

Université de Montréal

Réactions d'ouverture d'aziridines Troc-protégées

par

Karen Ross

Département de Chimie

Faculté des Arts et des Sciences

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

Août 2010

© Karen Ross, 2010

Université de Montréal
Faculté des études supérieures

Ce mémoire intitulé :

Réactions d'ouverture d'aziridines Troc-protégées

présenté par :
Karen Ross

a été évalué par un jury composé des personnes suivantes :

Shawn K. Collins, président-rapporteur
Hélène Lebel, directrice de recherche
Jeffrey W. Keillor, membre du jury

Résumé

Ce mémoire a comme sujet principal les réactions d'ouvertures d'aziridines et leur application synthétique. Notre groupe de recherche a récemment mis au point une méthode d'aziridination énantiosélective catalysée au cuivre à partir de *N*-tosyloxycarbamates qui permet d'obtenir une grande variété d'arylaziridines protégées avec un groupement carbamate. Or, même si le motif aziridine se retrouve dans certains produits naturels, l'intérêt de sa synthèse provient en partie de l'accès facile à différents composés contenant une fonction amine protégée qui peuvent être obtenus suite à l'ouverture d'aziridines par différents nucléophiles. L'ouverture nucléophile des aziridines fut largement explorée pour une variété de nucléophiles et d'aziridines. Toutefois, puisque les arylaziridines protégées par un groupement carbamate n'étaient auparavant pas disponibles, leur régio- et stéréosélectivité est encore méconnue. Nous présentons ici dans un premier temps, les résultats obtenus lors de l'ouverture de la *p*-nitrophénylaziridine protégée par un groupement Troc avec différents nucléophiles. Puis, suite à l'obtention de bonnes diastéréosélectivités lors de la synthèse d'aziridines avec le dérivé chiral PhTrocNHOTs, des réactions d'ouvertures ont été tentées avec la *p*-nitrophénylaziridine protégée avec un groupement PhTroc. Les conditions optimisées d'ouverture impliquent l'acide de Lewis $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$ (10 mol%) à 23 °C avec une variété de nucléophiles. Ces conditions ont été appliquées à l'ouverture d'une gamme d'aziridines protégées par le groupement PhTroc dont les résultats sont décrits dans cet ouvrage. Finalement, le dernier chapitre de ce mémoire rapporte l'utilisation de ces conditions dans la synthèse du (*R*)-Nifenalol, un agent β -bloquant qui a démontré une activité en tant qu'antiangineux et antiarythmique.

Mots-clés : Aziridine, ouverture d'aziridine, Troc, PhTroc, (*R*)-Nifenalol.

Abstract

The main subject of this Master thesis is the ring-opening reactions of aziridines and their synthetic applications. Our group has recently developed a copper-catalyzed enantioselective aziridination reaction from *N*-tosyloxycarbamates which leads to a variety of carbamate-protected arylaziridines. Although the aziridine motif appears in some natural products, interest in these models comes from the easy access to amine-protected derivatives obtained via the nucleophilic ring-opening of aziridines. Nucleophilic ring-opening of aziridines has been thoroughly studied for a variety of nucleophiles and aziridines. However, as carbamate-protected arylaziridines were not previously available, little is known on either their reactivity or regio- or stereoselectivity. We present herein the results of the ring-opening of Troc-protected *p*-nitrophenylaziridines with a variety of nucleophiles. Furthermore, following the discovery that excellent diastereoselectivities could be achieved by using the chiral derivative PhTrocNHOTs, ring-opening reactions were attempted on PhTroc-protected *p*-nitrophenylaziridine. Optimized conditions were found to be 10 mol% of $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$ at room temperature with a variety of nucleophiles. These conditions were also used in the ring-opening of various PhTroc-protected aziridines and the results are disclosed herein. Finally, these conditions were applied to the synthesis of (*R*)-Nifenalol, a β -blocking agent that has shown antianginal and antiarrhythmic properties as described in the third chapter.

Keywords : Aziridine, aziridine ring-opening, Troc, PhTroc, (*R*)-Nifenalol.

Table des matières

Résumé.....	iii
Abstract.....	iv
Table des matières.....	v
Liste des tableaux.....	vii
Liste des schémas.....	viii
Liste des figures.....	xii
Liste des abréviations.....	xiii
Remerciements.....	xvi
1. Introduction.....	1
1.1 Aziridines.....	1
1.1.1 Propriétés Biologiques.....	1
1.1.2 Aziridination stéréosélective – Général.....	3
1.1.3 Aziridination catalysée par un complexe de cuivre développée par le groupe Lebel.....	8
1.2 Ouverture d'aziridines – Quelques exemples.....	17
1.2.1 Alcools, eau.....	21
1.2.2 Acides carboxyliques.....	23
1.2.3 Amines.....	25
1.2.4 Autres.....	27
2. Réactions d'ouverture d'aziridines.....	30
2.1 Synthèse des substrats de départ.....	31
2.1.1 Synthèse du TrocNHOTs (52).....	31
2.1.2 Bisoxazoline.....	32
2.1.3 Aziridination catalysée par un complexe de cuivre.....	33
2.2 Ouvertures - Résultats préliminaires.....	34
2.2.1 Alcools, eau.....	34
2.2.2 Acides caboxyliques.....	38

2.2.3 Amines	39
2.3 Ouverture de substrats dérivés du PhTroc	40
2.3.1 Synthèse du PhTrocNHOTs (71)	41
2.3.2 Ouvertures de la 4-nitrophénylaziridine 33b – Alcools, eau	44
2.3.3 Optimisation de la quantité de trifluorure de bore	45
2.3.4 Ouvertures de la 4-nitrophénylaziridine 33b – Acides carboxyliques.....	46
2.3.5 Ouvertures de la 4-nitrophénylaziridine 33b – Amines.....	48
2.3.6 Ouvertures de la 4-nitrophénylaziridine 33b – Autres.....	49
2.3.7 Ouverture de la 2-chlorophénylaziridine 35a	54
2.3.8 Ouvertures de phénylaziridines diversement substituées avec l'eau	58
3. Synthèse totale du (<i>R</i>)-Nifenalol (97a)	61
3.1 Propriétés biologiques.....	61
3.2 Premières synthèses totales du (<i>R</i>)-Nifenalol (97a).....	62
3.2.1 Résolution cinétique.....	63
3.2.2 Résolution enzymatique.....	65
3.2.3 Réduction biocatalysée.....	67
3.2.4 Synthèse asymétrique (sans enzyme ni agent biologique).....	68
3.3 Synthèse totale du (<i>R</i>)-Nifenalol (97a) du groupe Lebel	70
3.3.1 Aziridination et ouverture	70
3.3.2 Déprotection du groupement PhTroc - Résultats préliminaires.....	71
3.3.3 Éléments bibliographiques	74
3.3.4 Déprotection du groupement PhTroc	74
3.3.5 Amination réductrice.....	79
3.3.6 Travaux futurs	80
4. Conclusion	82
5. Partie expérimentale.....	84
5.1 Notes générales	84
Annexes.....	xviii

Liste des tableaux

Tableau 2.1 Ouvertures de l'aziridine 32b en présence de <i>p</i> -TsOH.....	34
Tableau 2.2 Ouvertures de l'aziridine 32b catalysées par BF ₃ ·OEt ₂	37
Tableau 2.3 Ouvertures avec des acides carboxyliques catalysées par Sc(OTf) ₃	38
Tableau 2.4 Résultats d'ouverture avec différentes amines	39
Tableau 2.5 Ouvertures de l'aziridine 33b avec des alcools.....	44
Tableau 2.6 Effet de la quantité de trifluorure de bore sur la réactivité et la conservation du ratio diastéréomérique à partir de l'aziridine 33b	45
Tableau 2.7 Ouvertures de l'aziridine 33b avec des acides carboxyliques	47
Tableau 2.8 Ouvertures de l'aziridine 33b avec des amines.....	48
Tableau 2.9 Essais d'ouverture de l'aziridine 33b avec N ₃	50
Tableau 2.10 Essais d'ouverture de l'aziridine 33b avec NaCN.....	51
Tableau 2.11 Essais d'ouverture de l'aziridine 33b avec TMSCN	52
Tableau 2.12 Essais d'ouvertures de la 2-chlorophénylaziridine 35a avec des alcools	55
Tableau 2.13 Effet de la quantité de trifluorure de bore sur le ratio diastéréomérique pour l'ouverture de la 2-chlorophénylaziridine 35a	56
Tableau 2.14 Essais d'ouverture de la 2-chlorophénylaziridine (±)- 35 avec l'acide acétique	57
Tableau 2.15 Essais d'ouverture de la 2-chlorophénylaziridine (±)- 35 avec l'acide benzoïque	57
Tableau 2.16 Essais d'ouverture de la 2-chlorophénylaziridine (±)- 35 avec l'aniline	58
Tableau 2.17 Aziridination diastérosélective développée par Michaël Parmentier; substrats choisis.....	59
Tableau 2.18 Ouverture d'aziridines diversement substituées avec l'eau	60
Tableau 3.1 Effet de la température et de la quantité de LiOH	73
Tableau 3.2 Conditions diverses de déprotection de l' amino alcool protégé 76	75
Tableau 3.3 Effet du solvant polaire sur la déprotection 75 avec le LiOH.....	76
Tableau 3.4 Effet du parachèvement sur la déprotection de 75 avec le zinc	77

Tableau 3.5 Déprotection de 76 avec un mélange de LiOH et de H ₂ O ₂	78
--	----

Liste des schémas

Schéma 1.1 Synthèse du (+)-FR900482 (6) par Trost et O'Boyle.....	4
Schéma 1.2 Synthèse d'alkoxy-aziridines d'Hanessian et Cantin.....	5
Schéma 1.3 Aziridination asymétrique du styrène.....	5
Schéma 1.4 Synthèse de la (<i>R,R</i>)- β -Méthoxytyrosine (13).....	7
Schéma 1.5 Aziridination catalysée par un complexe cobalt-porphyrine de Zhang.....	8
Schéma 1.6 Source de nitrènes métalliques du groupe Lebel.....	9
Schéma 1.7 Réaction d'insertion C-H intramoléculaire.....	10
Schéma 1.8 Réaction d'insertion C-H intermoléculaire.....	10
Schéma 1.9 Aziridination intramoléculaire catalysée par un complexe de cuivre.....	11
Schéma 1.10 Aziridination intermoléculaire avec un complexe de cuivre.....	12
Schéma 1.11 Déprotection des aziridines Troc-protégées.....	13
Schéma 1.12 Version en un seul pot incluant la déprotection.....	13
Schéma 1.13 Conditions optimisées pour la synthèse d'aziridine énanti enrichies à partir du TrocNHOTs (52).....	14
Schéma 1.14 Conditions réactionnelles d'aziridination énantiosélective optimales,.....	15
Schéma 1.15 Résultats des cas <i>match</i> et <i>mismatch</i> obtenus par M. Parmentier.....	16
Schéma 1.16 Étude de l'angle de pont de la bisoxazoline.....	17
Schéma 1.17 Première réaction d'ouverture d'une aziridine rapportée par Gabriel.....	18
Schéma 1.18 Ouverture selon un mécanisme S _N 1 de Wade.....	19
Schéma 1.19 Ouverture d'aziridines non-activées avec un alcool.....	19
Schéma 1.20 Ouverture d'aziridines avec des dérivés d'aniline.....	20
Schéma 1.21 Ouverture d'aziridine-2-carboxylate dans la synthèse d'analogues d'inhibiteurs de protéase du VIH.....	21
Schéma 1.22 Ouverture catalysée par le trifluorure de bore.....	22
Schéma 1.23 Ouverture catalysée par <i>p</i> -TsOH.....	23
Schéma 1.24 Ouverture avec l'acide acétique de Ha <i>et al</i>	24
Schéma 1.25 Ouverture d'aziridine avec l'anhydride acétique de Fan et Hou.....	24

Schéma 1.26 Méthode d'ouverture de Yadav <i>et al</i>	25
Schéma 1.27 Ouverture catalysée par InBr ₃	25
Schéma 1.28 Ouverture catalysée par LiClO ₄	26
Schéma 1.29 Ouverture avec l'eau comme solvant.....	26
Schéma 1.30 Ouverture avec NaCN.....	27
Schéma 1.31 Ouverture avec TMSCN catalysée par TBAF.....	28
Schéma 1.32 Ouverture avec la pyrole.....	28
Schéma 1.33 Ouverture avec l'indole.....	29
Schéma 2.1 Synthèse du TrocNHOTs (52).....	32
Schéma 2.2 Synthèse du ligand bisoxazoline 28b	32
Schéma 2.3 Synthèse de la 4-nitrophénylaziridine 32b protégée par un groupement Troc.....	33
Schéma 2.4 Ouverture de l'aziridine 32b avec le <i>p</i> -TsOH comme nucléophile.....	35
Schéma 2.5 Synthèse du PhTrocNHOTs (71).....	42
Schéma 2.6 Synthèse du (<i>S</i>)-CBS-Bu (74).....	42
Schéma 2.7 Modifications apportées à la procédure générale de la synthèse du PhTrocNHOTs (71).....	43
Schéma 2.8 Ouverture avec TMSCN catalysée par TBAF.....	51
Schéma 2.9 Ouverture de l'aziridine 33b avec l'indole.....	53
Schéma 2.10 Ouverture de l'aziridine 33b avec la pyrole.....	53
Schéma 2.11 Synthèse de la 2-chlorophénylaziridine 35a	54
Schéma 3.1 Synthèse de Teotino <i>et al</i>	62
Schéma 3.2 Cristallisation fractionnelle d'Almirante et Murmann.....	63
Schéma 3.3 Synthèse de Almirante et Murmann.....	64
Schéma 3.4 Synthèse du composé contrôle de Almirante et Murmann.....	65
Schéma 3.5 Synthèse du (<i>R</i>)-Nifenalol (97a) de Pedragosa-Moreau.....	66
Schéma 3.6 Résolution enzymatique de Taneja.....	67
Schéma 3.7 Réduction biocatalysée de Xu.....	67

Schéma 3.8 Synthèse du (<i>S</i>)-Nifenalol (97c) à l'aide d'une dihydroxylation asymétrique de Sharpless	68
Schéma 3.9 Synthèse du (<i>R</i>)-Nifenalol (97a) de Cho	69
Schéma 3.10 Rétrosynthèse du (<i>R</i>)-Nifenalol (97a) proposée par le groupe Lebel.....	70
Schéma 3.11 Aziridination diastéréosélective du 4-nitrostyrène	71
Schéma 3.12 Ouverture de la 4-nitrophénylaziridine 33b protégée avec l'eau comme nucléophile	71
Schéma 3.13 Méthode de déprotection des aziridines.....	72
Schéma 3.14 Essai de déprotection de l'amino alcool protégé 76	72
Schéma 3.15 Oxazolidinone 116 formée lors de la déprotection de	73
Schéma 3.16 Formation du carbamate méthylique 117 à partir de 75	76
Schéma 3.17 Conditions développées par Kim Huard pour la déprotection de la.....	78
Schéma 3.18 Conditions d'amination réductrice	79
Schéma 3.19 Nouvelle voie de synthèse à explorer	80
Schéma 3.20 Affinité du groupement acétate avec le groupement amine	81

Liste des figures

Figure 1.1 Quelques produits naturels et de synthèse contenant la fonction aziridine	2
Figure 1.2 Ligands utilisés avec le cuivre dans l'aziridination du styrène	6
Figure 1.3 Aziridines non-activées vs activées ³⁴	18
Figure 2.1 Activation de l'aziridine 32b par le $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$	36
Figure 2.2 Cas <i>match</i> bisoxazoline 28b /PhTrocNHOTs (71)	41
Figure 3.1 Structure du (<i>R</i>)-Nifenalol (97a)	61
Figure 3.2 β -Bloquants naturels et non-naturels	62

Liste des abréviations

Ac	acétyle
ACN	acétonitrile
Å	angström
Ar	aryle
atm	atmosphère
Bn	benzyle
Boc	<i>tert</i> -butoxycarbone
°C	degré celsius
calc.	calculé
cat.	catalytique
CBS	réactif de Corey-Bakshi-Shibata
CDI	carbonyle diimidazole
cm	centimètre
δ	déplacement chimique
d	doublet
DCM	dichlorométhane
ee	excès énantiomérique
équiv.	équivalent
<i>et al.</i>	et autres (<i>et alii</i>)
ESI	<i>Electron Spray Ionisation</i>
FTIR	spectroscopie infrarouge à transformée de Fourier
g	gramme
h	heure
HPLC	chromatographie en phase liquide de haute performance
Hz	hertz
<i>i</i>	iso
IR	spectroscopie infrarouge

<i>J</i>	constante de couplage
L	litres
LDA	diisopropyleamidure de lithium
m	multiplet
<i>m</i>	méta
M	molaire
mg	milligramme
MHz	mégahertz
min.	minute
mL	millilitre
mmol	millimole
mol%	pourcentage molaire
n/a	non applicable
n/d	non disponible
Ns	nosyle
<i>o</i>	ortho
<i>p</i>	para
mp	point de fusion
ppm	partie par million
Py	pyridine
quant.	quantitatif
R	groupement général
rac	racémique
R_f	mobilité relative sur CCM
RMN (NMR)	résonance magnétique nucléaire
s	singulet
SFC	<i>Supercritical Fluid Chromatography</i>
t	triplet

<i>t</i>	tert
THF	tétrahydrofurane
Troc	2,2,2-trichloroéthylcarbonyle
Ts	tosyle

*Nobody said it was easy, no one ever said it
would be this hard
- Coldplay*

Remerciements

Il me semble insuffisant de remercier sur papier les gens qui ont contribué à la réalisation de ce mémoire de près ou de loin. À tous ceux qui s’y retrouvent, sachez que ces mots ne sont pas que des mots, qu’ils viennent de mon cœur et qu’ils sont réfléchis.

Tout d’abord, je remercie Hélène qui depuis 2006, m’a appris beaucoup plus sur la chimie et sur moi-même qu’elle ne saurait l’imaginer. Il s’agit d’un bagage qui me suivra tout au long de ma carrière et de ma vie.

Je tiens aussi à remercier les gens qui ont toujours cru en moi. Merci à Karine avec qui j’ai partagé beaucoup durant toutes mes études, qui m’a vue à mon meilleur et à mon pire et qui m’a toujours soutenue malgré tout. Merci à Éva, sans qui je n’aurais même jamais pensé à faire de telles études mais qui a cru en moi dès mon premier pas. Merci à ma famille qui, je le sais, sera toujours là pour moi, peu importe les circonstances.

Les longues heures passées au labo n’auraient pas été les mêmes si je n’avais pas eu à mes côtés des collègues aussi uniques. Tout d’abord, Michaël Parmentier avec qui j’ai partagé beaucoup et qui encore aujourd’hui malgré la distance reste présent dans ma vie : je t’en remercie. Puis Carl, que j’ai pu apprécier sous forme d’ami/coloc/collègue et qui a toujours su trouver les bons mots. Un merci chaleureux aussi à Olivier, Nico, Michaël Davi, Steve et Lise avec qui on formait une belle équipe.

Enfin, le dernier remerciement et non le moindre va sans aucun doute à mon amoureux Jonatan, qui a dû me partager avec le labo et qui a dû lui aussi passer au travers l’écriture de ce mémoire. Un gros merci de m’avoir encouragée à poursuivre et d’être resté à mes côtés.

1. Introduction

1.1 Aziridines

L'aziridine, cycle composé de deux atomes de carbone et d'un atome d'azote, est le plus petit aza-hétérocycle pouvant être rencontré. Il s'agit toutefois d'un cycle à trois chaînons extrêmement versatile puisqu'il peut être utilisé comme précurseur dans des réactions d'ouverture et d'expansion de cycle. L'aziridine, fonctionnalité plutôt stable malgré une tension cycle relativement importante de 27 kcal mol^{-1} , est l'équivalent azoté de l'époxyde et peut être ouverte de façon similaire avec un bon stéréo- et régiocontrôle.^{1,2}

1.1.1 Propriétés Biologiques

Le motif aziridine est présent dans certains produits naturels et produits synthétiques ayant une activité biologique bénéfique connue (anticancéreux, antileucémique, antibiotique, etc., Figure 1.1). Par exemple, la Miraziridine A (**1**) agit comme un inhibiteur de protéase à cystéine, alors que le Persistol (**2**), la Mitomycine A (**4**) et la Mitiromycine (**5**) agissent comme anticancéreux.³⁻⁵

racémiques pour traiter différents maux.⁷ Aujourd'hui, la loi canadienne est beaucoup plus sévère en réaction à ces tragédies et il est maintenant requis de produire uniquement l'énantiomère actif d'un composé ou encore de justifier exhaustivement l'utilisation du mélange racémique par le biais de « preuves d'efficacité ». En effet, il est nécessaire de démontrer par de multiples tests et essais cliniques que l'énantiomère non-désiré du composé actif est soit sans effet néfaste notoire ou encore possède une activité mais dans une proportion moindre.⁸ Un exemple de ces produits racémiques à double effet, le Nifénalol, sera décrit de façon élaborée au chapitre 3 de ce mémoire.

1.1.2 Aziridination stéréosélective – Général

Même si l'aziridine est de plus en plus utilisée en synthèse, elle l'est toutefois moins que son cousin oxygéné, l'époxyde, puisque peu de méthodes d'aziridination sont disponibles à ce jour, en particulier lorsqu'on parle d'aziridination énantiosélective.¹

Dans cette section, une brève revue des méthodes les plus fréquemment utilisées dans la synthèse d'aziridines sera effectuée et quelques exemples des récents développements en aziridination énantiosélective seront rapportés. Les travaux d'aziridination effectués au sein du groupe Lebel durant les dernières années seront ensuite abordés plus en détail dans la section suivante puis, un recensement des méthodes d'ouverture les plus pertinentes à ce mémoire achèvera ce chapitre.

Les débuts de la recherche sur l'aziridination asymétrique se sont centrés sur l'incorporation de la fonctionnalité aziridine sur une molécule possédant déjà un centre stéréogène. La première synthèse d'une aziridine par Gabriel en 1888 impliquait la cyclisation à partir d'aminoalcools par déplacement de type S_N2 .⁹ Un exemple intéressant d'une cyclisation de ce genre a été rapportée en 2008 par Trost et O'Boyle dans la synthèse

totale du (+)-FR900482 (**6**), un agent anti-tumoral envisagé comme substitut à la Mitomycine C (Schéma 1.1).¹⁰

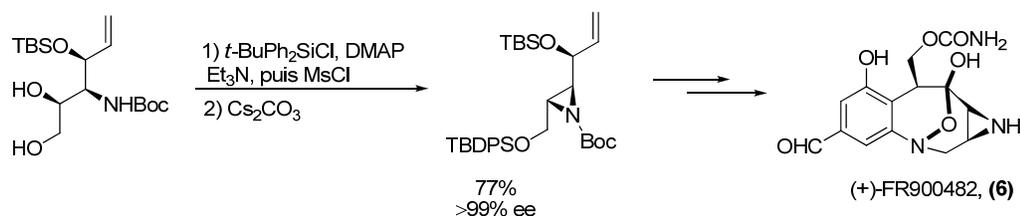


Schéma 1.1 Synthèse du (+)-FR900482 (**6**) par Trost et O'Boyle

La cyclisation par déplacement de type S_N2 peut aussi être effectuée à partir de composés aminohalogénés, d'azidoalcools ou encore d'époxydes.^{1,11-13} Comme montré dans l'exemple précédent, l'utilisation de ce type d'intermédiaire chiral permet par conséquent d'obtenir l'aziridine énantiomériquement enrichie.

Une autre méthode d'aziridination asymétrique importante est l'aziridination à partir d'imines.¹ Les différentes approches rapportées sont la réaction avec un carbène métallique, un α -haloénolate (aza-Darzens) ou un ylure. Notons que l'utilisation de carbènes métalliques générés à partir de composés diazoïques est largement utilisée pour les bons rendements et la stéréosélectivité obtenus. Nombre de méthodologies sont disponibles dans la littérature qui rapportent notamment l'utilisation de métaux de transition, d'acides de Lewis ou de Bronsted.¹⁴

Beaucoup de travaux réfèrent à la formation d'aziridines par le biais d'une réaction aza-Darzens, comme dans l'exemple suivant publié par Hanessian et Cantin en 1993 dans lequel l'alkoxy-aziridine **7** est formée (Schéma 1.2).¹⁵

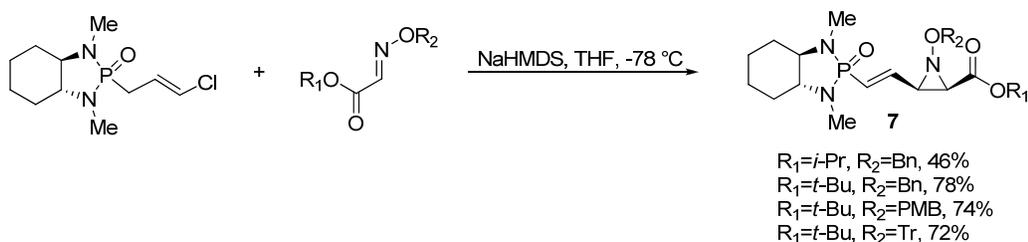


Schéma 1.2 Synthèse d'alkoxy-aziridines d'Hanessian et Cantin

L'aziridination par transfert d'un nitrène métallique sur une oléfine est une méthode qui possède un certain intérêt notamment puisque plusieurs alcènes sont disponibles par voie synthétique ou commerciale. La source de nitrène métallique la plus couramment utilisée sont les dérivés iminoiodinanes, dérivés du Ts ou Ns ($\text{PhI}=\text{NTs}$ et $\text{PhI}=\text{NNs}$) mis en présence d'un catalyseur organométallique.¹⁶ Une des classes d'alcènes les plus étudiées dans ces réactions sont les styrènes et c'est ce qui sera présenté dans cette introduction, d'autant qu'il s'agit des substrats faisant l'objet de ce mémoire. Par ailleurs, l'utilisation de catalyseurs possédant un environnement chiral permet de synthétiser des aziridines énantiométriques à partir d'un substrat achiral (Schéma 1.3).

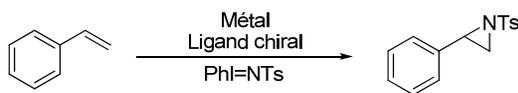


Schéma 1.3 Aziridination asymétrique du styrène

Ainsi, le groupe de Mansuy a rapporté, en 1984 la synthèse d'aziridines à partir de styrènes avec $\text{PhI}=\text{NTs}$ par catalyse avec des métalloporphirines dérivés du fer et du manganèse.¹⁷ Depuis, d'autres complexes métalliques dérivés notamment du cuivre, du

rhodium et du ruthénium ont été rapportés dans la littérature et utilisés en combinaison avec des ligands chiraux.^{18,19}

Deux autres familles de ligands chiraux sont particulièrement efficaces pour le transfert d'un nitrène métallique sur une double liaison. Les dérivés bisoxazoline et Salen, le plus souvent utilisés en combinaison avec le cuivre, sont des inducteurs chiraux de choix pour cette transformation (Figure 1.2).²⁰

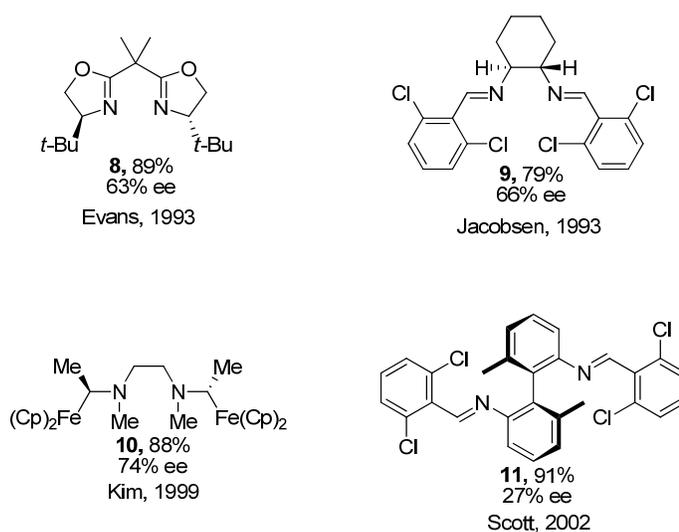


Figure 1.2 Ligands utilisés avec le cuivre dans l'aziridination du styrène

Ainsi, en 1993 Evans a rapporté la synthèse de l'aziridine dérivée du styrène à l'aide de la bisoxazoline **8** et d'un sel de cuivre dans un rendement de 89% et un excès énantiomérique de 63%.²¹ Cette méthodologie a depuis, été utilisée notamment par Cranfill et Lipton dans la synthèse de la (*R,R*)- β -Méthoxytyrosine (**13**) en 2007 (Schéma 1.4)²². Ainsi, à partir d'une aziridination faisant intervenir le $\text{PhI}=\text{NNs}$ et un ligand bisoxazoline,

suivi d'une réaction d'ouverture avec le méthanol, ils sont parvenus à obtenir le dérivé aminé **12** précurseur de la (*R,R*)- β -méthoxytyrosine (**13**) de façon énantioenrichie.

