-C(18)	167.2(6)
C(14)-C(15)-C(16)-C(18)	-69.0(7)
C(9)-C(15)-C(16)-C(17)	-66.7(7)
C(14)-C(15)-C(16)-C(17)	57.0(7)
N(1)-C(1)-C(19)-C(24)	-166.4(4)
C(2)-C(1)-C(19)-C(24)	74.9(6)
N(1)-C(1)-C(19)-C(20)	11.3(6)
C(2)-C(1)-C(19)-C(20)	-107.4(5)
C(24)-C(19)-C(20)-C(21)	0.1(7)
C(1)-C(19)-C(20)-C(21)	-177.8(5)
C(19)-C(20)-C(21)-C(22)	-0.6(8)
C(20)-C(21)-C(22)-C(23)	0.6(8)
C(21)-C(22)-C(23)-C(24)	-0.1(8)
C(22)-C(23)-C(24)-C(19)	-0.5(8)
C(20)-C(19)-C(24)-C(23)	0.5(8)
C(1)-C(19)-C(24)-C(23)	178.3(5)

Table 7. Bond lengths [Å] and angles [°] related to the hydrogen bonding for C24 H36 N O5.50.

D-H	d(D-H)	d(H..A)	<DHA	d(D..A)	..A
O(5)-H(5)	0.83	2.20	136.4	2.863(4)	O(6)#1
O(5)-H(5)	0.83	2.59	116.9	3.056(7)	O(5)#2
O(6)-H(6)	0.83	2.03	179.1	2.863(4)	O(5)#1
O(6)-H(6')	0.83	2.28	171.7	3.103(4)	O(1)#2

Symmetry transformations used to generate equivalent atoms:

#1 x,y,z #2 -x+1,y,-z+1



ORTEP view of the C₂₄ H₃₆ N O_{5.50} compound with the numbering scheme adopted. Ellipsoids drawn at 40% probability level. Hydrogens represented by sphere of arbitrary size.

REFERENCES

- Ahmed, F.R., Hall, S.R., Pippy, M.E. and Huber, C.P. (1973).
NRC Crystallographic Computer Programs for the IBM/360.
Accession Nos. 133-147 in J. Appl. Cryst. 6, 309-346.
- Enraf-Nonius (1989). CAD-4 Software. Version 5.0. Enraf-Nonius, Delft, The Netherlands.
- Flack, H.D. (1983). Acta Cryst. A39, 876-881.
- Flack, H.D. and Schwarzenbach, D. (1988). Acta Cryst. A44, 499-506.
- Gabe, E.J., Le Page, Y., Charland, J.-P., Lee, F.L. and White, P.S. (1989). J. Appl. Cryst. 22, 384-387.
- International Tables for Crystallography (1992). Vol. C. Tables 4.2.6.8 and 6.1.1.4, Dordrecht: Kluwer Academic Publishers.
- Johnson, C.K. (1976). ORTEPII. Report ORNL-5138. Oak Ridge National Laboratory, Tennessee, USA.
- Sheldrick, G.M. (1990). SHELXS96. Program for the Solution of Crystal Structures Univ. of Gottingen, Germany.
- Sheldrick, G.M. (1996). SHELXL96. Program for the Refinement of Crystal Structures. Univ. of Gottingen, Germany.
- Spek, A.L. (1995). PLATON Molecular Geometry Program, July 1995 version. University of Utrecht, Utrecht, Holland.

Annexe III

Rapport de Cristallographie

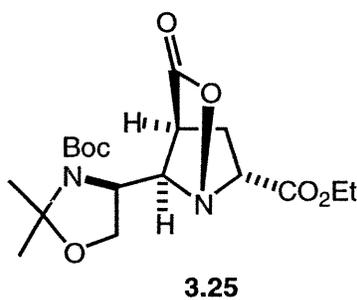


Table 1. Crystal data and structure refinement for C18 H28 N2 O7.

Identification code	HAN250
Empirical formula	C18 H28 N2 O7
Formula weight	384.424
Temperature	293(2)K
Wavelength	1.54056Å
Crystal system	Monoclinic
Space group	C 2
Unit cell dimensions	a = 31.410(9)Å $\alpha = 90^\circ$ b = 9.624(2)Å $\beta = 108.54(4)^\circ$ c = 14.551(8)Å $\gamma = 90^\circ$
Volume	4170(3)Å ³
Z	8
Density (calculated)	1.2246 Mg/m ³
Absorption coefficient	0.789 mm ⁻¹
F(000)	1648.0
Crystal size	0.74 x 0.14 x 0.10 mm
Theta range for data collection	2.97 to 69.78°
Index ranges	-38<=h<=38, -11<=k<=11, -17<=l<=17
Reflections collected	30491
Independent reflections	7834 [R(int) = 0.034]
Absorption correction	Integration
Max. and min. transmission	0.9392 and 0.7855
Refinement method	Full-matrix least-squares on F ²
Data / restraints / parameters	7834 / 1 / 488
Goodness-of-fit on F ²	0.905
Final R indices [I>2sigma(I)]	R1 = 0.0526, wR2 = 0.1241
R indices (all data)	R1 = 0.0655, wR2 = 0.1305
Absolute structure parameter	0.30(19)
Extinction coefficient	0.00246(11)
Largest diff. peak and hole	0.232 and -0.201 e.Å ⁻³

Table 2. Atomic coordinates ($\times 10^4$) and equivalent isotropic displacement parameters ($\text{\AA}^2 \times 10^3$) for C18 H28 N2 O7.

U(eq) is defined as one third of the trace of the orthogonalized Uij tensor.

	x	y	z	U(eq)
O(11)	9648(1)	9460(2)	2072(1)	61(1)
O(12)	9587(1)	10572(3)	702(2)	91(1)
O(13)	9842(2)	4998(5)	2462(6)	286(4)
O(14)	10413(1)	5915(4)	3440(3)	153(2)
O(15)	8329(1)	6125(2)	891(1)	66(1)
O(16)	8545(1)	7930(3)	3613(2)	88(1)
O(17)	8869(1)	9577(2)	2935(2)	73(1)
N(11)	9593(1)	7987(2)	2340(2)	61(1)
N(12)	8609(1)	7661(2)	2118(2)	58(1)
C(11)	10010(1)	7350(3)	2225(3)	79(1)
C(12)	9928(1)	7297(4)	1126(3)	86(1)
C(13)	9472(1)	8046(4)	741(2)	68(1)
C(14)	9240(1)	7518(3)	1444(2)	57(1)
C(15)	9566(1)	9501(4)	1106(2)	62(1)
C(16)	10075(2)	5947(5)	2719(4)	122(2)
C(17)	10513(3)	4585(8)	3982(6)	216(4)
C(18)	10714(4)	5025(9)	4931(7)	240(5)
C(19)	8771(1)	8076(3)	1325(2)	54(1)
C(110)	8429(1)	7388(3)	479(2)	63(1)
C(111)	8309(1)	6416(3)	1837(2)	65(1)
C(112)	8504(2)	5169(4)	2476(3)	93(1)
C(113)	7833(1)	6749(5)	1802(3)	98(1)
C(114)	8665(1)	8342(3)	2957(2)	65(1)
C(115)	9048(1)	10392(4)	3820(3)	84(1)
C(116)	9374(1)	9546(6)	4586(3)	117(2)
C(117)	9294(2)	11552(5)	3506(4)	144(2)
C(118)	8669(1)	10933(5)	4158(3)	104(1)
O(21)	8512(1)	4389(2)	8614(2)	65(1)
O(22)	9129(1)	5687(3)	9053(2)	102(1)
O(23)	8237(1)	672(2)	9937(2)	87(1)
O(24)	7970(1)	2214(2)	10761(2)	78(1)
O(25)	9122(1)	-367(2)	8219(1)	71(1)
O(26)	7969(1)	975(2)	6039(2)	76(1)
O(27)	8297(1)	3057(2)	6536(1)	63(1)
N(21)	8401(1)	2931(2)	8838(2)	54(1)
N(22)	8601(1)	1155(2)	7327(2)	54(1)
C(21)	8408(1)	3098(3)	9867(2)	63(1)
C(22)	8908(1)	3279(3)	10467(2)	70(1)
C(23)	9126(1)	3301(3)	9663(2)	62(1)
C(24)	8838(1)	2235(3)	8965(2)	49(1)
C(25)	8954(1)	4604(3)	9107(2)	70(1)
C(26)	8197(1)	1851(3)	10178(2)	64(1)
C(27)	7765(1)	1096(5)	11152(3)	99(1)
C(28)	7546(1)	1695(6)	11812(3)	114(2)
C(29)	8945(1)	1964(3)	8026(2)	51(1)
C(210)	9335(1)	953(3)	8232(2)	67(1)
C(211)	8703(1)	-363(3)	7449(2)	61(1)
C(212)	8366(1)	-1131(3)	7805(3)	82(1)
C(213)	8763(1)	-991(4)	6558(3)	86(1)
C(214)	8260(1)	1666(3)	6584(2)	57(1)
C(215)	7940(1)	3884(3)	5841(2)	61(1)
C(216)	7500(1)	3694(4)	6035(3)	86(1)

C(217)	8117(1)	5361(3)	6099(3)	85(1)
C(218)	7908(1)	3528(4)	4815(2)	78(1)

Table 3. Hydrogen coordinates ($\times 10^4$) and isotropic displacement parameters ($\text{\AA}^2 \times 10^3$) for C18 H28 N2 O7.

	x	y	z	U(eq)
H(11)	10269	7945	2535	94
H(12A)	9909	6348	892	103
H(12B)	10161	7786	950	103
H(13)	9308	7937	49	82
H(14)	9231	6500	1427	68
H(17A)	10240	4065	3918	259
H(17B)	10715	4015	3760	259
H(18A)	10859	4251	5322	359
H(18B)	10490	5402	5180	359
H(18C)	10933	5727	4945	359
H(19)	8761	9089	1248	65
H(11A)	8163	7962	229	75
H(11B)	8553	7198	-40	75
H(11C)	8449	5265	3086	139
H(11D)	8821	5122	2585	139
H(11E)	8364	4334	2160	139
H(11F)	7837	7183	2399	147
H(11G)	7661	5907	1714	147
H(11H)	7699	7369	1272	147
H(11I)	9217	8797	4775	176
H(11J)	9514	10121	5138	176
H(11K)	9599	9174	4337	176
H(11L)	9093	12014	2953	217
H(11M)	9543	11176	3340	217
H(11N)	9403	12205	4027	217
H(11O)	8474	11508	3662	156
H(11P)	8791	11469	4739	156
H(11Q)	8502	10164	4287	156
H(21)	8241	3938	9924	75
H(22A)	8960	4141	10831	84
H(22B)	9017	2507	10908	84
H(23)	9451	3155	9865	74
H(24)	8846	1354	9308	58
H(27A)	7993	436	11498	118
H(27B)	7546	610	10628	118
H(28A)	7387	980	12026	171
H(28B)	7339	2404	11480	171
H(28C)	7769	2093	12362	171
H(29)	9009	2830	7741	61
H(21A)	9480	1003	7736	81
H(21B)	9556	1132	8859	81
H(21C)	8320	-632	8337	124
H(21D)	8478	-2044	8017	124
H(21E)	8086	-1205	7289	124
H(21F)	8484	-950	6037	130
H(21G)	8855	-1942	6683	130
H(21H)	8988	-484	6381	130
H(21I)	7543	3851	6710	129
H(21J)	7393	2764	5866	129
H(21K)	7284	4344	5653	129
H(21L)	8161	5531	6773	127
H(21M)	7903	6014	5713	127
H(21N)	8397	5465	5974	127
H(21O)	7819	2576	4686	117
H(21P)	8196	3663	4727	117

H(21Q)	7690	4119	4376	117
--------	------	------	------	-----

Table 4. Anisotropic parameters ($\text{\AA}^2 \times 10^3$) for C18 H28 N2 O7.

The anisotropic displacement factor exponent takes the form:

$$-2 \pi^2 [h^2 a^{*2} U_{11} + \dots + 2 h k a^* b^* U_{12}]$$

	U11	U22	U33	U23	U13	U12
O(11)	64(1)	49(1)	66(1)	-2(1)	17(1)	-5(1)
O(12)	70(1)	88(2)	109(2)	41(2)	18(1)	-7(1)
O(13)	175(5)	105(3)	446(9)	116(5)	-86(5)	-42(3)
O(14)	137(3)	110(3)	164(3)	68(2)	-20(2)	-9(2)
O(15)	76(1)	53(1)	68(1)	-14(1)	24(1)	-10(1)
O(16)	102(2)	98(2)	78(1)	-20(1)	49(1)	-24(2)
O(17)	81(1)	63(1)	80(1)	-23(1)	32(1)	-13(1)
N(11)	62(1)	53(1)	66(1)	11(1)	17(1)	1(1)
N(12)	60(1)	57(2)	63(1)	-14(1)	25(1)	-13(1)
C(11)	56(2)	60(2)	115(3)	18(2)	18(2)	5(2)
C(12)	66(2)	82(2)	116(3)	-20(2)	38(2)	0(2)
C(13)	62(2)	84(2)	64(2)	-16(2)	26(1)	-10(2)
C(14)	56(2)	52(2)	62(2)	-5(1)	19(1)	-3(1)
C(15)	49(2)	73(2)	62(2)	12(2)	12(1)	-2(1)
C(16)	66(2)	77(3)	198(5)	47(3)	9(3)	4(2)
C(17)	244(8)	147(6)	176(6)	92(6)	-48(6)	-6(6)
C(18)	287(11)	177(8)	229(8)	120(8)	44(8)	14(7)
C(19)	55(2)	47(2)	62(2)	-2(1)	20(1)	1(1)
C(110)	64(2)	58(2)	64(2)	-3(1)	17(1)	-2(1)
C(111)	64(2)	60(2)	72(2)	-12(1)	22(2)	-18(1)
C(112)	126(3)	66(2)	88(2)	-2(2)	35(2)	-26(2)
C(113)	63(2)	111(3)	128(3)	-38(3)	43(2)	-24(2)
C(114)	61(2)	69(2)	68(2)	-15(2)	26(2)	-12(2)
C(115)	79(2)	86(3)	93(2)	-45(2)	34(2)	-17(2)
C(116)	79(2)	155(5)	105(3)	-62(3)	10(2)	1(3)
C(117)	187(5)	108(4)	176(5)	-86(3)	110(4)	-79(4)
C(118)	101(3)	106(3)	109(3)	-45(3)	40(2)	9(2)
O(21)	74(1)	38(1)	84(1)	4(1)	27(1)	5(1)
O(22)	118(2)	58(2)	136(2)	-18(1)	50(2)	-31(1)
O(23)	110(2)	49(1)	115(2)	3(1)	57(2)	2(1)
O(24)	85(1)	69(1)	91(2)	0(1)	46(1)	0(1)
O(25)	79(1)	49(1)	75(1)	-1(1)	10(1)	21(1)
O(26)	78(1)	53(1)	74(1)	-6(1)	-7(1)	-4(1)
O(27)	66(1)	39(1)	70(1)	4(1)	3(1)	4(1)
N(21)	56(1)	37(1)	68(1)	4(1)	17(1)	5(1)
N(22)	61(1)	37(1)	54(1)	-2(1)	6(1)	4(1)
C(21)	68(2)	50(2)	73(2)	-3(1)	26(2)	6(1)
C(22)	81(2)	63(2)	63(2)	-15(2)	18(2)	-7(2)
C(23)	55(2)	58(2)	65(2)	-13(1)	9(1)	-5(1)
C(24)	45(1)	42(1)	54(1)	-3(1)	8(1)	2(1)
C(25)	80(2)	50(2)	81(2)	-12(2)	28(2)	-9(2)
C(26)	63(2)	61(2)	68(2)	2(2)	22(2)	4(1)
C(27)	101(3)	94(3)	113(3)	22(2)	52(3)	-8(2)
C(28)	105(3)	147(4)	104(3)	18(3)	54(3)	5(3)
C(29)	50(1)	42(1)	57(2)	-2(1)	10(1)	3(1)
C(210)	60(2)	66(2)	72(2)	-3(2)	17(2)	14(2)
C(211)	79(2)	36(1)	63(2)	1(1)	16(2)	14(1)
C(212)	103(3)	52(2)	89(2)	9(2)	26(2)	-3(2)
C(213)	111(3)	61(2)	82(2)	-14(2)	25(2)	20(2)
C(214)	63(2)	44(2)	56(2)	-1(1)	9(1)	2(1)
C(215)	62(2)	51(2)	63(2)	10(1)	11(1)	13(1)
C(216)	78(2)	85(3)	98(3)	9(2)	32(2)	20(2)

C(217)	108(3)	43(2)	94(2)	10(2)	19(2)	11(2)
C(218)	89(2)	75(2)	67(2)	7(2)	22(2)	19(2)

Table 5. Bond lengths [Å] and angles [°] for C18 H28 N2 O7

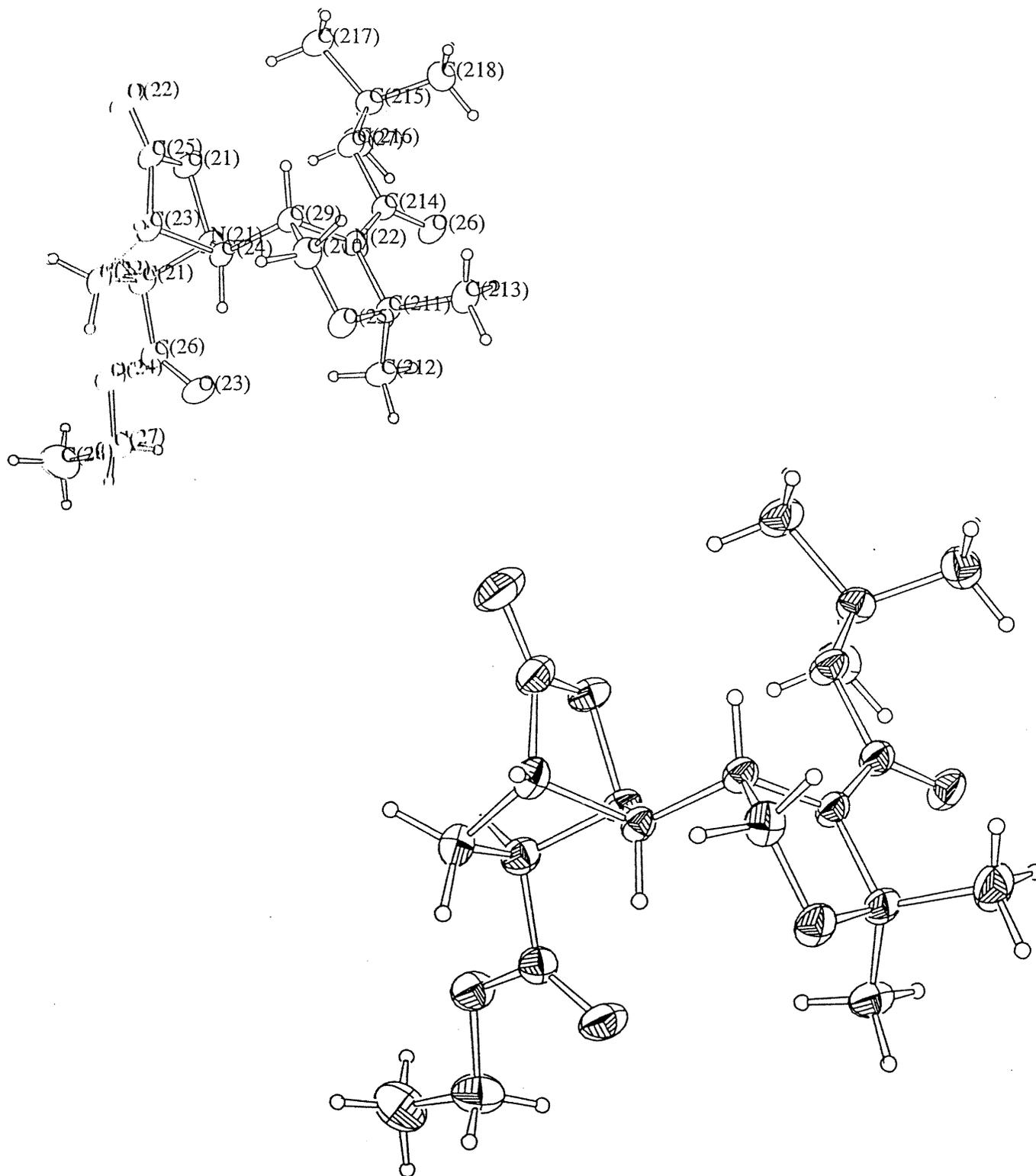
O(11)-C(15)	1.346(3)	O(11)-N(11)	1.495(3)
O(12)-C(15)	1.199(4)	O(13)-C(16)	1.154(6)
O(14)-C(16)	1.233(5)	O(14)-C(17)	1.483(7)
O(15)-C(111)	1.426(4)	O(15)-C(110)	1.434(4)
O(16)-C(114)	1.200(4)	O(17)-C(114)	1.355(4)
O(17)-C(115)	1.459(4)	N(11)-C(14)	1.488(3)
N(11)-C(11)	1.502(4)	N(12)-C(114)	1.346(4)
N(12)-C(19)	1.457(3)	N(12)-C(111)	1.499(3)
C(11)-C(16)	1.513(5)	C(11)-C(12)	1.539(5)
C(12)-C(13)	1.541(5)	C(13)-C(15)	1.493(5)
C(13)-C(14)	1.522(4)	C(14)-C(19)	1.524(4)
C(17)-C(18)	1.390(10)	C(19)-C(110)	1.505(4)
C(111)-C(113)	1.513(5)	C(111)-C(112)	1.522(5)
C(115)-C(116)	1.492(6)	C(115)-C(117)	1.508(6)
C(115)-C(118)	1.519(5)	O(21)-C(25)	1.362(4)
O(21)-N(21)	1.505(3)	O(22)-C(25)	1.192(4)
O(23)-C(26)	1.206(4)	O(24)-C(26)	1.317(4)
O(24)-C(27)	1.459(4)	O(25)-C(211)	1.432(4)
O(25)-C(210)	1.432(4)	O(26)-C(214)	1.202(3)
O(27)-C(214)	1.348(3)	O(27)-C(215)	1.481(3)
N(21)-C(24)	1.483(3)	N(21)-C(21)	1.501(4)
N(22)-C(214)	1.350(3)	N(22)-C(29)	1.453(3)
N(22)-C(211)	1.495(3)	C(21)-C(26)	1.508(4)
C(21)-C(22)	1.546(4)	C(22)-C(23)	1.531(4)
C(23)-C(25)	1.497(4)	C(23)-C(24)	1.523(4)
C(24)-C(29)	1.530(4)	C(27)-C(28)	1.464(6)
C(29)-C(210)	1.518(4)	C(211)-C(213)	1.496(4)
C(211)-C(212)	1.512(5)	C(215)-C(218)	1.505(4)
C(215)-C(216)	1.507(5)	C(215)-C(217)	1.528(5)
C(15)-O(11)-N(11)	107.4(2)	C(16)-O(14)-C(17)	117.0(4)
C(111)-O(15)-C(110)	108.7(2)	C(114)-O(17)-C(115)	120.2(3)
C(14)-N(11)-O(11)	100.11(19)	C(14)-N(11)-C(11)	102.3(2)
O(11)-N(11)-C(11)	100.4(2)	C(114)-N(12)-C(19)	127.3(2)
C(114)-N(12)-C(111)	121.8(2)	C(19)-N(12)-C(111)	110.5(2)
N(11)-C(11)-C(16)	107.6(3)	N(11)-C(11)-C(12)	105.4(2)
C(16)-C(11)-C(12)	114.6(4)	C(11)-C(12)-C(13)	101.0(2)
C(15)-C(13)-C(14)	99.0(2)	C(15)-C(13)-C(12)	104.8(3)
C(14)-C(13)-C(12)	100.9(3)	N(11)-C(14)-C(13)	95.9(2)
N(11)-C(14)-C(19)	114.7(2)	C(13)-C(14)-C(19)	117.3(2)
O(12)-C(15)-O(11)	121.0(3)	O(12)-C(15)-C(13)	131.8(3)
O(11)-C(15)-C(13)	107.2(3)	O(13)-C(16)-O(14)	122.7(5)
O(13)-C(16)-C(11)	125.2(5)	O(14)-C(16)-C(11)	112.1(4)
C(18)-C(17)-O(14)	102.6(7)	N(12)-C(19)-C(110)	100.9(2)
N(12)-C(19)-C(14)	112.4(2)	C(110)-C(19)-C(14)	110.5(2)
O(15)-C(110)-C(19)	103.0(2)	O(15)-C(111)-N(12)	101.7(2)
O(15)-C(111)-C(113)	110.8(3)	N(12)-C(111)-C(113)	111.6(3)
O(15)-C(111)-C(112)	107.6(3)	N(12)-C(111)-C(112)	111.6(2)
C(113)-C(111)-C(112)	112.9(3)	O(16)-C(114)-N(12)	125.2(3)
O(16)-C(114)-O(17)	125.4(3)	N(12)-C(114)-O(17)	109.5(3)
O(17)-C(115)-C(116)	110.3(3)	O(17)-C(115)-C(117)	102.8(3)
C(116)-C(115)-C(117)	109.6(4)	O(17)-C(115)-C(118)	110.4(3)
C(116)-C(115)-C(118)	111.5(4)	C(117)-C(115)-C(118)	112.0(4)
C(25)-O(21)-N(21)	107.1(2)	C(26)-O(24)-C(27)	116.9(3)
C(211)-O(25)-C(210)	108.5(2)	C(214)-O(27)-C(215)	120.6(2)
C(24)-N(21)-C(21)	101.9(2)	C(24)-N(21)-O(21)	100.45(18)
C(21)-N(21)-O(21)	100.65(19)	C(214)-N(22)-C(29)	126.2(2)
C(214)-N(22)-C(211)	122.5(2)	C(29)-N(22)-C(211)	110.9(2)
N(21)-C(21)-C(26)	110.2(2)	N(21)-C(21)-C(22)	105.3(2)
C(26)-C(21)-C(22)	112.6(2)	C(23)-C(22)-C(21)	101.0(2)