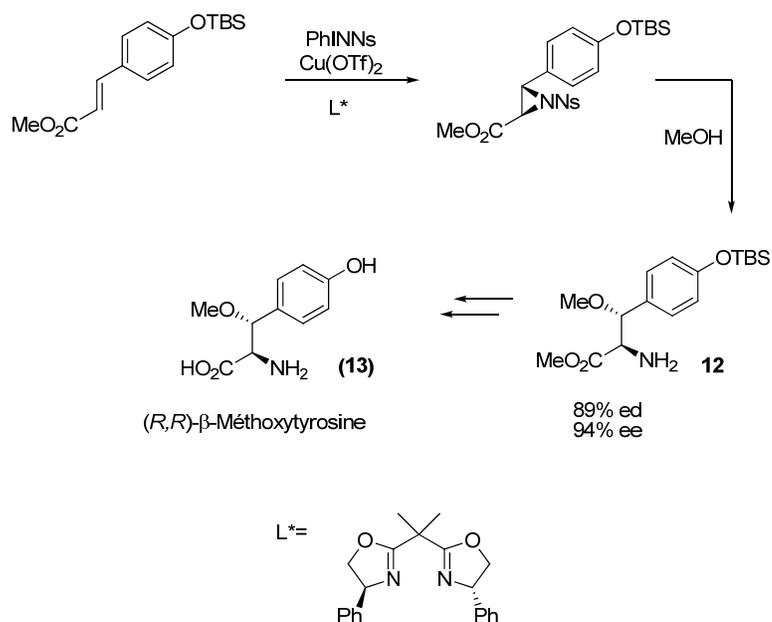


Schéma 1.4 Synthèse de la (*R,R*)- β -Méthoxytyrosine (**13**)

Peu d'alternatives aux iminoiodinanes comme précurseurs de nitrènes métalliques ont été rapportés jusqu'à maintenant. Un exemple récent a été rapporté par Zhang qui est parvenu à obtenir de bonnes énantiosélectivités à l'aide d'un complexe cobalt-porphyrine et d'un dérivé azoture (Schéma 1.5).²³

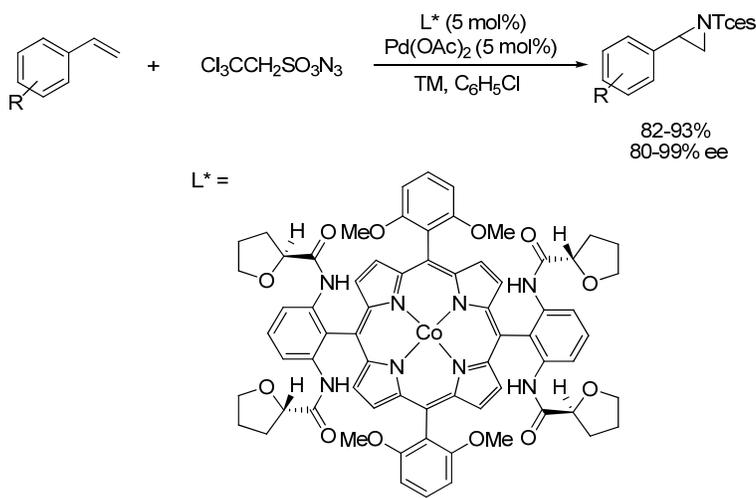


Schéma 1.5 Aziridination catalysée par un complexe cobalt-porphyrine de Zhang

1.1.3 Aziridination catalysée par un complexe de cuivre développée par le groupe Lebel

Le groupe Lebel a mis au point dans les dernières années, la formation de nitrènes métalliques à partir de *N*-tosyloxycarbamates.²⁴ Ce type de précurseur de nitrène métallique possède divers avantages par rapport à l'utilisation des iminoiodinanes. D'une part, les dérivés de *N*-tosyloxycarbamates sont beaucoup plus faciles à manipuler, à entreposer et sont de façon générale beaucoup plus stables : l'analyse thermogravimétrique indique qu'il n'y a pas de décomposition avant 180 °C. De plus, les sous-produits formés lors de leur dégradation sont des sels faciles à éliminer du milieu réactionnel, soit par simple filtration ou par un lavage aqueux.

Ainsi, les nitrènes métalliques formés à l'aide de ces *N*-tosyloxycarbamates en présence d'une base peuvent être utilisés dans divers types de réaction, notamment les réactions d'insertion dans un lien C-H ou les aziridination d'oléfines (Schéma 1.6).

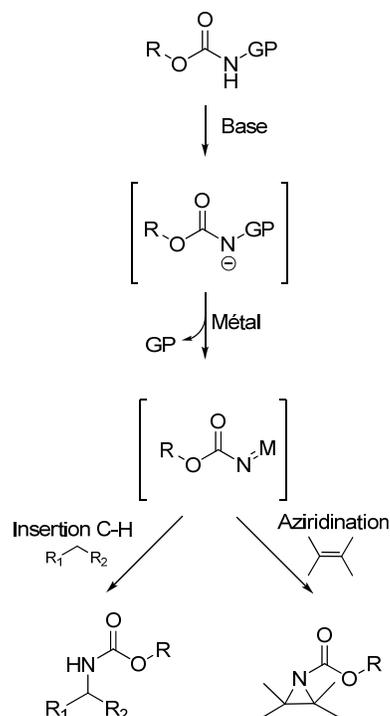


Schéma 1.6 Source de nitrènes métalliques du groupe Lebel

Kim Huard a développé les réactions d'insertion dans un lien C-H avec un dérivé oxycarbamate en présence d'un catalyseur de rhodium durant ses études de PhD au sein du groupe Lebel.²⁵ Elle a effectué un travail d'optimisation du groupement partant pour finalement arrêter son choix sur le tosylate, plus stable et plus actif. La première partie de ses travaux a porté sur l'insertion intramolécule pour conduire à une oxazolidinone comme produit final (Schéma 1.7).²⁶

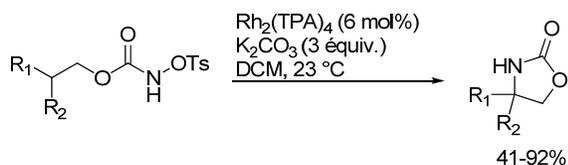


Schéma 1.7 Réaction d'insertion C-H intramoléculaire

Subséquemment, le développement d'une version intermoléculaire nécessitait un *N*-tosylloxycarbamate qui ne possédait pas de site d'insertion possible. De plus, il s'est avéré qu'un groupement électroattracteur était aussi nécessaire à une bonne réactivité. Le groupement trichloroéthoxycarbonyl (Troc) répond à ces deux contraintes et a été choisi comme groupement protecteur de la fonction amine (Schéma 1.8).²⁷

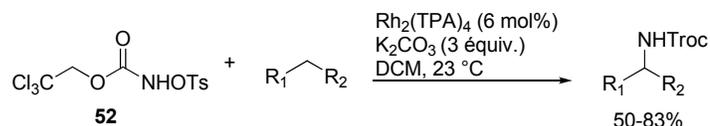
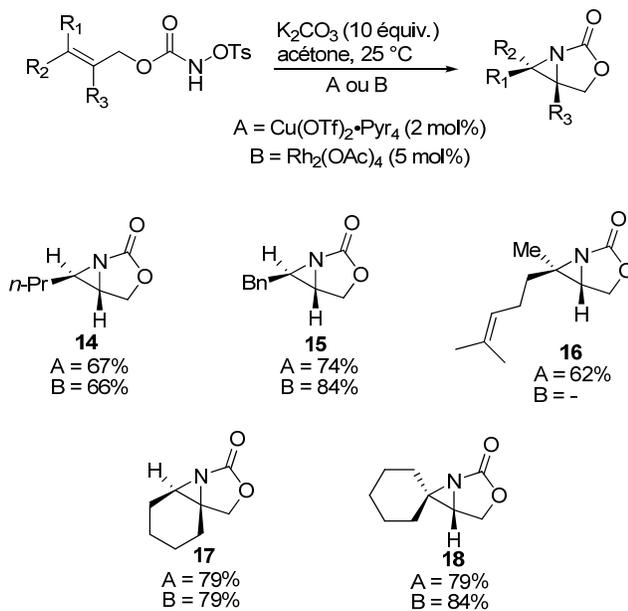


Schéma 1.8 Réaction d'insertion C-H intermoléculaire

Or, on peut aussi faire réagir les nitrènes métalliques dans des réactions d'aziridination en présence d'une oléfine. Sylvain Lectard a développé cette réaction durant ses travaux de doctorat.²⁸ Ainsi, en utilisant des *N*-tosylloxycarbamates allyliques, il est arrivé à produire dans un premier temps une oxazolidinone, via une aziridination intramoléculaire.²⁶ Un catalyseur de rhodium et un de cuivre ont été utilisés dans un but de comparaison, soit le $\text{Cu}(\text{OTf})_2 \cdot \text{Pyr}_4$ et le $\text{Rh}_2(\text{OAc})_4$. De bons rendements ont été obtenus dans ces deux cas (Schéma 1.9).



Sch\u00e9ma 1.9 Aziridination intramol\u00e9culaire catalys\u00e9e par un complexe de cuivre et de rhodium

Toutefois, \u00e9tant donn\u00e9 que le prix du rhodium ne cesse d'augmenter (autour de 1000\$ le gramme, au moment de r\u00e9diger ces lignes), Sylvain a poursuivi ses \u00e9tudes uniquement avec les catalyseurs de cuivre, beaucoup plus abordables.

Il s'est ensuite tourn\u00e9 vers la r\u00e9action d'aziridination avec le trichloro\u00e9thyl-*N*-tosyloxycarbamate, en version intermol\u00e9culaire (Sch\u00e9ma 1.10).

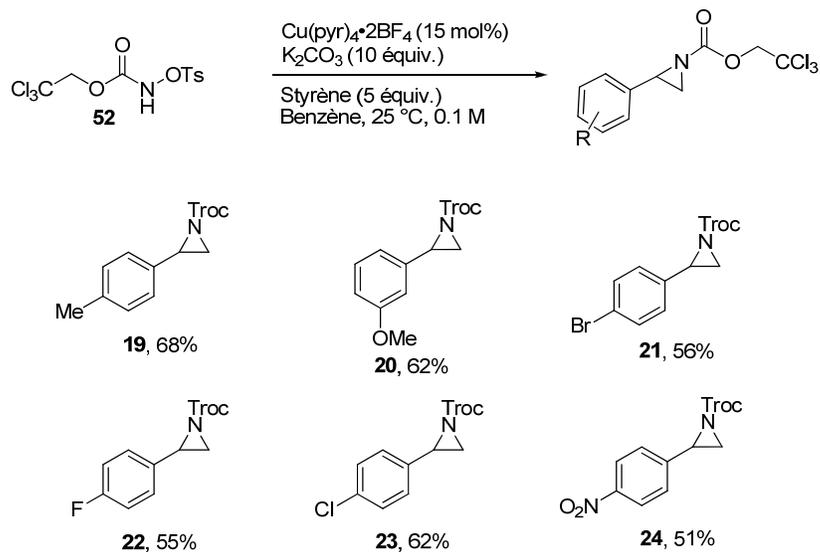


Schéma 1.10 Aziridination intermoléculaire avec un complexe de cuivre

L'un des éléments nouveaux de cette réaction est sans conteste la formation d'une aziridine protégée par un groupement Troc. Cette particularité revêt un intérêt non négligeable puisqu'elle laisse entrevoir une déprotection potentiellement facile dans des conditions douces. L'utilisation classique du tosylole comme groupement protecteur a ceci de désavantageux qu'elle n'en permet pas le clivage dans des conditions douces. Or, l'aziridine n'en demeure pas moins un cycle fragile et il ne supporte pas toujours d'être soumis à des conditions réactionnelles drastiques, particulièrement en milieu acide.

Ainsi, Michaël Parmentier au cours de ses travaux de doctorat, s'est intéressé à développer des conditions de déprotection pour ces nouvelles aziridines (Schéma 1.11).²⁹

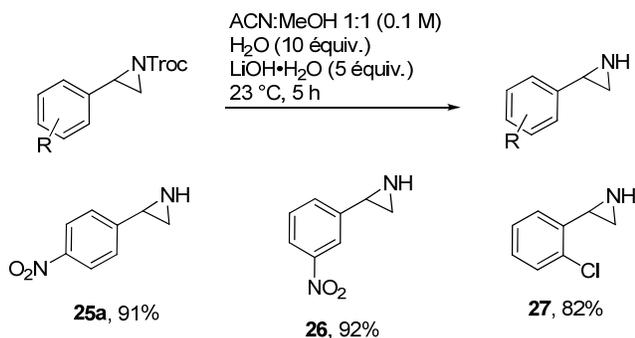


Schéma 1.11 Déprotection des aziridines Troc-protégées

Il a ainsi obtenu différentes aziridines déprotégées avec d'excellents rendements. Toutefois, comme certaines aziridines Troc-protégées sont moins stables, une version en un seul pot à aussi été mise au point (Schéma 1.12).

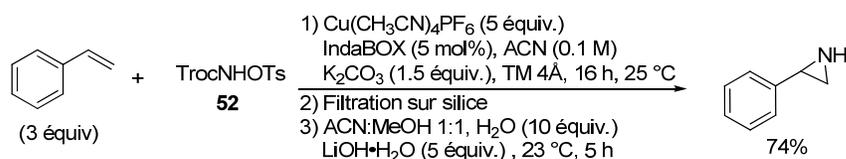


Schéma 1.12 Version en un seul pot incluant la déprotection

Sylvain Lectard avait également commencé l'étude de la réaction d'aziridination énantiosélective, travaux qui ont ensuite été repris par Michaël Parmentier. Ce dernier s'est employé à déterminer les conditions réactionnelles optimales pour l'aziridination énantiosélective catalysée par un complexe de cuivre. Ainsi, il a montré que l'aziridine **32b** dérivée du 4-nitrostyrène obtenue avec le TrocNHOTs (**52**) pouvait être synthétisée avec 85% de rendement et 71% d'excès énantiomérique.

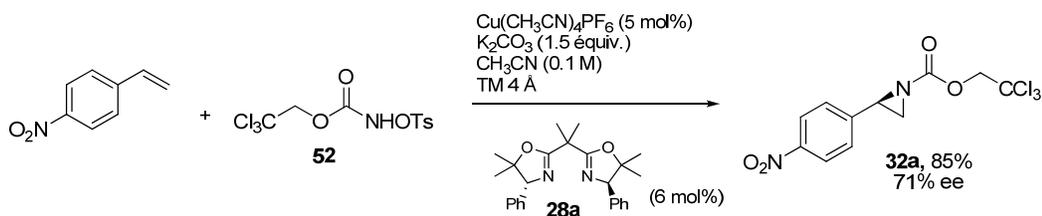


Schéma 1.13 Conditions optimisées pour la synthèse d'aziridine énantiomériquement enrichies à partir du TrocNHOTs (**52**)

Par la suite, il a démontré qu'en augmentant l'encombrement stérique du dérivé *N*-tosyloxycarbamate, il pouvait augmenter les excès énantiomériques. Ainsi, l'aziridination du 4-nitrostyrène avec le dérivé diméthyl-trichloroéthyl-*N*-tosyloxycarbamate donne le produit désiré avec 85% ee (Schéma 1.14). Par contre, des énantiosélectivités modestes ont été obtenues avec le 3-nitrostyrène et le 2-chlorostyrène. De plus, certaines limitations ont été observées, notamment l'impossibilité d'obtenir l'aziridine à partir d'un substrat riche en électrons.

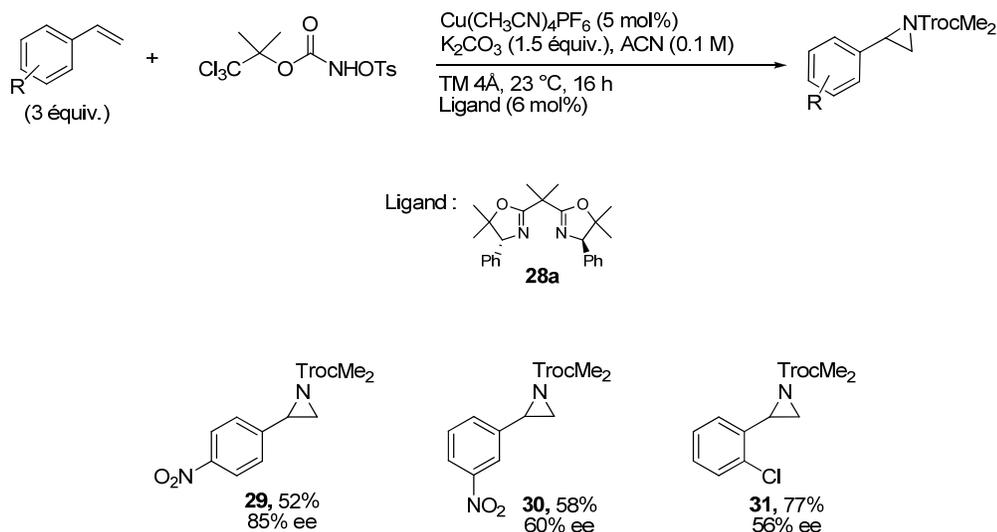


Schéma 1.14 Conditions réactionnelles d'aziridation énantiosélective optimales, quelques exemples

Les travaux de Michaël Parmentier ont éventuellement progressé vers une nouvelle réaction d'aziridation diastéréosélective. En effet, il a été démontré que la présence d'un centre chiral sur le substrat peut avoir un impact significatif sur la sélectivité au moment de la formation de l'état de transition. Ainsi, en utilisant un *N*-tosyloxycarbamate substitué, Michaël a démontré qu'il était possible d'obtenir une meilleure sélectivité qu'avec le même *N*-tosyloxycarbamate non substitué. Le développement de *N*-tosyloxycarbamate chiral a permis de déterminer que l'ajout d'un groupement phényle et d'un groupement trichloro (PhTrocNHOTs (**71**)) permettait d'obtenir de meilleurs résultats et l'observation d'un effet *match* et *mismatch* (Schéma 1.15).

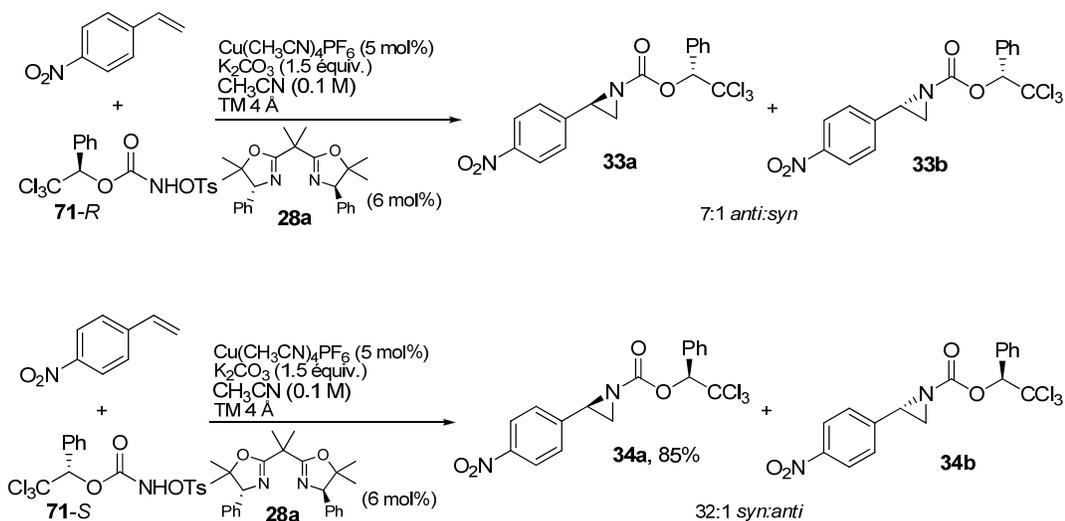


Schéma 1.15 Résultats des cas *match* et *mismatch* obtenus par M. Parmentier

Ainsi, en utilisant la bisoxazoline *R,R*, il a démontré qu'il pouvait obtenir un ratio diastéréomérique de 7 : 1 (*anti* : *syn*) avec le *N*-tosyloxycarbamate **71-R**, alors qu'en utilisant l'énantiomère **71-S** de ce dernier, il est parvenu à obtenir un ratio diastéréomérique de 32 : 1 (*syn* : *anti*).

Olivier Léogane a étudié l'effet de différents substituants sur le pont de la bisoxazoline afin d'augmenter potentiellement la diastéréosélectivité de la réaction d'aziridination. La 2-chlorophénylaziridine a été sélectionnée puisqu'il s'agit d'un substrat ayant une diastéréosélectivité médiane (11 : 1) et permet par conséquent d'observer une fluctuation dans le ratio de façon probante. Toutefois, aucun des ligands préparés n'a permis d'observer une nette amélioration (Schéma 1.16). La bisoxazoline déterminée comme étant optimale par Michaël Parmentier reste à ce jour, la plus efficace en termes de rendement et de diastéréosélectivité pour les réactions d'aziridination catalysées par un complexe de cuivre.

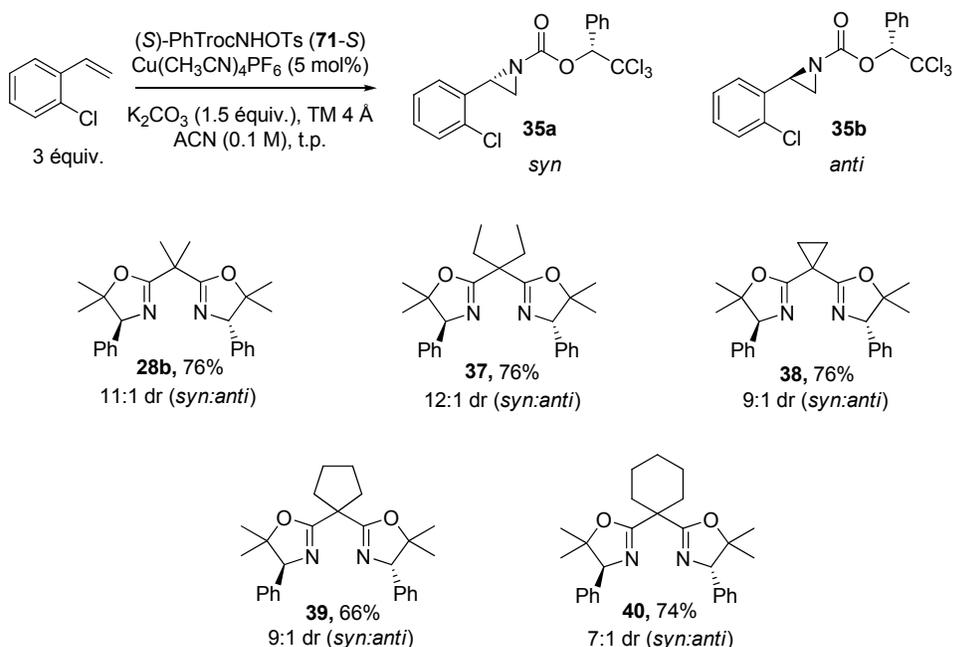


Schéma 1.16 Étude de l'angle de pont de la bisoxazoline

1.2 Ouverture d'aziridines – Quelques exemples

Contrairement au dénombrement des méthodes d'aziridination qui est certes limité, il est possible de dénicher une quantité beaucoup plus imposante de publications ayant trait à l'ouverture des aziridines. En effet, l'importante tension de cycle de celle-ci en fait un cycle plus difficile à former qu'à ouvrir. Gabriel, le premier à rapporter la synthèse accidentelle d'une aziridine, a aussi été le premier à en décrire son ouverture via une expansion de cycle en présence d'acide chlorhydrique chaud (Schéma 1.17).³⁰ Deutsch *et al.* ont ensuite démontré que cette réaction s'effectue dans un excellent rendement de 90%.³¹

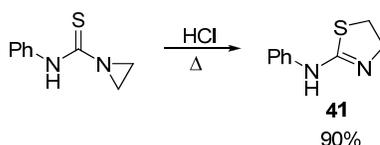


Schéma 1.17 Première réaction d'ouverture d'une aziridine rapportée par Gabriel

La classification généralement acceptée décrit les aziridines comme appartenant à l'un ou l'autre des deux groupes suivants : non-activées et activées (Figure 1.3).^{32,33} Les aziridines de type non-activées ont généralement un azote substitué par un groupement alkyle ou aryle ou bien ne possèdent tout simplement aucun substituant (seul un hydrogène est présent). Celles-ci nécessitent généralement une activation acide pour promouvoir l'ouverture et passent par un intermédiaire quaternaire protonné ou encore par un adduit avec un acide de Lewis. Les aziridines de la seconde catégorie, soit activées, possèdent un groupement électroattracteur sur l'azote qui va permettre la stabilisation de la charge négative développée sur l'azote lors de l'ouverture à l'aide d'un nucléophile.

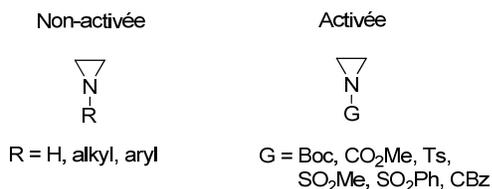


Figure 1.3 Aziridines non-activées vs activées³⁴

L'ouverture des aziridines dites non-activées peut être effectuée en présence d'acides protiques en quantité stoechiométrique.³⁵ Ainsi, lorsque mis en présence du complexe HF·pyridine, on observe l'ouverture des arylaziridines et l'addition du fluor (Schéma 1.18). Dans cet exemple précis, on observe un mécanisme de type S_N1 avec

formation d'un carbocation, alors que dans certains cas, une inversion totale de configuration laisse croire à un mécanisme de type S_N2 .^{36,37}

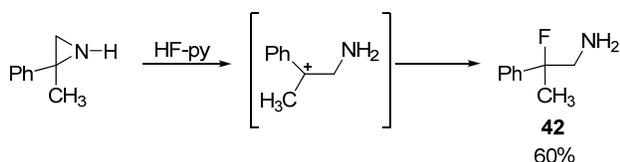


Schéma 1.18 Ouverture selon un mécanisme S_N1 de Wade

Les acides de Lewis sont aussi très couramment utilisés pour réaliser l'ouverture des aziridines. Par exemple, le groupe de Hu a démontré que le $\text{Sn}(\text{OTf})_2$ et le $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$ permettent aussi l'ouverture d'aziridines non-activées avec différents alcools (Schéma 1.19).³⁸

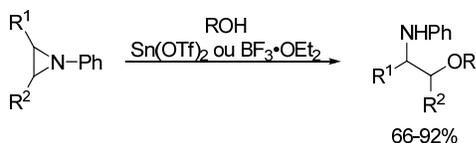


Schéma 1.19 Ouverture d'aziridines non-activées avec un alcool

Le $\text{Sn}(\text{OTf})_3$ peut aussi être utilisé pour l'ouverture d'aziridines non-activées avec des dérivés d'aniline, au même titre que le $\text{Cu}(\text{OTf})_2$ mais toutefois avec de meilleurs rendements (Schéma 1.20).^{39,40}

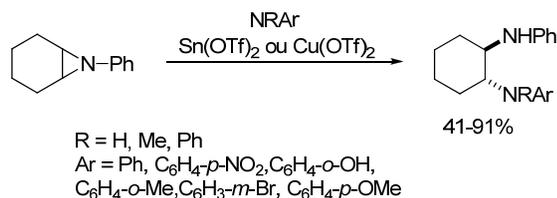


Schéma 1.20 Ouverture d'aziridines avec des dérivés d'aniline

Quelques exemples répertoriés supportent l'hypothèse d'un mécanisme de type S_N1 alors que dans certains cas, une inversion totale de configuration laisse croire à un mécanisme de type S_N2 (Schéma 1.18).

En ce qui a trait aux aziridines activées, un mécanisme de type S_N2 impliquant par conséquent une inversion de configuration est généralement observé, à tout le moins dans le cas d'aziridines monocycliques. Pour les aziridines monosubstituées, une attaque à la position la moins encombrée a généralement lieu, à l'exception des phénylaziridines pour lesquelles l'attaque en position benzylique est la plupart du temps favorisée. Puis, dans le cas des aziridines bicycliques, une ouverture selon la règle de Fürst-Plattner peut être attendue.⁴¹

La substitution de l'azote, tel que vu précédemment, est un facteur capital pour la réactivité de l'aziridine. Or, comme les aziridines servent souvent de précurseurs, la substitution des carbones du cycle ainsi que les nucléophiles utilisés dans la réaction d'ouverture sont aussi importants puisque ceux-ci détermineront la nature du dérivé aminé obtenu.

Un bel exemple de précurseur d'intérêt synthétique est l'aziridine-2-carboxylate. En effet, ce type d'aziridine ouvre la voie à la synthèse d'acides aminés naturels ou non. Saha *et al* ont par ailleurs eu recours à l'ouverture d'aziridines dans la synthèse de tripeptides, dans l'optique de produire une banque d'analogues d'inhibiteurs de protéase du

VIH (Schéma 1.21).⁴² Ils utilisent une quantité catalytique d'un acide protique en présence d'eau qui agit comme nucléophile.

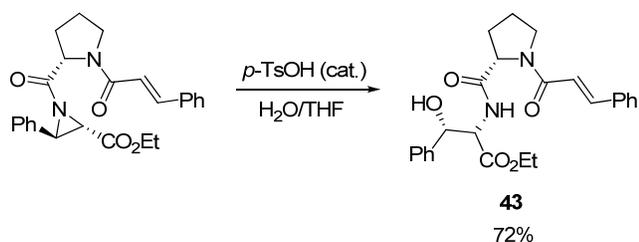


Schéma 1.21 Ouverture d'aziridine-2-carboxylate dans la synthèse d'analogues d'inhibiteurs de protéase du VIH

Les nucléophiles qui peuvent être utilisés dans les réactions d'ouverture sont très nombreux et variés. Nommons entre autres les nucléophiles carbonés,⁴³⁻⁴⁵ oxygénés,^{38,46-48} azotés,⁴⁹⁻⁵⁶ halogènes⁵⁷⁻⁶⁰ et soufrés.⁶¹⁻⁶⁴ De plus des exemples d'hétéroatomes nucléophiles moins courants ont aussi été rapportés, tel le phosphore,^{35,65} les silanes,⁶⁶ les sélénols^{67,68} et le cobalt.⁶⁹ Étant donné l'ampleur des exemples présents dans la littérature, seuls les plus pertinents aux travaux décrits dans ce mémoire sont rapportés dans ce manuscrit.

1.2.1 Alcools, eau

Les alcools font sans aucun doute partie de la classe de nucléophiles la plus couramment utilisée dans les réactions d'ouverture des aziridines. En effet, l'ouverture avec un alcool permet l'obtention d'amino alcools, naturels ou non qui sont d'un grand

intérêt synthétique. Toutefois, contrairement aux époxydes, la réactivité de l'aziridine envers les nucléophiles oxygénés est moindre et l'emploi d'un acide de Lewis ou de Bronsted est généralement considéré.²

Dans les dernières années, l'emploi de nitrate de cérium et d'ammonium (CAN) pour l'ouverture avec le méthanol a été rapporté par Chandrasekhar *et al* et s'est avéré intéressant en termes de rendements, bien que la sélectivité interne vs externe soit plutôt faible dans la plupart des cas. Toutefois, en présence d'une arylaziridine, l'ouverture en position interne (ou benzylique) est favorisée.⁴⁶

Puis, le trifluorure de bore et le triflate d'étain rapportés par Prasad et al en 2000 dans l'ouverture avec plusieurs alcools a permis d'obtenir des rendements de 66-99% dans des temps de réaction très courts, que ce soit pour des aziridines non-activées (Ph) ou activées (Ts ou P(O)(OEt)₂). La sélectivité interne vs externe est peu élevée dans la plupart des cas, mais peut être induite par les substituants sur les carbones de l'aziridine (Schéma 1.22).

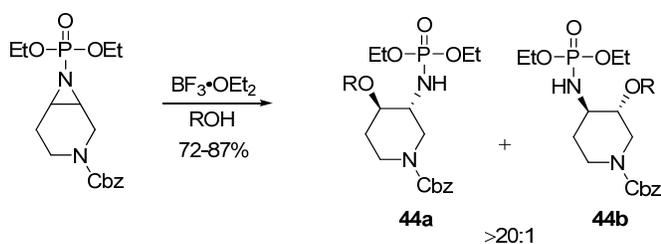


Schéma 1.22 Ouverture catalysée par le trifluorure de bore

L'utilisation de l'eau comme nucléophile est tout aussi populaire puisque celle-ci permet l'ajout d'une fonctionnalité alcool non-protégée. Ce type d'ouverture est courant et

a notamment été rapporté par Concellón et Riego à l'aide d'acide *para*-toluènesulfonique (*p*-TsOH) (Schéma 1.23).⁷⁰

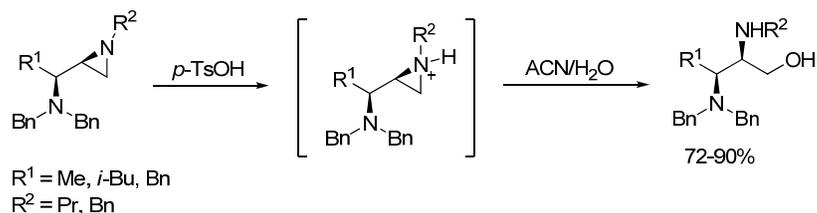


Schéma 1.23 Ouverture catalysée par *p*-TsOH

L'ouverture s'effectue en position externe de façon majoritaire (19 : 1 à 20 °C) et les rendements sont situés entre 72-90%. Comme il s'agit d'aziridines non-activées, l'activation par l'acide s'effectue sur l'azote du cycle.

1.2.2 Acides carboxyliques

Différentes approches ont été étudiées pour l'obtention du produit d'ouverture avec un carboxylate. Pour le groupe de Ha, l'utilisation d'acide acétique pour effectuer l'ouverture d'une aziridine permet d'obtenir le produit d'ouverture en position terminale. Toutefois, aucune phénylaziridine n'a été utilisée dans ce cas-ci et par conséquent la possibilité d'ouverture en position benzylique avec ce type de substrat n'a pas été étudiée (Schéma 1.24).⁷¹

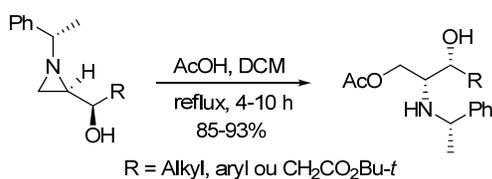


Schéma 1.24 Ouverture avec l'acide acétique de Ha *et al*

L'ouverture des phénylaziridines avec un anhydride permet d'obtenir le produit avec un carboxyle tel que montré par Fan et Hou⁷². Par contre, la régiosélectivité est peu élevée et le produit majoritairement formé est encore une fois celui de l'attaque en position terminale (Schéma 1.25).

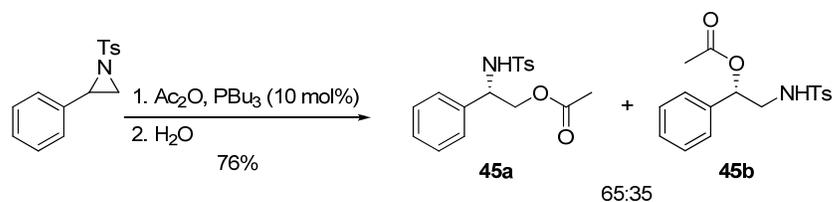


Schéma 1.25 Ouverture d'aziridine avec l'anhydride acétique de Fan et Hou

Puis Yadav *et al* ont mis au point une méthode permettant d'obtenir le produit d'ouverture avec un acide (acétique ou benzoïque) en position benzylique à l'aide de triflate d'indium (Schéma 1.26).⁷³

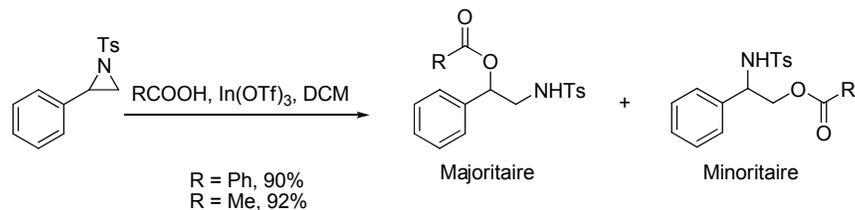


Schéma 1.26 Méthode d'ouverture de Yadav *et al*

1.2.3 Amines

À l'instar des ouvertures avec des acides, peu de travaux ont été publiés sur les ouvertures avec des amines sur des arylaziridines. Toutefois le groupe de Yadav s'est intéressé aux ouvertures d'aziridines et parmi ces travaux se trouvent quelques exemples d'ouvertures d'arylaziridines. Notamment, ils ont développé une méthodologie utilisant le bromure d'indium permettant de promouvoir l'ouverture avec certaines amines.⁷⁴ Toutefois, le seul type d'amine testée sur les arylaziridines est l'aniline et ses dérivés (Schéma 1.27).

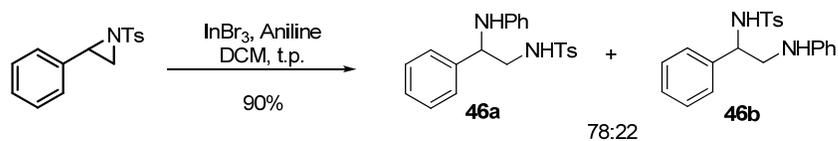


Schéma 1.27 Ouverture catalysée par InBr_3

Ainsi, ils sont parvenus à obtenir quelques produits d'ouverture avec quelques dérivés d'aniline différents dans des rendements supérieurs à 80% avec majoritairement le produit d'ouverture en position benzylique.

La même année, le même groupe a publié une autre méthodologie, similaire en tout point sauf pour ce qui est de l'acide de Lewis utilisé pour promouvoir la réaction, soit le perchlorate de lithium (LiClO_4).⁷⁵ Avec les mêmes substrats et les mêmes nucléophiles, ils ont obtenu des rendements similaires et une régiosélectivité identique dans les mêmes conditions réactionnelles. L'aniline, une fois de plus, a pu être utilisée comme nucléophile pour donner le produit d'ouverture en position benzylique **46a** de façon majoritaire dans un rendement de 90% également (Schéma 1.28).

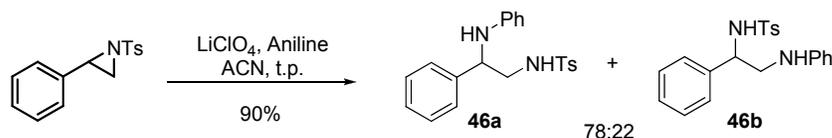


Schéma 1.28 Ouverture catalysée par LiClO_4

Une autre méthodologie publiée plus récemment a aussi attiré notre attention. Il s'agit de travaux réalisés par le groupe de Qu et qui portent sur des ouvertures d'époxydes et d'aziridines en milieu aqueux (Schéma 1.29).⁷⁶

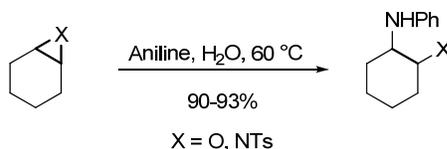


Schéma 1.29 Ouverture avec l'eau comme solvant

L'utilisation de l'eau comme solvant réactionnel n'est pas instinctif étant donné la faible solubilité de la plupart des produits organiques et intermédiaires réactionnels. Certaines réactions sont toutefois favorisées dans l'eau à cause de l'effet hydrophobe.⁷⁶ L'eau est malgré tout un solvant intéressant à plusieurs niveaux, notamment pour son faible coût et son aspect sécuritaire. Pour ces raisons, nous nous sommes penchés sur cette méthodologie. Par contre, aucun exemple d'arylaziridine n'est rapporté dans cette publication en ce qui a trait à l'ouverture avec une amine.

1.2.4 Autres

Plusieurs exemples d'ouverture avec le groupement nitrile comme nucléophile sous différentes formes sont disponibles dans la littérature. Notamment, Farras *et al* ont montré qu'il était possible d'effectuer l'ouverture simplement avec du NaCN en présence d'eau et d'acétonitrile (Schéma 1.30).⁷⁷

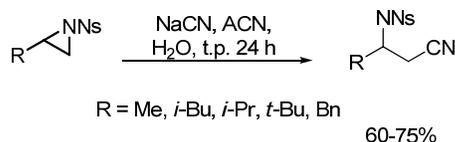


Schéma 1.30 Ouverture avec NaCN

À l'instar des ouvertures avec TMSN₃, des exemples sont aussi rapportés avec un réactif similaire, le TMSCN.⁷⁸ Ainsi, dans les mêmes conditions décrites plus tôt,

l'ouverture avec le TMSCN permet d'obtenir le produit d'ouverture en position externe dans un rendement quantitatif (Schéma 1.31). En effet, la régiosélectivité est améliorée de manière significative avec ce nucléophile, même si le régioisomère obtenu est contre-intuitif par rapport à ce qui est rapporté de façon générale, tous nucléophiles confondus, pour les phénylaziridines.

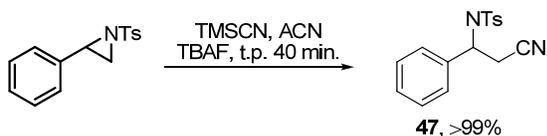


Schéma 1.31 Ouverture avec TMSCN catalysée par TBAF

Quelques exemples d'ouvertures avec des hétérocycles ont aussi été répertoriés dans la littérature. Notamment, l'utilisation d'indole et de pyrole comme nucléophiles permettent l'obtention de produits d'ouverture intéressants plus complexes. La pyrole permet d'obtenir le produit d'ouverture en position terminale mais à deux positions différentes sur la pyrole. En effet, la densité électronique (telle qu'expliquée par la résonance) de ce composé permet d'obtenir deux sites nucléophiles distincts (Schéma 1.32).

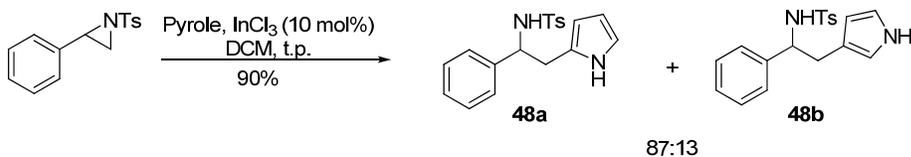


Schéma 1.32 Ouverture avec la pyrole

L'indole elle, permet l'ouverture soit en position terminale soit en position benzylique, mais dans ce cas-ci, un seul site nucléophile est présent sur le composé (Schéma 1.33).

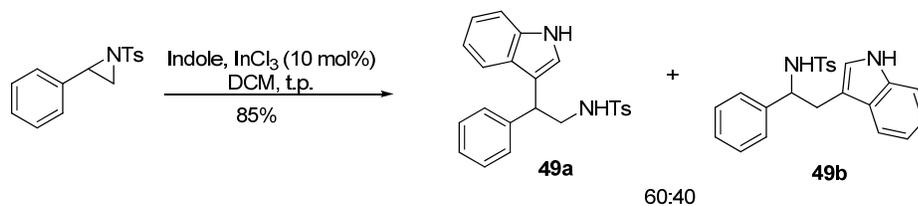


Schéma 1.33 Ouverture avec l'indole

2. Réactions d'ouverture d'aziridines

Plusieurs publications sont disponibles sur l'ouverture des aziridines. Le groupement protecteur le plus fréquemment utilisé pour la protection d'une aziridine est le tosyloxy, bien que les groupements nosyloxy et phényloxy sont régulièrement rencontrés. Une grande variété de nucléophiles a été explorée ainsi que nombre de catalyseurs pour l'ouverture d'aziridines. Celle-ci, malgré sa tension de cycle, s'ouvre généralement avec une bonne stéréo- et régiosélectivité. Il a par ailleurs été observé que dans le cas des arylaziridines, en présence d'acide, l'ouverture s'effectue en position benzylique alors qu'en milieu basique, celle-ci s'effectue en position terminale. L'explication la plus probable pour cette régiosélectivité est l'apparition à l'état de transition, d'une charge partielle positive en position benzylique en présence d'acide, ce qui favorise l'attaque du nucléophile à cette position. Par ailleurs, aucune charge partielle positive n'est formée à cette position lors d'utilisation de conditions basiques, ce qui favorise l'attaque du nucléophile en position la moins encombrée, soit la position terminale.

Dans le cas de l'utilisation du Troc comme groupement protecteur, on peut s'attendre au même type de stéréo- et régiosélectivité. Toutefois, comme le groupe Lebel a été le premier à utiliser le groupement protecteur Troc dans la synthèse d'aziridines, une nouvelle étude de réactions d'ouverture s'imposait. En effet, la réactivité, la régio- et la stéréosélectivité étant inconnues à ce jour pour ce type d'aziridine il nous a semblé intéressant de développer cet aspect du projet.

2.1 Synthèse des substrats de départ

Une méthodologie efficace de synthèse d'aziridines énantiométriques étant maintenant disponible dans le groupe Lebel, nous pouvions donc l'utiliser pour former les aziridines de départ permettant d'effectuer des tests de réactions d'ouverture. La première étape était de former le *N*-tosyloxycarbamate correspondant selon la méthode développée dans le groupe. Bien qu'une meilleure énantiométrie puisse être obtenue à partir du TrocMe₂NHOTs, le choix du *N*-tosyloxycarbamate s'est arrêté sur le TrocNHOTs (**52**) pour la simplicité de sa synthèse ainsi que le bon rendement obtenu lors de l'aziridination avec ce substrat. Puis, pour effectuer la réaction de façon énantiométrique, nous devons synthétiser le ligand bisoxazoline **28b**, pour ensuite effectuer la synthèse de l'aziridine à l'aide d'un catalyseur de cuivre.

2.1.1 Synthèse du TrocNHOTs (**52**)

Une synthèse efficace du TrocNHOTs (**52**) a ainsi été développée et c'est cette voie qui a été utilisée dans la synthèse de l'aziridine choisie pour les essais d'ouvertures. En effet, à partir du 2,2,2-trichloroéthylchloroformate (**50**), le TrocNHOTs (**52**) est facilement obtenu suite à l'attaque de l'hydroxylamine suivie de la tosylation de l'alcool correspondant **51** (Schéma 2.1).

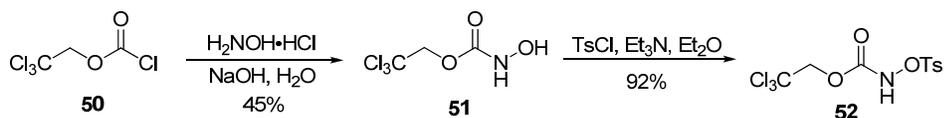


Schéma 2.1 Synthèse du TrocNHOTs (**52**)

2.1.2 Bisoxazoline

Comme mentionné précédemment, l'utilisation d'un ligand chiral peut permettre d'effectuer la réaction d'aziridination de façon énantiosélective. Ainsi, une optimisation exhaustive par Michaël Parmentier a permis de déterminer que la bisoxazoline **28b** permet d'obtenir les meilleurs résultats pour l'aziridination énantiosélective à l'aide de $\text{Cu}(\text{CH}_3\text{CN})_4\text{PF}_6$. Cette bisoxazoline **28b** peut être synthétisée à partir de la phénylglycine·HCl (**53**) dans un rendement global de 21% sur 4 étapes.

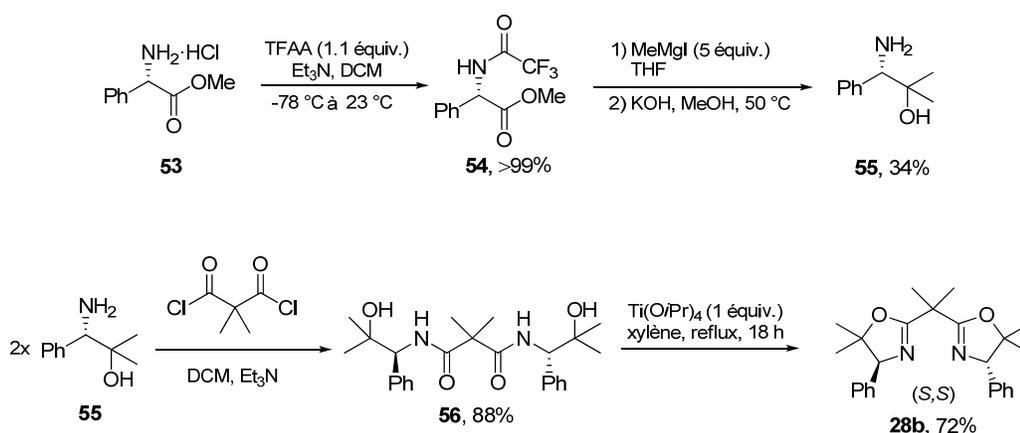


Schéma 2.2 Synthèse du ligand bisoxazoline **28b**

2.1.3 Aziridination catalysée par un complexe de cuivre

Ainsi, à l'aide de 3 équivalents de 4-nitrostyrène et d'un équivalent du dérivé TrocNHOTs (**52**) en présence de 5 mol% de $\text{Cu}(\text{CH}_3\text{CN})_4\text{PF}_6$, de 6 mol% du ligand bisoxazoline **28b**, de 1.5 équivalent de carbonate de potassium dans l'acétonitrile 0.1 M, l'aziridine correspondante peut être obtenue dans un rendement de 85% avec un excès énantiomérique de 71%. Ayant en main le produit de départ désiré, nous pouvions donc entreprendre les premiers essais d'ouverture.

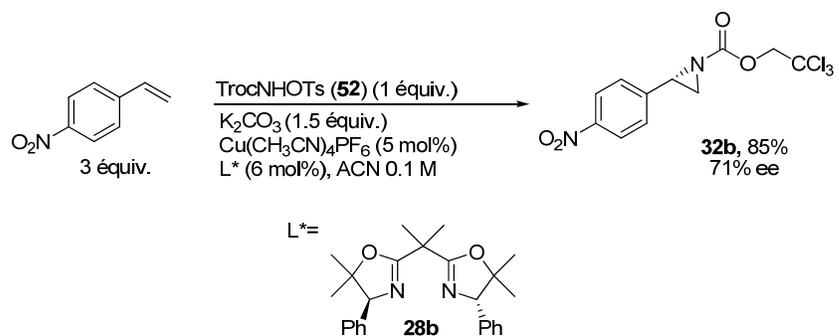


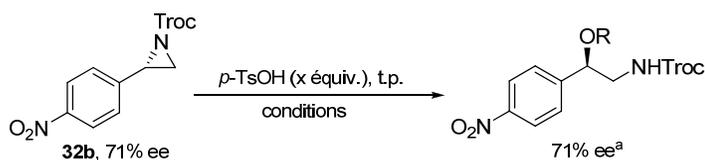
Schéma 2.3 Synthèse de la 4-nitrophénylaziridine **32b** protégée par un groupement Troc

2.2 Ouvertures - Résultats préliminaires

2.2.1 Alcools, eau

Une fois les substrats en main, nous avons effectué quelques essais préliminaires d'ouvertures. L'aziridine choisie pour ces essais était la 4-nitrophénylaziridine **32b** (Schéma 2.3). Trois facteurs ont influencé le choix de ce substrat : sa stabilité et la facilité d'accès avec de bons rendements et excès énantiomériques élevés (85%, 71% ee) obtenus pour cette aziridine. Comme mentionné précédemment, des conditions acides (que ce soit de Bronsted ou de Lewis) ont tendance à favoriser une ouverture en position benzylique. Ainsi, différents acides ont été rapportés dans la littérature, notamment l'acide *p*-toluènesulfonique, afin d'induire l'ouverture des aziridines avec différents alcools.² Les résultats obtenus dans notre cas sont rapportés au Tableau 2.1.

Tableau 2.1 Ouvertures de l'aziridine **32b** en présence de *p*-TsOH



Entrée	Conditions	Rdt / % ^b	R, produit
1	<i>p</i> -TsOH (25 mol%) / MeOH (0.1 M)	49	Me, 57
2	<i>p</i> -TsOH (1 équiv.) / MeOH (0.1 M)	77	Me, 57
3	<i>p</i> -TsOH (1 équiv.) / H ₂ O : ACN (1:1) (0.1 M)	66	H, 58
4	<i>p</i> -TsOH (1 équiv.) BnOH (1.1 équiv.) / DCM (0.1 M)	12	Bn, 59
5	<i>p</i> -TsOH (1 équiv.) BnOH (3 équiv.) / DCM (0.1 M)	31	Bn, 59

a) déterminé par HPLC avec une colonne chirale

b) rendement isolé, purification par chromatographie sur gel de silice

Dans un premier temps, nous avons déterminé que la réaction nécessitait une quantité stœchiométrique de *p*-TsOH et non catalytique, en utilisant le méthanol à la fois comme solvant et nucléophile (entrée 1). De cette façon, en utilisant 1 équivalent de *p*-TsOH dans le méthanol, nous avons obtenu le produit d'ouverture **57** correspondant dans un rendement de 77% et ce en conservant l'excès énantiomérique de 71% (entrée 2). Dans un mélange H₂O/AcOH, nous avons obtenu le produit d'ouverture **58** avec l'eau dans un rendement de 66%, toujours en conservant l'excès énantiomérique (entrée 3). En utilisant un alcool plus encombré mais surtout moins nucléophile, le benzylalcool à raison de 1.1 équivalent, nous sommes parvenus au produit d'ouverture **59** mais dans un rendement très faible de 12% (entrée 4). Toutefois, comme les nucléophiles utilisés précédemment étaient utilisés en large excès, nous avons décidé d'augmenter la quantité de benzylalcool à 3 équivalents. Le rendement a pu être légèrement augmenté à 31% (entrée 5). L'isolement des produits secondaires a permis de déterminer que le produit majoritaire formé est le produit d'ouverture **60** lequel provient d'une ouverture par le *p*-TsOH, qui agit dans ce cas comme un nucléophile. Ainsi, nous avons tenté l'ouverture avec 3 équivalents de *p*-TsOH dans le dichlorométhane et nous avons obtenu le produit d'ouverture **60** dans un rendement de 69% (Schéma 2.4).