C(25)-C(23)-C(24)	99.7(2)	C(25)-C(23)-C(22)	104.7(3)
C(24)-C(23)-C(22)	100.7(2)	N(21)-C(24)-C(23)	96.2(2)
N(21)-C(24)-C(29)	115.0(2)	C(23)-C(24)-C(29)	117.2(2)
O(22)-C(25)-O(21)	120.8(3)	O(22)-C(25)-C(23)	132.3(3)
O(21)-C(25)-C(23)	106.8(3)	O(23)-C(26)-O(24)	124.4(3)
O(23)-C(26)-C(21)	124.5(3)	O(24)-C(26)-C(21)	111.1(3)
O(24)-C(27)-C(28)	108.9(4)	N(22)-C(29)-C(210)	99.7(2)
N(22)-C(29)-C(24)	113.0(2)	C(210)-C(29)-C(24)	109.0(2)
O(25)-C(210)-C(29)	102.8(2)	O(25)-C(211)-N(22)	101.8(2)
O(25)-C(211)-C(213)	109.8(3)	N(22)-C(211)-C(213)	112.0(2)
O(25)-C(211)-C(212)	107.5(2)	N(22)-C(211)-C(212)	111.8(2)
C(213)-C(211)-C(212)	113.2(3)	O(26)-C(214)-O(27)	125.2(3)
O(26)-C(214)-N(22)	124.7(3)	O(27)-C(214)-N(22)	110.1(2)
O(27)-C(215)-C(218)	110.6(2)	O(27)-C(215)-C(216)	110.3(3)
C(218)-C(215)-C(216)	112.6(3)	O(27)-C(215)-C(217)	101.2(2)
C(218)-C(215)-C(217)	111.1(3)	C(216)-C(215)-C(217)	110.5(3)

Table 6. Torsion angles [°] for C18 H28 N2 O7.

C(15)-O(11)-N(11)-C(14)	-31.6(2)
C(15)-O(11)-N(11)-C(11)	73.1(3)
C(14)-N(11)-C(11)-C(16)	-91.9(4)
O(11)-N(11)-C(11)-C(16)	165.2(3)
C(14)-N(11)-C(11)-C(12)	30.8(3)
O(11)-N(11)-C(11)-C(12)	-72.0(3)
N(11)-C(11)-C(12)-C(13)	4.5(3)
C(16)-C(11)-C(12)-C(13)	122.6(3)
C(11)-C(12)-C(13)-C(15)	65.1(3)
C(11)-C(12)-C(13)-C(14)	-37.3(3)
O(11)-N(11)-C(14)-C(13)	49.9(2)
C(11)-N(11)-C(14)-C(13)	-53.2(3)
O(11)-N(11)-C(14)-C(19)	-73.8(3)
C(11)-N(11)-C(14)-C(19)	-176.9(2)
C(15)-C(13)-C(14)-N(11)	-50.9(3)
C(12)-C(13)-C(14)-N(11)	56.1(3)
C(15)-C(13)-C(14)-C(19)	70.9(3)
C(12)-C(13)-C(14)-C(19)	177.9(3)
N(11)-O(11)-C(15)-O(12)	179.8(3)
N(11)-O(11)-C(15)-C(13)	-2.0(3)
C(14)-C(13)-C(15)-O(12)	-148.2(3)
C(12)-C(13)-C(15)-O(12)	107.9(4)
C(14)-C(13)-C(15)-O(11)	33.9(3)
C(12)-C(13)-C(15)-O(11)	-70.0(3)
C(17)-O(14)-C(16)-O(13)	-0.2(11)
C(17)-O(14)-C(16)-C(11)	-179.6(6)
N(11)-C(11)-C(16)-O(13)	67.5(9)
C(12)-C(11)-C(16)-O(13)	-49.4(9)
N(11)-C(11)-C(16)-O(14)	-113.1(5)
C(12)-C(11)-C(16)-O(14)	130.0(5)
C(16)-O(14)-C(17)-C(18)	-147.8(7)
C(114)-N(12)-C(19)-C(110)	-152.8(3)
C(111)-N(12)-C(19)-C(110)	20.0(3)
C(114)-N(12)-C(19)-C(14)	89.5(4)
C(111)-N(12)-C(19)-C(14)	-97.7(3)
N(11)-C(14)-C(19)-N(12)	-60.1(3)
C(13)-C(14)-C(19)-N(12)	-171.5(2)
N(11)-C(14)-C(19)-C(110)	-172.0(2)
C(13)-C(14)-C(19)-C(110)	76.6(3)
C(111)-O(15)-C(110)-C(19)	39.8(3)
N(12)-C(19)-C(110)-O(15)	-34.9(3)
C(14)-C(19)-C(110)-O(15)	84.2(3)
C(110)-O(15)-C(111)-N(12)	-26.3(3)
C(110)-O(15)-C(111)-C(113)	92.5(3)
C(110)-O(15)-C(111)-C(112)	-143.6(3)
C(114)-N(12)-C(111)-O(15)	175.9(3)
C(19)-N(12)-C(111)-O(15)	2.6(3)
C(114)-N(12)-C(111)-C(113)	57.7(4)
C(19)-N(12)-C(111)-C(113)	-115.6(3)
C(114)-N(12)-C(111)-C(112)	-69.7(4)
C(19)-N(12)-C(111)-C(112)	117.1(3)
C(19)-N(12)-C(114)-O(16)	-176.1(3)
C(111)-N(12)-C(114)-O(16)	11.8(5)
C(19)-N(12)-C(114)-O(17)	5.3(4)
C(111)-N(12)-C(114)-O(17)	-166.8(2)
C(115)-O(17)-C(114)-O(16)	13.5(5)
C(115)-O(17)-C(114)-N(12)	-167.9(3)
C(114)-O(17)-C(115)-C(116)	55.9(4)
C(114)-O(17)-C(115)-C(117)	172.7(3)
C(114)-O(17)-C(115)-C(118)	-67.7(4)

C(25)-O(21)-N(21)-C(24)	-31.9(3)
C(25)-O(21)-N(21)-C(21)	72.4(2)
C(24)-N(21)-C(21)-C(26)	-90.5(2)
O(21)-N(21)-C(21)-C(26)	166.3(2)
C(24)-N(21)-C(21)-C(22)	31.2(3)
O(21)-N(21)-C(21)-C(22)	-71.9(2)
N(21)-C(21)-C(22)-C(23)	4.2(3)
C(26)-C(21)-C(22)-C(23)	124.4(3)
C(21)-C(22)-C(23)-C(25)	66.0(3)
C(21)-C(22)-C(23)-C(24)	-37.1(3)
C(21)-N(21)-C(24)-C(23)	-53.6(2)
O(21)-N(21)-C(24)-C(23)	49.7(2)
C(21)-N(21)-C(24)-C(29)	-177.6(2)
O(21)-N(21)-C(24)-C(29)	-74.2(2)
C(25)-C(23)-C(24)-N(21)	-50.4(2)
C(22)-C(23)-C(24)-N(21)	56.6(2)
C(25)-C(23)-C(24)-C(29)	71.8(3)
C(22)-C(23)-C(24)-C(29)	178.9(2)
N(21)-O(21)-C(25)-O(22)	179.8(3)
N(21)-O(21)-C(25)-C(23)	-1.2(3)
C(24)-C(23)-C(25)-O(22)	-148.3(4)
C(22)-C(23)-C(25)-O(22)	107.9(4)
C(24)-C(23)-C(25)-O(21)	32.8(3)
C(22)-C(23)-C(25)-O(21)	-71.0(3)
C(27)-O(24)-C(26)-O(23)	1.4(5)
C(27)-O(24)-C(26)-C(21)	-177.4(3)
N(21)-C(21)-C(26)-O(23)	37.1(4)
C(22)-C(21)-C(26)-O(23)	-80.2(4)
N(21)-C(21)-C(26)-O(24)	-144.1(2)
C(22)-C(21)-C(26)-O(24)	98.6(3)
C(26)-O(24)-C(27)-C(28)	177.6(3)
C(214)-N(22)-C(29)-C(210)	-148.3(3)
C(211)-N(22)-C(29)-C(210)	24.1(3)
C(214)-N(22)-C(29)-C(24)	96.1(3)
C(211)-N(22)-C(29)-C(24)	-91.5(3)
N(21)-C(24)-C(29)-N(22)	-56.3(3)
C(23)-C(24)-C(29)-N(22)	-168.3(2)
N(21)-C(24)-C(29)-C(210)	-166.2(2)
C(23)-C(24)-C(29)-C(210)	81.8(3)
C(211)-O(25)-C(210)-C(29)	39.8(3)
N(22)-C(29)-C(210)-O(25)	-37.5(3)
C(24)-C(29)-C(210)-O(25)	81.1(3)
C(210)-O(25)-C(211)-N(22)	-23.9(3)
C(210)-O(25)-C(211)-C(213)	94.9(3)
C(210)-O(25)-C(211)-C(212)	-141.5(3)
C(214)-N(22)-C(211)-O(25)	171.0(2)
C(29)-N(22)-C(211)-O(25)	-1.7(3)
C(214)-N(22)-C(211)-C(213)	53.8(4)
C(29)-N(22)-C(211)-C(213)	-118.9(3)
C(214)-N(22)-C(211)-C(212)	-74.5(4)
C(29)-N(22)-C(211)-C(212)	112.8(3)
C(215)-O(27)-C(214)-O(26)	6.7(5)
C(215)-O(27)-C(214)-N(22)	-174.0(2)
C(29)-N(22)-C(214)-O(26)	-176.9(3)
C(211)-N(22)-C(214)-O(26)	11.6(5)
C(29)-N(22)-C(214)-O(27)	3.9(4)
C(211)-N(22)-C(214)-O(27)	-167.7(2)
C(214)-O(27)-C(215)-C(218)	-65.5(4)
C(214)-O(27)-C(215)-C(216)	59.7(4)
C(214)-O(27)-C(215)-C(217)	176.7(3)

ORTEP view of the C₁₈ H₂₈ N₂ O₇

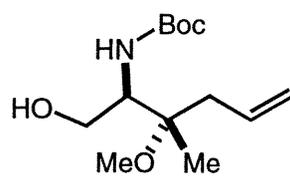
compound with the numbering scheme adopted. Ellipsoids drawn at 40% probability level. Hydrogens represented by sphere of arbitrary size.

REFERENCES

- Ahmed, F.R., Hall, S.R., Pippy, M.E. and Huber, C.P. (1973).
NRC Crystallographic Computer Programs for the IBM/360.
Accession Nos. 133-147 in *J. Appl. Cryst.* 6, 309-346.
- Enraf-Nonius (1989). CAD-4 Software. Version 5.0. Enraf-Nonius, Delft, The Netherlands.
- Flack, H.D. (1983). *Acta Cryst.* A39, 876-881.
- Flack, H.D. and Schwarzenbach, D. (1988). *Acta Cryst.* A44, 499-506.
- Gabe, E.J., Le Page, Y., Charland, J.-P., Lee, F.L. and White, P.S. (1989). *J. Appl. Cryst.* 22, 384-387.
- International Tables for Crystallography (1992). Vol. C. Tables 4.2.6.8 and 6.1.1.4, Dordrecht: Kluwer Academic Publishers.
- Johnson, C.K. (1976). ORTEPII. Report ORNL-5138. Oak Ridge National Laboratory, Tennessee, USA.
- Sheldrick, G.M. (1990). SHELXS96. Program for the Solution of Crystal Structures Univ. of Gottingen, Germany.
- Sheldrick, G.M. (1996). SHELXL96. Program for the Refinement of Crystal Structures. Univ. of Gottingen, Germany.
- Spek, A.L. (1995). PLATON Molecular Geometry Program, July 1995 version. University of Utrecht, Utrecht, Holland.

Annexe IV

Rapport de Cristallographie



4.18

Table 1. Crystal data and structure refinement for C13 H25 N O4.

Identification code	HAN257
Empirical formula	C13 H25 N O4
Formula weight	259.340
Temperature	293(2)K
Wavelength	1.54056Å
Crystal system	Monoclinic
Space group	P 2 ₁
Unit cell dimensions	a = 10.916(3)Å α = 90° b = 6.887(2)Å β = 95.84(2)° c = 21.292(6)Å γ = 90°
Volume	1592.4(8)Å ³
Z	4
Density (calculated)	1.0818 Mg/m ³
Absorption coefficient	0.647 mm ⁻¹
F(000)	568.0
Crystal size	0.80 x 0.25 x 0.16 mm
Theta range for data collection	2.08 to 69.80°
Index ranges	-13<=h<=13, -8<=k<=8, -25<=l<=25
Reflections collected	23026
Independent reflections	3293 [R(int) = 0.036]
Absorption correction	Integration
Max. and min. transmission	0.9102 and 0.7773
Refinement method	Full-matrix least-squares on F ²
Data / restraints / parameters	3293 / 1 / 328
Goodness-of-fit on F ²	0.937
Final R indices [I>2sigma(I)]	R1 = 0.0430, wR2 = 0.1126
R indices (all data)	R1 = 0.0545, wR2 = 0.1187
Absolute structure parameter	0.1(2)
Extinction coefficient	0.0067(6)
Largest diff. peak and hole	0.170 and -0.151 e.Å ⁻³

Table 2. Atomic coordinates ($\times 10^4$) and equivalent isotropic displacement parameters ($\text{\AA}^2 \times 10^3$) for C13 H25 N O4.

U(eq) is defined as one third of the trace of the orthogonalized Uij tensor.

	x	y	z	U(eq)
O(16)	5647(2)	9619(3)	5422(1)	73(1)
O(18)	7541(2)	8756(3)	3857(1)	75(1)
O(19)	3262(2)	7769(3)	3904(1)	74(1)
O(110)	2419(1)	10753(3)	3999(1)	84(1)
N(1)	4419(2)	10430(3)	4186(1)	63(1)
C(11)	5603(2)	9462(4)	4290(1)	58(1)
C(12)	6372(2)	9716(4)	3721(1)	63(1)
C(13)	5659(2)	8920(6)	3121(1)	84(1)
C(14)	6342(3)	8966(8)	2543(2)	111(1)
C(15)	6566(4)	7685(9)	2188(2)	145(2)
C(16)	6287(2)	10167(5)	4897(1)	72(1)
C(17)	6715(3)	11817(5)	3633(2)	82(1)
C(18)	7522(3)	6738(6)	3937(2)	107(1)
C(19)	3358(2)	9481(5)	4018(1)	62(1)
C(110)	1129(2)	10097(7)	3889(2)	95(1)
C(111)	445(3)	12022(9)	3907(2)	165(2)
C(112)	843(3)	8767(9)	4400(2)	140(2)
C(113)	875(3)	9222(9)	3250(2)	128(2)
O(26)	4414(2)	3547(3)	-443(1)	75(1)
O(28)	2344(1)	2628(3)	1062(1)	74(1)
O(29)	6642(2)	1744(3)	1121(1)	76(1)
O(210)	7481(1)	4737(3)	1016(1)	81(1)
N(2)	5492(2)	4398(3)	811(1)	64(1)
C(21)	4320(2)	3384(4)	679(1)	62(1)
C(22)	3480(2)	3668(4)	1217(1)	62(1)
C(23)	4126(2)	2952(5)	1848(1)	80(1)
C(24)	3324(3)	2909(6)	2380(2)	94(1)
C(25)	3377(4)	3989(8)	2857(2)	116(2)
C(26)	3697(2)	4067(5)	55(1)	73(1)
C(27)	3090(2)	5767(4)	1269(2)	73(1)
C(28)	2416(3)	592(5)	999(2)	99(1)
C(29)	6553(2)	3464(5)	996(1)	63(1)
C(210)	8776(2)	4124(7)	1156(2)	99(1)
C(211)	9094(3)	2722(8)	662(2)	139(2)
C(212)	9446(3)	6075(9)	1112(3)	155(2)
C(213)	8986(3)	3326(10)	1808(2)	148(2)

Table 3. Hydrogen coordinates ($\times 10^4$) and isotropic displacement parameters ($\text{\AA}^2 \times 10^3$) for C13 H25 N O4.

	x	y	z	U(eq)
H(16)	5894	10278	5730	110
H(1)	4393	11669	4235	75
H(11)	5448	8071	4337	70
H(13A)	5428	7588	3198	100
H(13B)	4906	9663	3036	100
H(14)	6639	10181	2443	133
H(15A)	6300	6426	2256	174
H(15B)	7005	7953	1846	174
H(16A)	7109	9613	4944	87
H(16B)	6366	11569	4885	87
H(17A)	7169	12289	4012	123
H(17B)	5980	12575	3543	123
H(17C)	7214	11921	3289	123
H(18A)	8350	6266	4023	161
H(18B)	7142	6142	3559	161
H(18C)	7061	6422	4284	161
H(11A)	611	12595	4318	248
H(11B)	-424	11800	3819	248
H(11C)	718	12884	3595	248
H(11D)	1026	9398	4801	210
H(11E)	1333	7613	4388	210
H(11F)	-14	8429	4343	210
H(11G)	1068	10145	2936	192
H(11H)	21	8874	3178	192
H(11I)	1373	8082	3222	192
H(26)	4268	4302	-739	112
H(2)	5506	5640	770	77
H(21)	4492	1994	644	74
H(23A)	4438	1653	1789	96
H(23B)	4827	3786	1967	96
H(24)	2712	1965	2352	112
H(25A)	3970	4961	2911	140
H(25B)	2823	3817	3157	140
H(26A)	2886	3482	-19	88
H(26B)	3595	5466	64	88
H(27A)	2678	6188	873	110
H(27B)	3804	6560	1377	110
H(27C)	2540	5884	1592	110
H(28A)	1604	72	895	149
H(28B)	2771	39	1390	149
H(28C)	2921	280	669	149
H(21A)	8948	3316	253	209
H(21B)	8592	1581	676	209
H(21C)	9947	2368	740	209
H(21D)	9311	6559	688	232
H(21E)	10312	5893	1225	232
H(21F)	9132	6990	1396	232
H(21G)	8772	4288	2104	222
H(21H)	9837	2980	1899	222
H(21I)	8482	2195	1841	222

Table 4. Anisotropic parameters ($\text{\AA}^2 \times 10^3$) for C13 H25 N O4.

The anisotropic displacement factor exponent takes the form:

$$-2 \pi^2 [h^2 a^{*2} U_{11} + \dots + 2 h k a^* b^* U_{12}]$$

	U11	U22	U33	U23	U13	U12
O(16)	76(1)	68(1)	76(1)	-1(1)	6(1)	-3(1)
O(18)	47(1)	64(1)	114(2)	-12(1)	8(1)	2(1)
O(19)	61(1)	66(1)	93(1)	4(1)	-3(1)	-12(1)
O(110)	41(1)	88(2)	124(2)	11(1)	12(1)	1(1)
N(1)	45(1)	59(1)	84(1)	-1(1)	7(1)	-1(1)
C(11)	44(1)	52(2)	77(2)	2(1)	3(1)	-3(1)
C(12)	45(1)	62(2)	84(2)	-6(2)	8(1)	-2(1)
C(13)	63(2)	106(3)	84(2)	-11(2)	16(1)	-9(2)
C(14)	86(2)	140(4)	111(3)	-31(3)	29(2)	-17(3)
C(15)	142(4)	172(5)	127(3)	-48(4)	46(3)	-26(4)
C(16)	57(1)	82(2)	78(2)	-4(2)	2(1)	-5(2)
C(17)	69(2)	72(2)	108(2)	11(2)	26(2)	-4(2)
C(18)	75(2)	66(2)	181(4)	-10(3)	11(2)	9(2)
C(19)	47(1)	68(2)	71(2)	9(2)	6(1)	-4(1)
C(110)	39(1)	127(3)	118(3)	19(2)	5(1)	-9(2)
C(111)	60(2)	176(6)	262(6)	20(5)	23(3)	33(3)
C(112)	64(2)	221(6)	136(3)	44(4)	13(2)	-43(3)
C(113)	76(2)	184(5)	117(3)	21(3)	-22(2)	-14(3)
O(26)	72(1)	68(1)	84(1)	0(1)	9(1)	1(1)
O(28)	43(1)	61(1)	118(2)	3(1)	10(1)	-2(1)
O(29)	57(1)	68(1)	101(1)	0(1)	-2(1)	10(1)
O(210)	38(1)	84(2)	120(2)	-5(1)	9(1)	-1(1)
N(2)	40(1)	58(1)	94(2)	0(1)	6(1)	1(1)
C(21)	39(1)	57(2)	89(2)	-1(1)	4(1)	0(1)
C(22)	40(1)	54(2)	92(2)	3(2)	7(1)	0(1)
C(23)	62(1)	86(2)	93(2)	9(2)	15(1)	10(2)
C(24)	80(2)	101(3)	103(2)	6(2)	22(2)	-2(2)
C(25)	117(3)	142(4)	92(2)	-6(3)	27(2)	-17(3)
C(26)	49(1)	81(2)	87(2)	-2(2)	1(1)	7(1)
C(27)	58(1)	59(2)	105(2)	2(2)	18(1)	6(1)
C(28)	78(2)	55(2)	165(3)	-4(2)	17(2)	-9(2)
C(29)	44(1)	69(2)	76(2)	-6(2)	7(1)	-2(1)
C(210)	37(1)	124(3)	133(3)	-4(3)	-4(2)	2(2)
C(211)	61(2)	177(5)	182(4)	-34(4)	25(2)	34(3)
C(212)	56(2)	155(5)	253(6)	10(4)	13(3)	-27(2)
C(213)	89(2)	202(6)	141(3)	9(4)	-42(2)	2(3)

Table 5. Bond lengths [Å] and angles [°] for C13 H25 N O4

O(16)-C(16)	1.428(3)	O(18)-C(18)	1.401(4)
O(18)-C(12)	1.440(3)	O(19)-C(19)	1.206(4)
O(110)-C(19)	1.346(3)	O(110)-C(110)	1.475(3)
N(1)-C(19)	1.346(3)	N(1)-C(11)	1.452(3)
C(11)-C(16)	1.505(3)	C(11)-C(12)	1.552(3)
C(12)-C(17)	1.511(4)	C(12)-C(13)	1.528(4)
C(13)-C(14)	1.504(4)	C(14)-C(15)	1.202(6)
C(110)-C(112)	1.479(6)	C(110)-C(113)	1.489(6)
C(110)-C(111)	1.524(7)	O(26)-C(26)	1.427(3)
O(28)-C(28)	1.411(4)	O(28)-C(22)	1.441(3)
O(29)-C(29)	1.215(4)	O(210)-C(29)	1.337(3)
O(210)-C(210)	1.477(3)	N(2)-C(29)	1.348(3)
N(2)-C(21)	1.459(3)	C(21)-C(26)	1.505(3)
C(21)-C(22)	1.551(3)	C(22)-C(27)	1.515(4)
C(22)-C(23)	1.534(4)	C(23)-C(24)	1.500(4)
C(24)-C(25)	1.256(5)	C(210)-C(213)	1.488(5)
C(210)-C(211)	1.495(6)	C(210)-C(212)	1.536(7)
C(18)-O(18)-C(12)	117.1(2)	C(19)-O(110)-C(110)	121.2(3)
C(19)-N(1)-C(11)	123.1(2)	N(1)-C(11)-C(16)	109.8(2)
N(1)-C(11)-C(12)	111.9(2)	C(16)-C(11)-C(12)	111.90(19)
O(18)-C(12)-C(17)	103.8(2)	O(18)-C(12)-C(13)	111.7(2)
C(17)-C(12)-C(13)	110.6(3)	O(18)-C(12)-C(11)	109.3(2)
C(17)-C(12)-C(11)	111.4(2)	C(13)-C(12)-C(11)	110.0(2)
C(14)-C(13)-C(12)	115.1(2)	C(15)-C(14)-C(13)	130.4(5)
O(16)-C(16)-C(11)	110.3(2)	O(19)-C(19)-O(110)	125.5(3)
O(19)-C(19)-N(1)	125.6(3)	O(110)-C(19)-N(1)	108.9(3)
O(110)-C(110)-C(112)	110.0(3)	O(110)-C(110)-C(113)	110.8(3)
C(112)-C(110)-C(113)	112.8(4)	O(110)-C(110)-C(111)	101.1(3)
C(112)-C(110)-C(111)	112.3(4)	C(113)-C(110)-C(111)	109.2(4)
C(28)-O(28)-C(22)	117.4(2)	C(29)-O(210)-C(210)	121.7(3)
C(29)-N(2)-C(21)	122.5(2)	N(2)-C(21)-C(26)	109.3(2)
N(2)-C(21)-C(22)	111.7(2)	C(26)-C(21)-C(22)	111.35(19)
O(28)-C(22)-C(27)	104.5(2)	O(28)-C(22)-C(23)	110.4(2)
C(27)-C(22)-C(23)	110.5(3)	O(28)-C(22)-C(21)	109.1(2)
C(27)-C(22)-C(21)	111.5(2)	C(23)-C(22)-C(21)	110.65(19)
C(24)-C(23)-C(22)	114.6(2)	C(25)-C(24)-C(23)	128.1(4)
O(26)-C(26)-C(21)	110.1(2)	O(29)-C(29)-O(210)	126.0(3)
O(29)-C(29)-N(2)	125.2(3)	O(210)-C(29)-N(2)	108.8(3)
O(210)-C(210)-C(213)	110.3(3)	O(210)-C(210)-C(211)	109.2(3)
C(213)-C(210)-C(211)	113.1(4)	O(210)-C(210)-C(212)	100.9(3)
C(213)-C(210)-C(212)	110.6(4)	C(211)-C(210)-C(212)	112.1(4)

Table 6. Torsion angles [°] for C13 H25 N O4.

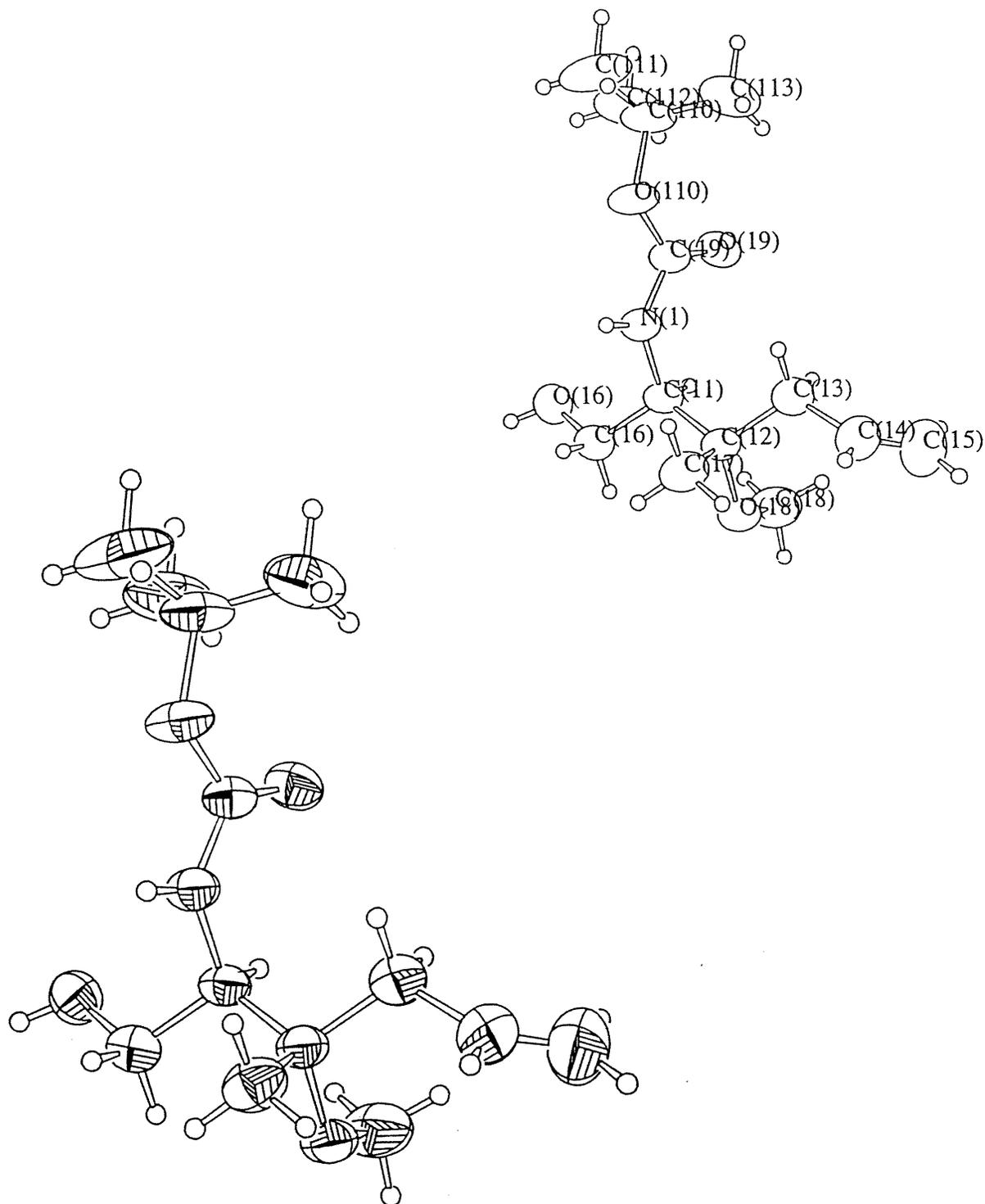
C(19)-N(1)-C(11)-C(16)	-133.1(3)
C(19)-N(1)-C(11)-C(12)	102.0(3)
C(18)-O(18)-C(12)-C(17)	-177.3(3)
C(18)-O(18)-C(12)-C(13)	-58.2(4)
C(18)-O(18)-C(12)-C(11)	63.7(3)
N(1)-C(11)-C(12)-O(18)	179.0(2)
C(16)-C(11)-C(12)-O(18)	55.2(3)
N(1)-C(11)-C(12)-C(17)	64.9(3)
C(16)-C(11)-C(12)-C(17)	-58.9(3)
N(1)-C(11)-C(12)-C(13)	-58.1(3)
C(16)-C(11)-C(12)-C(13)	178.1(3)
O(18)-C(12)-C(13)-C(14)	-54.8(4)
C(17)-C(12)-C(13)-C(14)	60.3(4)
C(11)-C(12)-C(13)-C(14)	-176.3(3)
C(12)-C(13)-C(14)-C(15)	124.8(5)
N(1)-C(11)-C(16)-O(16)	64.7(3)
C(12)-C(11)-C(16)-O(16)	-170.3(2)
C(110)-O(110)-C(19)-O(19)	5.8(4)
C(110)-O(110)-C(19)-N(1)	-173.9(2)
C(11)-N(1)-C(19)-O(19)	-3.7(4)
C(11)-N(1)-C(19)-O(110)	176.0(2)
C(19)-O(110)-C(110)-C(112)	61.4(4)
C(19)-O(110)-C(110)-C(113)	-64.1(4)
C(19)-O(110)-C(110)-C(111)	-179.8(3)
C(29)-N(2)-C(21)-C(26)	-131.5(3)
C(29)-N(2)-C(21)-C(22)	104.8(3)
C(28)-O(28)-C(22)-C(27)	-178.3(3)
C(28)-O(28)-C(22)-C(23)	-59.5(4)
C(28)-O(28)-C(22)-C(21)	62.4(4)
N(2)-C(21)-C(22)-O(28)	-179.7(2)
C(26)-C(21)-C(22)-O(28)	57.9(3)
N(2)-C(21)-C(22)-C(27)	65.5(3)
C(26)-C(21)-C(22)-C(27)	-57.0(3)
N(2)-C(21)-C(22)-C(23)	-57.9(3)
C(26)-C(21)-C(22)-C(23)	179.6(3)
O(28)-C(22)-C(23)-C(24)	-51.0(4)
C(27)-C(22)-C(23)-C(24)	64.1(3)
C(21)-C(22)-C(23)-C(24)	-171.9(3)
C(22)-C(23)-C(24)-C(25)	-109.7(5)
N(2)-C(21)-C(26)-O(26)	64.2(3)
C(22)-C(21)-C(26)-O(26)	-172.0(2)
C(210)-O(210)-C(29)-O(29)	4.5(5)
C(210)-O(210)-C(29)-N(2)	-175.3(2)
C(21)-N(2)-C(29)-O(29)	-6.2(4)
C(21)-N(2)-C(29)-O(210)	173.5(2)
C(29)-O(210)-C(210)-C(213)	-63.9(4)
C(29)-O(210)-C(210)-C(211)	61.0(4)
C(29)-O(210)-C(210)-C(212)	179.2(3)

Table 7. Bond lengths [Å] and angles [°] related to the hydrogen bonding for C13 H25 N O4.

D-H	d(D-H)	d(H..A)	<DHA	d(D..A)	..A
O(16)-H(16)	0.82	2.06	149.3	2.798(3)	O(19)#1
N(1)-H(1)	0.86	2.16	167.2	3.006(3)	O(16)#1
O(26)-H(26)	0.82	2.08	149.6	2.815(3)	O(29)#2
N(2)-H(2)	0.86	2.12	166.6	2.967(3)	O(26)#2

Symmetry transformations used to generate equivalent atoms:

#1 $-x+1, y+1/2, -z+1$ #2 $-x+1, y+1/2, -z$

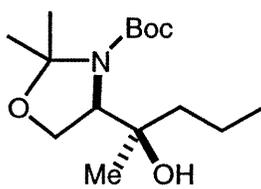


REFERENCES

- Ahmed, F.R., Hall, S.R., Pippy, M.E. and Huber, C.P. (1973).
NRC Crystallographic Computer Programs for the IBM/360.
Accession Nos. 133-147 in *J. Appl. Cryst.* 6, 309-346.
- Enraf-Nonius (1989). CAD-4 Software. Version 5.0. Enraf-Nonius, Delft, The Netherlands.
- Flack, H.D. (1983). *Acta Cryst.* A39, 876-881.
- Flack, H.D. and Schwarzenbach, D. (1988). *Acta Cryst.* A44, 499-506.
- Gabe, E.J., Le Page, Y., Charland, J.-P., Lee, F.L. and White, P.S. (1989). *J. Appl. Cryst.* 22, 384-387.
- International Tables for Crystallography (1992). Vol. C. Tables 4.2.6.8 and 6.1.1.4, Dordrecht: Kluwer Academic Publishers.
- Johnson, C.K. (1976). ORTEPII. Report ORNL-5138. Oak Ridge National Laboratory, Tennessee, USA.
- Sheldrick, G.M. (1990). SHELXS96. Program for the Solution of Crystal Structures Univ. of Gottingen, Germany.
- Sheldrick, G.M. (1996). SHELXL96. Program for the Refinement of Crystal Structures. Univ. of Gottingen, Germany.
- Spek, A.L. (1995). PLATON Molecular Geometry Program, July 1995 version. University of Utrecht, Utrecht, Holland.

Annexe V

Rapport de Cristallographie



4.24

Table 1. Crystal data and structure refinement for C15 H29 N O4.

Identification code	HAN253
Empirical formula	C15 H29 N O4
Formula weight	287.392
Temperature	293(2)K
Wavelength	1.54056Å
Crystal system	Orthorhombic
Space group	P2 ₁ 2 ₁ 2 ₁
Unit cell dimensions	a = 10.621(3)Å α = 90° b = 11.523(4)Å β = 90° c = 14.562(4)Å γ = 90°
Volume	1782.2(9)Å ³
Z	4
Density (calculated)	1.0711 Mg/m ³
Absorption coefficient	0.619 mm ⁻¹
F(000)	632.0
Crystal size	0.20 x 0.16 x 0.05 mm
Theta range for data collection	5.15 to 69.90°
Index ranges	-12<=h<=12, -14<=k<=14, -17<=l<=17
Reflections collected	20934
Independent reflections	3369 [R(int) = 0.046]
Absorption correction	Integration
Max. and min. transmission	0.9721 and 0.8459
Refinement method	Full-matrix least-squares on F ²
Data / restraints / parameters	3369 / 0 / 183
Goodness-of-fit on F ²	0.763
Final R indices [I>2sigma(I)]	R1 = 0.0389, wR2 = 0.0824
R indices (all data)	R1 = 0.0673, wR2 = 0.0892
Absolute structure parameter	-0.1(3)
Extinction coefficient	0.0055(4)
Largest diff. peak and hole	0.107 and -0.106 e.Å ⁻³

Table 2. Atomic coordinates ($\times 10^4$) and equivalent isotropic displacement parameters ($\text{\AA}^2 \times 10^3$) for C15 H29 N O4.

U(eq) is defined as one third of the trace of the orthogonalized Uij tensor.

	x	y	z	U(eq)
O(1)	-403(2)	753(1)	3220(1)	76(1)
O(8)	-1(2)	1461(1)	6240(1)	71(1)
O(9)	69(2)	-429(1)	5829(1)	78(1)
O(14)	1328(2)	3051(2)	5262(1)	88(1)
N(3)	-64(2)	923(1)	4742(1)	51(1)
C(2)	-315(2)	44(2)	4017(1)	67(1)
C(4)	-358(2)	2103(2)	4417(1)	50(1)
C(5)	-940(2)	1829(2)	3490(1)	66(1)
C(6)	791(3)	-767(2)	3875(2)	97(1)
C(7)	-1543(3)	-592(2)	4170(2)	93(1)
C(8)	-14(2)	704(2)	5654(1)	56(1)
C(9)	104(3)	-879(2)	6778(2)	85(1)
C(10)	245(5)	-2157(3)	6623(2)	167(2)
C(11)	-1104(3)	-553(3)	7263(2)	127(1)
C(12)	1197(3)	-399(3)	7300(2)	126(1)
C(13)	1815(2)	2438(2)	3748(2)	97(1)
C(14)	792(2)	2913(2)	4366(2)	62(1)
C(15)	422(3)	4122(2)	4034(2)	82(1)
C(16)	-576(3)	4734(2)	4548(2)	115(1)
C(17)	-674(4)	6030(2)	4301(3)	153(2)

Table 3. Hydrogen coordinates ($\times 10^4$) and isotropic displacement parameters ($\text{\AA}^2 \times 10^3$) for C15 H29 N O4.

	x	y	z	U(eq)
H(14)	800	2888	5652	132
H(4)	-997	2450	4817	59
H(5A)	-1848	1764	3541	79
H(5B)	-742	2431	3048	79
H(6A)	876	-1265	4401	145
H(6B)	1546	-320	3799	145
H(6C)	650	-1230	3337	145
H(7A)	-1474	-1073	4706	140
H(7B)	-1726	-1067	3645	140
H(7C)	-2209	-39	4256	140
H(10A)	-476	-2444	6296	251
H(10B)	309	-2547	7204	251
H(10C)	992	-2301	6270	251
H(11A)	-1132	272	7349	191
H(11B)	-1136	-932	7850	191
H(11C)	-1810	-793	6898	191
H(12A)	1069	415	7406	189
H(12B)	1955	-509	6952	189
H(12C)	1270	-793	7879	189
H(13A)	2511	2970	3735	145
H(13B)	1489	2343	3138	145
H(13C)	2094	1702	3978	145
H(15A)	1170	4605	4042	98
H(15B)	153	4058	3399	98
H(16A)	-409	4662	5201	139
H(16B)	-1378	4363	4424	139
H(17A)	-1331	6383	4658	229
H(17B)	-864	6109	3660	229
H(17C)	112	6407	4433	229

Table 4. Anisotropic parameters ($\text{\AA}^2 \times 10^3$) for C15 H29 N O4.

The anisotropic displacement factor exponent takes the form:

$$-2 \pi^2 [h^2 a^{*2} U_{11} + \dots + 2 h k a^* b^* U_{12}]$$

	U11	U22	U33	U23	U13	U12
O(1)	115(1)	76(1)	37(1)	-1(1)	-9(1)	-5(1)
O(8)	103(1)	70(1)	40(1)	-4(1)	1(1)	10(1)
O(9)	131(2)	61(1)	43(1)	11(1)	1(1)	10(1)
O(14)	93(1)	97(1)	74(1)	7(1)	-26(1)	-29(1)
N(3)	69(1)	49(1)	34(1)	2(1)	-4(1)	-2(1)
C(2)	100(2)	59(1)	42(1)	-1(1)	-3(1)	-6(2)
C(4)	55(1)	52(1)	42(1)	4(1)	-3(1)	1(1)
C(5)	72(2)	70(2)	55(1)	12(1)	-15(1)	-6(1)
C(6)	146(3)	78(2)	65(2)	-13(2)	16(2)	24(2)
C(7)	125(2)	72(2)	82(2)	1(2)	-19(2)	-33(2)
C(8)	67(2)	59(1)	42(1)	2(1)	1(1)	8(1)
C(9)	120(2)	87(2)	47(1)	25(1)	6(2)	13(2)
C(10)	332(6)	78(2)	91(2)	39(2)	10(3)	34(3)
C(11)	112(2)	164(4)	106(2)	59(2)	32(2)	6(2)
C(12)	125(3)	168(4)	86(2)	30(2)	-30(2)	38(3)
C(13)	69(2)	119(3)	103(2)	-1(2)	19(2)	-18(2)
C(14)	70(2)	62(2)	55(1)	3(1)	-7(1)	-10(1)
C(15)	105(2)	71(2)	71(2)	8(1)	-6(1)	-16(2)
C(16)	157(3)	71(2)	118(3)	15(2)	-1(2)	13(2)
C(17)	230(4)	62(2)	166(3)	7(2)	-18(3)	10(2)

Table 5. Bond lengths [Å] and angles [°] for C15 H29 N O4

O(1)-C(5)	1.420(2)	O(1)-C(2)	1.422(2)
O(8)-C(8)	1.220(2)	O(9)-C(8)	1.332(2)
O(9)-C(9)	1.476(2)	O(14)-C(14)	1.432(2)
N(3)-C(8)	1.353(2)	N(3)-C(4)	1.474(2)
N(3)-C(2)	1.488(3)	C(2)-C(7)	1.512(3)
C(2)-C(6)	1.515(3)	C(4)-C(5)	1.517(3)
C(4)-C(14)	1.538(3)	C(9)-C(12)	1.494(4)
C(9)-C(10)	1.498(3)	C(9)-C(11)	1.512(4)
C(13)-C(14)	1.514(3)	C(14)-C(15)	1.527(3)
C(15)-C(16)	1.476(4)	C(16)-C(17)	1.540(4)
C(5)-O(1)-C(2)	107.62(16)	C(8)-O(9)-C(9)	121.64(17)
C(8)-N(3)-C(4)	119.74(16)	C(8)-N(3)-C(2)	125.26(17)
C(4)-N(3)-C(2)	111.20(14)	O(1)-C(2)-N(3)	101.52(16)
O(1)-C(2)-C(7)	109.98(19)	N(3)-C(2)-C(7)	112.34(19)
O(1)-C(2)-C(6)	107.14(19)	N(3)-C(2)-C(6)	112.16(19)
C(7)-C(2)-C(6)	113.0(2)	N(3)-C(4)-C(5)	100.40(15)
N(3)-C(4)-C(14)	113.99(17)	C(5)-C(4)-C(14)	114.04(17)
O(1)-C(5)-C(4)	105.29(16)	O(8)-C(8)-O(9)	124.51(18)
O(8)-C(8)-N(3)	123.54(19)	O(9)-C(8)-N(3)	111.89(17)
O(9)-C(9)-C(12)	111.5(2)	O(9)-C(9)-C(10)	101.92(19)
C(12)-C(9)-C(10)	111.3(3)	O(9)-C(9)-C(11)	109.2(2)
C(12)-C(9)-C(11)	109.3(2)	C(10)-C(9)-C(11)	113.5(3)
O(14)-C(14)-C(13)	107.3(2)	O(14)-C(14)-C(15)	106.80(19)
C(13)-C(14)-C(15)	109.0(2)	O(14)-C(14)-C(4)	109.85(17)
C(13)-C(14)-C(4)	112.30(19)	C(15)-C(14)-C(4)	111.35(18)
C(16)-C(15)-C(14)	117.4(2)	C(15)-C(16)-C(17)	113.2(3)

Table 6. Torsion angles [°] for C15 H29 N O4.