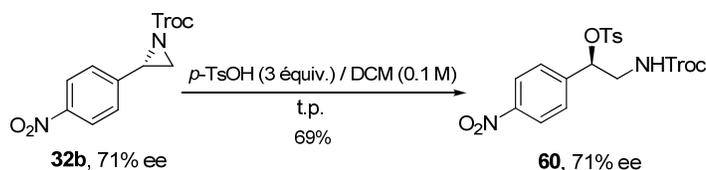


Schéma 2.4 Ouverture de l'aziridine **32b** avec le *p*-TsOH comme nucléophile

Il s'agit d'un produit qui possède un certain intérêt puisqu'il permet de placer un bon groupement partant sur la molécule, qui peut être remplacé par un autre nucléophile par une réaction S_N2 et permettra donc d'inverser à nouveau le centre chiral.

Le trifluorure de bore ($BF_3 \cdot OEt_2$) est un acide de Lewis couramment utilisé pour catalyser l'ouverture d'aziridines.³³ Il est généralement utilisé avec des alcools comme nucléophiles et permet d'obtenir de bons rendements. La coordination de l'atome de bore s'effectue de façon générale sur l'azote de l'aziridine et permet par conséquent d'activer celle-ci. Dans le cas d'aziridines protégées par un groupement Troc, il est logique de penser que la coordination se fera possiblement sur l'oxygène du carbamate. L'effet produit devrait être similaire (Figure 2.1). Les résultats obtenus dans ce contexte sont présentés (Tableau 2.2).

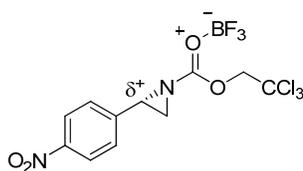
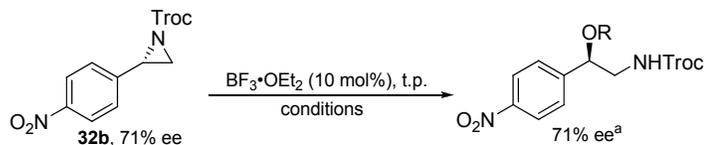


Figure 2.1 Activation de l'aziridine **32b** par le $BF_3 \cdot OEt_2$

Tableau 2.2 Ouvertures de l'aziridine **32b** catalysées par $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$ 

Entrée	Conditions	Rdt / % ^b	R, produit
1	MeOH (0.1 M), 1 h	80	Me, 57
2	H ₂ O : CH ₃ CN (1:1)(0.1 M), 12 h	77	H, 58
3	<i>i</i> -PrOH (0.1 M), 12 h	71	<i>i</i> -Pr, 61
4	<i>t</i> -BuOH (0.1 M), 12h	72	<i>t</i> -Bu, 62
5	OH : CH ₃ CN (1:1)(0.1 M), 12 h	70	Allyl, 63
6	BnOH (1.1 équiv.) / DCM (0.1 M), 12 h	37	Bn, 59
7	BnOH (10 équiv.) / DCM (0.1 M), 12 h	69	Bn, 59
8	PhOH (3 équiv.) / DCM (0.1 M), 12 h	37	Ph, 64
9	PhOH (10 équiv.) / DCM (0.1 M), 12 h	- ^c	Ph, 64

a) déterminé par HPLC avec une colonne chirale

b) rendement isolé, purification par chromatographie sur gel de silice

c) co-élution du produit avec l'excès de phénol

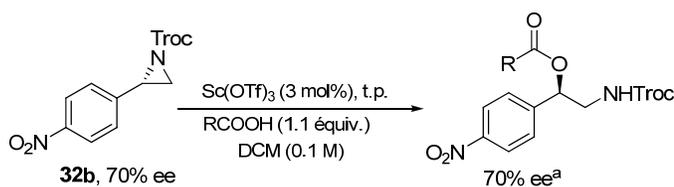
On peut constater que les rendements obtenus avec le $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$ sont meilleurs que ceux obtenus avec le *p*-TsOH. En effet, un rendement de 80% a pu être obtenu avec le méthanol (entrée 1) alors qu'avec l'eau, nous avons obtenu un rendement de 77% (entrée 2). Des alcools plus encombrés comme l'isopropanol et le *tert*-butanol nous ont donné de très bons rendements, soient 71% et 72% respectivement (entrées 3 et 4). L'utilisation de benzylalcool dans un léger excès a permis l'ouverture dans un rendement de 37%. Il aura fallu augmenter le nombre d'équivalents à 10 pour observer un rendement acceptable à 69% mais ce large excès de nucléophile a compliqué de façon démesurée la purification. L'utilisation du phénol à raison de 3 équivalents n'a donné qu'un faible rendement de 37%. Une augmentation de ce nombre d'équivalents à 10 n'a pas permis d'augmenter le rendement de façon significative puisque la purification s'est avérée trop problématique dû à la co-élution du produit d'ouverture avec l'excès de phénol induit possiblement par des ponts hydrogènes et/ou de l'empilement aromatique (entrée 9).

Le $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$ s'est avéré un acide de Lewis très intéressant pour l'ouverture avec des alcools mais aucune ouverture avec d'autres types de nucléophiles n'avait, à notre connaissance, été rapportée. Par conséquent, nous nous devons d'explorer d'autres acides de Lewis pour l'ouverture avec des acides et des amines par exemple.

2.2.2 Acides carboxyliques

Comme mentionné en introduction, le groupe de Yadav est parvenu à de bons résultats à l'aide de triflate d'indium (Schéma 1.26).⁷³ L'utilisation de triflate de scandium leur ayant permis d'obtenir des résultats similaires (bien qu'aucun exemple ne soit illustré dans cette publication), c'est cet acide de Lewis que nous avons utilisé pour des raisons de disponibilité (Tableau 2.3).

Tableau 2.3 Ouvertures avec des acides carboxyliques catalysées par $\text{Sc}(\text{OTf})_3$



Entr\u00e9e	RCOOH	Rdt / %	R, produit
1	Acide ac\u00e9tique	51 ^b	Me, 65
2	Acide benzo\u00efque	- ^c	n/a

a) d\u00e9termin\u00e9 par HPLC avec une colonne chirale, pour **65**

b) rendement isol\u00e9, purification par chromatographie sur gel de silice

c) produit attendu n'a pas \u00e9t\u00e9 obtenu

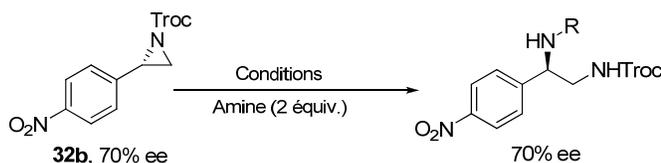
Ainsi, \u00e0 l'aide d'acide ac\u00e9tique un rendement modeste de 51% a \u00e9t\u00e9 obtenu, mais tel qu'attendu, seul le produit d'ouverture en position benzylique **65** a \u00e9t\u00e9 observ\u00e9. Malheureusement, le produit d'ouverture avec l'acide benzo\u00efque n'a pu \u00eatre obtenu; seul le produit de d\u00e9part est observ\u00e9. Ainsi, \u00e0 la vue de ces r\u00e9sultats peu encourageants, l'utilit\u00e9 de

cette méthode nous a semblé peu étendue et nous nous sommes dirigés vers d'autres voies, comme il sera discuté plus loin.

2.2.3 Amines

Suite aux différents travaux répertoriés, quelques essais d'ouverture avec des amines ont été effectués (Tableau 2.4).

Tableau 2.4 Résultats d'ouverture avec différentes amines



Amine	LiClO ₄ ^a	InBr ₃ ^b	H ₂ O ^c , 60 °C R, produit	
Aniline	- ^d	72% ^e	48% ^e	Ph, 66
Allylamine	n/d	- ^d	- ^d	n/a

a) LiClO₄ (10 mol%) / ACN (0.2 M), t.p.; b) InBr₃ (10 mol%) / ACN (0.2 M), t.p.
 c) 0.15 M; d) produit attendu n'a pas été obtenu
 e) rendement isolé, purification par chromatographie sur gel de silice

Tout d'abord, nous avons tenté l'ouverture de l'aziridine **32b** avec l'aniline en présence de 10 mol% de perchlorate de lithium. Le produit attendu n'a pas été obtenu, seul le produit de départ a été récupéré. Suite à ce résultat négatif, nous n'avons pas tenté la réaction avec l'allylamine. Puis, le produit d'ouverture avec l'aniline **66** a pu être obtenu à l'aide du bromure d'indium dans un rendement de 72% mais le produit d'ouverture avec l'allylamine n'a pu être obtenu avec cette méthode, seul le produit de départ est récupéré. De même, l'utilisation de l'eau comme solvant a permis d'obtenir la diamine

correspondante à l'attaque de l'aniline mais pas avec l'allylamine; le produit de départ et les réactifs ont tendance à surnager à la surface de l'eau et coller à la paroi du ballon. Ainsi, l'insolubilité de l'aziridine dans l'eau compromet la réactivité et explique sans doute les résultats obtenus. Ainsi, seul le produit d'ouverture avec l'aniline a pu être obtenu avec des rendements acceptables alors que le produit d'ouverture avec l'allylamine n'a pu être observé. Une fois encore, les résultats décevants obtenus nous ont dirigés vers d'autres voies.

2.3 Ouverture de substrats dérivés du PhTroc

Peu après le début de ces travaux, il s'est avéré que l'utilisation du dérivé PhTrocNHOTs (**71**) permettait d'obtenir de loin les meilleurs résultats jusqu'à maintenant avec la méthodologie d'aziridination développée dans le groupe Lebel. En effet, de très bonnes diastéréosélectivités ont été obtenues avec le PhTrocNHOTs (**71**), nettement supérieures aux énantiosélectivités obtenues avec les TrocNHOTs (**52**) (Voir le Schéma 1.13 vs Schéma 1.15). Nous avons donc décidé de poursuivre les réactions d'ouvertures avec les aziridines dérivées de **71**.

Il est cependant important de noter que pour chacun des deux énantiomères de **71**, une synthèse multi-étapes doit être effectuée; il s'est donc avéré important d'utiliser le couple ligand/réactif qui soit le moins dispendieux à synthétiser, soit celui impliquant la bisoxazoline (*S,S*)-**28b** et le (*R*)-PhTrocNHOTs (*(R)*-**71**) (Figure 2.2).

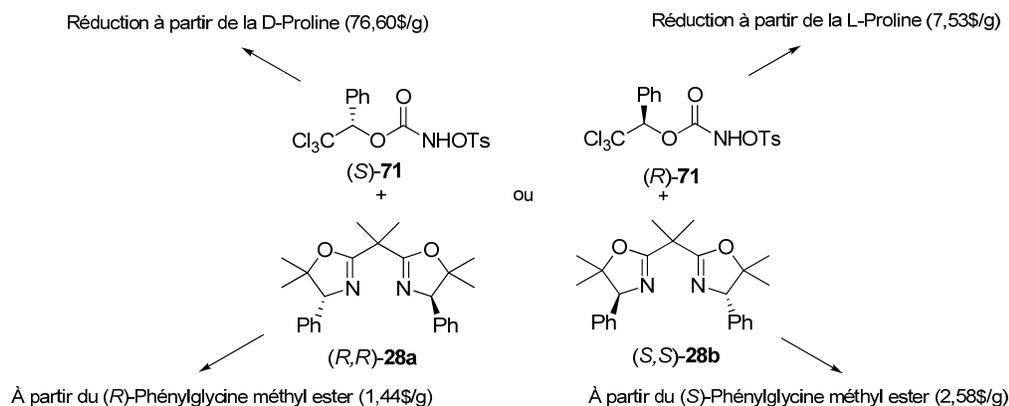


Figure 2.2 Cas *match* bisoxazolone **28b**/PhTrocnHOTS (**71**)

2.3.1 Synthèse du PhTrocnHOTS (**71**)

La voie de synthèse pour obtenir le PhTrocnHOTS (**71**) implique l'utilisation de la trichloroacétophénone comme produit de départ, qui est soumis à une réduction énantiosélective à l'aide de CBS-Bu pour donner l'alcool désiré dans un rendement quantitatif et un excès énantiomérique de 95% (Schéma 2.5). Puis, la méthodologie générale est ensuite appliquée pour la formation du PhTrocnHOTS (**71**). Dans un premier temps, l'alcool est placé en présence de carbonyle diimidazole (CDI) pour former l'intermédiaire **69**. Ensuite, le groupement imidazole est déplacé par l'hydroxylamine et finalement l'hydroxyle terminal est protégé par un groupement tosylo.

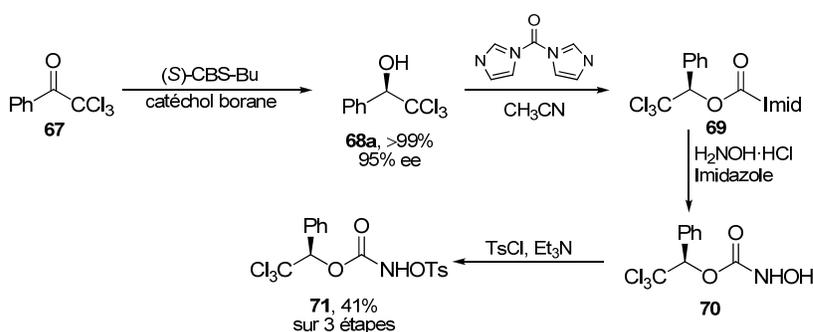


Schéma 2.5 Synthèse du PhTrocNHOTs (**71**)

Le (*S*)-CBS-Bu (**74**) a été préparé à partir de la L-Proline (**72**) selon la séquence réactionnelle suivante (Schéma 2.6).²⁹ On obtient d'abord l'alcool **73** avec un rendement de 51% sur 2 étapes, puis en présence d'acide butyl boronique, on forme le (*S*)-CBS-Bu (**74**) que l'on utilise directement en solution pour réaliser la réduction de la cétone **67**.

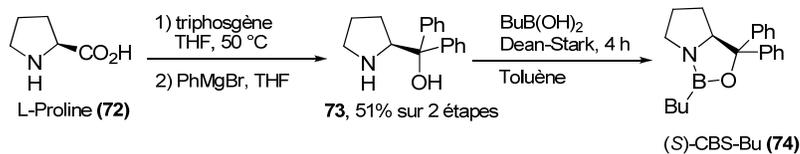


Schéma 2.6 Synthèse du (*S*)-CBS-Bu (**74**)

Le rendement obtenu pour la synthèse du PhTrocNHOTs (**71**) sur trois étapes est de 41%. Or comme il s'agit du réactif pour la réaction d'aziridination et que sa synthèse prend un certain temps, il nous a semblé impératif d'augmenter ce rendement. Ainsi, en modifiant légèrement quelques paramètres de la séquence réactionnelle, nous sommes parvenus à faire passer le rendement sur 3 étapes de 41% à 67% (Schéma 2.7). Dans un

premier temps, la présence d'alcool dans le milieu après 1 h de réaction en première étape laisse croire à une réaction incomplète et par conséquent le temps de réaction a été augmenté à 2 h. Puis, nous avons observé que l'intermédiaire **70** tend à décomposer en présence d'hydroxylamine pour redonner l'alcool de départ **68a**. Ainsi, le temps de réaction a été diminué à 45 minutes et la température, abaissée à 0 °C. Finalement, en laissant le mélange réactionnel à cette même température, le chlorure de tosylo a été ajouté directement et après 45 minutes, la réaction était complète. La purification à cette étape est cependant ardue et nous avons par conséquent tenté une autre approche. Nous avons ainsi observé qu'en purifiant l'hydroxycarbamate obtenu à la seconde étape avant de procéder à l'étape de tosylation facilite grandement la purification à la dernière étape. Ainsi, ces nouvelles conditions réactionnelles améliorées ont été utilisées pour la suite du projet.

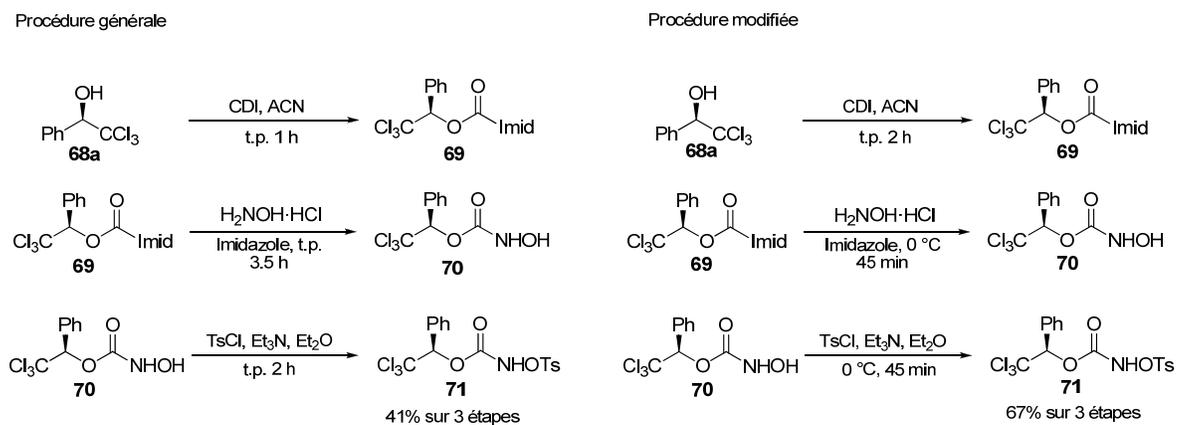
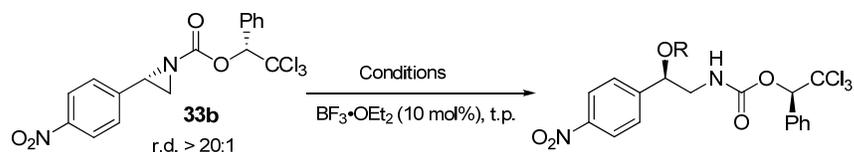


Schéma 2.7 Modifications apportées à la procédure générale de la synthèse du PhTrocNHOTs (**71**)

2.3.2 Ouvertures de la 4-nitrophénylaziridine **33b** – Alcools, eau

Suite à l'obtention de ces nouveaux substrats possédant deux centres stéréogènes, nous devons tester la réactivité et la sélectivité. Dans un premier temps, l'ouverture avec des alcools à l'aide de trifluorure de bore nous a semblé un bon point de départ puisque lors des essais préliminaires, ces conditions avaient donné les meilleurs résultats. Ainsi, dans ces conditions, des rendements supérieurs à 90% ont été obtenus pour les ouvertures avec le méthanol, l'eau et l'isopropanol en 1 h. Dans tous les cas, le ratio diastéréomérique a été conservé (Tableau 2.5).

Tableau 2.5 Ouvertures de l'aziridine **33b** avec des alcools



Entrée	Conditions	Rdt / % ^a	r.d. ^b	R, produit
1	MeOH (0.1 M), 1 h	93	> 20:1	Me, 75
2	H ₂ O:ACN (1:1) (0.1 M), 1 h	93	> 20:1	H, 76
3	<i>i</i> -PrOH (0.1 M), 1 h	97	> 20:1	<i>i</i> -Pr, 77

a) rendement isolé, purification par chromatographie sur gel de silice
 b) déterminé par HPLC avec une colonne chirale

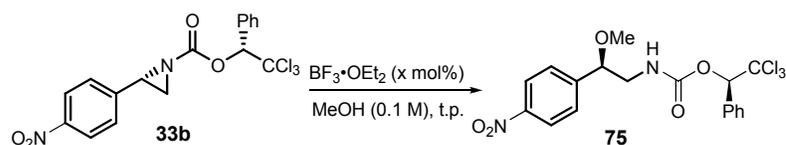
Les rendements pour les réactions d'ouverture avec l'aziridine **33b** sont meilleurs que ceux précédemment obtenus avec l'aziridine **32b** protégée par un groupement Troc (voir Tableau 2.2). Ces excellents résultats peuvent sans doute être attribués à la densité électronique du nouveau groupement phényle présent sur le Troc. Ainsi, une charge

positive partielle plus prononcée en position benzylique permet une meilleure réactivité et par conséquent de meilleurs rendements pour les réactions d'ouverture. De surcroît, la conservation du ratio diastéréomérique démontre que l'aziridine est toujours fermée au moment de l'attaque du nucléophile, donc nous ne sommes pas en présence de sur-activation avec la formation d'un carbocation.

2.3.3 Optimisation de la quantité de trifluorure de bore

Comme les conditions choisies lors des premiers essais d'ouvertures ont permis l'obtention de bons résultats, il est par conséquent très difficile d'optimiser les conditions réactionnelles. Il est toutefois possible d'étudier l'influence de la quantité de trifluorure de bore sur la réactivité, ce que nous avons fait (Tableau 2.6).

Tableau 2.6 Effet de la quantité de trifluorure de bore sur la réactivité et la conservation du ratio diastéréomérique à partir de l'aziridine **33b**



Entrée	$\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$	Temps de réaction ^a	r.d.
1	2 mol%	1 h	n/d
2	3 mol%	30 min	> 20:1 ^b
3	4 mol%	20 min	n/d
4	5 mol%	<10 min	n/d
5	10 mol%	<10 min	> 20:1 ^b

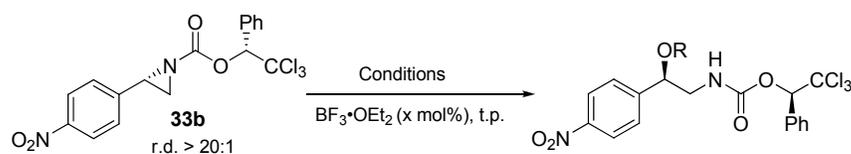
a) suivi par CCM, rendement non déterminé

b) déterminé par HPLC avec une colonne chirale

Nous pouvons ainsi constater que la quantité de trifluorure de bore peut être ajustée à la baisse et permettre l'ouverture dans des temps raisonnables avec aussi peu que 2 mol%. L'utilisation de 10 mol% permet toutefois d'obtenir l'ouverture quantitative en moins de 10 minutes. De plus, si la quantité d'aziridine utilisée est de quelques milligrammes seulement, comme ce fut le cas durant ce projet, l'utilisation de 10 mol% de trifluorure de bore pourra en favoriser la manipulation. Un autre facteur à considérer dans ce cas-ci est l'influence de la quantité de trifluorure de bore sur la conservation de la diastéréosélectivité. En effet, une réaction plus rapide peut potentiellement avoir un effet néfaste sur le ratio diastéréomérique et nous devons sans conteste vérifier ce paramètre (Tableau 2.6). Ainsi, nous avons pu confirmer que l'utilisation de 10 mol% de trifluorure de bore permet de conserver le ratio diastéréomérique durant l'ouverture au même titre qu'en utilisant 3 mol% (entrée 3 vs entrée 5).

2.3.4 Ouvertures de la 4-nitrophénylaziridine 33b – Acides carboxyliques

Les résultats très encourageants préalablement obtenus pour l'ouverture de l'aziridine **33b** avec les alcools nous ont poussés à considérer le trifluorure de bore comme catalyseur pour d'autres types de nucléophiles. En effet, bien que jamais observé auparavant, rien ne semblait empêcher l'ouverture avec d'autres nucléophiles en présence de trifluorure de bore. Puis, comme aucune méthode n'avait été concluante dans les essais préliminaires, nous avons décidé d'essayer avec des acides.

Tableau 2.7 Ouvertures de l'aziridine **33b** avec des acides carboxyliques

Entrée	Conditions	Rdt / %	r.d.	R, produit
1	10 mol% Acide acétique (3 équiv.) DCM (0.1 M), 1 h	78 ^a	8:1	Ac, 78
2	10 mol% Acide benzoïque (3 équiv.) DCM (0.1 M), 12 h	81 ^a	6:1	Bz, 79
3	0 mol% Acide acétique (3 équiv.) DCM (0.1 M), 1 h	- ^b	n/d	n/a
4	0 mol% Acide benzoïque (3 équiv.) DCM (0.1 M), 12 h	- ^b	n/d	n/a

a) rendement isolé, purification par chromatographie sur gel de silice
 b) produit attendu n'a pas été obtenu

Ainsi, l'ouverture a été effectuée avec l'acide acétique et l'acide benzoïque en excès dans de bons rendements situés autour de 80% et avec des temps réactionnels raisonnables. Un bémol à cette méthode est l'érosion des ratios diastéréomériques (Tableau 2.7). L'explication réside dans le fait que l'acide, qui peut à lui seul promouvoir l'ouverture de l'aziridine, agit dans ce cas-ci pour protonner l'azote et ainsi favoriser la formation d'un carbocation avant l'attaque nucléophile. L'érosion légèrement supérieure du produit d'ouverture avec l'acide benzoïque vient ajouter au poids de cette hypothèse puisque celui-ci est légèrement plus acide (pKa 4.19) que l'acide acétique (pKa 4.76). Nous devons par conséquent établir si la réaction était favorisée par l'ajout de trifluorure de bore ou si l'ajout de l'acide permettait à lui seul de promouvoir la réaction d'ouverture. Une expérience contrôle ne contenant pas de trifluorure de bore nous a permis de confirmer que ce dernier est nécessaire à la réactivité (entrées 3 et 4). En effet, en présence seulement de l'acide acétique ou de l'acide benzoïque, seule l'aziridine **33b** de départ a été récupérée.

2.3.5 Ouvertures de la 4-nitrophénylaziridine **33b** – Amines

De la même façon, comme aucune méthode essayée précédemment n'a montré de résultats concluants pour l'ouverture d'aziridines avec des amines, nous avons décidé de tester ces conditions réactionnelles avec l'aniline et l'allylamine (Tableau 2.8).

Tableau 2.8 Ouvertures de l'aziridine **33b** avec des amines



Entrée	Conditions	Rdt / %	r.d.	R, produit
1	Aniline (6 équiv.) CH ₃ CN (0.1 M), 24 h	87 ^a	> 20:1 ^c	Ph, 80
2	Allylamine (6 équiv.) CH ₃ CN (0.1 M), 24 h	- ^b	n/a	n/a

a) rendement isolé, purification par chromatographie sur gel de silice

b) produit attendu n'a pas été obtenu

c) déterminé par HPLC avec colonne chirale

L'ouverture a été effectuée dans un rendement de 87% avec l'aniline et ce avec une conservation totale du ratio diastéréomérique mais dans un temps de réaction de 24 h. L'allylamine n'a toutefois jamais permis d'obtenir un produit d'ouverture; seul le produit de départ est récupéré. Ce nucléophile a par conséquent été abandonné.

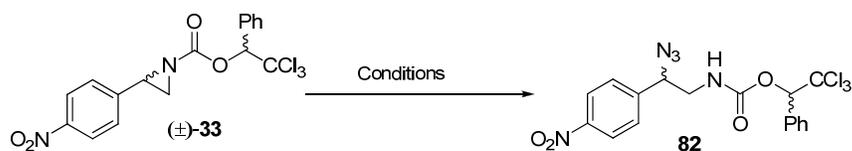
Ainsi, nous avons en main une méthodologie qui permettait d'utiliser différents types de nucléophiles avec le même catalyseur qui fournissait des rendements excellents sans érosion des ratios diastéréomériques. De plus, l'utilisation de conditions anhydres

n'est pas nécessaire puisqu'une expérience contrôle n'a pas permis d'augmenter le rendement.

2.3.6 Ouvertures de la 4-nitrophénylaziridine 33b – Autres

Nous avons décidé de pousser la méthodologie pour voir les limites qu'elle allait nous imposer. Ainsi, nous avons procédé à des essais d'ouvertures avec différents nucléophiles. Afin de tester la réactivité, les essais ont été effectués sur le substrat racémique (\pm)-**33**. L'ouverture avec un groupement azoture peut s'avérer très intéressant puisqu'il constitue une alternative à l'ouverture avec une amine aliphatique. En effet, la réduction d'un groupement azoture permettrait d'obtenir une amine aliphatique de façon détournée. Ainsi, quelques exemples sont disponibles dans la littérature. Notamment, l'utilisation de TMSN_3 comme source d'azoture nucléophile permet d'obtenir le produit d'ouverture désiré dans de bons rendements.⁵⁴

Nous avons tenté d'effectuer l'ouverture avec le TMSN_3 dans nos propres conditions. (Tableau 2.9).