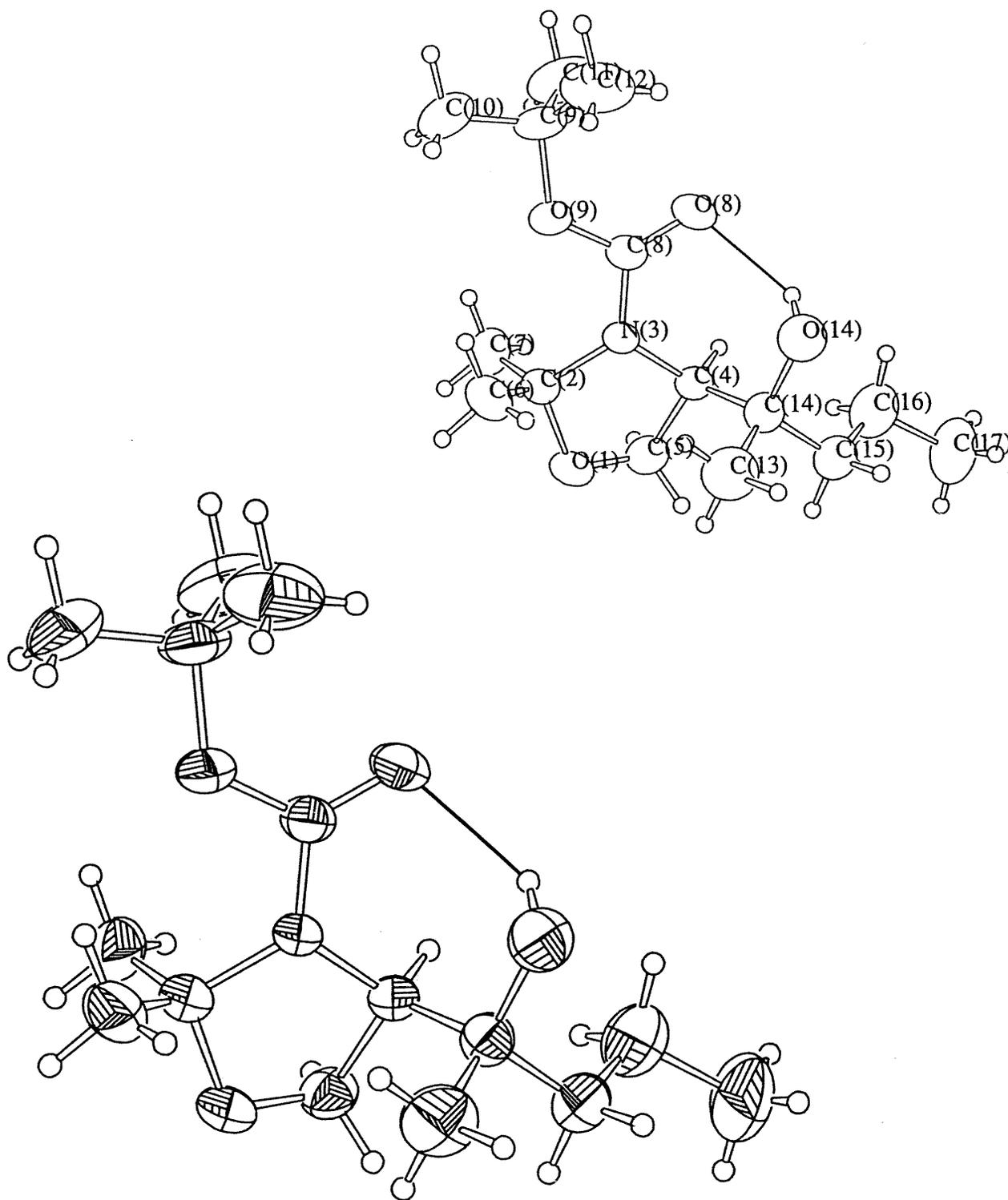
C(5)-O(1)-C(2)-N(3)	-33.5(2)
C(5)-O(1)-C(2)-C(7)	85.7(2)
C(5)-O(1)-C(2)-C(6)	-151.22(18)
C(8)-N(3)-C(2)-O(1)	173.59(19)
C(4)-N(3)-C(2)-O(1)	15.8(2)
C(8)-N(3)-C(2)-C(7)	56.2(3)
C(4)-N(3)-C(2)-C(7)	-101.6(2)
C(8)-N(3)-C(2)-C(6)	-72.4(3)
C(4)-N(3)-C(2)-C(6)	129.9(2)
C(8)-N(3)-C(4)-C(5)	-152.91(19)
C(2)-N(3)-C(4)-C(5)	6.3(2)
C(8)-N(3)-C(4)-C(14)	84.7(2)
C(2)-N(3)-C(4)-C(14)	-116.08(19)
C(2)-O(1)-C(5)-C(4)	39.2(2)
N(3)-C(4)-C(5)-O(1)	-26.5(2)
C(14)-C(4)-C(5)-O(1)	95.9(2)
C(9)-O(9)-C(8)-O(8)	4.1(4)
C(9)-O(9)-C(8)-N(3)	-178.5(2)
C(4)-N(3)-C(8)-O(8)	-12.1(3)
C(2)-N(3)-C(8)-O(8)	-168.2(2)
C(4)-N(3)-C(8)-O(9)	170.38(18)
C(2)-N(3)-C(8)-O(9)	14.3(3)
C(8)-O(9)-C(9)-C(12)	-59.2(3)
C(8)-O(9)-C(9)-C(10)	-178.0(3)
C(8)-O(9)-C(9)-C(11)	61.6(3)
N(3)-C(4)-C(14)-O(14)	-61.3(2)
C(5)-C(4)-C(14)-O(14)	-175.84(19)
N(3)-C(4)-C(14)-C(13)	58.0(2)
C(5)-C(4)-C(14)-C(13)	-56.5(2)
N(3)-C(4)-C(14)-C(15)	-179.42(16)
C(5)-C(4)-C(14)-C(15)	66.1(3)
O(14)-C(14)-C(15)-C(16)	-64.7(3)
C(13)-C(14)-C(15)-C(16)	179.7(2)
C(4)-C(14)-C(15)-C(16)	55.2(3)
C(14)-C(15)-C(16)-C(17)	167.2(2)

Table 7. Bond lengths [Å] and angles [°] related to the hydrogen bonding for C15 H29 N O4.

D-H	d(D-H)	d(H..A)	<DHA	d(D..A)	..A
O(14)-H(14)	0.82	2.04	139.6	2.715(2)	O(8)#1

Symmetry transformations used to generate equivalent atoms:

#1 x,y,z



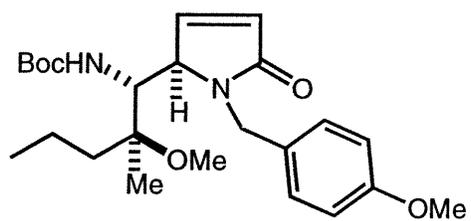
ORTEP view of the C₁₅ H₂₉ N O₄ compound with the numbering scheme adopted. Ellipsoids drawn at 40% probability level. Hydrogens represented by sphere of arbitrary size.

REFERENCES

- Ahmed, F.R., Hall, S.R., Pippy, M.E. and Huber, C.P. (1973).
NRC Crystallographic Computer Programs for the IBM/360.
Accession Nos. 133-147 in *J. Appl. Cryst.* 6, 309-346.
- Enraf-Nonius (1989). CAD-4 Software. Version 5.0. Enraf-Nonius, Delft, The Netherlands.
- Flack, H.D. (1983). *Acta Cryst.* A39, 876-881.
- Gabe, E.J., Le Page, Y., Charland, J.-P., Lee, F.L. and White, P.S. (1989). *J. Appl. Cryst.* 22, 384-387.
- International Tables for Crystallography (1992). Vol. C. Tables 4.2.6.8 and 6.1.1.4, Dordrecht: Kluwer Academic Publishers.
- Johnson, C.K. (1976). ORTEPII. Report ORNL-5138. Oak Ridge National Laboratory, Tennessee, USA.
- Sheldrick, G.M. (1990). SHELXS96. Program for the Solution of Crystal Structures Univ. of Gottingen, Germany.
- Sheldrick, G.M. (1996). SHELXL96. Program for the Refinement of Crystal Structures. Univ. of Gottingen, Germany.
- Spek, A.L. (1995). PLATON Molecular Geometry Program, July 1995 version. University of Utrecht, Utrecht, Holland.

Annexe VI

Rapport de Cristallographie



4.45

Table 1. Crystal data and structure refinement for C₂₄ H₃₆ N₂ O₅.

Identification code	HAN260
Empirical formula	C ₂₄ H ₃₆ N ₂ O ₅
Formula weight	432.548
Temperature	293(2)K
Wavelength	1.54178Å
Crystal system	Orthorhombic
Space group	P2 ₁ 2 ₁ 2 ₁
Unit cell dimensions	a = 9.6434(1)Å α = 90° b = 10.1031(1)Å β = 90° c = 25.9707(2)Å γ = 90°
Volume	2530.28(4)Å ³
Z	4
Density (calculated)	1.1355 Mg/m ³
Absorption coefficient	0.640 mm ⁻¹
F(000)	936.0
Crystal size	0.61 x 0.35 x 0.12 mm
Theta range for data collection	3.40 to 73.01°
Index ranges	-11<=h<=11, -11<=k<=10, -31<=l<=31
Reflections collected	20505
Independent reflections	4931 [R(int) = 0.0401]
Absorption correction	Multi-scan
Max. and min. transmission	0.9470 and 0.7480
Refinement method	Full-matrix least-squares on F ²
Data / restraints / parameters	4931 / 0 / 287
Goodness-of-fit on F ²	1.118
Final R indices [I>2sigma(I)]	R1 = 0.0921, wR2 = 0.2235
R indices (all data)	R1 = 0.1096, wR2 = 0.2365
Absolute structure parameter	0.0(4)
Largest diff. peak and hole	0.322 and -0.238 e.Å ⁻³

Table 2. Atomic coordinates ($\times 10^4$) and equivalent isotropic displacement parameters ($\text{\AA}^2 \times 10^3$) for C₂₄H₃₆N₂O₅.

U(eq) is defined as one third of the trace of the orthogonalized U_{ij} tensor.

	x	y	z	U(eq)
O(2)	4911(4)	1759(3)	2201(1)	84(1)
O(8)	1134(3)	4730(4)	1930(1)	82(1)
O(9)	1797(3)	5765(3)	2664(1)	74(1)
O(17)	4920(4)	314(5)	-560(1)	107(1)
O(21)	4970(4)	7551(3)	1551(1)	83(1)
N(1)	4316(3)	3321(3)	1599(1)	47(1)
N(7)	3176(3)	5835(3)	1992(1)	47(1)
C(2)	5084(4)	2840(4)	2000(1)	55(1)
C(3)	6133(4)	3834(4)	2107(2)	65(1)
C(4)	5973(4)	4850(4)	1790(2)	56(1)
C(5)	4777(3)	4625(3)	1434(1)	41(1)
C(6)	3597(3)	5644(3)	1464(1)	40(1)
C(8)	1964(4)	5374(4)	2173(1)	53(1)
C(9)	656(5)	5304(5)	2974(2)	83(1)
C(10)	-727(6)	5582(8)	2752(3)	123(2)
C(11)	887(9)	6059(9)	3469(2)	146(3)
C(12)	836(9)	3813(7)	3053(3)	151(3)
C(13)	3267(4)	2552(4)	1343(1)	51(1)
C(14)	3696(4)	2005(3)	826(1)	44(1)
C(15)	5060(4)	1710(4)	710(2)	57(1)
C(16)	5421(4)	1150(5)	252(2)	69(1)
C(17)	4447(5)	878(5)	-109(2)	66(1)
C(18)	3094(5)	1164(5)	-9(2)	79(1)
C(19)	2722(4)	1722(5)	454(2)	68(1)
C(20)	3952(7)	42(8)	-955(2)	121(2)
C(21)	3932(5)	7013(4)	1208(2)	60(1)
C(22)	5257(9)	8886(6)	1523(3)	147(3)
C(23)	2604(6)	7832(5)	1223(2)	97(2)
C(24)	4511(6)	6874(5)	668(2)	79(1)
C(25)	3598(7)	6163(7)	284(2)	108(2)
C(26)	4205(11)	6161(12)	-255(3)	178(4)

Table 3. Hydrogen coordinates ($\times 10^4$) and isotropic displacement parameters ($\text{\AA}^2 \times 10^3$) for C24 H36 N2 O5.

	x	y	z	U(eq)
H(7)	3718	6257	2197	57
H(3)	6813	3767	2359	78
H(4)	6529	5602	1789	67
H(5)	5117	4573	1079	49
H(6)	2802	5269	1280	48
H(10A)	-886	6520	2749	184
H(10B)	-1427	5158	2956	184
H(10C)	-767	5249	2406	184
H(11A)	1845	5996	3567	220
H(11B)	318	5689	3736	220
H(11C)	646	6972	3419	220
H(12A)	398	3346	2775	226
H(12B)	417	3558	3373	226
H(12C)	1806	3601	3060	226
H(13A)	2452	3101	1295	62
H(13B)	3007	1820	1564	62
H(15)	5747	1897	951	69
H(16)	6346	953	187	83
H(18)	2419	982	-255	94
H(19)	1793	1912	517	81
H(20A)	3365	-678	-852	181
H(20B)	4437	-193	-1264	181
H(20C)	3395	814	-1017	181
H(22A)	5629	9091	1190	220
H(22B)	5922	9115	1783	220
H(22C)	4420	9381	1577	220
H(23A)	2354	8004	1575	146
H(23B)	1870	7352	1057	146
H(23C)	2752	8656	1047	146
H(24A)	4703	7753	536	94
H(24B)	5388	6407	689	94
H(25A)	2696	6586	276	130
H(25B)	3468	5255	396	130
H(26A)	5094	6588	-251	267
H(26B)	3594	6629	-483	267
H(26C)	4310	5265	-372	267

Table 4. Anisotropic parameters ($\text{\AA}^2 \times 10^3$) for C24 H36 N2 O5.

The anisotropic displacement factor exponent takes the form:

$$-2 \pi^2 [h^2 a^{*2} U_{11} + \dots + 2 h k a^* b^* U_{12}]$$

	U11	U22	U33	U23	U13	U12
O(2)	118(3)	60(2)	73(2)	24(2)	-16(2)	7(2)
O(8)	52(2)	122(3)	72(2)	-33(2)	16(1)	-29(2)
O(9)	78(2)	88(2)	56(2)	-23(1)	31(1)	-26(2)
O(17)	89(2)	165(4)	65(2)	-37(2)	3(2)	9(3)
O(21)	105(2)	47(2)	96(2)	6(1)	-7(2)	-20(2)
N(1)	61(2)	40(2)	41(2)	1(1)	4(1)	-2(1)
N(7)	46(2)	53(2)	43(2)	-11(1)	6(1)	-9(1)
C(2)	68(2)	51(2)	47(2)	8(2)	1(2)	9(2)
C(3)	57(2)	65(3)	72(3)	-5(2)	-19(2)	10(2)
C(4)	40(2)	54(2)	73(2)	-10(2)	5(2)	-1(2)
C(5)	49(2)	39(2)	34(2)	0(1)	11(1)	-2(1)
C(6)	40(2)	45(2)	34(2)	1(1)	7(1)	-1(1)
C(8)	51(2)	63(2)	47(2)	-6(2)	15(2)	-2(2)
C(9)	88(3)	93(4)	67(3)	-6(2)	40(3)	-2(3)
C(10)	73(3)	156(6)	139(6)	1(5)	51(4)	-1(4)
C(11)	175(7)	185(7)	79(4)	-38(4)	75(5)	-26(6)
C(12)	171(7)	97(5)	184(8)	18(5)	89(6)	-9(5)
C(13)	60(2)	43(2)	52(2)	-3(1)	8(2)	-13(2)
C(14)	58(2)	31(2)	45(2)	10(1)	0(2)	-5(1)
C(15)	57(2)	61(2)	54(2)	1(2)	-10(2)	-1(2)
C(16)	55(2)	89(3)	63(3)	-4(2)	5(2)	7(2)
C(17)	66(3)	80(3)	52(2)	3(2)	2(2)	-3(2)
C(18)	64(3)	120(4)	52(2)	-10(2)	-18(2)	-7(3)
C(19)	53(2)	91(3)	59(2)	0(2)	-4(2)	5(2)
C(20)	118(5)	185(7)	59(3)	-38(4)	2(3)	-13(5)
C(21)	73(3)	44(2)	62(2)	14(2)	10(2)	6(2)
C(22)	185(8)	67(4)	188(8)	8(4)	-1(7)	-32(4)
C(23)	118(4)	77(4)	96(4)	20(3)	12(3)	42(3)
C(24)	100(4)	75(3)	61(3)	31(2)	20(2)	2(2)
C(25)	126(5)	139(5)	60(3)	11(3)	4(3)	6(4)
C(26)	225(10)	243(11)	65(4)	-16(5)	31(5)	-21(9)

Table 5. Bond lengths [Å] and angles [°] for C₂₄ H₃₆ N₂ O₅

O(2)-C(2)	1.222(4)	O(8)-C(8)	1.209(4)
O(9)-C(8)	1.343(4)	O(9)-C(9)	1.440(5)
O(17)-C(17)	1.380(5)	O(17)-C(20)	1.414(6)
O(21)-C(22)	1.379(7)	O(21)-C(21)	1.445(5)
N(1)-C(2)	1.367(5)	N(1)-C(13)	1.439(4)
N(1)-C(5)	1.455(4)	N(7)-C(8)	1.344(4)
N(7)-C(6)	1.443(4)	C(2)-C(3)	1.452(6)
C(3)-C(4)	1.324(6)	C(4)-C(5)	1.495(5)
C(5)-C(6)	1.536(4)	C(6)-C(21)	1.568(5)
C(9)-C(10)	1.480(9)	C(9)-C(11)	1.513(8)
C(9)-C(12)	1.530(9)	C(13)-C(14)	1.510(5)
C(14)-C(19)	1.377(5)	C(14)-C(15)	1.382(5)
C(15)-C(16)	1.361(6)	C(16)-C(17)	1.356(6)
C(17)-C(18)	1.362(6)	C(18)-C(19)	1.375(6)
C(21)-C(24)	1.516(6)	C(21)-C(23)	1.525(6)
C(24)-C(25)	1.512(8)	C(25)-C(26)	1.518(8)
C(8)-O(9)-C(9)	121.8(3)	C(17)-O(17)-C(20)	118.5(4)
C(22)-O(21)-C(21)	118.4(5)	C(2)-N(1)-C(13)	122.8(3)
C(2)-N(1)-C(5)	112.3(3)	C(13)-N(1)-C(5)	124.6(3)
C(8)-N(7)-C(6)	122.1(3)	O(2)-C(2)-N(1)	124.7(4)
O(2)-C(2)-C(3)	129.1(4)	N(1)-C(2)-C(3)	106.1(3)
C(4)-C(3)-C(2)	109.6(3)	C(3)-C(4)-C(5)	110.9(3)
N(1)-C(5)-C(4)	101.1(3)	N(1)-C(5)-C(6)	111.5(2)
C(4)-C(5)-C(6)	116.0(3)	N(7)-C(6)-C(5)	110.2(2)
N(7)-C(6)-C(21)	110.1(3)	C(5)-C(6)-C(21)	114.7(3)
O(8)-C(8)-O(9)	125.1(3)	O(8)-C(8)-N(7)	125.4(3)
O(9)-C(8)-N(7)	109.5(3)	O(9)-C(9)-C(10)	114.1(5)
O(9)-C(9)-C(11)	101.5(4)	C(10)-C(9)-C(11)	111.6(6)
O(9)-C(9)-C(12)	107.9(4)	C(10)-C(9)-C(12)	110.0(6)
C(11)-C(9)-C(12)	111.5(6)	N(1)-C(13)-C(14)	114.6(3)
C(19)-C(14)-C(15)	116.9(3)	C(19)-C(14)-C(13)	120.8(3)
C(15)-C(14)-C(13)	122.2(3)	C(16)-C(15)-C(14)	121.5(4)
C(17)-C(16)-C(15)	120.8(4)	C(16)-C(17)-C(18)	119.3(4)
C(16)-C(17)-O(17)	116.3(4)	C(18)-C(17)-O(17)	124.5(4)
C(17)-C(18)-C(19)	120.3(4)	C(18)-C(19)-C(14)	121.3(4)
O(21)-C(21)-C(24)	110.4(4)	O(21)-C(21)-C(23)	111.2(4)
C(24)-C(21)-C(23)	112.5(4)	O(21)-C(21)-C(6)	102.3(3)
C(24)-C(21)-C(6)	112.8(3)	C(23)-C(21)-C(6)	107.2(3)
C(25)-C(24)-C(21)	116.1(4)	C(24)-C(25)-C(26)	112.6(6)

Table 6. Torsion angles [°] for C24 H36 N2 O5.

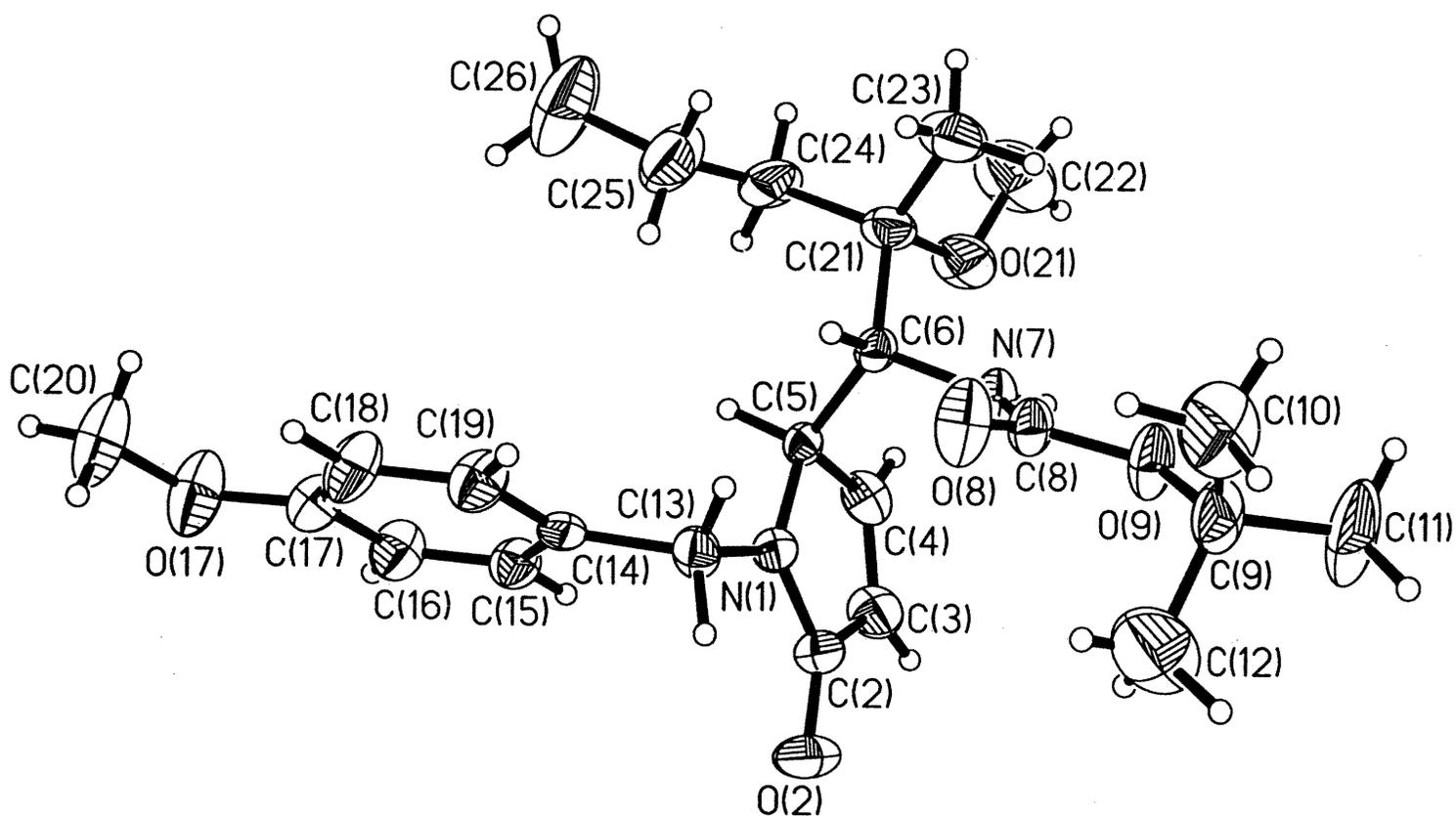
C(13)-N(1)-C(2)-O(2)	-4.7(6)
C(5)-N(1)-C(2)-O(2)	-179.0(4)
C(13)-N(1)-C(2)-C(3)	172.9(3)
C(5)-N(1)-C(2)-C(3)	-1.4(4)
O(2)-C(2)-C(3)-C(4)	178.3(4)
N(1)-C(2)-C(3)-C(4)	0.8(5)
C(2)-C(3)-C(4)-C(5)	0.0(5)
C(2)-N(1)-C(5)-C(4)	1.3(3)
C(13)-N(1)-C(5)-C(4)	-172.8(3)
C(2)-N(1)-C(5)-C(6)	-122.5(3)
C(13)-N(1)-C(5)-C(6)	63.4(4)
C(3)-C(4)-C(5)-N(1)	-0.8(4)
C(3)-C(4)-C(5)-C(6)	119.9(3)
C(8)-N(7)-C(6)-C(5)	-108.0(4)
C(8)-N(7)-C(6)-C(21)	124.5(4)
N(1)-C(5)-C(6)-N(7)	64.9(3)
C(4)-C(5)-C(6)-N(7)	-50.0(4)
N(1)-C(5)-C(6)-C(21)	-170.3(3)
C(4)-C(5)-C(6)-C(21)	74.9(4)
C(9)-O(9)-C(8)-O(8)	8.0(7)
C(9)-O(9)-C(8)-N(7)	-173.5(4)
C(6)-N(7)-C(8)-O(8)	2.5(6)
C(6)-N(7)-C(8)-O(9)	-175.9(3)
C(8)-O(9)-C(9)-C(10)	-57.2(7)
C(8)-O(9)-C(9)-C(11)	-177.4(5)
C(8)-O(9)-C(9)-C(12)	65.3(7)
C(2)-N(1)-C(13)-C(14)	-103.1(4)
C(5)-N(1)-C(13)-C(14)	70.4(4)
N(1)-C(13)-C(14)-C(19)	-154.2(4)
N(1)-C(13)-C(14)-C(15)	28.8(5)
C(19)-C(14)-C(15)-C(16)	-0.8(6)
C(13)-C(14)-C(15)-C(16)	176.4(4)
C(14)-C(15)-C(16)-C(17)	0.7(7)
C(15)-C(16)-C(17)-C(18)	-0.3(7)
C(15)-C(16)-C(17)-O(17)	179.9(4)
C(20)-O(17)-C(17)-C(16)	-178.3(5)
C(20)-O(17)-C(17)-C(18)	1.9(8)
C(16)-C(17)-C(18)-C(19)	-0.1(8)
O(17)-C(17)-C(18)-C(19)	179.7(5)
C(17)-C(18)-C(19)-C(14)	0.0(7)
C(15)-C(14)-C(19)-C(18)	0.4(6)
C(13)-C(14)-C(19)-C(18)	-176.8(4)
C(22)-O(21)-C(21)-C(24)	76.1(6)
C(22)-O(21)-C(21)-C(23)	-49.5(6)
C(22)-O(21)-C(21)-C(6)	-163.6(5)
N(7)-C(6)-C(21)-O(21)	56.0(3)
C(5)-C(6)-C(21)-O(21)	-69.0(3)
N(7)-C(6)-C(21)-C(24)	174.6(3)
C(5)-C(6)-C(21)-C(24)	49.6(5)
N(7)-C(6)-C(21)-C(23)	-61.0(4)
C(5)-C(6)-C(21)-C(23)	174.0(3)
O(21)-C(21)-C(24)-C(25)	172.5(4)
C(23)-C(21)-C(24)-C(25)	-62.6(6)
C(6)-C(21)-C(24)-C(25)	58.8(6)
C(21)-C(24)-C(25)-C(26)	175.6(6)

Table 7. Bond lengths [Å] and angles [°] related to the hydrogen bonding for C24 H36 N2 O5.

D-H	d(D-H)	d(H..A)	<DHA	d(D..A)	..A
N(7)-H(7)	0.86	2.11	163.7	2.944(4)	O(2)#1

Symmetry transformations used to generate equivalent atoms:

#1 $-x+1, y+1/2, -z+1/2$



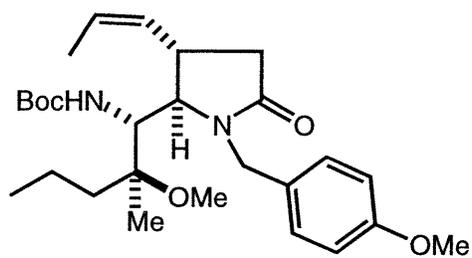
ORTEP view of the C₂₄ H₃₆ N₂ O₅ compound with the numbering scheme adopted. Ellipsoids drawn at 30% probability level. Hydrogens represented by sphere of arbitrary size.

REFERENCES

- Flack, H.D. (1983). *Acta Cryst.* A39, 876-881.
- International Tables for Crystallography (1992). Vol. C. Tables 4.2.6.8 and 6.1.1.4, Dordrecht: Kluwer Academic Publishers.
- SAINT (1999) Release 6.06; Integration Software for Single Crystal Data. Bruker AXS Inc., Madison, WI 53719-1173.
- Sheldrick, G.M. (1996). SADABS, Bruker Area Detector Absorption Corrections. Bruker AXS Inc., Madison, WI 53719-1173.
- Sheldrick, G.M. (1997). SHELXS97, Program for the Solution of Crystal Structures. Univ. of Gottingen, Germany.
- Sheldrick, G.M. (1996). SHELXL96, Program for the Refinement of Crystal Structures. Univ. of Gottingen, Germany.
- SHELXTL (1997) Release 5.10; The Complete Software Package for Single Crystal Structure Determination. Bruker AXS Inc., Madison, WI 53719-1173.
- SMART (1999) Release 5.059; Bruker Molecular Analysis Research Tool. Bruker AXS Inc., Madison, WI 53719-1173.
- Spek, A.L. (1995). PLATON, Molecular Geometry Program, July 1995 version. University of Utrecht, Utrecht, Holland.
- XPREP (1997) Release 5.10; X-ray data Preparation and Reciprocal space Exploration Program. Bruker AXS Inc., Madison, WI 53719-1173.

Annexe VII

Rapport de Cristallographie



4.54

Table 1. Crystal data and structure refinement for C₅₄ H₈₄ N₄ O₁₀.

Identification code	HAN262
Empirical formula	C ₅₄ H ₈₄ N ₄ O ₁₀
Formula weight	949.252
Temperature	215(2)K
Wavelength	1.54178Å
Crystal system	Triclinic
Space group	P1
Unit cell dimensions	a = 10.409(4)Å α = 100.92(4)° b = 11.677(5)Å β = 102.98(4)° c = 12.701(6)Å γ = 102.03(4)°
Volume	1425.3(11)Å ³
Z	1
Density (calculated)	1.1059 Mg/m ³
Absorption coefficient	0.606 mm ⁻¹
F(000)	516.0
Crystal size	0.71 x 0.30 x 0.08 mm
Theta range for data collection	3.69 to 69.92°
Index ranges	-10<=h<=10, -14<=k<=14, -15<=l<=15
Reflections collected	40684
Independent reflections	10340 [R(int) = 0.075]
Absorption correction	None
Max. and min. transmission	1.0000 and 1.0000
Refinement method	Full-matrix least-squares on F ²
Data / restraints / parameters	10340 / 3 / 630
Goodness-of-fit on F ²	0.826
Final R indices [I>2sigma(I)]	R1 = 0.0876, wR2 = 0.2046
R indices (all data)	R1 = 0.1331, wR2 = 0.2290
Absolute structure parameter	0.3(3)
Extinction coefficient	0.0026(6)
Largest diff. peak and hole	0.289 and -0.236 e.Å ⁻³

Table 2. Atomic coordinates ($\times 10^4$) and equivalent isotropic displacement parameters ($\text{\AA}^2 \times 10^3$) for C54 H84 N4 O10.

U(eq) is defined as one third of the trace of the orthogonalized U_{ij} tensor.

	x	y	z	U(eq)
O(12)	2701(4)	5700(4)	4474(3)	81(1)
O(18)	482(6)	7584(5)	7171(5)	119(2)
O(19)	-494(4)	8215(4)	5669(5)	110(2)
O(117)	4484(4)	1741(4)	7829(4)	90(1)
O(124)	-3153(6)	4229(8)	4826(6)	165(3)
N(11)	1254(4)	5105(4)	5487(3)	63(1)
N(17)	-950(5)	6277(4)	5586(4)	76(1)
C(12)	1568(6)	5226(5)	4561(5)	68(2)
C(13)	306(6)	4652(6)	3569(5)	71(2)
C(14)	-773(5)	4006(5)	4063(4)	66(2)
C(15)	-185(5)	4414(5)	5350(4)	64(1)
C(16)	-855(6)	5215(5)	5998(5)	74(2)
C(18)	-264(7)	7373(6)	6215(8)	91(2)
C(19)	378(9)	9416(7)	6064(9)	122(3)
C(110)	1879(8)	9383(8)	6105(9)	142(3)
C(111)	-137(12)	10003(9)	5176(12)	194(6)
C(112)	313(9)	10062(8)	7164(10)	152(4)
C(113)	2278(6)	5467(5)	6554(5)	72(2)
C(114)	2741(5)	4410(5)	6914(4)	58(1)
C(115)	2786(6)	4213(6)	7922(5)	74(2)
C(116)	3339(7)	3297(6)	8279(5)	77(2)
C(117)	3851(6)	2625(5)	7574(5)	69(2)
C(118)	3743(7)	2773(6)	6520(5)	81(2)
C(119)	3189(6)	3652(6)	6195(5)	76(2)
C(120)	4643(10)	1584(8)	8931(7)	125(3)
C(121)	-1180(8)	2678(6)	3650(6)	91(2)
C(122)	-1986(10)	2024(9)	2696(7)	129(3)
C(123)	-2677(10)	2580(14)	1808(9)	201(6)
C(124)	-2309(7)	4514(8)	6098(7)	115(3)
C(125)	-4481(11)	3857(11)	4550(9)	161(4)
C(126)	-2865(8)	5408(8)	6719(7)	123(3)
C(127)	-2431(12)	3464(8)	6264(16)	237(11)
C(128)	-1367(11)	3787(9)	7604(9)	148(4)
C(129)	-1627(17)	2678(12)	8182(14)	245(8)
O(22)	7579(4)	6026(4)	3260(4)	96(1)
O(28)	3106(5)	3671(4)	787(4)	94(1)
O(29)	2592(4)	3313(3)	2348(3)	77(1)
O(217)	6957(7)	9439(5)	-1477(6)	128(2)
O(224)	1908(3)	7073(4)	2466(3)	73(1)
N(21)	5864(5)	6482(4)	2105(4)	67(1)
N(27)	3109(4)	5202(4)	2183(3)	57(1)
C(22)	6574(7)	6467(6)	3100(5)	77(2)
C(23)	5997(6)	7007(6)	3975(5)	80(2)
C(24)	5040(6)	7688(5)	3378(5)	67(2)
C(25)	4714(5)	7064(5)	2139(5)	62(1)
C(26)	3314(5)	6127(5)	1583(4)	59(1)
C(28)	2961(6)	4038(5)	1696(5)	63(1)
C(29)	2237(8)	1997(5)	1953(6)	86(2)
C(210)	1868(9)	1558(7)	2928(7)	111(3)
C(211)	3462(9)	1593(6)	1716(7)	118(3)
C(212)	1002(10)	1593(8)	934(7)	136(3)
C(213)	6155(7)	6010(6)	1080(5)	81(2)

C(214)	6385(6)	6888(5)	401(5)	67(2)
C(215)	7194(7)	8077(7)	863(6)	94(2)
C(216)	7351(8)	8888(7)	213(8)	106(2)
C(217)	6773(8)	8537(8)	-914(8)	95(2)
C(218)	6032(7)	7373(7)	-1397(6)	92(2)
C(219)	5868(6)	6574(6)	-727(6)	82(2)
C(220)	6359(13)	9107(10)	-2676(9)	165(5)
C(221)	5717(7)	8965(6)	3601(7)	102(2)
C(222)	5522(9)	9899(8)	4139(8)	123(3)
C(223)	4410(12)	9875(9)	4669(9)	151(4)
C(224)	2067(6)	6693(5)	1364(5)	67(2)
C(225)	777(7)	7547(6)	2565(6)	94(2)
C(226)	825(6)	5665(6)	621(5)	85(2)
C(227)	2337(6)	7747(5)	857(4)	69(2)
C(228)	2666(7)	7504(6)	-254(5)	77(2)
C(229)	3150(8)	8653(6)	-594(6)	100(2)

Table 3. Hydrogen coordinates ($\times 10^4$) and isotropic displacement parameters ($\text{\AA}^2 \times 10^3$) for C54 H84 N4 O10.

	x	y	z	U(eq)
H(17)	-1463	6196	4919	91
H(13A)	502	4075	2998	85
H(13B)	-6	5271	3234	85
H(14)	-1598	4302	3861	79
H(15)	-170	3692	5649	77
H(16)	-244	5511	6767	88
H(11A)	2423	10190	6173	213
H(11B)	1890	8846	5425	213
H(11C)	2258	9092	6742	213
H(11D)	-1011	10142	5225	291
H(11E)	-248	9481	4452	291
H(11F)	512	10768	5271	291
H(11G)	-619	10099	7124	228
H(11H)	906	10876	7370	228
H(11I)	609	9635	7720	228
H(11J)	1906	5865	7122	86
H(11K)	3073	6057	6510	86
H(115)	2441	4697	8409	88
H(116)	3349	3160	8986	92
H(118)	4050	2268	6018	97
H(119)	3111	3743	5465	91
H(12A)	5192	2331	9464	187
H(12B)	5092	944	9017	187
H(12C)	3752	1368	9064	187
H(121)	-807	2250	4143	110
H(122)	-2148	1179	2547	155
H(12D)	-2451	3450	2093	301
H(12E)	-3660	2252	1617	301
H(12F)	-2363	2391	1149	301
H(12G)	-4750	3137	4809	241
H(12H)	-4834	3670	3745	241
H(12I)	-4846	4485	4890	241
H(12J)	-3744	5005	6789	184
H(12K)	-2974	6027	6319	184
H(12L)	-2239	5777	7455	184
H(12M)	-2118	2946	5728	284
H(12N)	-3377	3077	6225	284
H(12O)	-414	3985	7579	177
H(12P)	-1514	4499	8061	177
H(12Q)	-2521	2561	8316	367
H(12R)	-932	2857	8885	367
H(12S)	-1586	1948	7693	367
H(27)	3081	5402	2871	68
H(23A)	6721	7567	4604	96
H(23B)	5482	6380	4248	96
H(24)	4192	7585	3620	80
H(25)	4795	7695	1718	74
H(26)	3359	5716	841	71
H(21A)	2686	1746	3543	167
H(21B)	1470	691	2698	167
H(21C)	1215	1958	3164	167
H(21D)	3741	1954	1148	177
H(21E)	3217	720	1456	177
H(21F)	4210	1849	2394	177
H(21G)	222	1799	1144	204

H(21H)	794	725	642	204
H(21I)	1202	1997	366	204
H(21J)	5390	5320	633	98
H(21K)	6969	5709	1255	98
H(215)	7638	8326	1631	113
H(216)	7862	9692	548	127
H(218)	5639	7114	-2173	110
H(219)	5371	5769	-1073	98
H(22A)	6670	8437	-3011	247
H(22B)	6635	9793	-2978	247
H(22C)	5371	8870	-2839	247
H(221)	6443	9121	3277	122
H(222)	6119	10650	4206	148
H(22D)	3765	10260	4298	226
H(22E)	4779	10305	5449	226
H(22F)	3950	9043	4611	226
H(22G)	911	8329	2388	142
H(22H)	701	7638	3322	142
H(22I)	-54	6999	2051	142
H(22J)	611	5058	1026	128
H(22K)	1037	5301	-50	128
H(22L)	45	5990	419	128
H(22M)	3101	8381	1389	83
H(22N)	1531	8067	762	83
H(22O)	3376	7067	-206	92
H(22P)	1848	6988	-829	92
H(22Q)	2442	9081	-660	149
H(22R)	3350	8457	-1307	149
H(22S)	3969	9161	-35	149

Table 4. Anisotropic parameters ($\text{\AA}^2 \times 10^3$) for C54 H84 N4 O10.

The anisotropic displacement factor exponent takes the form:

$$-2 \pi^2 [h^2 a^{*2} U_{11} + \dots + 2 h k a^* b^* U_{12}]$$

	U11	U22	U33	U23	U13	U12
O(12)	51(2)	100(3)	90(3)	27(2)	22(2)	11(2)
O(18)	93(4)	100(4)	122(4)	-4(3)	-20(3)	17(3)
O(19)	61(3)	65(3)	176(5)	19(3)	-12(3)	12(2)
O(117)	80(3)	97(3)	99(3)	40(3)	18(2)	28(3)
O(124)	75(4)	232(8)	153(6)	-14(5)	30(4)	24(5)
N(11)	44(2)	91(3)	49(3)	11(2)	6(2)	18(2)
N(17)	51(3)	66(3)	101(4)	12(3)	7(3)	21(2)
C(12)	64(4)	78(4)	64(4)	19(3)	16(3)	25(3)
C(13)	60(3)	89(4)	63(3)	24(3)	12(3)	19(3)
C(14)	40(3)	92(4)	63(3)	16(3)	11(2)	22(3)
C(15)	49(3)	71(4)	69(4)	13(3)	18(3)	12(3)
C(16)	56(3)	81(4)	74(4)	4(3)	18(3)	13(3)
C(18)	61(4)	66(4)	136(6)	7(5)	17(4)	22(4)
C(19)	104(6)	65(5)	164(8)	9(5)	-13(6)	20(4)
C(110)	68(5)	130(7)	209(10)	21(7)	32(5)	11(5)
C(111)	142(10)	100(7)	275(15)	56(8)	-48(9)	-2(6)
C(112)	93(6)	92(6)	236(12)	-14(7)	28(7)	20(5)
C(113)	64(4)	77(4)	63(3)	7(3)	6(3)	13(3)
C(114)	42(3)	73(4)	52(3)	9(3)	11(2)	10(3)
C(115)	67(4)	89(4)	59(4)	2(3)	19(3)	19(3)
C(116)	83(4)	80(4)	59(4)	19(3)	13(3)	6(4)
C(117)	62(4)	68(4)	68(4)	15(3)	8(3)	11(3)
C(118)	83(4)	110(5)	69(4)	30(4)	33(3)	45(4)
C(119)	74(4)	115(5)	52(3)	33(3)	23(3)	38(4)
C(120)	129(7)	132(7)	121(7)	63(6)	21(5)	36(6)
C(121)	96(5)	89(5)	74(4)	3(4)	25(4)	6(4)
C(122)	106(6)	152(8)	88(6)	-22(5)	47(5)	-29(6)
C(123)	76(6)	340(18)	123(8)	-37(9)	-19(5)	53(8)
C(124)	62(4)	108(6)	151(8)	-34(5)	64(5)	-9(4)
C(125)	98(8)	227(12)	147(8)	63(8)	31(6)	7(7)
C(126)	87(6)	142(7)	139(7)	6(5)	68(5)	16(5)
C(127)	134(10)	61(6)	520(3)	-15(10)	217(17)	-21(6)
C(128)	111(7)	111(7)	195(10)	46(7)	1(7)	8(6)
C(129)	230(18)	161(13)	350(2)	43(14)	152(16)	3(12)
O(22)	61(3)	117(4)	114(3)	30(3)	10(2)	48(3)
O(28)	141(4)	74(3)	79(3)	10(2)	55(3)	30(3)
O(29)	79(3)	65(3)	94(3)	24(2)	32(2)	24(2)
O(217)	129(5)	112(4)	165(6)	65(4)	66(4)	22(3)
O(224)	47(2)	100(3)	80(3)	22(2)	18(2)	35(2)
N(21)	58(3)	83(3)	69(3)	25(2)	17(2)	32(2)
N(27)	55(3)	54(3)	60(3)	13(2)	13(2)	16(2)
C(22)	67(4)	79(4)	88(5)	34(3)	16(3)	23(3)
C(23)	65(4)	95(4)	77(4)	14(3)	13(3)	27(3)
C(24)	52(3)	70(4)	76(4)	5(3)	16(3)	26(3)
C(25)	48(3)	61(3)	82(4)	21(3)	21(3)	22(3)
C(26)	62(3)	60(3)	55(3)	12(3)	13(2)	21(3)
C(28)	63(3)	67(4)	66(4)	17(3)	20(3)	24(3)
C(29)	109(6)	52(4)	100(5)	15(3)	36(4)	25(3)
C(210)	133(7)	84(5)	140(7)	51(5)	64(5)	25(5)
C(211)	149(8)	75(5)	141(7)	11(4)	54(6)	51(5)
C(212)	119(7)	100(6)	144(8)	17(5)	-13(6)	-5(5)
C(213)	69(4)	98(5)	82(4)	19(4)	23(3)	32(4)