Tableau 2.9 Essais d'ouverture de l'aziridine (\pm)-**33** avec N_3 

Entrée	Conditions	Résultats
1	TMSN ₃ (1.5 équiv.), THF (0.1 M) BF ₃ •OEt ₂ (3 mol%), 16 h, t.p.	-a
2	TMSN ₃ (1.5 équiv.), THF (0.1 M) BF ₃ •OEt ₂ (10 mol%), 16 h, t.p.	-a
3	TMSN ₃ (1.5 équiv.), THF (0.1 M) BF ₃ •OEt ₂ (10 mol%), 72 h, t.p.	-a

a) produit attendu n'a pas été obtenu

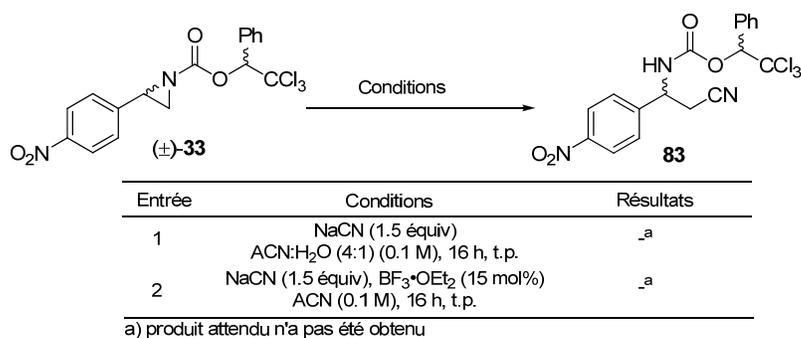
Il est possible de constater qu'après 16 h dans nos conditions, aucune réaction n'est observée (entrée 1). Puis, l'augmentation de trifluorure de bore à 10 mol% pour un même temps de réaction ne permet pas non plus d'observer de changements (entrée 2), et ce, même en laissant agiter durant 72 h (entrée 3). Dans tous les cas, seul le produit de départ (\pm)-**33** a été récupéré.

Par la suite, nous avons décidé de nous tourner vers un autre groupement qui nous permettrait lui-aussi, suite à une réduction, d'obtenir une amine aliphatique. Le groupement nitrile a donc été choisi.

L'ouverture s'effectue en position terminale dans tous les cas rapportés dans la littérature, mais il n'y a pas d'exemple rapporté avec une phénylaziridine. Par conséquent, la possibilité d'une ouverture en position benzylique est encore possible en assumant que l'attaque du nucléophile peut être effectuée sur ce type de substrat. C'est donc ce que nous avons tenté, malheureusement sans succès; seul le produit de départ (\pm)-**33** a été récupéré. (Tableau 2.10). Ainsi les conditions rapportées dans la littérature ainsi que celles développées par nos soins avec le trifluorure de bore n'ont pas permis d'obtenir le produit

désiré. Nous n'avons cependant pas abandonné suite à ces résultats pour le moins décevants.

Tableau 2.10 Essais d'ouverture de l'aziridine (\pm)-**33** avec NaCN



Nous avons par la suite tenté quelques essais avec une autre source de CN, soit le TMSCN (Tableau 2.11). Il a été démontré par Wu *et al.* que l'ajout d'une quantité catalytique de TBAF permet d'obtenir le produit d'ouverture en position terminale de façon quantitative (Schéma 2.8).⁷⁸

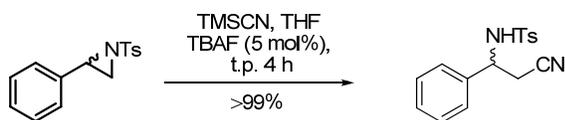
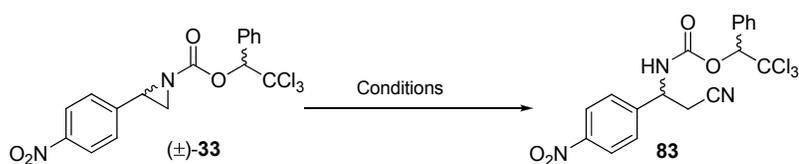


Schéma 2.8 Ouverture avec TMSCN catalysée par TBAF

Tableau 2.11 Essais d'ouverture de l'aziridine (\pm)-**33** avec TMSCN

Entrée	Conditions	Résultats
1	TMSCN (1.5 équiv.), THF (0.1 M) BF ₃ ·OEt ₂ (3 mol%), 16 h, t.p.	.a
2	TMSCN (1.5 équiv.), THF (0.1 M) BF ₃ ·OEt ₂ (10 mol%), 16 h, t.p.	.a
3	TMSCN (1.5 équiv.), THF (0.1 M) BF ₃ ·OEt ₂ (10 mol%), 72 h, t.p.	.a
4	TMSCN (1.5 équiv.), THF (0.1 M) BF ₃ ·OEt ₂ (10 mol%), 72 h, 40 °C	.a
5	TMSCN (1.5 équiv.), THF (0.1 M) TBAF (5 mol%), 72 h, t.p.	Plusieurs produits formés ^b

a) produit attendu n'a pas été obtenu
b) suivi par CCM

En utilisant nos conditions réactionnelles, aucune réaction n'a été observée en présence de 3 mol% de trifluorure de bore. Une augmentation à 10 mol% a donné le même résultat. L'augmentation du temps réactionnel à 72 h a permis d'observer une trace du produit désiré, ce qui nous a donc incité à augmenter la température à 40 °C, ce qui n'a toutefois pas permis une grande amélioration des résultats. On observe toujours des traces de produits, mais le produit de départ demeure le produit majoritaire. À la vue de ces résultats, nous avons décidé d'essayer les conditions réactionnelles avec le TBAF comme catalyseur pour tester si la méthode d'origine pourrait fonctionner avec nos substrats. Malheureusement, nous avons observé la formation d'une multitude de produits, empêchant l'isolement du produit désiré et résultant de la décomposition du substrat (\pm)-**33** et/ou du produit **83**.

Finalement, les derniers essais effectués concernent l'utilisation des hétérocycles, pyrole et indole comme nucléophiles. Nous avons donc tenté l'expérience et après

un vaste intérêt synthétique. Nous nous devons toutefois d'étudier l'étendue de notre méthodologie avec d'autres aziridines.

2.3.7 Ouverture de la 2-chlorophénylaziridine **35a**

Les résultats obtenus avec la 4-nitrophénylaziridine (\pm)-**33** nous ont permis d'établir une nouvelle méthodologie d'ouverture avec le trifluorure de bore. Il a toutefois été établi que la réactivité d'un dérivé nitro est souvent différente par rapport à d'autres dérivés. Il nous a par conséquent semblé important de tester ces conditions réactionnelles avec d'autres aziridines. Notre choix s'est arrêté sur la 2-chlorophénylaziridine **35a** puisqu'elle avait pu être obtenue dans un bon rendement de 74% et un ratio diastéréomérique acceptable de 8 : 1 (Schéma 2.11).

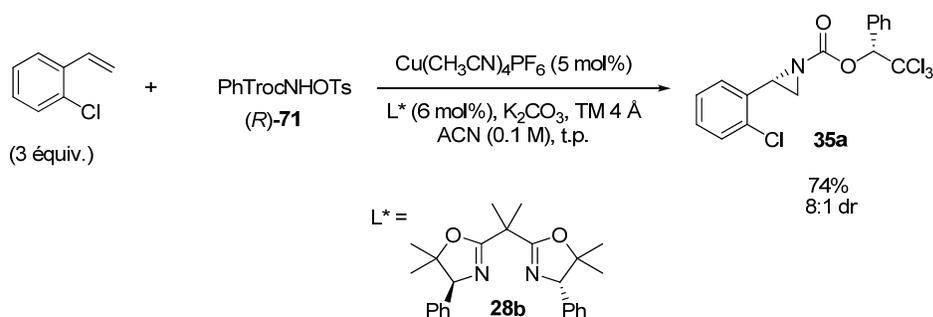
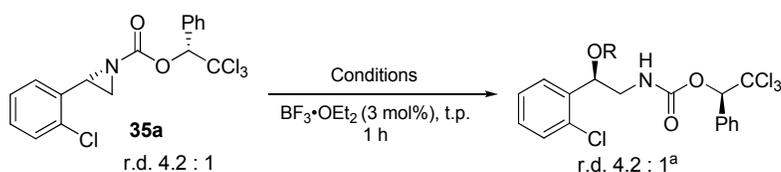


Tableau 2.12 Essais d'ouvertures de la 2-chlorophénylaziridine **35a** avec des alcools

Entrée	Conditions	Rdt / % ^b	R, produit
1	MeOH (0.1 M)	99	Me, 86
2	H ₂ O : ACN (1:1) (0.1 M)	79	H, 87

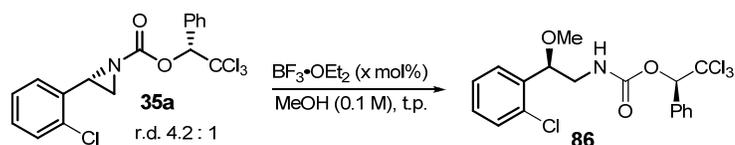
a) déterminé par HPLC avec une colonne chirale

b) rendement isolé, purification par chromatographie sur gel de silice

Dans un premier temps, l'utilisation des nucléophiles sélectionnés a permis d'obtenir les produits d'ouverture correspondants dans des rendements élevés et ce, toujours en conservant les ratios diastéréomériques. Il a toutefois fallu ajuster la quantité de trifluorure de bore à 3 mol% pour le méthanol et l'eau puisque la 2-chlorophénylaziridine **35a** est beaucoup plus réactive.

Comme nous l'avons effectué pour la 4-nitrophénylaziridine (\pm)-**33**, nous devons tester l'effet de la quantité de trifluorure de bore sur la conservation des ratios diastéréomériques, ce que nous avons fait (Tableau 2.13).

Tableau 2.13 Effet de la quantité de trifluorure de bore sur le ratio diastéréomérique pour l'ouverture de la 2-chlorophénylaziridine **35a**

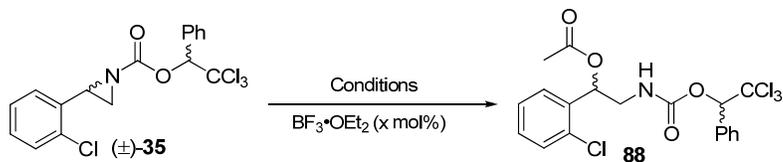


Entrée	BF ₃ ·OEt ₂	r.d. ^a
1	3 mol%	4.2 : 1
2	10 mol%	4.2 : 1

a) déterminé par HPLC avec une colonne chirale

Ainsi, tout comme pour la 4-nitrophénylaziridine (±)-**33**, la quantité de trifluorure de bore utilisée pendant la réaction n'a aucune influence sur le ratio diastéréomérique observé puisque celui-ci est conservé dans les deux cas.

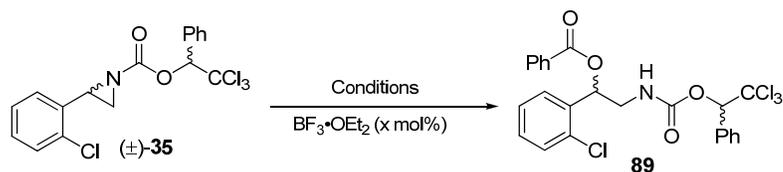
Les acides ont aussi été testés comme nucléophiles mais sans grand succès. En effet, dans le cas de l'acide acétique (Tableau 2.14), les conditions développées n'ont permis que d'obtenir la décomposition du produit. En diminuant la température, la quantité de trifluorure de bore ainsi que le nombre d'équivalents d'acide, le même résultat a été obtenu. Un essai sans trifluorure de bore a permis de déterminer que la présence seule d'acide acétique dans le milieu provoque la décomposition de l'aziridine **35a**.

Tableau 2.14 Essais d'ouverture de la 2-chlorophénylaziridine (\pm)-**35** avec l'acide acétique

Entrée	Conditions	Résultats
1	Acide acétique (3 équiv), 10 mol% DCM (0.1 M), 16 h, t.p.	_a
2	Acide acétique (3 équiv), 3 mol% DCM (0.1 M), 2 h, 0 °C	_a
3	Acide acétique (1.3 équiv), 3 mol% DCM (0.1 M), 2 h, 0 °C	_a
4	Acide acétique (1.3 équiv), 0 mol% DCM (0.1 M), 2 h, 0 °C	_a

a) produit attendu n'a pas été obtenu

Puis, dans le cas de l'acide benzoïque, des résultats similaires ont été observés (Tableau 2.15), ce qui nous a poussés à écarter les acides à titre de nucléophiles pour cette aziridine.

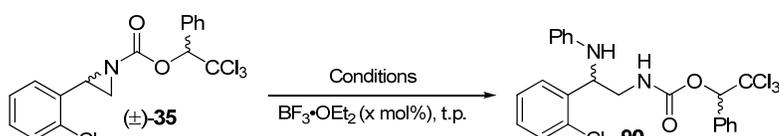
Tableau 2.15 Essais d'ouverture de la 2-chlorophénylaziridine (\pm)-**35** avec l'acide benzoïque

Entrée	Conditions	Résultats
1	Acide benzoïque (3 équiv), 10 mol% DCM (0.1 M), 16 h, t.p.	_a
2	Acide benzoïque (1.3 équiv), 3 mol% DCM (0.1 M), 2 h, 0 °C	_a

a) produit obtenu n'a pas été obtenu

Finalement, l'aniline a aussi été testée comme nucléophile. Après quelques essais, le produit d'ouverture **90** correspondant a été obtenu en présence d'un large excès d'aniline dans un rendement brut de 58% (Tableau 2.16).

Tableau 2.16 Essais d'ouverture de la 2-chlorophénylaziridine (±)-**35** avec l'aniline



Entrée	Conditions	Résultats
1	Aniline (1.5 équiv.), 3 mol% ACN (0.1 M), 16 h	Incomplète ^a
2	Aniline (1.5 équiv.), 10 mol% ACN (0.1 M), 72 h	Incomplète ^a
3	Aniline (3 équiv.), 10 mol% ACN (0.1 M), 16 h	Incomplète ^a
4	Aniline (6 équiv.), 10 mol% ACN (0.1 M), 16 h	90 , 58% ^b

a) suivi par CCM, produit de départ toujours présent

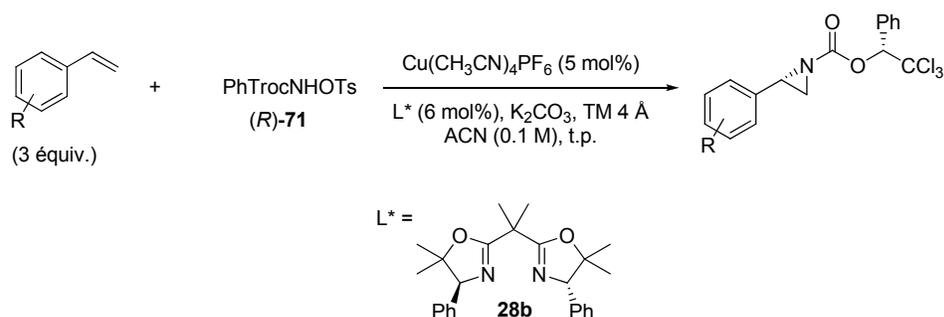
b) rendement brut

2.3.8 Ouvertures de phénylaziridines diversement substituées avec l'eau

L'un des produits qu'il est possible de former avec notre méthodologie et qui nous a semblé le plus intéressant est l'amino alcool obtenu suite à l'attaque de l'eau. Une variété de groupements protecteurs peut être employée sur cette fonction alcool, ce qui rend cette méthodologie potentiellement utilisable en synthèse totale. Nous avons donc décidé d'explorer l'étendue de cette réaction, avec l'eau comme nucléophile et plusieurs aziridines. Ainsi, les aziridines que l'on peut obtenir avec des rendements et des ratios

diastéréomériques acceptables selon la méthode d'aziridination développée par Michaël Parmentier ont été préparés (**Tableau 2.17**).

Tableau 2.17 Aziridination diastéréosélective développée par Michaël Parmentier; substrats choisis



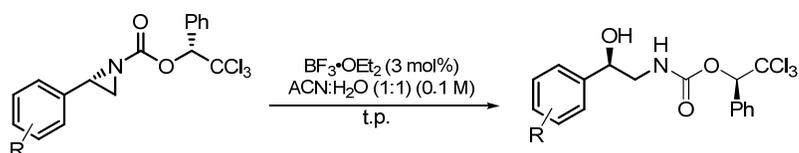
Entrée	R	Rdt / %	<i>syn:anti</i> ^a
1	2-Br	78	14:1
2	3-Br	75	4.7:1
3	4-Br	88	4.8:1
4	2-Cl	74	8:1
5	4-Cl	74	4.3:1
6	3-NO ₂	84	8:1

a) Déterminés par ¹H RMN

Il est toutefois important de noter que les ratios diastéréomériques obtenus par Michaël ont été déterminés par RMN ¹H. Il est toutefois impossible une fois l'aziridine ouverte de déterminer ces ratios de cette façon puisque les signaux d'intérêt se chevauchent. Il a donc fallu procéder différemment pour l'analyse des ratios diastéréomériques. Par conséquent, toutes les aziridines une fois synthétisées ont été analysées par HPLC avec une colonne chirale et une légère variation dans les ratios diastéréomériques a été observée par rapport aux ratios diastéréomériques déterminés par RMN ¹H. Ces nouveaux résultats ont donc été incorporés au Tableau 2.18. Puis une fois

l'aziridine ouverte, le produit a aussi été analysé par HPLC chiral. Il est possible de constater que dans la plupart des cas, les ratios diastéréomériques restent semblables. Seules les entrées 1 et 5 montrent une légère érosion de ces ratios. Il est aussi important de noter que dans tous les cas, les rendements obtenus sont excellents.

Tableau 2.18 Ouverture d'aziridines diversement substituées avec l'eau



Entrée	R, produit	Rdt / % ^a	r.d. ^b aziridine	r.d. ^b produit final
1	2-Br, 91	88	10:1	6.6:1
2	3-Br, 92	86	3:1	3.6:1
3	4-Br, 93	72	2.7:1	2.6:1
4	2-Cl, 87	79	4.2:1	4.3:1
5	4-Cl, 95	84	3.45:1	2.6:1
6	3-NO ₂ , 96	87	7:1	7:1

a) rendement isolé, purification par chromatographie sur gel de silice
 b) ratio *syn:anti*, déterminé par HPLC avec colonne chirale

3. Synthèse totale du (*R*)-Nifenalol (**97a**)

3.1 Propriétés biologiques

Depuis environ une vingtaine d'années, l'intérêt porté à la synthèse de médicaments énantiomériquement purs a littéralement explosé.⁷⁹ Lorsqu'un médicament est chiral, il n'est pas rare qu'un seul des deux énantiomères possède l'activité désirée.⁸⁰ Tel est le cas du Nifenalol (**97b**),⁸¹ connu aussi sous le nom d'INPEA (1-(4-nitrophényl)-1-hydroxy-2-isopropylaminoéthane) dont seul l'énantiomère *R* possède l'activité β -bloquante désirée (Figure 3.1).

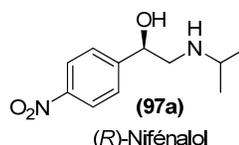


Figure 3.1 Structure du (*R*)-Nifenalol (**97a**)

Il fut en effet démontré que seul le (*R*)-Nifenalol (**97a**) possède une activité anti-anginale et anti-arythmique (de l'ordre du μM)⁸¹ alors que son énantiomère, très peu actif au niveau des récepteurs adrénergiques, possède plutôt la capacité d'induire des contractions utérines.⁸⁰ Il a été postulé que le (*R*)-Nifenalol (**97a**) se lierait aux récepteurs β -adrénergiques de la même façon que l'épinéphrine, la norépinéphrine et l'isoprotérénol. Les études structure-activité ont ainsi démontré que le groupement OH en position benzylique est une fonctionnalité clé, ce qui justifie l'importance de son orientation dans l'espace. De plus, la présence du groupement isopropyle rend la molécule sélective aux récepteurs β_1 et β_2 , comme dans le cas de l'isoprotérénol (Figure 3.2).

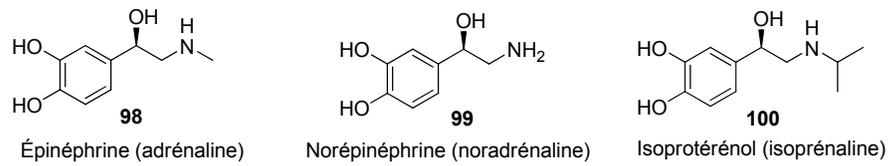


Figure 3.2 β -Bloquants naturels et non-naturels

3.2 Premières synthèses totales du (*R*)-Nifenalol (**97a**)

Le Nifenalol (**97b**), initialement nommé INPEA (1-(4-nitrophényl)-2-isopropylaminoéthanol) a été utilisé pour diverses études depuis les années 60.⁸¹⁻⁸³ Sa synthèse été rapportée pour la première fois en 1962 à Milan par Teotino *et al* (Schéma 3.1)⁸⁴. Le but de cette synthèse était d'établir une librairie de composés potentiellement actifs, dérivés d'une structure découverte en 1910 qui possède une certaine activité.⁸⁵

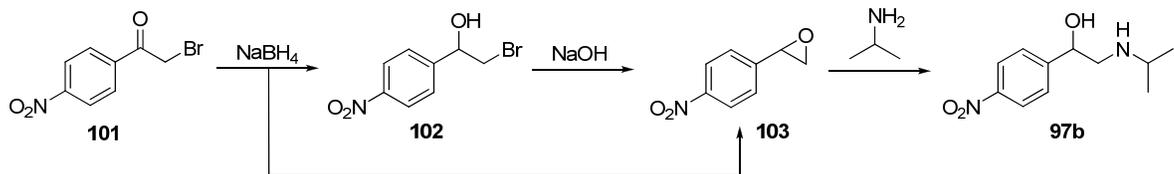


Schéma 3.1 Synthèse de Teotino *et al*

Ainsi, la réduction au NaBH_4 du composé **101** permet l'obtention d'un mélange de **103** et **102**. Ce dernier peut être traité à l'aide d'une base forte pour éventuellement conduire à l'époxyde correspondant **103**. L'ouverture de l'époxyde à l'aide de l'isopropylamine s'effectue de façon régiosélective en position terminale, soit à la position la moins encombrée.

L'utilisation du Nifenalol (**97b**) racémique a permis de confirmer son activité anti-arythmique en 1965.⁸² Toutefois, dans l'optique d'améliorer les résultats pharmacologiques et cliniques et d'écarter tout danger potentiel inhérent à l'utilisation d'un mélange racémique, l'obtention de ce produit de façon énantiopure est devenue cruciale.

3.2.1 Résolution cinétique

La première méthode rapportée par Almirante et Murmann⁸¹ consiste en une résolution du mélange racémique à l'aide d'une cristallisation fractionnelle en faisant réagir les deux énantiomères du Nifenalol (**97b**) avec l'acide D-(-)-dibenzoyltartrique. Le sel obtenu avec le (*S*)-Nifenalol (**97c**) étant moins soluble dans l'éthanol que celui formé avec le (*R*)-Nifenalol (**97a**), une filtration permet d'obtenir aisément les deux molécules désirées de manière énantiopure. Cette résolution cinétique a également permis d'établir la configuration absolue de chacun des énantiomères et de les caractériser (Schéma 3.2).

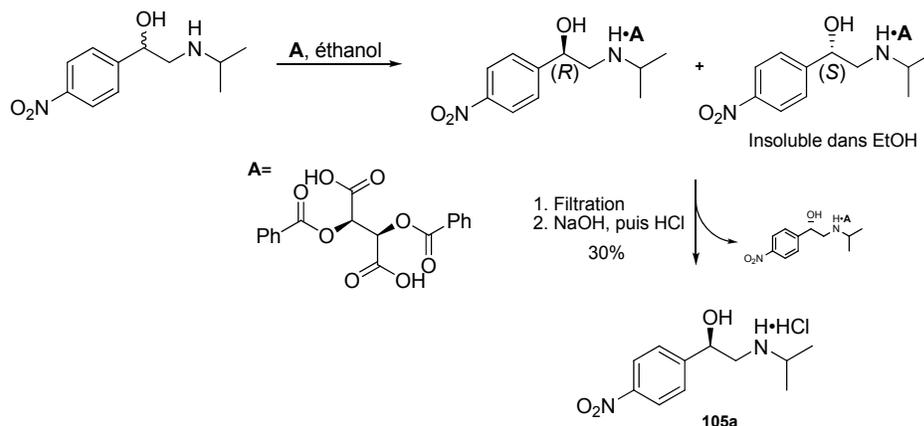


Schéma 3.2 Cristallisation fractionnelle d'Almirante et Murmann

Tout d'abord, en plaçant le complexe obtenu avec l'acide D-(-)-dibenzoyltartrique successivement en milieu basique puis en milieu acide, le sel d'acide chlorhydrique du (*R*)-Nifenalol **105a** a pu être récupéré. La stratégie retenue pour déterminer la configuration absolue du (*R*)-Nifenalol (**97a**) consistait en une transformation chimique du composé permettant l'accès à un produit auxiliaire de configuration et de propriétés connues. Ainsi, en remplaçant le groupement nitro sur le cycle aromatique par un groupement hydroxyle, on obtient le composé auxiliaire d'intérêt. À partir du sel de (*R*)-Nifenalol (**97a**), suite à l'acétylation de la fonction amine, le groupement nitro a d'abord été réduit à l'aide d'une hydrogénation classique sur palladium puis diazotisé pour donner le composé **105c**. Un traitement acide aqueux subséquent a permis l'obtention de l'auxiliaire **105d** (Schéma 3.3).

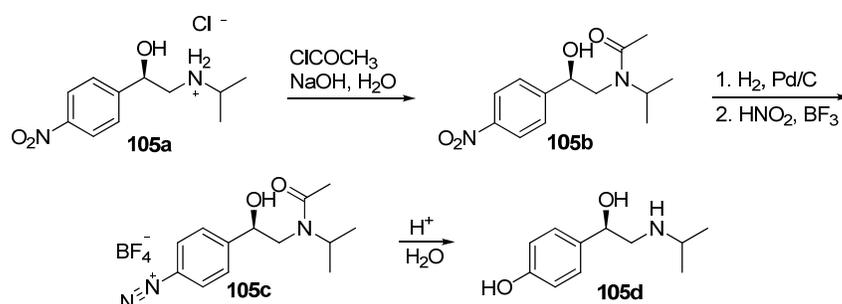


Schéma 3.3 Synthèse de Almirante et Murmann

Toutefois, bien que la configuration absolue ait pu être déterminée selon cette méthode, il est important de noter que la valeur absolue de la rotation pour l'auxiliaire dérivé était largement inférieure à celle obtenue pour le composé contrôle (Schéma 3.4).

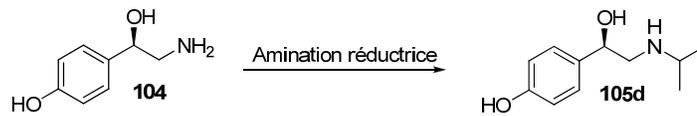


Schéma 3.4 Synthèse du composé contrôle de Almirante et Murmann

Cet écart a été attribué à la racémisation possible de l'intermédiaire fluoroborate de diazonium **105c**. En effet, lors de l'hydrolyse en milieu acide aqueux, il peut y avoir départ du groupement OH protonné (S_N1), qui sera remplacé par une nouvelle molécule d'eau ultérieurement.

En supposant que le produit obtenu lors de la résolution cinétique était énantiomériquement pur, il n'en demeure pas moins que le rendement théorique maximal qui peut être obtenu selon cette méthode est de 50%. Il s'agissait toutefois d'un premier pas important puisqu'il a permis d'établir que seul le (*R*)-Nifenalol (**97a**) possède une activité anti-anginale et anti-arythmique.

3.2.2 Résolution enzymatique

Une nouvelle synthèse totale du (*R*)-Nifenalol (**97a**) fut rapportée 30 ans plus tard, en 1997, par Pedragosa-Moreau faisant appel à une résolution enzymatique de l'oxyde de *para*-nitrostyrène (Schéma 3.5).⁸⁶

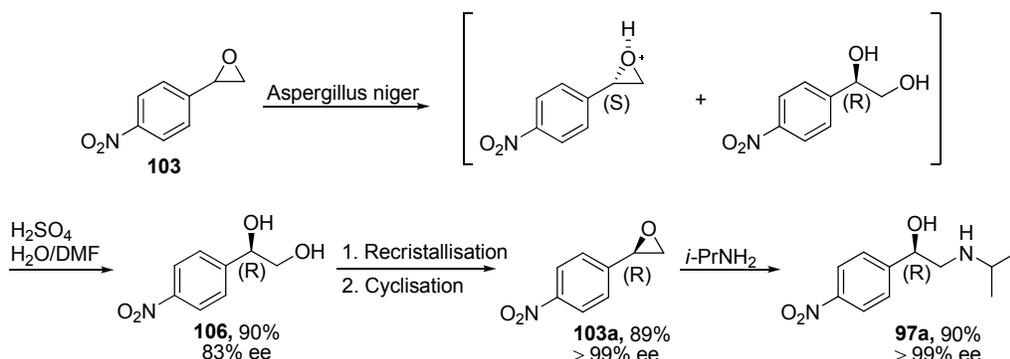


Schéma 3.5 Synthèse du (*R*)-Nifenalol (**97a**) de Pedragosa-Moreau

Ainsi, à l'aide de l'enzyme *Aspergillus niger* d'origine fongique, il est possible d'hydrolyser sélectivement l'énantiomère (*R*) de l'oxyde de *para*-nitrostyrène (**103**). Dans le but de minimiser les pertes de produit occasionnées par une résolution enzymatique, l'énantiomère (*S*) a été soumis à une hydrolyse en milieu acide qui permet d'obtenir une inversion de configuration par un mécanisme de type S_N2 . Un rendement de 90% a ainsi été obtenu pour l'intermédiaire **106** avec un excès énantiomérique de 83%. Une recristallisation a permis d'augmenter l'excès énantiomérique à 99%. Une époxydation suivie d'une ouverture a permis d'obtenir le (*R*)-Nifenalol (**97a**) dans un rendement de 90% et un excès énantiomérique supérieur à 99%.

En 2005, le groupe de Taneja propose un retour à la résolution enzymatique dans la synthèse du (*R*)-Nifenalol (**97a**).⁸⁷ À partir du composé **102a**, obtenu suite à la réduction de la cétone correspondante à l'aide de NaBH_4 sous forme de mélange racémique, différentes enzymes de type déhydrogénase ont été testées dans le but de résoudre les deux énantiomères. De cette façon, la transestérification sélective de l'énantiomère (*S*) est effectuée à l'aide de l'enzyme PC-C-II et ainsi, le précurseur **108** du (*R*)-Nifenalol (**97a**) peut être obtenu dans un rendement de 42% (rendement théorique maximal de 50%), et avec une énantiosélectivité supérieure à 99.5% (Schéma 3.6).

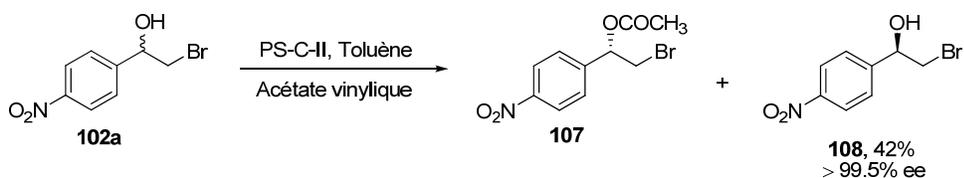


Schéma 3.6 Résolution enzymatique de Taneja

3.2.3 Réduction biocatalysée

En 2006, le groupe de Xu a proposé une réduction biocatalysée du précurseur du Nifenalol **109** à l'aide d'une nouvelle souche bactérienne, la *Rhodotorula* sp. AS2.2241 (Schéma 3.7).⁸⁸ Cette bactérie, isolée d'échantillons de terre, s'est montrée très efficace pour la réduction d'une grande variété de cétones et permet notamment l'obtention d'alcools aromatiques et de pyridyléthanol avec des rendements élevés et un excès énantiomérique allant de modéré à bon.

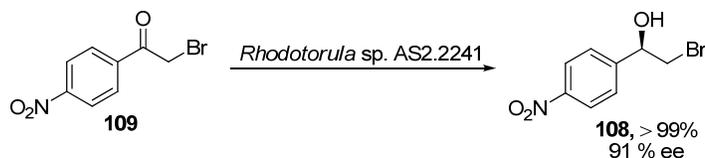


Schéma 3.7 Réduction biocatalysée de Xu

Ainsi, la réduction du précurseur **109** à l'aide de cette méthode permet l'obtention de l'alcool correspondant **108**. Il est par ailleurs à noter qu'il s'agit du même précurseur utilisé par le groupe de Taneja mais dont la réduction était effectuée de manière racémique. Cette réduction biocatalysée possède l'avantage non-négligeable d'une augmentation significative du rendement mais au détriment de l'excès énantiomérique qui chute à 91%.

3.2.4 Synthèse asymétrique (sans enzyme ni agent biologique)

Il a fallu attendre jusqu'en 2000 avant qu'une première synthèse asymétrique du Nifenalol (**97b**), n'impliquant ni enzyme, ni agent biologique, soit publiée. Jagtap et Sudalai⁸⁹ ont été les premiers à proposer la synthèse asymétrique du (*S*)-Nifenalol (**97c**) ayant comme étape clé la dihydroxylation asymétrique de Sharpless, impliquant le ligand chiral (DHQ)₂PHAL, suivi d'une ouverture régiosélective d'un sulfate chiral cyclique **111** par l'isopropylamine (Schéma 3.8). Bien qu'il ne s'agisse pas de l'énantiomère d'intérêt du Nifenalol (**97b**), il s'agit malgré tout d'une méthode intéressante puisque l'autre énantiomère du ligand, le (DHQD)₂PHAL est aussi disponible commercialement. Par conséquent, il serait possible d'obtenir le (*R*)-Nifenalol (**97a**) à l'aide de cette méthode.

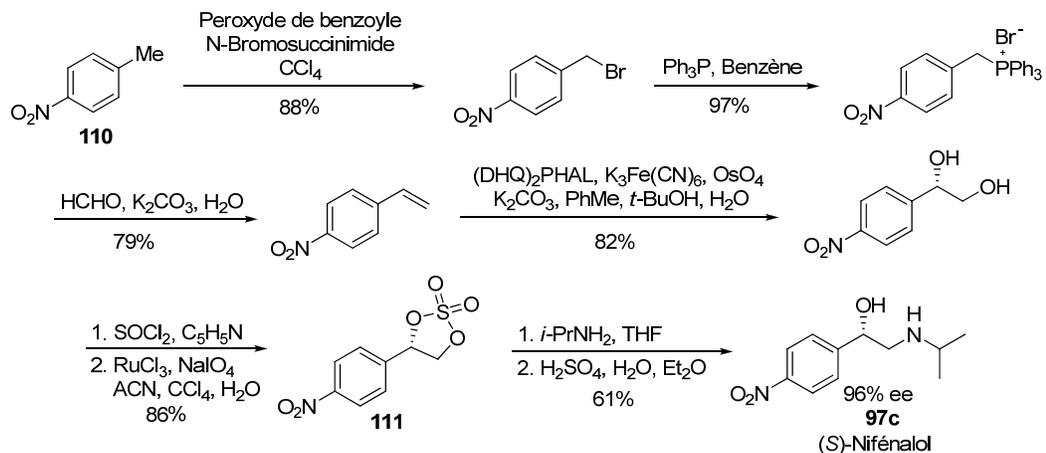


Schéma 3.8 Synthèse du (*S*)-Nifenalol (**97c**) à l'aide d'une dihydroxylation asymétrique de Sharpless

La dihydroxylation est effectuée à partir du 4-nitrostyrène qui est obtenu en trois étapes à partir du *p*-nitrotoluène, dans un rendement de 67% sur 3 étapes. Une fois le diol

obtenu, il est transformé en sulfate cyclique **111** qui sera ouvert régiosélectivement en position terminale par l'isopropylamine pour donner le (*S*)-Nifenalol (**97c**) dans un rendement global de 29% et un excès énantiomérique de 96%.

Ainsi, Cho fut techniquement le premier à proposer en 2001, une synthèse asymétrique de l'énantiomère *R* du Nifenalol (**97a**) sans intervention d'une enzyme ou d'un agent biologique. (Schéma 3.9).^{90,91}

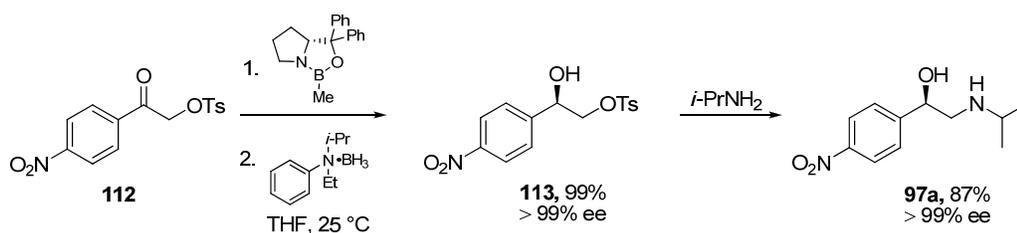


Schéma 3.9 Synthèse du (*R*)-Nifenalol (**97a**) de Cho

Cette nouvelle synthèse repose sur la réduction asymétrique du composé **112**, qui peut être obtenu facilement à partir de l'acide correspondant,⁹² et requiert l'utilisation de CBS-oxazaborolidine comme catalyseur et de *N*-éthyl-*N*-isopropylaniline borane. Puis, un traitement subséquent à l'isopropylamine permet l'obtention du (*R*)-Nifenalol (**97a**) dans un rendement global de 87% à partir de **113** et un excès énantiomérique supérieur à 99%. Cette voie de synthèse offre plusieurs avantages par rapport aux méthodes citées précédemment, notamment la pureté énantiomérique obtenue mais aussi le rendement global très élevé.

3.3 Synthèse totale du (*R*)-Nifenalol (**97a**) du groupe Lebel

La méthodologie d'aziridination développée par le groupe Lebel, combinée à la méthodologie d'ouverture de ces mêmes aziridines nous a permis de proposer une voie rétrosynthétique pour effectuer la synthèse du (*R*)-Nifenalol (**97a**) de façon énantiomériquement pure en quatre étapes (Schéma 3.10). Dans un premier temps, la réaction d'aziridination diastéréosélective développée au sein du groupe permettrait d'obtenir l'aziridine **33b** qui serait ensuite soumise à une réaction d'ouverture selon les conditions réactionnelles décrites au chapitre 2. Le clivage du groupement PhTroc permettrait l'obtention de l'amino alcool **114** qui pourrait ensuite être soumis à une amination réductrice pour donner le (*R*)-Nifenalol (**97a**).

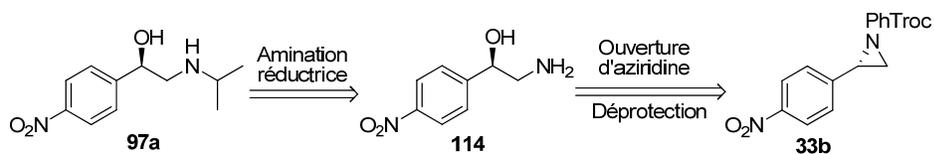


Schéma 3.10 Rétrosynthèse du (*R*)-Nifenalol (**97a**) proposée par le groupe Lebel

3.3.1 Aziridination et ouverture

Ainsi, en appliquant la méthodologie développée par Michaël Parmentier pour l'aziridination diastéréosélective, la 4-nitrophénylaziridine **33b** protégée par le groupement PhTroc est obtenue dans un rendement de 85% et un ratio diastéromérique supérieur à 20 :1 (Schéma 3.11).

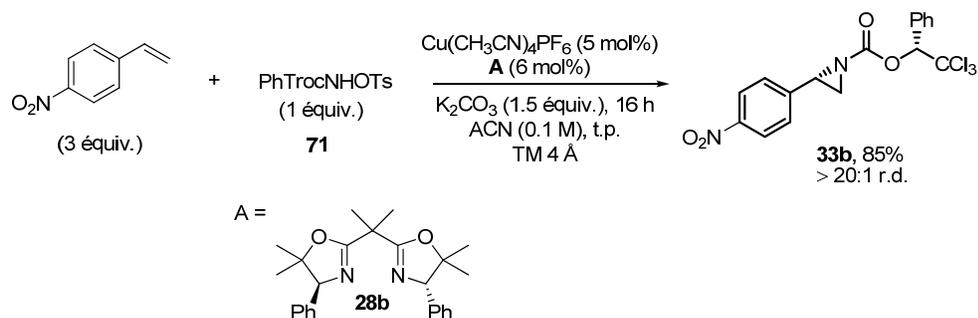


Schéma 3.11 Aziridination diastéréosélective du 4-nitrostyrène

Ensuite, en utilisant la méthodologie décrite au chapitre 2, une réaction d'ouverture a été effectuée sur l'aziridine **33b** pour donner l'amino alcool **76** dans un rendement de 93%, avec une inversion de configuration permettant de conserver le ratio diastéréomérique observé lors de l'aziridination (Schéma 3.12).

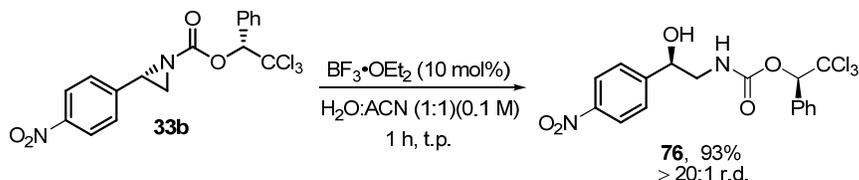


Schéma 3.12 Ouverture de la 4-nitrophénylaziridine **33b** protégée avec l'eau comme nucléophile

3.3.2 Déprotection du groupement PhTroc - Résultats préliminaires

L'un des intérêts qui nous a motivé à entreprendre cette synthèse est notamment la valorisation des diverses méthodologies développées au sein de notre groupe de recherche. Ainsi, à l'étape de déprotection subséquente à l'étape d'ouverture, nous avons envisagé

d'utiliser les mêmes conditions qui ont été développées aussi par Michaël Parmentier pour le clivage du groupement PhTroc des aziridines (Schéma 3.13).²⁹

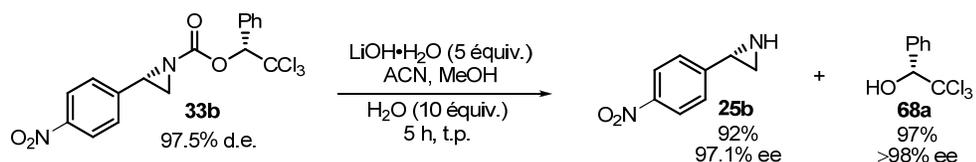


Schéma 3.13 Méthode de déprotection des aziridines

Cette méthode permet notamment d'obtenir un rendement très élevé, mais aussi de récupérer l'alcool chiral ayant servi dans la synthèse du dérivé PhTrocNHOTs (**71**) dans un rendement de 97%. Comme les composés énanti enrichis sont souvent difficiles à obtenir et dispendieux, cette méthode revêt un intérêt non négligeable. Ainsi, ces conditions ont été utilisées mais sans succès (Schéma 3.14).

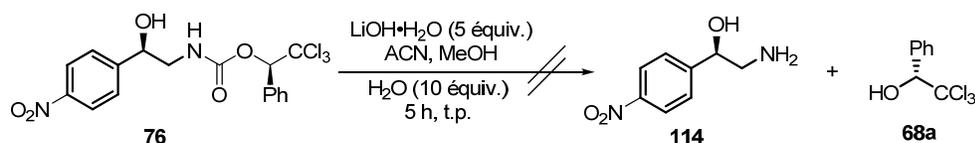


Schéma 3.14 Essai de déprotection de l'amino alcool protégé **76**

En fait, un produit majoritaire est formé lors de cette réaction qui n'est pas l'amino alcool **114** attendu mais bien l'oxazolidinone **116** résultant de l'attaque de l'hydroxyle sur la fonction carbamate (Schéma 3.15). De plus, la présence de l'alcool **68a** n'a pu être détectée, possiblement à cause de la formation d'un adduit avec les sels de lithium, ce qui entraîné la rétention du produit dans la phase aqueuse.

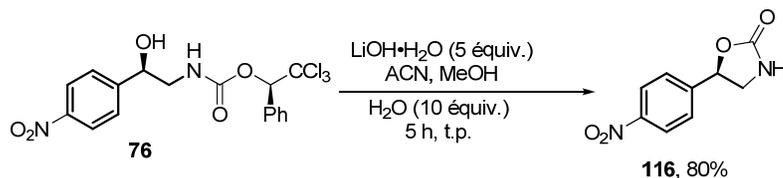
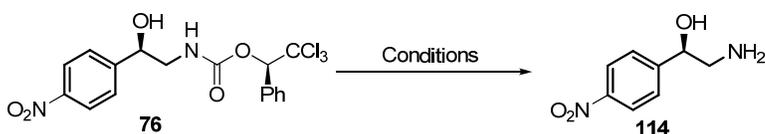


Schéma 3.15 Oxazolidinone **116** formée lors de la déprotection de l'amino alcool **76**

L'hydroxyde de lithium pouvant être aussi utilisé dans le clivage des oxazolidinones, différentes modifications aux conditions réactionnelles initiales ont été essayées. Toutefois, aucune trace de l'amino alcool désiré n'a pu être observée dans ces conditions (Tableau 3.1).

Tableau 3.1 Effet de la température et de la quantité de LiOH



Entrée	Conditions	Produit majoritaire ^a
1	LiOH·H ₂ O (5 équiv.), ACN:MeOH (1:1) (0.1 M) H ₂ O (10 équiv.), t.p.	116
2	LiOH·H ₂ O (5 équiv.), ACN:MeOH (1:1) (0.1 M) H ₂ O (10 équiv.), reflux	116
3	LiOH·H ₂ O (10 équiv.), ACN:MeOH (1:1) (0.1 M) H ₂ O (10 équiv.), t.p.	116

a) déterminé par LCMS

En l'absence de trace de produit désiré dans ces conditions réactionnelles, nous avons décidé de nous tourner vers d'autres méthodes de déprotection.

3.3.3 Éléments bibliographiques

Le groupement Troc (2,2,2-trichloroéthyl carbamate) est souvent utilisé comme groupement protecteur d'alcools ou d'amines. La méthode la plus fréquemment utilisée pour le cliver est l'utilisation de poudre de zinc. Plusieurs solvants peuvent aussi être utilisés et la présence d'acide accélère la réaction de façon significative.⁹³⁻⁹⁵ D'autres conditions de clivage ont aussi été développées, notamment en présence de NaOH ou autres bases fortes, de l'hydrazine ou encore de la poudre de cadmium par Kiso *et al.*⁹⁶

Toutes ces méthodes sont applicables pour le clivage d'un groupement Troc. Il faut toutefois garder à l'esprit qu'il s'agit d'un dérivé du Troc. Or, en observant le groupement d'un autre point de vue, on pourrait aussi le considérer comme un dérivé benzylique. Ainsi, l'hydrogénation catalytique introduite par Bergmann et Zervas⁹⁷ pourrait être envisagée comme méthodes de déprotection.

3.3.4 Déprotection du groupement PhTroc

Lors du développement de la méthode de déprotection dans notre groupe, la sensibilité des aziridines limitait grandement les conditions possibles de clivage. L'utilisation de conditions douces était de mise tout comme l'absence d'acide. Toutefois, comme le substrat à déprotéger dans notre cas est un amino alcool, les restrictions au niveau des conditions réactionnelles sont moindres. Ainsi, des conditions plus drastiques ont été testées, malheureusement toujours sans succès (Tableau 3.2). En effet, en présence de NaOH 1 M, la décomposition du produit est observée alors qu'en conditions d'hydrogénation catalytique, seulement une trace de l'amine libre est observée.

Finalement, en présence de poudre de zinc en conditions acides, aucun produit n'a pu être récupéré, celui-ci étant trop soluble en phase aqueuse en présence de sels de zinc.

Tableau 3.2 Conditions diverses de déprotection de l'amino alcool protégé **76**

Entrée	Conditions	Produit majoritaire
1	NaOH 1 M (10 équiv.), THF (0.1 M), t.p.	décomposition ^a
2	Pd/C (5 mol%), H ₂ 1 atm, MeOH (0.2 M), t.p.	76
3	Zn (10 équiv.), AcOH (0.1 M), t.p.	reste en phase aqueuse

a) suivi par CCM

Suite à ces observations, nous avons décidé de nous tourner vers le substrat **75**, soit celui résultant de l'ouverture de l'aziridine **33b** avec le méthanol. D'une part, l'ouverture avec cet alcool préviendra la formation de l'oxazolidinone et d'autre part, il facilitera possiblement le passage en phase organique. Ainsi, lors du premier essai de déprotection de ce substrat à l'aide des conditions développées dans le groupe, un nouveau produit majoritaire est formé, soit le carbamate méthylique correspondant (Schéma 3.16).

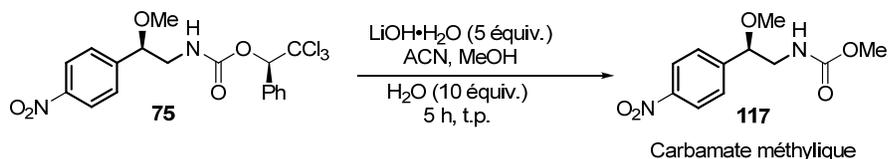
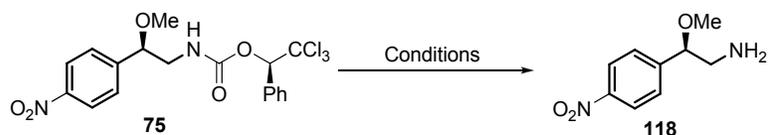


Schéma 3.16 Formation du carbamate méthylique **117** à partir de **75**

L'utilisation du méthanol conduit à la réaction de transestérification, mais l'absence de méthanol ne donne aucune réaction (Tableau 3.3, entrées 1-2). Ainsi, nous avons décidé de changer le solvant polaire pour un solvant non nucléophile, qui ne conduit donc pas à la transestérification. Le DMSO fut choisi comme solvant et tel qu'envisagé il permet en effet d'éliminer la formation du carbamate méthylique mais ces conditions réactionnelles ne permettent toutefois pas l'obtention de l'amine libre, seul le produit de départ et quelques sous-produits sont observés. Devant l'absence même d'une trace du produit désiré, cette avenue a été abandonnée.

Tableau 3.3 Effet du solvant polaire sur la déprotection **75** avec le LiOH

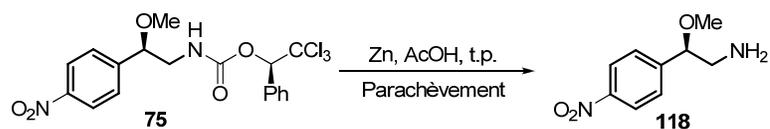


Entrée	Conditions	Résultat ^a
1	LiOH·H ₂ O (5 équiv.), ACN:MeOH (1:1)(0.1 M), H ₂ O (10 équiv.), t.p.	117
2	LiOH·H ₂ O (5 équiv.), ACN (0.1 M) H ₂ O (10 équiv.), t.p. (sans MeOH)	75
3	LiOH·H ₂ O (5 équiv.), ACN:DMSO (1:1)(0.1 M), H ₂ O (10 équiv.), t.p.	pas de carbamate méthylique ni d'amine libre, 75

a) suivi par CCM

Comme mentionné précédemment, les conditions les plus courantes pour le clivage d'un groupement Troc sont généralement la poudre de zinc en présence d'acide acétique, nous les avons donc testées. Toutefois, aucun produit n'a été récupéré dans la phase organique. Comme le produit formé avec cette méthode est un sel d'acide acétique, il reste sans aucun doute en phase aqueuse. Pour tenter de remédier à ce problème nous avons expérimenté différents parachèvements basiques, toujours sans succès (Tableau 3.4)

Tableau 3.4 Effet du parachèvement sur la déprotection de **75** avec le zinc



Entrée	Parachèvement	Résultat
1	Filtration, puis extraction (NaHCO ₃ sat.)	reste en phase aqueuse
2	Filtration, puis extraction (Na ₂ CO ₃ sat.)	reste en phase aqueuse
3	Filtration, puis extraction (NaOH 1M)	reste en phase aqueuse

Il n'est pas rare d'observer de telles complications lorsque le sel formé en est un d'acide acétique. En effet, Kim Huard durant ses travaux de doctorat a rapporté les mêmes observations lors de la synthèse de l'amantadine (**120**). Après quelques essais, elle est aussi parvenue à convertir le sel d'acide acétique en sel d'acide chlorhydrique en faisant chauffer le sel d'acide acétique en présence de chlorure d'acétyle et de méthanol (Schéma 3.17).

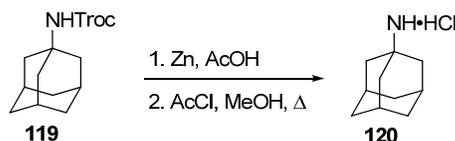
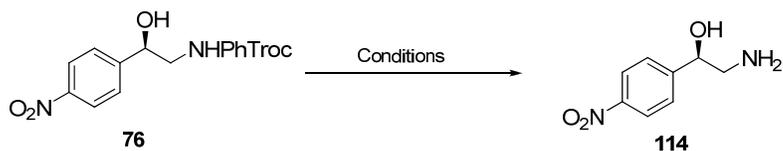


Schéma 3.17 Conditions développées par Kim Huard pour la déprotection de la Troc-amine **119**

Nous avons donc décidé d'essayer cette réaction dans le but d'obtenir le sel de HCl qui est de façon générale beaucoup plus facile à retirer pour donner l'accès à l'amine libre. Ces efforts se sont avérés infructueux.

Finalement, nous avons décidé de tester les conditions de déprotection en présence de peroxyde d'hydrogène, qui permettrait de cliver le groupement protecteur mais aussi possiblement l'oxazolidinone qui pourrait se former durant le processus (Tableau 3.5).

Tableau 3.5 Déprotection de **76** avec un mélange de LiOH et de H₂O₂



Entrée	Conditions	Résultat ^a
1	LiOH•H ₂ O (1.6 équiv.), H ₂ O ₂ (4 équiv.) THF:H ₂ O (4:1) (0.1 M), 0 °C, 1 h	Incomplète 114 et 116
2	LiOH•H ₂ O (1.6 équiv.), H ₂ O ₂ (4 équiv.) THF:H ₂ O (4:1) (0.1 M), t.p., 1 h	Incomplète 114 et 116
3	LiOH•H ₂ O (1.6 équiv.), H ₂ O ₂ (4 équiv.) THF:H ₂ O (4:1) (0.1 M), 50 °C, 5 h	Conversion > 95% 114 et 116 (1:1)

a) suivi par LCMS

Ainsi, comme on peut le constater avec l'entrée 1 (Tableau 3.5), il y a formation de l'oxazolidinone mais aussi, pour la première fois, de l'amino alcool libre. Une

augmentation de température jusqu'à 50 °C a permis d'observer la presque complétion de la réaction après 5 h (entrée 3), alors qu'un temps de réaction plus long n'a occasionné que de la décomposition.

Malheureusement, plusieurs conditions d'isolement de l'amino alcool ont été tentées, sans succès. En effet, il a été possible d'isoler l'oxazolidinone comme produit majoritaire mais jamais l'amino alcool désiré.