C(214)	58(4)	71(4)	72(4)	15(3)	20(3)	19(3)
C(215)	66(4)	107(6)	95(5)	11(4)	15(4)	11(4)
C(216)	86(5)	88(5)	128(7)	19(5)	40(5)	-13(4)
C(217)	82(5)	104(6)	120(7)	39(6)	56(5)	27(5)
C(218)	84(5)	109(6)	84(5)	19(4)	30(4)	27(5)
C(219)	65(4)	94(5)	88(5)	23(4)	31(4)	14(3)
C(220)	172(10)	202(11)	120(8)	86(8)	40(7)	6(9)
C(221)	83(5)	64(4)	135(6)	-16(4)	12(4)	26(4)
C(222)	91(6)	103(6)	158(8)	25(6)	4(6)	29(5)
C(223)	130(9)	131(8)	188(10)	19(7)	41(8)	46(7)
C(224)	57(3)	66(4)	71(4)	9(3)	7(3)	22(3)
C(225)	68(4)	104(5)	127(6)	33(4)	37(4)	43(4)
C(226)	52(3)	91(5)	102(5)	24(4)	-1(3)	18(3)
C(227)	73(4)	67(4)	67(4)	15(3)	9(3)	30(3)
C(228)	79(4)	79(4)	71(4)	22(3)	12(3)	27(3)
C(229)	118(6)	92(5)	95(5)	35(4)	28(4)	31(4)

Table 5. Bond lengths [Å] and angles [°] for C54 H84 N4 O10

O(12)-C(12)	1.232(7)	O(18)-C(18)	1.233(9)
O(19)-C(18)	1.337(8)	O(19)-C(19)	1.429(9)
O(117)-C(117)	1.385(7)	O(117)-C(120)	1.424(8)
O(124)-C(125)	1.302(11)	O(124)-C(124)	1.590(11)
N(11)-C(12)	1.314(7)	N(11)-C(113)	1.448(7)
N(11)-C(15)	1.500(7)	N(17)-C(18)	1.327(8)
N(17)-C(16)	1.448(7)	C(12)-C(13)	1.527(8)
C(13)-C(14)	1.539(8)	C(14)-C(121)	1.476(9)
C(14)-C(15)	1.551(7)	C(15)-C(16)	1.509(8)
C(16)-C(124)	1.608(9)	C(19)-C(112)	1.480(13)
C(19)-C(111)	1.484(13)	C(19)-C(110)	1.561(12)
C(113)-C(114)	1.525(8)	C(114)-C(115)	1.336(7)
C(114)-C(119)	1.375(8)	C(115)-C(116)	1.415(8)
C(116)-C(117)	1.351(8)	C(117)-C(118)	1.364(8)
C(118)-C(119)	1.363(8)	C(121)-C(122)	1.296(10)
C(122)-C(123)	1.522(16)	C(124)-C(127)	1.269(13)
C(124)-C(126)	1.479(10)	C(127)-C(128)	1.733(19)
C(128)-C(129)	1.610(15)	O(22)-C(22)	1.253(7)
O(28)-C(28)	1.208(6)	O(29)-C(28)	1.350(7)
O(29)-C(29)	1.462(7)	O(217)-C(217)	1.386(8)
O(217)-C(220)	1.451(11)	O(224)-C(225)	1.422(7)
O(224)-C(224)	1.443(6)	N(21)-C(22)	1.318(7)
N(21)-C(213)	1.438(7)	N(21)-C(25)	1.499(7)
N(27)-C(28)	1.344(7)	N(27)-C(26)	1.442(6)
C(22)-C(23)	1.478(8)	C(23)-C(24)	1.555(8)
C(24)-C(221)	1.454(9)	C(24)-C(25)	1.532(8)
C(25)-C(26)	1.549(7)	C(26)-C(224)	1.570(7)
C(29)-C(211)	1.520(10)	C(29)-C(210)	1.521(9)
C(29)-C(212)	1.523(10)	C(213)-C(214)	1.476(8)
C(214)-C(219)	1.360(8)	C(214)-C(215)	1.401(9)
C(215)-C(216)	1.378(11)	C(216)-C(217)	1.365(10)
C(217)-C(218)	1.362(10)	C(218)-C(219)	1.386(9)
C(221)-C(222)	1.253(10)	C(222)-C(223)	1.461(13)
C(224)-C(227)	1.499(8)	C(224)-C(226)	1.543(8)
C(227)-C(228)	1.515(8)	C(228)-C(229)	1.509(9)
C(18)-O(19)-C(19)	120.0(6)	C(117)-O(117)-C(120)	116.5(6)
C(125)-O(124)-C(124)	119.6(7)	C(12)-N(11)-C(113)	121.9(5)
C(12)-N(11)-C(15)	115.8(4)	C(113)-N(11)-C(15)	121.8(5)
C(18)-N(17)-C(16)	120.7(6)	O(12)-C(12)-N(11)	126.7(5)
O(12)-C(12)-C(13)	123.7(5)	N(11)-C(12)-C(13)	109.6(5)
C(12)-C(13)-C(14)	104.6(5)	C(121)-C(14)-C(13)	114.0(5)
C(121)-C(14)-C(15)	112.1(5)	C(13)-C(14)-C(15)	106.8(4)
N(11)-C(15)-C(16)	108.7(4)	N(11)-C(15)-C(14)	102.3(4)
C(16)-C(15)-C(14)	117.8(5)	N(17)-C(16)-C(15)	112.5(5)
N(17)-C(16)-C(124)	111.2(6)	C(15)-C(16)-C(124)	113.7(5)
O(18)-C(18)-N(17)	124.7(7)	O(18)-C(18)-O(19)	124.8(7)
N(17)-C(18)-O(19)	110.6(7)	O(19)-C(19)-C(112)	113.9(9)
O(19)-C(19)-C(111)	102.5(7)	C(112)-C(19)-C(111)	111.3(9)
O(19)-C(19)-C(110)	109.5(7)	C(112)-C(19)-C(110)	110.1(8)
C(111)-C(19)-C(110)	109.2(10)	N(11)-C(113)-C(114)	113.1(5)
C(115)-C(114)-C(119)	118.0(5)	C(115)-C(114)-C(113)	122.8(5)
C(119)-C(114)-C(113)	119.1(5)	C(114)-C(115)-C(116)	122.0(5)
C(117)-C(116)-C(115)	118.1(5)	C(116)-C(117)-C(118)	120.4(6)
C(116)-C(117)-O(117)	124.5(6)	C(118)-C(117)-O(117)	115.0(6)
C(119)-C(118)-C(117)	120.0(6)	C(118)-C(119)-C(114)	121.3(5)
C(122)-C(121)-C(14)	128.5(8)	C(121)-C(122)-C(123)	122.2(10)
C(127)-C(124)-C(126)	121.1(9)	C(127)-C(124)-O(124)	102.0(11)
C(126)-C(124)-O(124)	106.0(8)	C(127)-C(124)-C(16)	117.8(8)
C(126)-C(124)-C(16)	108.0(6)	O(124)-C(124)-C(16)	98.4(6)

C(124)-C(127)-C(128)	101.1(9)	C(129)-C(128)-C(127)	112.5(10)
C(28)-O(29)-C(29)	121.3(5)	C(217)-O(217)-C(220)	117.6(7)
C(225)-O(224)-C(224)	117.9(4)	C(22)-N(21)-C(213)	124.3(5)
C(22)-N(21)-C(25)	113.3(5)	C(213)-N(21)-C(25)	122.4(5)
C(28)-N(27)-C(26)	121.2(4)	O(22)-C(22)-N(21)	123.7(6)
O(22)-C(22)-C(23)	125.6(6)	N(21)-C(22)-C(23)	110.7(5)
C(22)-C(23)-C(24)	104.1(5)	C(221)-C(24)-C(25)	111.1(5)
C(221)-C(24)-C(23)	111.2(5)	C(25)-C(24)-C(23)	104.1(4)
N(21)-C(25)-C(24)	102.6(4)	N(21)-C(25)-C(26)	110.9(4)
C(24)-C(25)-C(26)	117.9(4)	N(27)-C(26)-C(25)	111.2(4)
N(27)-C(26)-C(224)	112.2(4)	C(25)-C(26)-C(224)	114.4(4)
O(28)-C(28)-N(27)	125.2(6)	O(28)-C(28)-O(29)	123.8(5)
N(27)-C(28)-O(29)	111.1(5)	O(29)-C(29)-C(211)	110.1(6)
O(29)-C(29)-C(210)	103.4(5)	C(211)-C(29)-C(210)	110.8(6)
O(29)-C(29)-C(212)	109.1(6)	C(211)-C(29)-C(212)	112.5(7)
C(210)-C(29)-C(212)	110.5(7)	N(21)-C(213)-C(214)	114.6(5)
C(219)-C(214)-C(215)	115.6(6)	C(219)-C(214)-C(213)	121.7(6)
C(215)-C(214)-C(213)	122.6(6)	C(216)-C(215)-C(214)	121.3(7)
C(217)-C(216)-C(215)	120.7(7)	C(218)-C(217)-C(216)	119.5(7)
C(218)-C(217)-O(217)	124.7(8)	C(216)-C(217)-O(217)	115.7(8)
C(217)-C(218)-C(219)	118.9(7)	C(214)-C(219)-C(218)	123.8(7)
C(222)-C(221)-C(24)	132.6(8)	C(221)-C(222)-C(223)	123.1(9)
O(224)-C(224)-C(227)	110.9(4)	O(224)-C(224)-C(226)	110.9(5)
C(227)-C(224)-C(226)	112.4(5)	O(224)-C(224)-C(26)	102.9(4)
C(227)-C(224)-C(26)	112.4(5)	C(226)-C(224)-C(26)	106.8(4)
C(224)-C(227)-C(228)	116.7(5)	C(229)-C(228)-C(227)	112.2(5)

Table 6. Torsion angles [°] for C54 H84 N4 O10.

C(113)-N(11)-C(12)-O(12)	-4.1(9)
C(15)-N(11)-C(12)-O(12)	-175.9(6)
C(113)-N(11)-C(12)-C(13)	174.4(5)
C(15)-N(11)-C(12)-C(13)	2.6(6)
O(12)-C(12)-C(13)-C(14)	170.8(5)
N(11)-C(12)-C(13)-C(14)	-7.7(6)
C(12)-C(13)-C(14)-C(121)	-114.7(6)
C(12)-C(13)-C(14)-C(15)	9.7(6)
C(12)-N(11)-C(15)-C(16)	-121.7(5)
C(113)-N(11)-C(15)-C(16)	66.6(7)
C(12)-N(11)-C(15)-C(14)	3.6(6)
C(113)-N(11)-C(15)-C(14)	-168.2(5)
C(121)-C(14)-C(15)-N(11)	117.4(5)
C(13)-C(14)-C(15)-N(11)	-8.2(6)
C(121)-C(14)-C(15)-C(16)	-123.5(6)
C(13)-C(14)-C(15)-C(16)	110.9(5)
C(18)-N(17)-C(16)-C(15)	-114.7(6)
C(18)-N(17)-C(16)-C(124)	116.5(6)
N(11)-C(15)-C(16)-N(17)	62.5(6)
C(14)-C(15)-C(16)-N(17)	-53.1(6)
N(11)-C(15)-C(16)-C(124)	-169.9(6)
C(14)-C(15)-C(16)-C(124)	74.5(8)
C(16)-N(17)-C(18)-O(18)	-0.4(10)
C(16)-N(17)-C(18)-O(19)	179.6(5)
C(19)-O(19)-C(18)-O(18)	15.2(11)
C(19)-O(19)-C(18)-N(17)	-164.7(7)
C(18)-O(19)-C(19)-C(112)	-65.2(9)
C(18)-O(19)-C(19)-C(111)	174.5(8)
C(18)-O(19)-C(19)-C(110)	58.6(11)
C(12)-N(11)-C(113)-C(114)	-99.7(6)
C(15)-N(11)-C(113)-C(114)	71.6(6)
N(11)-C(113)-C(114)-C(115)	-129.9(6)
N(11)-C(113)-C(114)-C(119)	53.0(7)
C(119)-C(114)-C(115)-C(116)	3.2(8)
C(113)-C(114)-C(115)-C(116)	-173.9(5)
C(114)-C(115)-C(116)-C(117)	1.1(9)
C(115)-C(116)-C(117)-C(118)	-4.7(9)
C(115)-C(116)-C(117)-O(117)	176.6(5)
C(120)-O(117)-C(117)-C(116)	-2.7(9)
C(120)-O(117)-C(117)-C(118)	178.6(6)
C(116)-C(117)-C(118)-C(119)	4.0(9)
O(117)-C(117)-C(118)-C(119)	-177.3(6)
C(117)-C(118)-C(119)-C(114)	0.5(10)
C(115)-C(114)-C(119)-C(118)	-4.0(9)
C(113)-C(114)-C(119)-C(118)	173.2(6)
C(13)-C(14)-C(121)-C(122)	-76.7(9)
C(15)-C(14)-C(121)-C(122)	161.8(7)
C(14)-C(121)-C(122)-C(123)	-0.3(13)
C(125)-O(124)-C(124)-C(127)	72.2(11)
C(125)-O(124)-C(124)-C(126)	-55.5(12)
C(125)-O(124)-C(124)-C(16)	-167.0(9)
N(17)-C(16)-C(124)-C(127)	168.2(11)
C(15)-C(16)-C(124)-C(127)	40.0(13)
N(17)-C(16)-C(124)-C(126)	-50.1(9)
C(15)-C(16)-C(124)-C(126)	-178.3(7)
N(17)-C(16)-C(124)-O(124)	59.8(7)
C(15)-C(16)-C(124)-O(124)	-68.4(8)
C(126)-C(124)-C(127)-C(128)	-68.5(10)
O(124)-C(124)-C(127)-C(128)	174.3(6)
C(16)-C(124)-C(127)-C(128)	67.9(10)

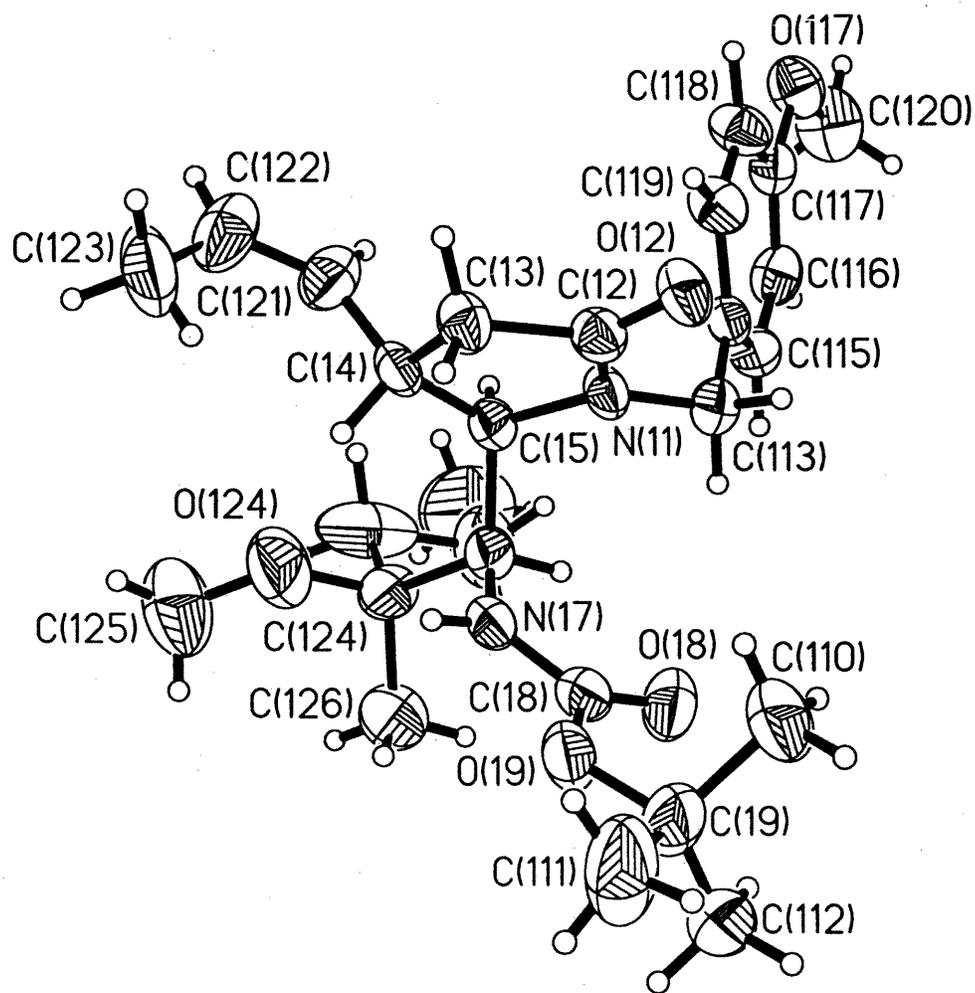
C(124)-C(127)-C(128)-C(129)	163.8(9)
C(213)-N(21)-C(22)-O(22)	-0.6(10)
C(25)-N(21)-C(22)-O(22)	-179.8(6)
C(213)-N(21)-C(22)-C(23)	-179.2(6)
C(25)-N(21)-C(22)-C(23)	1.6(7)
O(22)-C(22)-C(23)-C(24)	166.1(6)
N(21)-C(22)-C(23)-C(24)	-15.3(7)
C(22)-C(23)-C(24)-C(221)	-97.4(6)
C(22)-C(23)-C(24)-C(25)	22.3(6)
C(22)-N(21)-C(25)-C(24)	13.0(6)
C(213)-N(21)-C(25)-C(24)	-166.3(5)
C(22)-N(21)-C(25)-C(26)	-113.8(5)
C(213)-N(21)-C(25)-C(26)	67.0(7)
C(221)-C(24)-C(25)-N(21)	98.8(5)
C(23)-C(24)-C(25)-N(21)	-20.9(6)
C(221)-C(24)-C(25)-C(26)	-139.1(5)
C(23)-C(24)-C(25)-C(26)	101.2(5)
C(28)-N(27)-C(26)-C(25)	-117.8(5)
C(28)-N(27)-C(26)-C(224)	112.7(5)
N(21)-C(25)-C(26)-N(27)	63.3(5)
C(24)-C(25)-C(26)-N(27)	-54.5(6)
N(21)-C(25)-C(26)-C(224)	-168.4(4)
C(24)-C(25)-C(26)-C(224)	73.8(6)
C(26)-N(27)-C(28)-O(28)	7.2(8)
C(26)-N(27)-C(28)-O(29)	-171.4(4)
C(29)-O(29)-C(28)-O(28)	-4.8(9)
C(29)-O(29)-C(28)-N(27)	173.8(5)
C(28)-O(29)-C(29)-C(211)	62.8(8)
C(28)-O(29)-C(29)-C(210)	-178.9(5)
C(28)-O(29)-C(29)-C(212)	-61.2(8)
C(22)-N(21)-C(213)-C(214)	-123.5(6)
C(25)-N(21)-C(213)-C(214)	55.7(7)
N(21)-C(213)-C(214)-C(219)	-138.9(6)
N(21)-C(213)-C(214)-C(215)	44.1(8)
C(219)-C(214)-C(215)-C(216)	5.0(10)
C(213)-C(214)-C(215)-C(216)	-177.7(6)
C(214)-C(215)-C(216)-C(217)	-3.2(12)
C(215)-C(216)-C(217)-C(218)	0.1(11)
C(215)-C(216)-C(217)-O(217)	177.8(7)
C(220)-O(217)-C(217)-C(218)	-2.4(11)
C(220)-O(217)-C(217)-C(216)	-179.9(8)
C(216)-C(217)-C(218)-C(219)	0.9(10)
O(217)-C(217)-C(218)-C(219)	-176.6(6)
C(215)-C(214)-C(219)-C(218)	-4.1(9)
C(213)-C(214)-C(219)-C(218)	178.6(6)
C(217)-C(218)-C(219)-C(214)	1.3(10)
C(25)-C(24)-C(221)-C(222)	132.3(9)
C(23)-C(24)-C(221)-C(222)	-112.3(10)
C(24)-C(221)-C(222)-C(223)	-2.9(15)
C(225)-O(224)-C(224)-C(227)	64.6(6)
C(225)-O(224)-C(224)-C(226)	-61.1(6)
C(225)-O(224)-C(224)-C(26)	-175.0(5)
N(27)-C(26)-C(224)-O(224)	54.2(5)
C(25)-C(26)-C(224)-O(224)	-73.6(5)
N(27)-C(26)-C(224)-C(227)	173.6(4)
C(25)-C(26)-C(224)-C(227)	45.7(6)
N(27)-C(26)-C(224)-C(226)	-62.6(6)
C(25)-C(26)-C(224)-C(226)	169.6(5)
O(224)-C(224)-C(227)-C(228)	174.1(5)
C(226)-C(224)-C(227)-C(228)	-61.2(7)
C(26)-C(224)-C(227)-C(228)	59.4(6)
C(224)-C(227)-C(228)-C(229)	-170.3(6)

Table 7. Bond lengths [\AA] and angles [$^\circ$] related to the hydrogen bonding for C54 H84 N4 O10.

D-H	d(D-H)	d(H..A)	<DHA	d(D..A)	..A
N(17)-H(17)	0.87	2.07	171.6	2.934(7)	O(22)#1
N(27)-H(27)	0.87	2.14	171.0	3.001(6)	O(12)#2

Symmetry transformations used to generate equivalent atoms:

#1 $x-1, y, z$ #2 x, y, z



ORTEP view of the C₂₅H₂₄N₄O₁₀

compound with the numbering scheme adopted. Ellipsoids drawn at 30% probability level. Hydrogens represented by sphere of arbitrary size.

REFERENCES

Ahmed, F.R., Hall, S.R., Pippy, M.E. and Huber, C.P. (1973).
NRC Crystallographic Computer Programs for the IBM/360.
Accession Nos. 133-147 in J. Appl. Cryst. 6, 309-346.

Enraf-Nonius (1989). CAD-4 Software, Version 5.0. Enraf-Nonius, Delft, Holland.