3.3.5 Amination réductrice

Quantité de conditions d'amination réductrice sont disponibles dans la littérature mais les conditions choisies sont celles utilisées pour des substrats similaires, soit les précurseurs du Nifenalol **104** et **121** (Schéma 3.18)^{81,98}.

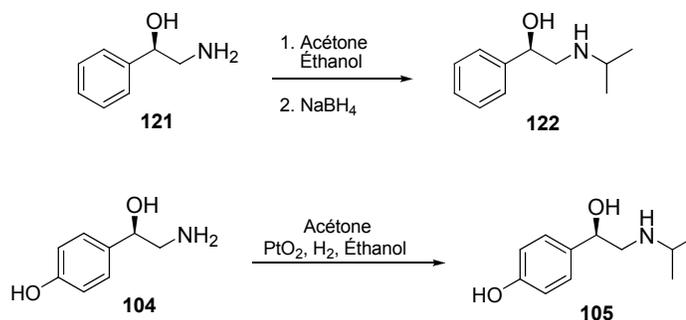


Schéma 3.18 Conditions d'amination réductrice

Dans le but de tester la présence de l'amino alcool dans le mélange obtenu, une réaction d'amination réductrice a été tentée sur le brut réactionnel après parachèvement. En procédant de cette façon, si l'amino alcool est présent même en petite quantité, on peut supposer qu'en conditions d'amination réductrice il y aura réaction et qu'il sera possible de

détecter au moins une trace de (*R*)-Nifenalol (**97a**). Or, une analyse LCMS n'a pu détecter la présence du produit voulu. Ceci peut signifier deux choses. Soit l' amino alcool n'est pas produit lors de l'étape précédente ou encore la présence des sous-produits dans le brut réactionnel inhibe la formation du produit voulu.

3.3.6 Travaux futurs

Une alternative qui pourrait être envisagée afin d'éviter la formation de l'oxazolidinone serait d'utiliser un groupement protecteur sur l'alcool qui soit facile à retirer par la suite. Le groupement acétate pourrait s'avérer intéressant dans ce cas-ci (Schéma 3.19). Il est raisonnable de penser qu'en éliminant la possibilité de former l'oxazolidinone, la déprotection pourra être effectuée de façon quantitative.

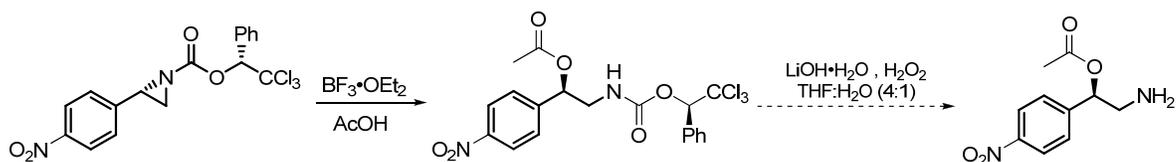


Schéma 3.19 Nouvelle voie de synthèse à explorer

Il faut toutefois s'attendre à ce que le groupement acétate soit transféré au groupement amine une fois celle-ci déprotégée puisque celle-ci est un meilleur nucléophile que le groupement hydroxyle (Schéma 3.20). Il existe toutefois de nombreuses méthodes de déprotection dans la littérature.

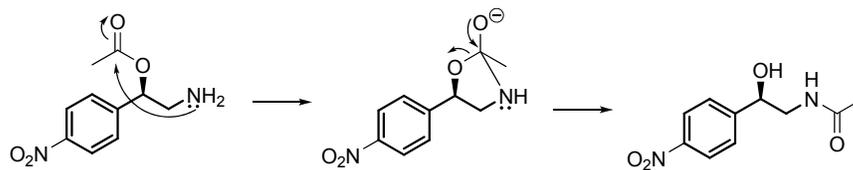


Schéma 3.20 Affinité du groupement acétate avec le groupement amine

À la lumière des résultats préliminaires, nous savions qu'il était possible d'obtenir l'oazolidinone dans un bon rendement. Or, une panoplie de conditions réactionnelles est rapportée dans la littérature pour le clivage de telles fonctionnalités. Cette avenue pourrait alors être également considérée.

4. Conclusion

Il a été montré que la méthodologie d'ouverture d'aziridines développée par notre groupe est d'une utilité sans conteste. Bien que le nombre de nucléophiles testés soit restreint, l'intérêt réside dans la variété de nucléophiles peut être utilisée avec le seul et même catalyseur, le trifluorure de bore. Il s'agit d'un avancement au niveau de la littérature puisque à notre connaissance, jamais autre nucléophile que l'alcool n'a été utilisé en combinaison avec le trifluorure de bore comme catalyseur dans une réaction d'ouverture d'aziridine. De plus, cette méthodologie est efficace et simple d'utilisation et permet l'obtention de produits possédant un intérêt certain pour la synthèse totale.

À l'instar de la plupart des méthodologies répertoriées dans la littérature, il ne s'agit toutefois pas d'une méthodologie sans limites. D'une part, certains nucléophiles comme l'azoture ou le nitrile ne réagissent pas. D'autre part, il semble aussi que la nature de l'aziridine influence beaucoup la réactivité, comme il a été observé avec la 2-chlorophénylaziridine.

Une étude plus étendue pourrait être effectuée notamment avec des amines aliphatiques. Ceci pourrait donner lieu à la formation de diamines, ce qui n'est pas sans intérêt en synthèse totale. Puis les différents nucléophiles pourraient être testés sur d'autres aziridines dans le but de confirmer l'influence du type d'aziridine sur la réactivité. Finalement, d'autres acides de Lewis pourraient aussi être testés, notamment pour les aziridines plus réactives.

En ce qui a trait au (*R*)-Nifenalol (**97a**), il n'a finalement pas été obtenu par la voie choisie initialement. La présence du groupement hydroxyle suite à l'ouverture de l'aziridine inhibe la déprotection par la formation du sous-produit oxazolidinone. Puis, aucune des méthodes de déprotection envisagées n'a permis le clivage efficace et quantitatif de ce groupe. Or l'un des intérêts de cette voie de synthèse résidait justement en

l'utilisation d'une méthode de déprotection qui permettait de récupérer l'alcool énanti enrichi de départ ce qui n'a malheureusement pu être accompli.

5. Partie expérimentale

5.1 Notes générales

Toutes les réactions nécessitant des conditions anhydres ont été effectuées sous atmosphère d'argon, dans de la verrerie séchée à l'étuve pour un minimum de 8 h à 110 °C ou encore à la flamme sous un courant d'argon. Les rendements rapportés sont des rendements isolés obtenus suite à la purification, que ce soit par chromatographie sur gel de silice, par distillation ou trituration. Les solvants utilisés sont de qualité ACS et proviennent du fournisseur VWR. Les solvant anhydres ont été séchés et déoxygenés à l'aide d'un système de colonnes de type GlassContour. Les produits chimiques utilisés proviennent de l'une des compagnies suivantes : Sigma-Aldrich, Strem Chemicals Inc, ou Fluka et sont de qualité *reagent*. Ils sont utilisés tels quels, sans purification supplémentaire. Les plaques de chromatographie sur couche mince sur support de verre utilisées sont de EMD, Silica Gel F254, 250 µm d'épaisseur. Ces plaques une fois éluées sont révélées par une lampe UV puis par une solution de permanganate de potassium (KMnO₄) ou ninhydrine. Les purifications par chromatographie flash ont été effectuées selon la procédure décrite dans la littérature,⁹⁹ à l'aide de gel de silice Silicycle (40-63 µm, 230-240 mesh, diamètre des pores 60 Å et aire spécifique 500 m²/g). Les solvants utilisés dans ces purifications sont de qualité HPLC. Les spectres de résonance magnétique nucléaire ont été acquis à l'aide d'appareils Bruker AMX-300 ou AV-400. Les déplacements chimiques sont exprimés en ppm. Les analyses HPLC ont été effectuées à l'aide d'un appareil HPLC Hewlett Packard 1100 muni d'un détecteur UV à iode. Les points de fusions ont été mesurés à l'aide d'un appareil *Mel-Temp Electrothermal* muni d'un thermomètre *Thermor*. Les spectres infrarouges ont été acquis à l'aide d'un spectromètre FT-IR Perkin-Elmer *Spectrum One* muni d'un ATR *Golden Gate Diamond*. Les bandes d'intérêt sont rapportées en cm⁻¹. Les spectres de masse haute résolution ont été obtenus sur un LC/MSD TOF *Time-of-Flight Mass Spectrometer System* d'Agilent

Technologies avec une ESI (*Electron Spray Ionization*) comme source d'ionisation par le Centre régional de spectrométrie de masse de l'Université de Montréal. Les procédures expérimentales des produits synthétisés sont disponibles en annexe. Cette partie est rédigée en anglais.

Bibliographie

- ¹ Pellissier, H. *Tetrahedron* **2010**, *66*, 1509-1555.
- ² Hu, X. E. *Tetrahedron* **2004**, *60*, 2701-2743.
- ³ Singh, G. S.; D'Hooghe, M.; De Kimpe, N. *Chem. Rev.* **2007**, *107*, 2080-2135.
- ⁴ Nakao, H.; Arakawa, M.; Nakamura, T.; Fukushima, M. *Chem. Pharm. Bull.* **1972**, *20*, 1968-1979.
- ⁵ Wystrach, V. P.; Kaiser, D. W.; Schaefer, F. C. *J. Am. Chem. Soc.* **1955**, *77*, 5915-5918.
- ⁶ Higgins, W.; Tardif, C.; Richaud, C.; Krivanek, M. A.; Cardin, A. *Eur. J. Biochem.* **1989**, *186*, 137-143.
- ⁷ Ito, T.; Ando, H.; Suzuki, T.; Ogura, T.; Hotta, K.; Imamura, Y.; Yamaguchi, Y.; Handa, H. *Science* **2010**, *327*, 1345-1350.
- ⁸ Santé Canada, http://www.hc-sc.gc.ca/dhp-mps/alt_formats/hpfb-dgpsa/pdf/prodpharma/stereo-fra.pdf **2000**.
- ⁹ Gabriel, S. *Chem. Ber.* **1888**, *21*, 1049-1057.
- ¹⁰ Trost, B. M.; O'Boyle, B. M. *Org. Lett.* **2008**, *10*, 1369-1372.
- ¹¹ Davis, F. A.; Wu, Y.; Yan, H.; McCoull, W.; Prasad, K. R. *J. Org. Chem.* **2003**, *68*, 2410-2419.
- ¹² Sweeney, J. B.; Cantrill, A. A. *Tetrahedron* **2003**, *59*, 3677-3690.
- ¹³ Tsuchiya, Y.; Kumamoto, T.; Ishikawa, T. *J. Org. Chem.* **2004**, *69*, 8504-8505.
- ¹⁴ Zhang, X.-j.; Yan, M.; Huang, D. *Org. Biomol. Chem.* **2009**, *7*, 187-192.
- ¹⁵ Hanessian, S.; Cantin, L.-D. *Tetrahedron Lett.* **2000**, *41*, 787-790.
- ¹⁶ Dauban, P.; Dodd, R. H. *Synlett* **2003**, *2003*, 1571-1586.
- ¹⁷ Mansuy, D.; Mahy, J.-P.; Dureault, A.; Bedi, G.; Battioni, P. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1984**, 1161-1163.
- ¹⁸ Jones, J. E.; Ruppel, J. V.; Gao, G.-Y.; Moore, T. M.; Zhang, X. P. *J. Org. Chem.* **2008**, *73*, 7260-7265.
- ¹⁹ Subbarayan, V.; Ruppel, J. V.; Zhu, S.; Perman, J. A.; Zhang, X. P. *Chem. Comm.* **2009**, 4266-4268.
- ²⁰ Müller, P.; Fruit, C. *Chem. Rev.* **2003**, *103*, 2905-2920.

- ²¹ Evans, D. A.; Faul, M. M.; Bilodeau, M. T.; Anderson, B. A.; Barnes, D. M. *J. Am. Chem. Soc.* **1993**, *115*, 5328-5329.
- ²² Cranfill, D. C.; Lipton, M. A. *Org. Lett.* **2007**, *9*, 3511-3513.
- ²³ Subbarayan, V.; Ruppel, J. V.; Zhu, S.; Perman, J. A.; Zhang, X. P. *Chem. Commun.* **2009**, 4266-4268.
- ²⁴ Lebel, H.; Léogane, O.; Huard, K.; Lectard, S. *Pure Appl. Chem.* **2006**, *78*, 363-375.
- ²⁵ Huard, K., Thèse de Doctorat, Université de Montréal, 2008.
- ²⁶ Lebel, H.; Huard, K.; Lectard, S. *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 14198-14199.
- ²⁷ Huard, K.; Lebel, H. *Chem. Eur. J.* **2008**, *14*, 6222-6230.
- ²⁸ Lectard, S., Thèse de Doctorat, Université de Montréal, 2006.
- ²⁹ Parmentier, M., Thèse de Doctorat, Université de Montréal, 2008.
- ³⁰ Gabriel, S.; Stelzner, R. *Ber. Deutsch Chem. Ges.* **1895**, *28*, 2929.
- ³¹ Deutsch, A. S.; Fanta, P. E. *J. Org. Chem.* **1956**, *21*, 892-895.
- ³² Tanner, D. *Angew. Chem., Int. Ed.* **1994**, *33*, 599-619.
- ³³ McCoull, W.; A., D. F. *Synthesis* **2000**, 1347-1365.
- ³⁴ Ham, G. E. *J. Org. Chem.* **1964**, *29*, 3052-3055.
- ³⁵ Katagiri, T.; Takahashi, M.; Fujiwara, Y.; Ihara, H.; Uneyama, K. *J. Org. Chem.* **1999**, *64*, 7323-7329.
- ³⁶ Berti, G.; Camici, G.; Macchia, B.; Macchia, F.; Monti, L. *Tetrahedron Lett.* **1972**, *13*, 2591-2594.
- ³⁷ Wade, T. N. *J. Org. Chem.* **1980**, *45*, 5328-5333.
- ³⁸ Hu, X. E. *Tetrahedron Lett.* **2002**, *43*, 5315-5318.
- ³⁹ Bhanu Prasad, B. A.; Sekar, G.; Singh, V. K. *Tetrahedron Lett.* **2000**, *41*, 4677-4679.
- ⁴⁰ Sekar, G.; Singh, V. K. *J. Org. Chem.* **1999**, *64*, 2537-2539.
- ⁴¹ Guthrie, R. D.; Williams, G. J. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **1976**, 801-804.
- ⁴² Saha, B.; Nandy, J. P.; Shukla, S.; Siddiqui, I.; Iqbal, J. *J. Org. Chem.* **2002**, *67*, 7858-7860.
- ⁴³ Hassner, A.; Kascheres, A. *Tetrahedron Lett.* **1970**, *11*, 4623-4626.

- ⁴⁴ Eis, M. J.; Ganem, B. *Tetrahedron Lett.* **1985**, *26*, 1153-1156.
- ⁴⁵ Baldwin, J. E.; Adlington, R. M.; O'Neil, I. A.; Schofield, C.; Spivey, A. C.; Sweeney, J. *B. J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1989**, 1852-1854.
- ⁴⁶ Chandrasekhar, S.; Narsihmulu, C.; Shameem Sultana, S. *Tetrahedron Lett.* **2002**, *43*, 7361-7363.
- ⁴⁷ Prasad, B. A. B.; Sekar, G.; Singh, V. K. *Tetrahedron Lett.* **2000**, *41*, 4677-4679.
- ⁴⁸ Prasad, B. A. B.; Sanghi, R.; Singh, V. K. *Tetrahedron* **2002**, *58*, 7355-7363.
- ⁴⁹ Chakraborty, T. K.; Ghosh, A.; Raju, T. V. *Chem. Lett.* **2003**, *32*, 82-83.
- ⁵⁰ Duran, F.; Leman, L.; Ghini, A.; Burton, G.; Dauban, P.; Dodd, R. H. *Org. Lett.* **2002**, *4*, 2481-2483.
- ⁵¹ Reddy, M. A.; Reddy, L. R.; Bhanumathi, N.; Rao, K. R. *Chem. Lett.* **2001**, 246-247.
- ⁵² Paul, B. J.; Hobbs, E.; Buccino, P.; Hudlicky, T. *Tetrahedron Lett.* **2001**, *42*, 6433-6435.
- ⁵³ Chandrasekhar, M.; Sekar, G.; Singh, V. K. *Tetrahedron Lett.* **2000**, *41*, 10079-10083.
- ⁵⁴ Shin, S.-H.; Han, E. Y.; Park, C. S.; Lee, W. K.; Ha, H.-J. *Tetrahedron: Asymmetry* **2000**, *11*, 3293-3301.
- ⁵⁵ Sabitha, G.; Babu, R. S.; Rajkumar, M.; Yadav, J. S. *Org. Lett.* **2002**, *4*, 343-345.
- ⁵⁶ Yadav, J. S.; Reddy, B. V. S.; Kumar, G. M.; Murthy, V. S. R. *Synth. Commun.* **2002**, *32*, 1797 - 1802.
- ⁵⁷ Righi, G.; Potini, C.; Bovicelli, P. *Tetrahedron Lett.* **2002**, *43*, 5867-5869.
- ⁵⁸ Sabitha, G.; Sathesh Babu, R.; Rajkumar, M.; Reddy, C. S.; Yadav, J. S. *Tetrahedron Lett.* **2001**, *42*, 3955-3958.
- ⁵⁹ Righi, G.; Franchini, T.; Bonini, C. *Tetrahedron Lett.* **1998**, *39*, 2385-2388.
- ⁶⁰ Petrov, V. A. *J. Fluorine Chem.* **2000**, *106*, 25-34.
- ⁶¹ Aggarwal, V. K.; Stenson, R. A.; Jones, R. V. H.; Fieldhouse, R.; Blacker, J. *Tetrahedron Lett.* **2001**, *42*, 1587-1589.
- ⁶² Petra, D. G. I.; Kamer, P. C. J.; Spek, A. L.; Schoemaker, H. E.; van Leeuwen, P. W. N. *M. J. Org. Chem.* **2000**, *65*, 3010-3017.
- ⁶³ Bae, J. H.; Shin, S.-H.; Park, C. S.; Lee, W. K. *Tetrahedron* **1999**, *55*, 10041-10046.

- ⁶⁴ Wu, J.; Hou, X.-L.; Dai, L.-X. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. I* **2001**, 1314-1317.
- ⁶⁵ Caiazzo, A.; Dalili, S.; Yudin, A. K. *Org. Lett.* **2002**, *4*, 2597-2600.
- ⁶⁶ Fleming, I.; Frackenpohl, J.; Ila, H. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. I* **1998**, 1229 - 1236.
- ⁶⁷ Besev, M.; Engman, L. *Org. Lett.* **2002**, *4*, 3023-3025.
- ⁶⁸ Berlin, S.; Ericsson, C.; Engman, L. *J. Org. Chem.* **2003**, *68*, 8386-8396.
- ⁶⁹ Aggarwal, V. K.; Alonso, E.; Ferrara, M.; Spey, S. E. *J. Org. Chem.* **2002**, *67*, 2335-2344.
- ⁷⁰ Concellón, J. M.; Riego, E. *J. Org. Chem.* **2003**, *68*, 6407-6410.
- ⁷¹ Park, C. S.; Choi, H. G.; Lee, H.; Lee, W. K.; Ha*, H.-J. *Tetrahedron: Asymmetry* **2000**, *11*, 3283-3292.
- ⁷² Fan, R.-H.; Hou, X.-L. *Tetrahedron Lett.* **2003**, *44*, 4411-4413.
- ⁷³ Yadav, J. S.; Subba Reddy, B. V.; Sadashiv, K.; Harikishan, K. *Tetrahedron Lett.* **2002**, *43*, 2099-2101.
- ⁷⁴ S Yadav, J.; Reddy, B. V. S.; Rao, K. V.; Raj, K. S.; Prasad, A. R. *Synthesis* **2002**, *2002*, 1061-1064.
- ⁷⁵ Yadav, J. S.; Reddy, B. V. S.; Jyothirmai, B.; Murty, M. S. R. *Synlett* **2002**, 53-56.
- ⁷⁶ Wang, Z.; Cui, Y.-T.; Xu, Z.-B.; Qu, J. *J. Org. Chem.* **2008**, *73*, 2270-2274.
- ⁷⁷ Farràs, J.; Ginesta, X.; Sutton, P. W.; Taltavull, J.; Egeler, F.; Romea, P.; Urpí, F.; Vilarrasa, J. *Tetrahedron* **2001**, *57*, 7665-7674.
- ⁷⁸ Wu, J.; Hou, X.-L.; Dai, L.-X. *J. Org. Chem.* **2000**, *65*, 1344-1348.
- ⁷⁹ Ariëns, E. J. *Eur. J. Clin. Pharmacol.* **1984**, *26*, 663-668.
- ⁸⁰ Madappa, C.; Sankaranarayanan, A.; Sharma, P. L. *Indian Journal of Pharmacology* **1989**, *21*, 144-152.
- ⁸¹ Almirante, L.; Murmann, W. *Journal of Medicinal Chemistry* **1966**, *9*, 650-653.
- ⁸² Somani, P.; Lum, B. K. B. *JPET* **1965**, *147*, 194-204.
- ⁸³ Somani, P.; Bachand, R. T.; Murmann, W.; Almirante, L. *Journal of Medicinal Chemistry* **1966**, *9*, 823-825.

- ⁸⁴ Teotino, U. M.; Polo Friz, L.; Steis, G.; Della Bella, D. *Il Farmaco - Ed. Sc.* **1962**, *17*, 252-265.
- ⁸⁵ Barger, G.; Dale, H. H. *The Journal of Physiology* **1910**, *41*, 19-59.
- ⁸⁶ Pedragosa-Moreau, S.; Morisseau, C.; Baratti, J.; Zylber, J.; Archelas, A.; Furstoss, R. *Tetrahedron* **1997**, *53*, 9707-9714.
- ⁸⁷ Kapoor, M.; Anand, N.; Ahmad, K.; Koul, S.; Chimni, S. S.; Taneja, S. C.; Qazi, G. N. *Tetrahedron: Asymmetry* **2005**, *16*, 717-725.
- ⁸⁸ Yang, W.; Xu, J.-H.; Xie, Y.; Xu, Y.; Zhao, G.; Lin, G.-Q. *Tetrahedron: Asymmetry* **2006**, *17*, 1769-1774.
- ⁸⁹ Phukan, P.; Jagtap, H. S.; Sudalai, A. *Indian J. Chem. Sect B-Org. Chem. Incl. Med. Chem.* **2000**, *39*, 950-953.
- ⁹⁰ Cho, B. T.; Yang, W. K.; Choi, O. K. *Journal of the Chemical Society, Perkin Transactions I* **2001**, 1204-1211.
- ⁹¹ Cho, B. T.; Kang, S. K.; Yang, W. K. *Bull. Korean Chem. Soc.* **2002**, *23*, 1328-1330.
- ⁹² Hodson, D.; Holt, G.; Wall, D. K. *Journal of the Chemical Society C : Organic* **1970**, 971-973.
- ⁹³ Just, G.; Grozinger, K. *Synthesis* **1976**, 457-458.
- ⁹⁴ Skwarczynski, M.; Sohma, Y.; Noguchi, M.; Kimura, M.; Hayashi, Y.; Hamada, Y.; Kimura, T.; Kiso, Y. *Journal of Medicinal Chemistry* **2005**, *48*, 2655-2666.
- ⁹⁵ Carson, J. F. *Synthesis* **1981**, 268-270.
- ⁹⁶ Kiso, Y.; Inai, M.; Kitagawa, K.; Akita, T. *Chemistry Letters* **1983**, *12*, 739-742.
- ⁹⁷ Bergmann, M.; Zervas, L.; Ross, W. F. *Journal of Biological Chemistry* **1935**, *111*, 245-260.
- ⁹⁸ Hirose, K.; Fujiwara, A.; Matsunaga, K.; Aoki, N.; Tobe, Y. *Tetrahedron: Asymmetry* **2003**, *14*, 555-566.
- ⁹⁹ Still, W. C. K., M.; Mitra, A. *J. Org. Chem.* **1978**, *43*, 2923-2925.

Annexes

Starting material synthesis

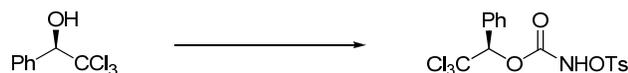
2,2,2-Trichloroethyl-*N*-tosyloxycarbamate (52)



The title compound was prepared according to the procedure described in the literature.¹

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.14 (s, 1H, NH), 7.90 (d, *J* = 8 Hz, 2H, Ts), 7.36 (d, *J* = 8 Hz, 2H, Ts), 4.65 (s, 2H, CH₂O), 2.46 (s, 3H, Ts); ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ 153.6, 146.5, 130.0, 129.9, 129.7, 94.1, 75.1, 21.8.

(*R*)-2,2,2-Trichloro-1-phenylethyl-*N*-tosyloxycarbamate (71)

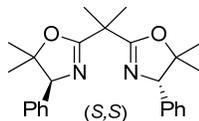


(*R*)-2,2,2-trichloro-1-phenylethanol (4.4 g, 19.4 mmol, 1.0 equiv.) was added to a solution of 1,1'-carbonyldiimidazole (3.8 g, 23.3 mmol, 1.2 equiv.) in THF (100 mL). The mixture was stirred at room temperature for 2 h and then concentrated *in vacuo*. The solid thus obtained was dissolved in acetonitrile (100 mL). Hydroxylamine hydrochloride (5.39 g, 77.6 mmol, 4 equiv.) and imidazole (3.96 g, 58.2 mmol, 3.0 equiv.) were added at 0 °C and stirred at that temperature for 1 h. The solvent was evaporated *in vacuo* and the residue was dissolved in a mixture of ethyl acetate and hydrochloric acid 10% (1:1, 150 mL). The layers were separated and the aqueous layer was extracted with ethyl acetate (2 x 100 mL). The combined organic layers were washed with brine and dried over sodium sulfate and the solvent was evaporated. The crude *N*-hydroxycarbamate was then dissolved in diethyl

ether (200 mL) and tosyl chloride (4.07 g, 21.3 mmol, 1.1 equiv.) was added at 0 °C. Triethylamine was added dropwise at 0 °C and the mixture was maintained at that temperature and stirred for 45 min. Water was added and the resulting aqueous layer was extracted with diethyl ether. The combined organic layers were washed with brine, dried over Na₂SO₄ and the solvent was evaporated. The crude material was then purified by flash chromatography (1% EtOAc/Toluene) to give the desired product as a white solid (5.75 g, 67% over 3 steps) in a 95% ee determined by SFC analysis using a Chiralcel-OD-H column (5% MeOH/hexanes) retention time : $t_{\text{major}} = 11.7$ min, $t_{\text{minor}} = 9.8$ min.

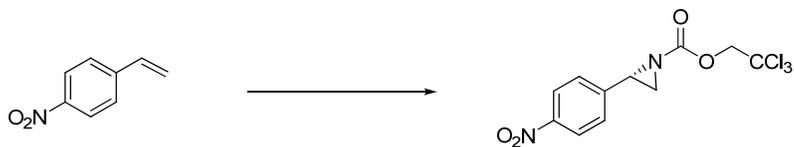
¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.18 (s, 1H, NH), 7.76 (d, $J = 8$ Hz, 2H, Ts), 7.39-7.30 (m, 3H, CH_{Ar}), 7.29-7.24 (m, 2H, CH_{Ar}), 7.20-7.15 (m, 2H, CH_{Ar}), 6.02 (s, 1H, PhCH), 2.32 (s, 3H, CH₃); **¹³C NMR** (100 MHz, CDCl₃) δ 153.1, 146.4, 131.7, 130.0, 129.8, 129.7, 129.6, 129.4, 127.9, 98.4, 84.5, 21.7.