Flack, H.D. (1983). Acta Cryst. A39, 876-881.

Flack, H.D. and Schwarzenbach, D. (1988). Acta Cryst. A44, 499-506.

Gabe, E.J., Le Page, Y., Charland, J.-P., Lee, F.L. and White, P.S. (1989). J. Appl. Cryst. 22, 384-387.

International Tables for Crystallography (1992). Vol. C. Tables 4.2.6.8 and 6.1.1.4, Dordrecht: Kluwer Academic Publishers.

Sheldrick, G.M. (1997). SHELXS97, Program for the Solution of Crystal Structures. Univ. of Gottingen, Germany.

Sheldrick, G.M. (1996). SHELXL96, Program for the Refinement of Crystal Structures. Univ. of Gottingen, Germany.

SHELXTL (1997) Release 5.10; The Complete Software Package for Single Crystal Structure Determination. Bruker AXS Inc., Madison, WI 53719-1173.

Spek, A.L. (1995). PLATON, Molecular Geometry Program, July 1995 version. University of Utrecht, Utrecht, Holland.

Annexe VIII

Rapport de Cristallographie

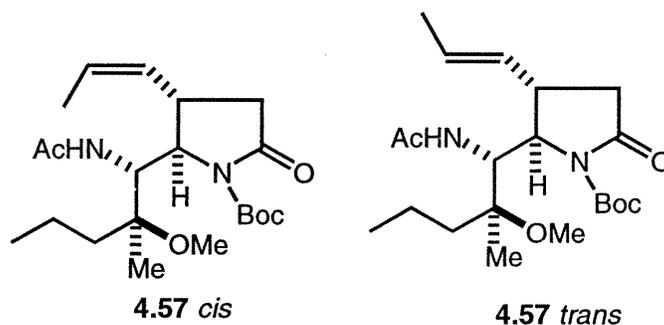


Table 1. Crystal data and structure refinement for C21 H36 N2 O5.

Identification code	HAN269
Empirical formula	C21 H36 N2 O5
Formula weight	396.518
Temperature	293(2)K
Wavelength	1.54178Å
Crystal system	Orthorhombic
Space group	P2 ₁ 2 ₁ 2 ₁
Unit cell dimensions	a = 9.5199(1)Å α = 90° b = 13.1117(1)Å β = 90° c = 19.3018(2)Å γ = 90°
Volume	2409.29(4)Å ³
Z	4
Density (calculated)	1.0932 Mg/m ³
Absorption coefficient	0.627 mm ⁻¹
F(000)	864.0
Crystal size	0.72 x 0.26 x 0.26 mm
Theta range for data collection	4.08 to 72.99°
Index ranges	-9<=h<=11, -16<=k<=16, -23<=l<=23
Reflections collected	29167
Independent reflections	4745 [R(int) = 0.0405]
Absorption correction	Multi-scan
Max. and min. transmission	0.8920 and 0.6140
Refinement method	Full-matrix least-squares on F ²
Data / restraints / parameters	4745 / 0 / 283
Goodness-of-fit on F ²	1.116
Final R indices [I>2sigma(I)]	R1 = 0.0492, wR2 = 0.1370
R indices (all data)	R1 = 0.0519, wR2 = 0.1400
Absolute structure parameter	0.2(2)
Largest diff. peak and hole	0.158 and -0.167 e.Å ⁻³

Table 2. Atomic coordinates ($\times 10^4$) and equivalent isotropic displacement parameters ($\text{\AA}^2 \times 10^3$) for C21 H36 N2 O5.

U(eq) is defined as one third of the trace of the orthogonalized Uij tensor.

	Occ.	x	y	z	U(eq)
O(2)	1	3541(3)	10532(2)	9852(1)	124(1)
O(8)	1	6227(1)	7951(1)	10085(1)	78(1)
O(10)	1	6847(2)	9552(1)	8615(1)	81(1)
O(11)	1	6080(2)	10795(1)	9319(1)	91(1)
O(18)	1	3149(2)	6550(1)	8410(1)	86(1)
N(1)	1	4577(2)	9610(1)	8964(1)	62(1)
N(7)	1	4214(1)	7572(1)	9530(1)	53(1)
C(2)	1	3467(3)	9937(2)	9385(1)	79(1)
C(3)	1	2174(2)	9402(2)	9146(1)	87(1)
C(4)	1	2558(2)	8811(2)	8493(1)	72(1)
C(5)	1	4183(2)	8731(1)	8529(1)	57(1)
C(6)	1	4779(2)	7737(1)	8838(1)	52(1)
C(8)	1	4991(2)	7715(1)	10105(1)	57(1)
C(9)	1	4222(2)	7565(2)	10779(1)	79(1)
C(10)	1	5957(2)	9961(1)	8949(1)	63(1)
C(11)	1	7454(3)	11250(2)	9483(1)	93(1)
C(12)	1	7023(6)	12164(3)	9914(3)	173(2)
C(13)	1	8203(5)	11554(3)	8825(2)	159(2)
C(14)	1	8296(4)	10497(3)	9879(2)	130(1)
C(15)	0.776(7)	2124(6)	9323(3)	7817(3)	78(1)
C(16)	0.776(7)	1385(4)	8879(3)	7343(2)	86(1)
C(17)	0.776(7)	958(4)	9369(3)	6678(2)	113(1)
C(15')	0.224(7)	1980(4)	9380(3)	7997(16)	144(13)
C(16')	0.224(7)	1232(14)	9471(16)	7443(9)	106(5)
C(17')	0.224(7)	221(3)	8598(2)	7410(4)	133(6)
C(18)	1	4624(2)	6771(1)	8390(1)	62(1)
C(19)	1	2665(2)	5630(1)	8124(1)	107(1)
C(20)	1	5468(3)	5910(2)	8718(1)	80(1)
C(21)	1	5077(3)	6954(2)	7639(1)	77(1)
C(22)	1	6572(3)	7316(2)	7533(1)	94(1)
C(23)	1	6878(6)	7504(3)	6767(2)	156(2)

Table 3. Hydrogen coordinates ($\times 10^4$) and isotropic displacement parameters ($\text{\AA}^2 \times 10^3$) for C21 H36 N2 O5.

	Occ.	x	y	z	U(eq)
H(7)	1	3356	7377	9574	64
H(3A)	1	1438	9892	9047	104
H(3B)	1	1839	8939	9502	104
H(4)	0.776(7)	2148	8127	8516	86
H(4')	0.224(7)	2131	8131	8501	86
H(5)	1	4570	8828	8063	68
H(6)	1	5790	7849	8896	62
H(9A)	0.50	3382	7178	10698	118
H(9B)	0.50	3979	8217	10970	118
H(9C)	0.50	4815	7204	11098	118
H(9D)	0.50	4735	7888	11146	118
H(9E)	0.50	4138	6849	10874	118
H(9F)	0.50	3303	7862	10746	118
H(12A)	1	6529	11936	10319	259
H(12B)	1	6421	12599	9645	259
H(12C)	1	7845	12537	10051	259
H(13A)	1	7596	11974	8549	238
H(13B)	1	8452	10953	8569	238
H(13C)	1	9039	11927	8939	238
H(14A)	1	8558	9944	9580	195
H(14B)	1	7748	10239	10258	195
H(14C)	1	9126	10821	10055	195
H(15)	0.776(7)	2406	9993	7742	93
H(16)	0.776(7)	1102	8210	7422	104
H(17A)	0.776(7)	1551	9128	6311	169
H(17B)	0.776(7)	1049	10096	6718	169
H(17C)	0.776(7)	-2	9198	6577	169
H(15')	0.224(7)	2265	10043	8101	173
H(16')	0.224(7)	1306	9992	7118	128
H(17D)	0.224(7)	-679	8815	7579	199
H(17E)	0.224(7)	562	8048	7692	199
H(17F)	0.224(7)	132	8371	6940	199
H(19A)	1	2882	5078	8432	161
H(19B)	1	3116	5517	7685	161
H(19C)	1	1667	5667	8058	161
H(20A)	1	5424	5318	8426	119
H(20B)	1	5084	5750	9164	119
H(20C)	1	6429	6120	8769	119
H(21A)	1	4953	6323	7384	93
H(21B)	1	4449	7455	7437	93
H(22A)	1	7217	6807	7710	113
H(22B)	1	6719	7942	7790	113
H(23A)	1	6233	8003	6589	234
H(23B)	1	6772	6878	6514	234
H(23C)	1	7822	7750	6715	234

Table 4. Anisotropic parameters ($\text{\AA}^2 \times 10^3$) for C21 H36 N2 O5.

The anisotropic displacement factor exponent takes the form:

$$-2 \pi^2 [h^2 a^{*2} U_{11} + \dots + 2 h k a^* b^* U_{12}]$$

	U11	U22	U33	U23	U13	U12
O(2)	145(2)	98(1)	127(2)	-48(1)	35(1)	0(1)
O(8)	50(1)	116(1)	69(1)	0(1)	-8(1)	-4(1)
O(10)	76(1)	83(1)	84(1)	-15(1)	11(1)	-24(1)
O(11)	96(1)	64(1)	114(1)	-24(1)	-20(1)	-6(1)
O(18)	71(1)	84(1)	103(1)	-27(1)	6(1)	-26(1)
N(1)	67(1)	52(1)	66(1)	-2(1)	-1(1)	0(1)
N(7)	46(1)	62(1)	52(1)	-2(1)	2(1)	-4(1)
C(2)	91(1)	63(1)	84(1)	-1(1)	15(1)	11(1)
C(3)	69(1)	87(1)	105(2)	10(1)	17(1)	15(1)
C(4)	57(1)	74(1)	85(1)	9(1)	-5(1)	0(1)
C(5)	57(1)	59(1)	55(1)	0(1)	-1(1)	-6(1)
C(6)	47(1)	58(1)	51(1)	-3(1)	2(1)	-6(1)
C(8)	46(1)	70(1)	57(1)	-1(1)	-1(1)	8(1)
C(9)	62(1)	118(2)	55(1)	-1(1)	0(1)	9(1)
C(10)	74(1)	53(1)	63(1)	3(1)	-8(1)	-8(1)
C(11)	116(2)	70(1)	92(1)	-1(1)	-36(1)	-28(1)
C(12)	179(4)	115(2)	224(5)	-78(3)	-58(4)	-19(3)
C(13)	198(4)	153(3)	125(2)	40(2)	-46(2)	-112(3)
C(14)	137(3)	122(2)	131(2)	26(2)	-59(2)	-32(2)
C(15)	65(2)	77(2)	90(3)	14(2)	-12(2)	5(2)
C(16)	82(2)	82(2)	95(2)	-5(2)	-15(2)	15(2)
C(17)	103(3)	126(3)	109(3)	8(2)	-34(2)	24(2)
C(15')	109(15)	240(3)	84(13)	12(13)	14(10)	42(15)
C(16')	80(8)	109(11)	130(12)	22(10)	-14(7)	18(8)
C(17')	90(10)	166(15)	142(12)	18(12)	-27(8)	-24(9)
C(18)	63(1)	61(1)	62(1)	-8(1)	6(1)	-11(1)
C(19)	114(2)	96(2)	112(2)	-20(2)	-4(2)	-48(2)
C(20)	97(2)	58(1)	83(1)	-5(1)	14(1)	1(1)
C(21)	104(2)	70(1)	58(1)	-14(1)	8(1)	-11(1)
C(22)	111(2)	86(1)	86(1)	-19(1)	40(1)	-19(1)
C(23)	231(5)	131(3)	106(2)	-25(2)	83(3)	-59(3)

Table 5. Bond lengths [Å] and angles [°] for C21 H36 N2 O5

O(2)-C(2)	1.194(3)	O(8)-C(8)	1.217(2)
O(10)-C(10)	1.193(2)	O(11)-C(10)	1.312(2)
O(11)-C(11)	1.472(3)	O(18)-C(19)	1.404(2)
O(18)-C(18)	1.434(2)	N(1)-C(10)	1.392(2)
N(1)-C(2)	1.401(3)	N(1)-C(5)	1.475(2)
N(7)-C(8)	1.345(2)	N(7)-C(6)	1.4565(19)
C(2)-C(3)	1.490(4)	C(3)-C(4)	1.524(3)
C(4)-C(15')	1.33(3)	C(4)-C(15)	1.524(6)
C(4)-C(5)	1.552(2)	C(5)-C(6)	1.542(2)
C(6)-C(18)	1.541(2)	C(8)-C(9)	1.505(2)
C(11)-C(14)	1.484(4)	C(11)-C(13)	1.510(5)
C(11)-C(12)	1.516(5)	C(15)-C(16)	1.293(7)
C(16)-C(17)	1.493(5)	C(15')-C(16')	1.29(4)
C(16')-C(17')	1.496(19)	C(18)-C(20)	1.523(3)
C(18)-C(21)	1.532(2)	C(21)-C(22)	1.514(4)
C(22)-C(23)	1.527(4)		
C(10)-O(11)-C(11)	122.29(19)	C(19)-O(18)-C(18)	118.98(16)
C(10)-N(1)-C(2)	128.54(17)	C(10)-N(1)-C(5)	119.12(14)
C(2)-N(1)-C(5)	112.19(15)	C(8)-N(7)-C(6)	122.16(13)
O(2)-C(2)-N(1)	126.4(2)	O(2)-C(2)-C(3)	126.2(2)
N(1)-C(2)-C(3)	107.43(18)	C(2)-C(3)-C(4)	107.28(17)
C(15')-C(4)-C(3)	102.2(15)	C(3)-C(4)-C(15)	114.8(3)
C(15')-C(4)-C(5)	118.6(14)	C(3)-C(4)-C(5)	103.72(17)
C(15)-C(4)-C(5)	109.8(3)	N(1)-C(5)-C(6)	110.22(13)
N(1)-C(5)-C(4)	103.07(14)	C(6)-C(5)-C(4)	116.22(14)
N(7)-C(6)-C(18)	110.91(12)	N(7)-C(6)-C(5)	110.17(13)
C(18)-C(6)-C(5)	116.25(12)	O(8)-C(8)-N(7)	122.70(15)
O(8)-C(8)-C(9)	122.04(15)	N(7)-C(8)-C(9)	115.26(14)
O(10)-C(10)-O(11)	127.33(18)	O(10)-C(10)-N(1)	122.20(16)
O(11)-C(10)-N(1)	110.41(17)	O(11)-C(11)-C(14)	108.7(2)
O(11)-C(11)-C(13)	110.3(2)	C(14)-C(11)-C(13)	110.7(4)
O(11)-C(11)-C(12)	101.4(3)	C(14)-C(11)-C(12)	112.9(3)
C(13)-C(11)-C(12)	112.4(3)	C(16)-C(15)-C(4)	123.7(4)
C(15)-C(16)-C(17)	124.3(4)	C(16')-C(15')-C(4)	151(4)
C(15')-C(16')-C(17')	109(2)	O(18)-C(18)-C(20)	110.84(15)
O(18)-C(18)-C(21)	109.41(16)	C(20)-C(18)-C(21)	111.10(16)
O(18)-C(18)-C(6)	104.22(12)	C(20)-C(18)-C(6)	109.03(14)
C(21)-C(18)-C(6)	112.05(13)	C(22)-C(21)-C(18)	116.20(18)
C(21)-C(22)-C(23)	111.2(3)		

Table 6. Torsion angles [°] for C21 H36 N2 O5.

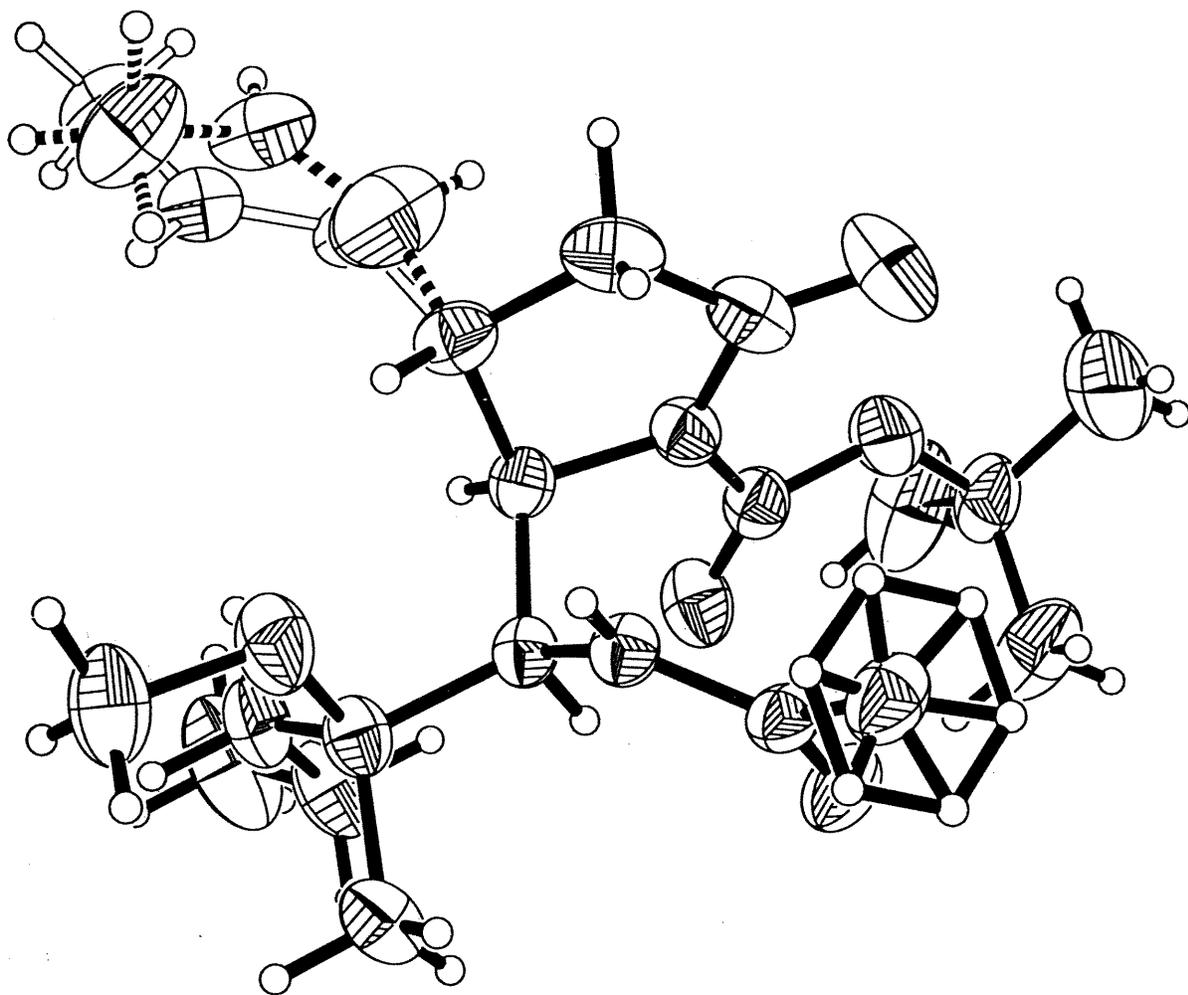
C(10)-N(1)-C(2)-O(2)	-6.5(4)
C(5)-N(1)-C(2)-O(2)	168.9(2)
C(10)-N(1)-C(2)-C(3)	173.77(18)
C(5)-N(1)-C(2)-C(3)	-10.7(2)
O(2)-C(2)-C(3)-C(4)	174.1(2)
N(1)-C(2)-C(3)-C(4)	-6.2(2)
C(2)-C(3)-C(4)-C(15')	-104.6(16)
C(2)-C(3)-C(4)-C(15)	-100.5(3)
C(2)-C(3)-C(4)-C(5)	19.3(2)
C(10)-N(1)-C(5)-C(6)	73.87(18)
C(2)-N(1)-C(5)-C(6)	-102.09(17)
C(10)-N(1)-C(5)-C(4)	-161.47(15)
C(2)-N(1)-C(5)-C(4)	22.58(19)
C(15')-C(4)-C(5)-N(1)	87.9(19)
C(3)-C(4)-C(5)-N(1)	-24.52(19)
C(15)-C(4)-C(5)-N(1)	98.6(3)
C(15')-C(4)-C(5)-C(6)	-151.5(19)
C(3)-C(4)-C(5)-C(6)	96.13(18)
C(15)-C(4)-C(5)-C(6)	-140.8(3)
C(8)-N(7)-C(6)-C(18)	123.72(16)
C(8)-N(7)-C(6)-C(5)	-106.13(17)
N(1)-C(5)-C(6)-N(7)	60.63(16)
C(4)-C(5)-C(6)-N(7)	-56.11(18)
N(1)-C(5)-C(6)-C(18)	-172.12(12)
C(4)-C(5)-C(6)-C(18)	71.14(18)
C(6)-N(7)-C(8)-O(8)	-2.9(3)
C(6)-N(7)-C(8)-C(9)	176.84(16)
C(11)-O(11)-C(10)-O(10)	-12.3(3)
C(11)-O(11)-C(10)-N(1)	170.58(18)
C(2)-N(1)-C(10)-O(10)	172.4(2)
C(5)-N(1)-C(10)-O(10)	-2.8(3)
C(2)-N(1)-C(10)-O(11)	-10.4(3)
C(5)-N(1)-C(10)-O(11)	174.43(15)
C(10)-O(11)-C(11)-C(14)	-60.2(3)
C(10)-O(11)-C(11)-C(13)	61.3(3)
C(10)-O(11)-C(11)-C(12)	-179.4(3)
C(15')-C(4)-C(15)-C(16)	-109(8)
C(3)-C(4)-C(15)-C(16)	-126.7(5)
C(5)-C(4)-C(15)-C(16)	117.0(5)
C(4)-C(15)-C(16)-C(17)	-179.7(4)
C(3)-C(4)-C(15')-C(16')	-132(5)
C(15)-C(4)-C(15')-C(16')	64(8)
C(5)-C(4)-C(15')-C(16')	114(5)
C(4)-C(15')-C(16')-C(17')	26(6)
C(19)-O(18)-C(18)-C(20)	-54.7(2)
C(19)-O(18)-C(18)-C(21)	68.1(2)
C(19)-O(18)-C(18)-C(6)	-171.86(13)
N(7)-C(6)-C(18)-O(18)	56.22(16)
C(5)-C(6)-C(18)-O(18)	-70.66(17)
N(7)-C(6)-C(18)-C(20)	-62.18(17)
C(5)-C(6)-C(18)-C(20)	170.95(14)
N(7)-C(6)-C(18)-C(21)	174.41(16)
C(5)-C(6)-C(18)-C(21)	47.5(2)
O(18)-C(18)-C(21)-C(22)	173.28(18)
C(20)-C(18)-C(21)-C(22)	-64.0(2)
C(6)-C(18)-C(21)-C(22)	58.2(2)
C(18)-C(21)-C(22)-C(23)	-178.1(3)

Table 7. Bond lengths [Å] and angles [°] related to the hydrogen bonding for C21 H36 N2 O5.

D-H	d(D-H)	d(H..A)	<DHA	d(D..A)	..A
N(7)-H(7)	0.86	2.18	166.8	3.019(2)	O(8)#1

Symmetry transformations used to generate equivalent atoms:

#1 $x-1/2, -y+3/2, -z+2$



ORTEP view of the C₂₁ H₃₆ N₂ O₅ compound with the numbering scheme adopted. Ellipsoids drawn at 30% probability level. Hydrogens represented by sphere of arbitrary size.

REFERENCES

Flack, H.D. (1983). Acta Cryst. A39, 876-881.

International Tables for Crystallography (1992). Vol. C. Tables 4.2.6.8 and 6.1.1.4, Dordrecht: Kluwer Academic Publishers.

SAINT (1999) Release 6.06; Integration Software for Single Crystal Data. Bruker AXS Inc., Madison, WI 53719-1173.

Sheldrick, G.M. (1996). SADABS, Bruker Area Detector Absorption Corrections. Bruker AXS Inc., Madison, WI 53719-1173.

Sheldrick, G.M. (1997). SHELXS97, Program for the Solution of Crystal Structures. Univ. of Gottingen, Germany.

Sheldrick, G.M. (1996). SHELXL96, Program for the Refinement of Crystal Structures. Univ. of Gottingen, Germany.

SHELXTL (1997) Release 5.10; The Complete Software Package for Single Crystal Structure Determination. Bruker AXS Inc., Madison, WI 53719-1173.

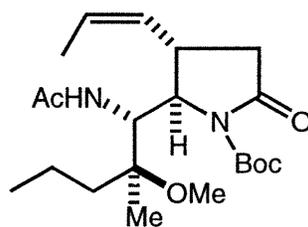
SMART (1999) Release 5.059; Bruker Molecular Analysis Research Tool. Bruker AXS Inc., Madison, WI 53719-1173.

Spek, A.L. (1995). PLATON, Molecular Geometry Program, July 1995 version. University of Utrecht, Utrecht, Holland.

XPREP (1997) Release 5.10; X-ray data Preparation and Reciprocal space Exploration Program. Bruker AXS Inc., Madison, WI 53719-1173.

Annexe IX

Rapport de Cristallographie



4.59

Table 1. Crystal data and structure refinement for C₂₁ H₃₆ N₂ O₅.

Identification code	HAN270
Empirical formula	C ₂₁ H ₃₆ N ₂ O ₅
Formula weight	396.518
Temperature	293(2)K
Wavelength	1.54178Å
Crystal system	Orthorhombic
Space group	P2 ₁ 2 ₁ 2 ₁
Unit cell dimensions	a = 9.537(2)Å α = 90° b = 12.807(2)Å β = 90° c = 19.674(4)Å γ = 90°
Volume	2403.0(8)Å ³
Z	4
Density (calculated)	1.0960 Mg/m ³
Absorption coefficient	0.629 mm ⁻¹
F(000)	864.0
Crystal size	0.68 x 0.20 x 0.14 mm
Theta range for data collection	4.12 to 69.92°
Index ranges	-11<=h<=11, -15<=k<=15, -23<=l<=23
Reflections collected	17900
Independent reflections	4566 [R(int) = 0.019]
Absorption correction	Integration
Max. and min. transmission	0.9291 and 0.8051
Refinement method	Full-matrix least-squares on F ²
Data / restraints / parameters	4566 / 0 / 262
Goodness-of-fit on F ²	0.847
Final R indices [I>2sigma(I)]	R1 = 0.0388, wR2 = 0.0874
R indices (all data)	R1 = 0.0571, wR2 = 0.0939
Absolute structure parameter	0.2(2)
Extinction coefficient	0.0028(2)
Largest diff. peak and hole	0.116 and -0.139 e.Å ⁻³

Table 2. Atomic coordinates ($\times 10^4$) and equivalent isotropic displacement parameters ($\text{\AA}^2 \times 10^3$) for C₂₁H₃₆N₂O₅.

U(eq) is defined as one third of the trace of the orthogonalized U_{ij} tensor.

	x	y	z	U(eq)
O(2)	3447(2)	5501(2)	9957(1)	153(1)
O(8)	6032(1)	2952(1)	10062(1)	79(1)
O(10)	6652(2)	4660(1)	8641(1)	83(1)
O(11)	5927(2)	5839(1)	9416(1)	88(1)
O(18)	2851(1)	1594(1)	8449(1)	87(1)
N(1)	4408(2)	4673(1)	9023(1)	66(1)
N(7)	4010(2)	2587(1)	9525(1)	52(1)
C(2)	3327(3)	4966(2)	9460(2)	99(1)
C(3)	2023(2)	4470(2)	9202(2)	114(1)
C(4)	2382(2)	3955(2)	8534(2)	98(1)
C(5)	3992(2)	3822(2)	8575(1)	64(1)
C(6)	4550(2)	2771(1)	8846(1)	53(1)
C(8)	4782(2)	2722(2)	10085(1)	58(1)
C(9)	4033(2)	2585(2)	10748(1)	84(1)
C(10)	5789(2)	5040(2)	9005(1)	67(1)
C(11)	7311(3)	6309(2)	9564(1)	87(1)
C(12)	7912(4)	6782(3)	8948(2)	175(2)
C(13)	6913(4)	7135(2)	10087(2)	168(2)
C(14)	8218(3)	5493(2)	9873(2)	127(1)
C(15)	2019(3)	4621(3)	7943(2)	175(2)
C(16)	1146(3)	4449(4)	7456(2)	184(2)
C(17)	255(4)	3528(3)	7395(2)	172(2)
C(18)	4339(2)	1805(2)	8391(1)	67(1)
C(19)	2320(3)	673(2)	8141(1)	113(1)
C(20)	5207(3)	903(2)	8667(1)	87(1)
C(21)	4699(2)	2032(2)	7650(1)	82(1)
C(22)	6185(2)	2399(2)	7509(1)	91(1)
C(23)	6393(3)	2626(2)	6756(1)	125(1)

Table 3. Hydrogen coordinates ($\times 10^4$) and isotropic displacement parameters ($\text{\AA}^2 \times 10^3$) for C21 H36 N2 O5.

	Occ.	x	y	z	U(eq)
H(7)	1	3155	2383	9569	63
H(3A)	1	1299	4992	9136	137
H(3B)	1	1684	3954	9523	137
H(4)	1	1922	3274	8498	117
H(5)	1	4391	3947	8123	77
H(6)	1	5566	2857	8895	64
H(9A)	0.50	3078	2385	10663	127
H(9B)	0.50	4049	3231	10995	127
H(9C)	0.50	4490	2052	11010	127
H(9D)	0.50	4666	2727	11115	127
H(9E)	0.50	3696	1881	10783	127
H(9F)	0.50	3255	3060	10769	127
H(12A)	1	8714	7195	9068	263
H(12B)	1	7222	7218	8735	263
H(12C)	1	8191	6241	8639	263
H(13A)	1	7747	7454	10264	252
H(13B)	1	6401	6813	10452	252
H(13C)	1	6339	7658	9876	252
H(14A)	1	8537	5024	9525	191
H(14B)	1	7692	5111	10206	191
H(14C)	1	9011	5818	10087	191
H(15)	1	2490	5256	7920	210
H(16)	1	1079	4951	7116	221
H(17A)	1	718	2938	7596	258
H(17B)	1	76	3388	6923	258
H(17C)	1	-617	3651	7625	258
H(19A)	1	2564	667	7668	170
H(19B)	1	1318	656	8188	170
H(19C)	1	2718	72	8360	170
H(20A)	1	4884	725	9115	131
H(20B)	1	6175	1106	8688	131
H(20C)	1	5110	309	8373	131
H(21A)	1	4534	1402	7388	98
H(21B)	1	4056	2560	7484	98
H(22A)	1	6843	1865	7652	109
H(22B)	1	6373	3026	7769	109
H(23A)	1	6207	2005	6498	187
H(23B)	1	7342	2846	6679	187
H(23C)	1	5761	3169	6617	187

Table 4. Anisotropic parameters ($\text{\AA}^2 \times 10^3$) for C21 H36 N2 O5.

The anisotropic displacement factor exponent takes the form:

$$-2 \pi^2 [h^2 a^{*2} U_{11} + \dots + 2 h k a^* b^* U_{12}]$$

	U11	U22	U33	U23	U13	U12
O(2)	147(2)	110(2)	201(2)	-62(2)	67(2)	-3(1)
O(8)	41(1)	127(1)	70(1)	-1(1)	-10(1)	-3(1)
O(10)	68(1)	96(1)	85(1)	-17(1)	11(1)	-27(1)
O(11)	83(1)	70(1)	111(1)	-24(1)	-16(1)	-5(1)
O(18)	66(1)	105(1)	90(1)	-24(1)	6(1)	-40(1)
N(1)	54(1)	59(1)	84(1)	2(1)	-2(1)	-4(1)
N(7)	39(1)	65(1)	52(1)	-1(1)	-1(1)	-5(1)
C(2)	86(2)	65(2)	146(3)	-5(2)	26(2)	15(1)
C(3)	53(2)	92(2)	198(3)	27(2)	19(2)	16(1)
C(4)	53(1)	101(2)	140(2)	45(2)	-29(2)	-9(1)
C(5)	50(1)	76(1)	66(1)	9(1)	-10(1)	-12(1)
C(6)	43(1)	65(1)	52(1)	-2(1)	-2(1)	-10(1)
C(8)	46(1)	73(1)	56(1)	-2(1)	-3(1)	10(1)
C(9)	59(1)	137(2)	57(1)	-1(1)	-1(1)	8(1)
C(10)	70(1)	58(1)	73(1)	2(1)	-14(1)	-10(1)
C(11)	98(2)	75(2)	89(2)	-2(1)	-34(1)	-23(1)
C(12)	214(4)	188(4)	124(2)	61(2)	-63(3)	-139(3)
C(13)	186(4)	118(3)	200(4)	-72(3)	-55(3)	-5(2)
C(14)	106(2)	112(2)	164(3)	15(2)	-58(2)	-13(2)
C(15)	87(2)	197(4)	240(4)	137(3)	-72(3)	-34(2)
C(16)	81(2)	261(5)	211(4)	126(4)	-49(3)	-8(3)
C(17)	133(3)	244(5)	138(3)	-3(3)	-48(3)	14(3)
C(18)	58(1)	80(1)	63(1)	-12(1)	5(1)	-24(1)
C(19)	105(2)	115(2)	119(2)	-28(2)	-3(2)	-59(2)
C(20)	99(2)	70(1)	94(2)	-13(1)	17(1)	-11(1)
C(21)	93(2)	94(2)	58(1)	-21(1)	6(1)	-36(1)
C(22)	93(2)	105(2)	74(1)	-22(1)	27(1)	-34(1)
C(23)	151(3)	136(3)	87(2)	-24(2)	45(2)	-55(2)

Table 5. Bond lengths [Å] and angles [°] for C21 H36 N2 O5

O(2)-C(2)	1.199(3)	O(8)-C(8)	1.229(2)
O(10)-C(10)	1.195(2)	O(11)-C(10)	1.310(2)
O(11)-C(11)	1.480(3)	O(18)-C(19)	1.419(2)
O(18)-C(18)	1.450(2)	N(1)-C(2)	1.395(3)
N(1)-C(10)	1.399(3)	N(1)-C(5)	1.457(2)
N(7)-C(8)	1.336(2)	N(7)-C(6)	1.452(2)
C(2)-C(3)	1.486(4)	C(3)-C(4)	1.509(4)
C(4)-C(15)	1.483(4)	C(4)-C(5)	1.546(3)
C(5)-C(6)	1.543(3)	C(6)-C(18)	1.540(2)
C(8)-C(9)	1.498(3)	C(11)-C(12)	1.471(4)
C(11)-C(14)	1.486(3)	C(11)-C(13)	1.524(4)
C(15)-C(16)	1.288(5)	C(16)-C(17)	1.459(5)
C(18)-C(20)	1.522(3)	C(18)-C(21)	1.526(3)
C(21)-C(22)	1.518(3)	C(22)-C(23)	1.522(3)
C(10)-O(11)-C(11)	121.93(18)	C(19)-O(18)-C(18)	118.10(18)
C(2)-N(1)-C(10)	128.4(2)	C(2)-N(1)-C(5)	111.88(18)
C(10)-N(1)-C(5)	119.58(17)	C(8)-N(7)-C(6)	122.80(15)
O(2)-C(2)-N(1)	125.9(3)	O(2)-C(2)-C(3)	127.1(3)
N(1)-C(2)-C(3)	107.0(3)	C(2)-C(3)-C(4)	107.2(2)
C(15)-C(4)-C(3)	112.3(3)	C(15)-C(4)-C(5)	109.7(2)
C(3)-C(4)-C(5)	103.2(2)	N(1)-C(5)-C(6)	110.47(14)
N(1)-C(5)-C(4)	102.71(19)	C(6)-C(5)-C(4)	117.20(16)
N(7)-C(6)-C(18)	110.97(14)	N(7)-C(6)-C(5)	109.68(15)
C(18)-C(6)-C(5)	117.08(15)	O(8)-C(8)-N(7)	122.38(17)
O(8)-C(8)-C(9)	121.57(17)	N(7)-C(8)-C(9)	116.05(16)
O(10)-C(10)-O(11)	128.3(2)	O(10)-C(10)-N(1)	121.71(19)
O(11)-C(10)-N(1)	110.0(2)	C(12)-C(11)-O(11)	110.6(2)
C(12)-C(11)-C(14)	113.6(3)	O(11)-C(11)-C(14)	108.28(19)
C(12)-C(11)-C(13)	111.6(3)	O(11)-C(11)-C(13)	101.1(2)
C(14)-C(11)-C(13)	110.9(2)	C(16)-C(15)-C(4)	129.5(4)
C(15)-C(16)-C(17)	125.2(4)	O(18)-C(18)-C(20)	111.29(17)
O(18)-C(18)-C(21)	109.33(16)	C(20)-C(18)-C(21)	111.32(18)
O(18)-C(18)-C(6)	103.43(15)	C(20)-C(18)-C(6)	109.34(16)
C(21)-C(18)-C(6)	111.89(16)	C(22)-C(21)-C(18)	116.35(18)
C(21)-C(22)-C(23)	111.0(2)		

Table 6. Torsion angles [°] for C21 H36 N2 O5.

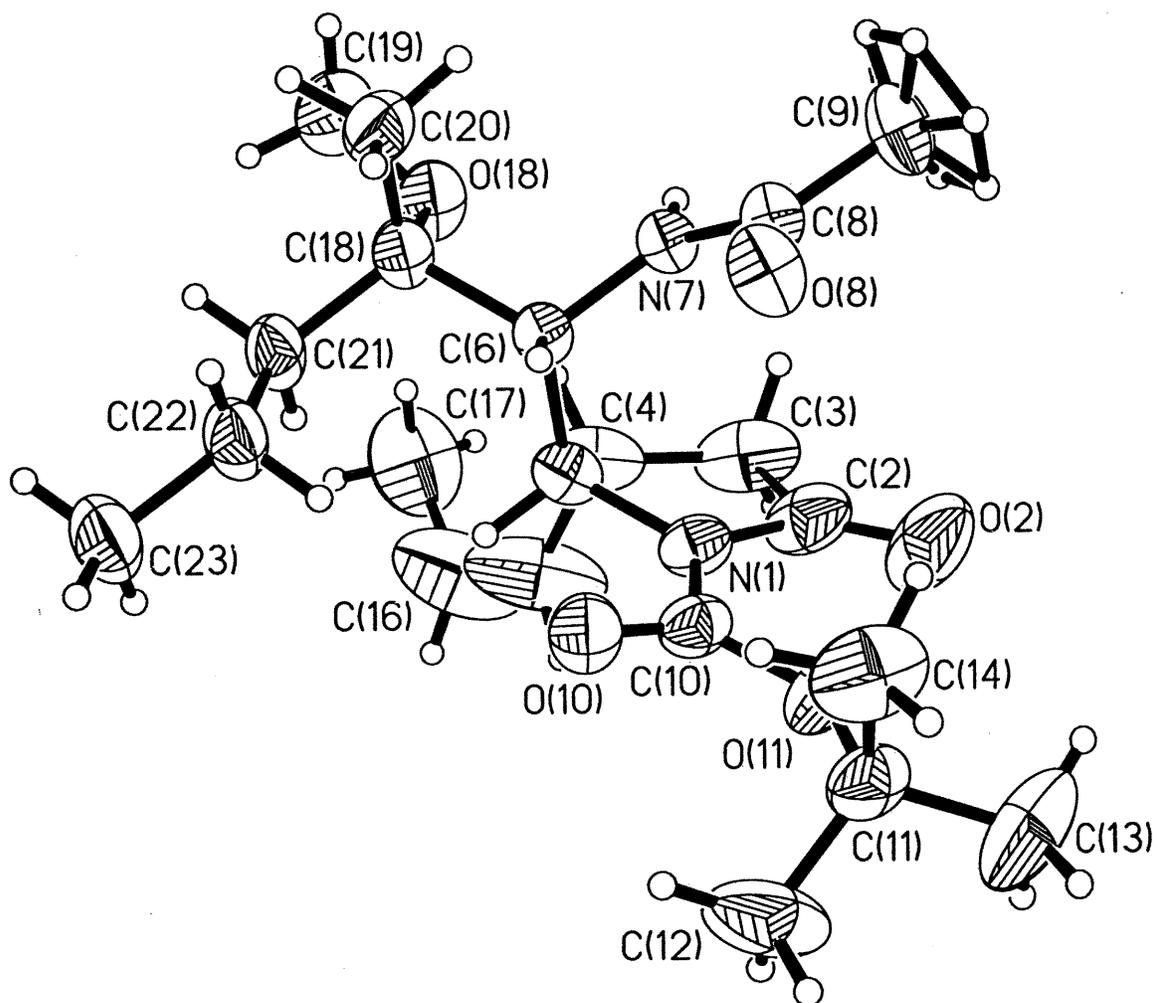
C(10)-N(1)-C(2)-O(2)	-9.7(4)
C(5)-N(1)-C(2)-O(2)	165.6(3)
C(10)-N(1)-C(2)-C(3)	171.6(2)
C(5)-N(1)-C(2)-C(3)	-13.1(3)
O(2)-C(2)-C(3)-C(4)	175.3(3)
N(1)-C(2)-C(3)-C(4)	-6.0(3)
C(2)-C(3)-C(4)-C(15)	-96.9(3)
C(2)-C(3)-C(4)-C(5)	21.0(3)
C(2)-N(1)-C(5)-C(6)	-99.7(2)
C(10)-N(1)-C(5)-C(6)	76.1(2)
C(2)-N(1)-C(5)-C(4)	26.0(2)
C(10)-N(1)-C(5)-C(4)	-158.18(17)
C(15)-C(4)-C(5)-N(1)	92.1(3)
C(3)-C(4)-C(5)-N(1)	-27.6(2)
C(15)-C(4)-C(5)-C(6)	-146.6(3)
C(3)-C(4)-C(5)-C(6)	93.6(2)
C(8)-N(7)-C(6)-C(18)	125.92(18)
C(8)-N(7)-C(6)-C(5)	-103.16(18)
N(1)-C(5)-C(6)-N(7)	58.86(19)
C(4)-C(5)-C(6)-N(7)	-58.3(2)
N(1)-C(5)-C(6)-C(18)	-173.56(15)
C(4)-C(5)-C(6)-C(18)	69.3(2)
C(6)-N(7)-C(8)-O(8)	-4.4(3)
C(6)-N(7)-C(8)-C(9)	175.03(18)
C(11)-O(11)-C(10)-O(10)	-9.6(3)
C(11)-O(11)-C(10)-N(1)	172.58(18)
C(2)-N(1)-C(10)-O(10)	173.5(2)
C(5)-N(1)-C(10)-O(10)	-1.5(3)
C(2)-N(1)-C(10)-O(11)	-8.5(3)
C(5)-N(1)-C(10)-O(11)	176.50(16)
C(10)-O(11)-C(11)-C(12)	65.2(3)
C(10)-O(11)-C(11)-C(14)	-59.9(3)
C(10)-O(11)-C(11)-C(13)	-176.5(2)
C(3)-C(4)-C(15)-C(16)	-117.9(5)
C(5)-C(4)-C(15)-C(16)	128.0(5)
C(4)-C(15)-C(16)-C(17)	2.2(8)
C(19)-O(18)-C(18)-C(20)	-56.3(2)
C(19)-O(18)-C(18)-C(21)	67.0(2)
C(19)-O(18)-C(18)-C(6)	-173.61(18)
N(7)-C(6)-C(18)-O(18)	54.02(19)
C(5)-C(6)-C(18)-O(18)	-72.94(19)
N(7)-C(6)-C(18)-C(20)	-64.62(19)
C(5)-C(6)-C(18)-C(20)	168.42(16)
N(7)-C(6)-C(18)-C(21)	171.58(16)
C(5)-C(6)-C(18)-C(21)	44.6(2)
O(18)-C(18)-C(21)-C(22)	172.8(2)
C(20)-C(18)-C(21)-C(22)	-63.8(2)
C(6)-C(18)-C(21)-C(22)	58.9(3)
C(18)-C(21)-C(22)-C(23)	-178.4(2)

Table 7. Bond lengths [Å] and angles [°] related to the hydrogen bonding for C21 H36 N2 O5.

D-H	d(D-H)	d(H..A)	<DHA	d(D..A)	..A
N(7)-H(7)	0.86	2.19	165.3	3.033(2)	O(8)#1

Symmetry transformations used to generate equivalent atoms:

#1 $x-1/2, -y+1/2, -z+2$



ORTEP view of the C₂₁ H₃₆ N₂ O₅ compound with the numbering scheme adopted. Ellipsoids drawn at 30% probability level. Hydrogens represented by sphere of arbitrary size.

REFERENCES

- Ahmed, F.R., Hall, S.R., Pippy, M.E. and Huber, C.P. (1973).
NRC Crystallographic Computer Programs for the IBM/360.
Accession Nos. 133-147 in *J. Appl. Cryst.* 6, 309-346.
- Enraf-Nonius (1989). CAD-4 Software, Version 5.0. Enraf-Nonius, Delft, Holland.
- Flack, H.D. (1983). *Acta Cryst.* A39, 876-881.
- Gabe, E.J., Le Page, Y., Charland, J.-P., Lee, F.L. and White, P.S. (1989). *J. Appl. Cryst.* 22, 384-387.
- International Tables for Crystallography (1992). Vol. C. Tables 4.2.6.8 and 6.1.1.4, Dordrecht: Kluwer Academic Publishers.
- Sheldrick, G.M. (1997). SHELXS97, Program for the Solution of Crystal Structures Univ. of Gottingen, Germany.
- Sheldrick, G.M. (1996). SHELXL96, Program for the Refinement of Crystal Structures. Univ. of Gottingen, Germany.
- SHELXTL (1997) Release 5.10; The Complete Software Package for Single Crystal Structure Determination. Bruker AXS Inc., Madison, WI 53719-1173.
- Spek, A.L. (1995). PLATON, Molecular Geometry Program, July 1995 version. University of Utrecht, Utrecht, Holland.