(4S,4'S)-2,2'-(propane-2,2-diyl)bis(5,5-dimethyl-4-phenyl-4,5-dihydrooxazole) (28b)



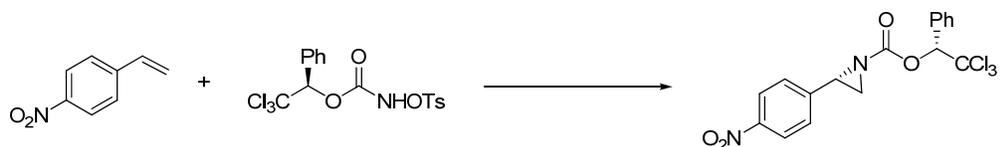
The title compound was prepared according to the procedure described in the literature.²

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.33-7.19 (m, 10H, CH_{Ar}), 4.85 (s, 2H, PhCH), 1.68 (s, 3H, PhCHC(CH₃)₂), 1.57 (s, 3H, PhCHC(CH₃)₂), 0.86 (s, 6H, C(CH₃)₂); **¹³C NMR** (100 MHz, CDCl₃) δ 169.3, 138.8, 128.1, 127.4, 127.3, 87.6, 77.8, 38.9, 29.0, 23.9, 23.6.

(S)-2,2,2-trichloroethyl 2-(4-nitrophenyl)aziridine-1-carboxylate (32b)

The title compound was prepared according to the procedure described in the literature.¹

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.15 (d, *J* = 9 Hz, 2H, CH_{Ar}), 7.51 (d, *J* = 9 Hz, 2H, CH_{Ar}), 4.84 (d, *J* = 12 Hz, 1H, CCl₃CH₂O), 4.78 (d, *J* = 12 Hz, 1H, CCl₃CH₂O), 3.71 (dd, *J* = 6, 3 Hz, 1H, PhCHCH₂), 2.91 (d, *J* = 6 Hz, 1H, PhCHCH₂ *trans*), 2.41 (d, *J* = 3 Hz, 1H, PhCHCH₂ *cis*); **¹³C NMR** (100 MHz, CDCl₃) δ 160.8, 147.6, 143.7, 127.0, 123.8, 94.6, 75.4, 38.6, 35.8.

(S)-((R)-2,2,2-trichloro-1-phenylethyl 2-(4-nitrophenyl)aziridine-1-carboxylate (33b)

The title compound was prepared according to the procedure described in the literature.¹

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.72 (d, *J* = 9 Hz, 2H, CH_{Ar}), 7.40 (dd, *J* = 7, 2 Hz, 2H, CH_{Ar}), 7.08-7.01 (m, 3H, CH_{Ar}), 6.67 (d, *J* = 9 Hz, 2H, CH_{Ar}), 6.50 (s, 1H, OCH(Ph)CCl₃), 2.99 (dd, *J* = 6, 4 Hz, 1H, PhCHCH₂), 2.17 (d, *J* = 6 Hz, 1H, PhCHCH₂ *cis*), 1.64 (d, *J* = 4 Hz, 1H, PhCHCH₂ *trans*); **¹³C NMR** (100 MHz, CDCl₃) δ 160.3, 147.7, 143.6, 132.3, 129.9, 129.5, 128.0, 127.1, 123.9, 99.0, 84.4, 38.7, 35.7.

(S)-((R)-2,2,2-trichloro-1-phenylethyl) 2-(2-chlorophenyl)aziridine-1-carboxylate
(35a)



The title compound was prepared according to the procedure described in the literature.¹

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.63 (dd, *J* = 7, 4 Hz, 2H, CH_Ar), 7.46-7.37 (m, 5H, CH_Ar), 7.29-7.26 (m, 2H, CH_Ar), 6.34 (s, 1H, OCH(Ph)CCl₃), 3.93 (dd, *J* = 6, 4 Hz, 1H, PhCHCH₂), 2.86 (d, *J* = 6 Hz, 1H, PhCHCH₂ *cis*), 2.32 (d, *J* = 4 Hz, 1H, PhCHCH₂ *trans*);
¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ 160.9, 134.4, 133.8, 132.6, 129.9, 129.6, 129.2, 129.1, 128.0, 127.4, 127.1, 99.2, 84.3, 37.8, 35.0.

*Ring-opening products synthesis***General procedure A : Solvent as a reagent**

The solvent (5 mL, 0.1 M) was added to the aziridine (0.5 mmol, 1 equiv) and the mixture was stirred. $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$ (0.05 mmol, 10 mol%) was added and the mixture was stirred at room temperature (unless stated otherwise) and monitored by TLC. Upon completion of the reaction, the solvent was evaporated and the crude product was purified by flash chromatography (100% CHCl_3).

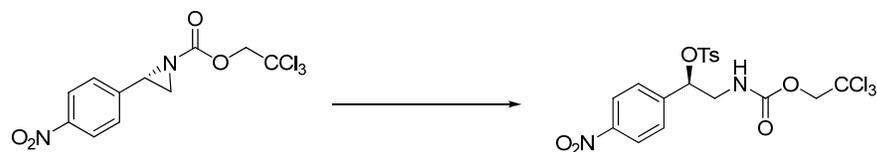
General procedure B : Ring-opening with water

A 1:1 mixture of water in acetonitrile (2.5 mL:2.5 mL, 0.1 M) was added to the aziridine (0.5 mmol, 1 equiv) and the mixture was stirred. $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$ (0.05 mmol, 10 mol%) was added and the was mixture stirred at room temperature (unless stated otherwise) and monitored by TLC. Upon completion of the reaction, EtOAc (3 mL) was added and the layers were separated. The aqueous layer was washed with EtOAc (2 x 3 mL), brine (1 x 3 mL), dried over MgSO_4 and concentrated. The crude product was purified by flash chromatography (100% CHCl_3).

General procedure C : Ring-opening with other nucleophiles

Dichloromethane (5 mL, 0.1 M) was added to the aziridine (0.5 mmol, 1 equiv) and the mixture was stirred. The nucleophile (1-10 equiv) and $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$ (0.05 mmol, 10 mol%) were added and the was mixture stirred at room temperature (unless stated otherwise) and monitored by TLC. Upon completion of the reaction, EtOAc (3 mL) was added and the layers were separated. The aqueous layer was washed with EtOAc (2 x 3 mL), brine (1 x 3 mL), dried over MgSO_4 and concentrated. The crude product was purified by flash chromatography (100% CHCl_3).

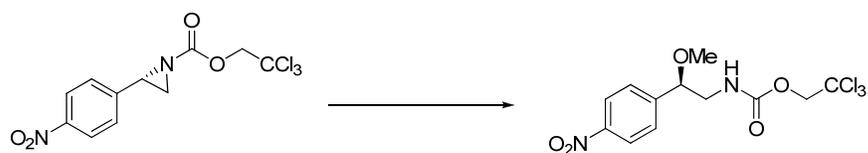
(*R*)-1-(4-nitrophenyl)-2-((2,2,2-trichloroethoxy)carbonylamino)ethyl 4-methylphenyl-sulfonate (60)



The title compound was obtained from (*S*)-2,2,2-trichloroethyl 2-(4-nitrophenyl)aziridine-1-carboxylate according to general procedure C, without $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$. The desired product was obtained as an off-white solid in a 69% yield (105 mg). and 70% ee determined by HPLC analysis Chiralpak-AD column (10% iPrOH/hexanes at 1 mL/min), retention time: $t_{\text{major}} = 52.2$ min and $t_{\text{minor}} = 45.8$ min.

R_f 0.17 (20% EtOAc/hexanes); **mp** 105-109 °C; **$^1\text{H NMR}$** (300 MHz, CDCl_3) δ 8.10 (d, $J = 5$ Hz, 2H, CH_{ar}), 7.63 (d, $J = 6$ Hz, 2H, CH_{ar}), 7.38 (d, $J = 5$ Hz, 2H, CH_{ar}), 7.23 (d, $J = 6$ Hz, 2H, CH_{ar}), 5.63-5.59 (m, 1H, CH_2CHOH), 5.35 (s, 1H, NH), 4.70 (d, $J = 12$ Hz, 1H, CH_2CCl_3), 4.65 (d, $J = 12$ Hz, 1H, CH_2CCl_3), 3.64-3.60 (m, 1H, CH_2NH), 3.49-3.46 (m, 1H, CH_2NH), 2.36 (s, 3H, CH_3); **$^{13}\text{C NMR}$** (75 MHz, CDCl_3) δ 154.4, 147.9, 145.4, 142.3, 132.9, 129.8, 127.7, 127.2, 123.7, 95.0, 80.2, 77.3, 76.9, 76.5, 74.5, 46.3, 21.5; **IR** (neat) 3321, 2918, 2255, 1736, 1521, 1347, 730 cm^{-1} , **HMRS** calc. for $\text{C}_{18}\text{H}_{21}\text{Cl}_3\text{N}_3\text{O}_7\text{S}$ $[\text{M}+\text{NH}_4]^+$ 528.0179; found: 528.0160.

(*R*)-2,2,2-trichloroethyl 2-methoxy-2-(4-nitrophenyl)ethylcarbamate (57)



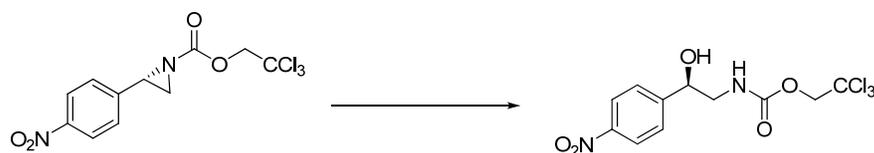
The title compound was obtained from (*S*)-2,2,2-trichloroethyl 2-(4-nitrophenyl)aziridine-1-carboxylate according to general procedure A. The desired product was obtained as a gummy light yellow solid in a 80% yield (107 mg) and 71% ee determined by HPLC

analysis Chiralpak-AD column (10% iPrOH/hexanes at 1 mL/min), retention time:

$t_{\text{major}} = 14.8$ min and $t_{\text{minor}} = 12.2$ min.

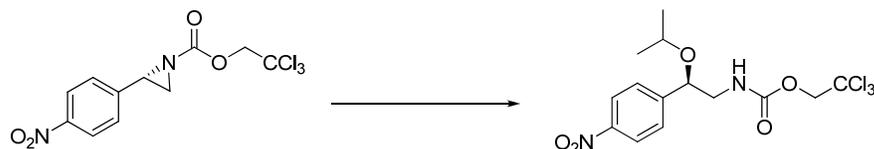
R_f 0.21 (20% EtOAc/hexanes); **¹H NMR** (300 MHz, CDCl₃) δ 8.22 (d, $J = 6$ Hz, 2H, CH_{ar}), 7.49 (d, $J = 6$ Hz, 2H, CH_{ar}), 5.40 (s, 1H, NH), 4.70 (s, 2H, CH_2CCl_3), 4.41-4.39 (m, 1H, CH_2CHOME), 3.64-3.60 (m, 1H, CH_2NH), 3.29 (s, 3H, CH_3), 3.26-3.28 (m, 1H, CH_2NH); **¹³C NMR** (75 MHz, CDCl₃) δ 154.4, 147.8, 146.1, 127.4, 123.8, 95.3, 81.5, 74.4, 57.3, 47.0; **IR** (neat) 3326, 2936, 1734, 1522, 1346, 730 cm⁻¹, **HMRS** calc. for C₁₂H₁₄Cl₃N₂O₅ [M+H]⁺ 370.9953; found: 370.9963.

(R)-2,2,2-trichloroethyl 2-hydroxy-2-(4-nitrophenyl)ethylcarbamate (58)



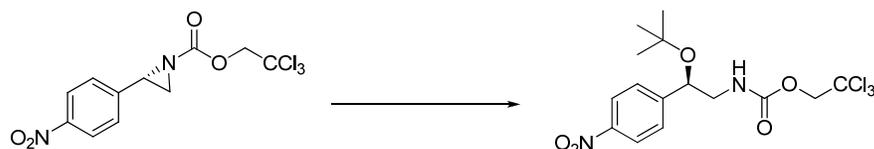
The title compound was obtained from (*S*)-2,2,2-trichloroethyl 2-(4-nitrophenyl)aziridine-1-carboxylate according to general procedure B. The desired product was obtained as an off-white solid in a 77% yield (82 mg) and 68% ee determined by HPLC analysis Chiralcel-OD column (10% iPrOH/hexanes at 1 mL/min), retention time: $t_{\text{major}} = 19.2$ min and $t_{\text{minor}} = 16.3$ min.

R_f 0.05 (20% EtOAc/hexanes); **mp** 92-96 °C; **¹H NMR** (300 MHz, CDCl₃) δ 8.16 (d, $J = 9$ Hz, 2H, CH_{ar}), 7.53 (d, $J = 9$ Hz, 2H, CH_{ar}), 5.69 (s, 1H, NH), 4.97 (t, $J = 3$ Hz, 1H, CH_2CHOH), 4.67 (s, 2H, CH_2CCl_3), 3.69 (d, $J = 3$, 1H, OH), 3.64-3.55 (m, 1H, CH_2NH), 3.36-3.27 (m, 1H, CH_2NH); **¹³C NMR** (75 MHz, CDCl₃) δ 155.2, 148.6, 147.4, 126.6, 123.6, 95.2, 74.4, 72.3, 48.3; **IR** (neat) 3431, 3020, 1719, 1516, 751 cm⁻¹, **HMRS** calc. for C₁₁H₁₁Cl₃N₂O₅Na [M+Na]⁺ 378.9626; found: 378.9622.

(R)-2,2,2-trichloroethyl 2-isopropoxy-2-(4-nitrophenyl)ethylcarbamate (61)

The title compound was obtained from (*S*)-2,2,2-trichloroethyl 2-(4-nitrophenyl)aziridine-1-carboxylate according to general procedure A. The desired product was obtained as an off-white solid in a 70% yield (125 mg) and 71% ee determined by HPLC analysis Chiralpak-AD column (10% iPrOH/hexanes at 1 mL/min), retention time: $t_{\text{major}} = 14.6$ min and $t_{\text{minor}} = 11.8$ min.

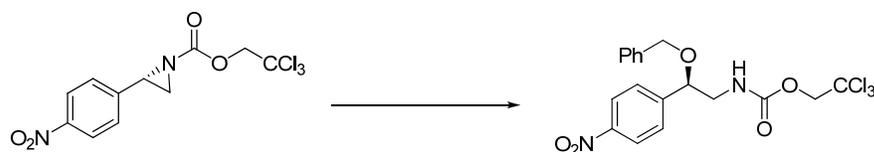
R_f 0.35 (20% EtOAc/hexanes); **mp** 72-76 °C; **¹H NMR** (300 MHz, CDCl₃) δ 8.21 (d, *J* = 6 Hz, 2H, *CH_{ar}*), 7.52 (d, *J* = 6 Hz, 2H, *CH_{ar}*), 5.37 (s, 1H, *NH*), 4.79-4.65 (m, 2H, *CH₂CCl₃*), 4.63-4.59 (m, 1H, *CH₂CHOR*), 3.57-3.46 (m, 1H, *CH₂NH*), 3.51 (t, *J* = 2 Hz, 1H, *CH(CH₂)₂*), 3.22-3.13 (m, 1H, *CH₂NH*), 1.15 (dd, *J* = 9, 6 Hz, 6H, (*CH₃)₂*); **¹³C NMR** (75 MHz, CDCl₃) δ 154.5, 147.7, 147.6, 127.2, 123.7, 95.4, 74.4, 70.5, 47.3, 23.1, 21.2; **IR** (neat) 3335, 2973, 1733, 1521, 1347, 730 cm⁻¹, **HMRS** calc. for C₁₄H₁₈Cl₃N₂O₅ [M+H]⁺ 399.0292; found: 399.0276.

(R)-2,2,2-trichloroethyl 2-tert-butoxy-2-(4-nitrophenyl)ethylcarbamate (62)

The title compound was obtained from (*S*)-2,2,2-trichloroethyl 2-(4-nitrophenyl)aziridine-1-carboxylate according to general procedure A. The desired product was obtained as a yellow solid in a 72% yield (118 mg) and 70% ee determined by HPLC analysis Chiralpak-AD column (5% iPrOH/hexanes at 1 mL/min), retention time: $t_{\text{major}} = 11.8$ min and $t_{\text{minor}} = 10.5$ min.

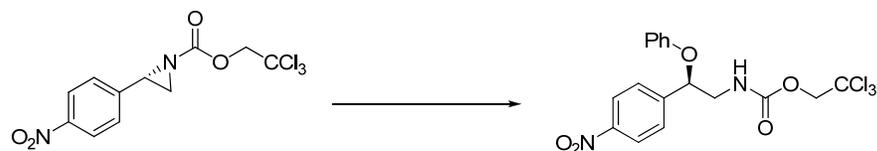
R_f 0.38 (20% EtOAc/hexanes); **mp** 66-69 °C; **¹H NMR** (300 MHz, CDCl₃) δ 8.18 (d, *J* = 9 Hz, 2H, *CH_{ar}*), 7.53 (d, *J* = 9 Hz, 2H, *CH_{ar}*), 5.33 (s, 1H, *NH*), 4.72-4.69 (m, 1H, *CH₂CHOR*), 4.70 (dd, *J* = 9, 6 Hz, 2H, *CH₂CCl₃*), 3.50-3.39 (m, 1H, *CH₂NH*), 3.15-3.05 (m, 1H, *CH₂NH*), 1.12 (s, 9H, (*CH₃*)₃); **¹³C NMR** (75 MHz, CDCl₃) δ 154.4, 150.2, 147.3, 126.9, 123.5, 95.3, 75.3, 74.4, 72.0, 48.1, 28.3; **IR** (neat) 3448, 2975, 1734, 1521, 1347, 730 cm⁻¹, **HMRS** calc. for C₁₅H₁₉Cl₃N₂O₅Na [M+Na]⁺ 435.0253; found: 435.0252.

(*R*)-2,2,2-trichloroethyl 2-(benzyloxy)-2-(4-nitrophenyl)ethylcarbamate (59)



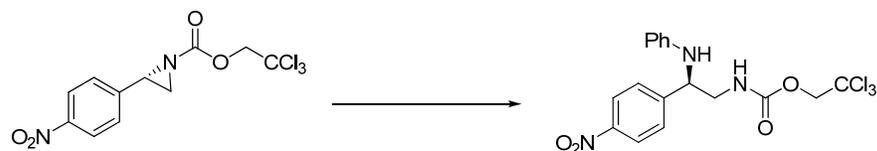
The title compound was obtained from (*S*)-2,2,2-trichloroethyl 2-(4-nitrophenyl)aziridine-1-carboxylate according to general procedure C, with benzylalcohol (10 equiv). The desired product was obtained as a light yellow gummy solid in a 69% yield (93 mg) and 70% ee determined by HPLC analysis Chiralpak-AD column (10% iPrOH/hexanes at 1 mL/min), retention time: *t*_{major} = 14.5 min and *t*_{minor} = 13.0 min.

R_f 0.31 (20% EtOAc/hexanes); **¹H NMR** (300 MHz, CDCl₃) δ 8.25 (d, *J* = 9 Hz, 2H, *CH_{ar}*), 7.53 (d, *J* = 9 Hz, 2H, *CH_{ar}*), 7.38-7.26 (m, 5H, *CH_{ar}*), 5.37 (s, 1H, *NH*), 4.68 (s, 2H, *CH₂CCl₃*), 4.63-4.59 (m, 1H, *CH₂CHOR*), 4.40 (dd, *J* = 12, 9 Hz, 2H, *CH₂Ph*), 3.62-3.53 (m, 1H, *CH₂NH*), 3.36-3.27 (m, 1H, *CH₂NH*); **¹³C NMR** (75 MHz, CDCl₃) δ 154.4, 147.8, 146.3, 136.9, 128.5, 128.1, 127.8, 127.5, 123.9, 95.3, 78.0, 74.4, 71.3, 47.0; **IR** (neat) 3344, 2944, 1735, 1522, 1347, 731 cm⁻¹, **HMRS** calc. for C₁₈H₁₈Cl₃N₂O₅ [M+H]⁺ 447.0269; found: 447.0276.

(R)-2,2,2-trichloroethyl 2-(4-nitrophenyl)-2-phenoxyethylcarbamate (64)

The title compound was obtained from (*S*)-2,2,2-trichloroethyl 2-(4-nitrophenyl)aziridine-1-carboxylate according to general procedure C, with phenol (3 equiv). The desired product was obtained as a light yellow gummy solid in a 37% yield (48 mg) and 58% ee determined by HPLC analysis Chiralpak-AD column (10% iPrOH/hexanes at 1 mL/min), retention time: $t_{\text{major}} = 19.7$ min and $t_{\text{minor}} = 15.2$ min.

R_f 0.31 (20% EtOAc/hexanes); $^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ 8.20 (d, $J = 6$ Hz, 2H, CH_{ar}), 7.55 (d, $J = 6$ Hz, 2H, CH_{ar}), 7.23-7.17 (m, 2H, CH_{ar}), 6.95-6.90 (m, 1H, CH_{ar}), 6.80-6.78 (m, 2H, CH_{ar}), 5.49 (s, 1H, NH), 5.40-5.37 (m, 1H, CH_2CHOR), 4.47 (s, 2H, CH_2CCl_3), 3.81-3.72 (m, 1H, CH_2NH), 3.57-3.48 (m, 1H, CH_2NH); $^{13}\text{C NMR}$ (75 MHz, CDCl_3) δ 156.8, 154.5, 147.7, 145.5, 129.6, 127.0, 124.0, 121.8, 115.5, 95.2, 76.5, 74.5, 47.3; **IR** (neat) 3351, 2928, 1738, 1524, 1347, 732 cm^{-1} , **HMRS** calc. for $\text{C}_{17}\text{H}_{16}\text{Cl}_3\text{N}_2\text{O}_5$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 433.0125; found: 433.0119.

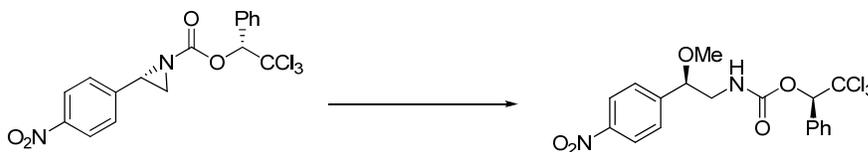
(R)-2,2,2-trichloroethyl 2-(4-nitrophenyl)-2-(phenylamino)ethylcarbamate (66)

The title compound was obtained from (*S*)-2,2,2-trichloroethyl 2-(4-nitrophenyl)aziridine-1-carboxylate according to general procedure C, with aniline (3 equiv). The desired product was obtained as a yellow solid in a 72% yield (94 mg) and 64% ee determined by

HPLC analysis Chiralpak-AD column (10% iPrOH/hexanes at 1 mL/min), retention time: $t_{\text{major}} = 20.4$ min and $t_{\text{minor}} = 32.6$ min.

R_f 0.23 (20% EtOAc/hexanes); **mp** 105-110 °C; **¹H NMR** (300 MHz, CDCl₃) δ 8.18 (d, $J = 9$ Hz, 2H, CH_{ar}), 7.55 (d, $J = 9$ Hz, 2H, CH_{ar}), 7.09-7.04 (m, 2H, CH_{ar}), 6.69-6.64 (m, 1H, CH_{ar}), 6.42 (d, $J = 6$ Hz, 2H, CH_{ar}), 5.46 (s, 1H, NH), 4.89 (s, 1H, NHPH), 4.76 (q, 2H, CH_2CCl_3), 4.62-4.60 (m, 1H, CH_2CHOR), 3.65-3.52 (m, 2H, CH_2NH); **¹³C NMR** (75 MHz, CDCl₃) δ 155.8, 148.3, 147.4, 146.1, 129.2, 127.5, 124.1, 118.2, 113.2, 95.2, 74.6, 59.1, 47.2; **IR** (neat) 3352, 2930, 1732, 1523, 1348, 907, 732 cm⁻¹, **HMRS** calc. for C₁₇H₁₆Cl₃N₃NaO₄ [M+Na]⁺ 454.0094; found: 454.0099.

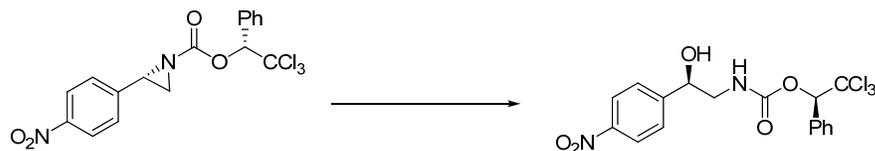
(R)-2,2,2-trichloro-1-phenylethyl (R)-2-methoxy-2-(4-nitrophenyl)ethylcarbamate (75)



The title compound was obtained from (*S*)-((*R*)-2,2,2-trichloro-1-phenylethyl) 2-(4-nitrophenyl)aziridine-1-carboxylate according to general procedure A. The desired product was obtained as a gummy yellow solid in a 93% yield (209 mg) and a 32:1 dr determined by HPLC analysis Chiralpak-AD column (7% iPrOH/hexanes at 1 mL/min), retention time: $t_{\text{major}} = 24.1$ min and $t_{\text{minor}} = 16.0$ min.

R_f 0.30 (20% EtOAc/hexanes); **¹H NMR** (300 MHz, CDCl₃) δ 8.13 (d, $J = 9$ Hz, 2H, CH_{ar}), 7.58 (d, $J = 9$ Hz, 2H, CH_{ar}), 7.46-7.40 (m, 5H, CH_{ar}), 6.24 (s, 1H, CHPh), 5.46 (s, 1H, NH), 4.45-4.41 (m, 1H, CH_2CHOR), 3.49-3.52 (m, 1H, CH_2NH), 3.27-3.22 (m, 1H, CH_2NH), 3.32 (s, 3H, OCH₃); **¹³C NMR** (75 MHz, CDCl₃) δ 154.0, 147.7, 146.1, 133.1, 129.6, 129.4, 127.8, 127.3, 123.7, 99.4, 83.3, 81.3, 57.3, 46.9; **IR** (neat) 3341, 1736, 1522, 1346, 737 cm⁻¹, **HMRS** calc. for C₁₈H₁₈Cl₃N₂O₅ [M+H]⁺ 447.0289; found: 447.0276.

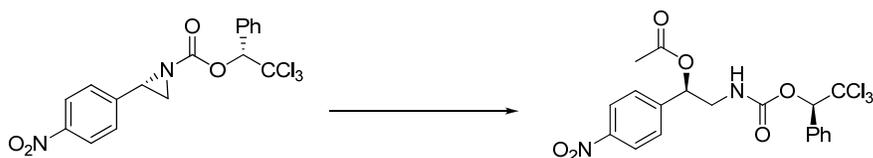
(*R*)-2,2,2-trichloro-1-phenylethyl-(*R*)-2-hydroxy-2-(4-nitrophenyl)ethyl-carbamate (76)



The title compound was obtained from (*S*)-((*R*)-2,2,2-trichloro-1-phenylethyl) 2-(4-nitrophenyl)aziridine-1-carboxylate according to general procedure B. After flash chromatography, the desired product was obtained as a yellow solid in a 93% yield (201 mg) as one (*R,R*) diastereomer.

R_f 0.06 (20% EtOAc/hexanes); **mp** 57-64 °C; **¹H NMR** (300 MHz, CDCl₃) δ 8.15 (d, *J* = 9 Hz, 2H, *CH_{ar}*), 7.63 (d, *J* = 9 Hz, 2H, *CH_{ar}*), 7.46-7.37 (m, 5H, *CH_{ar}*), 6.25 (s, 1H, *CHPh*), 5.52 (s, 1H, *NH*), 5.01-4.99 (m, 1H, *CH₂CHOR*), 3.63-3.57 (m, 1H, *CH₂NH*), 3.38-3.31 (m, 1H, *CH₂NH*), 3.01 (s, 1H, *OH*); **¹³C NMR** (75 MHz, CDCl₃) δ 154.0, 147.7, 146.1, 132.9, 129.7, 129.4, 127.8, 126.6, 123.6, 83.5, 72.5, 48.2; **IR** (neat) 3423, 2945, 1723, 1522, 1348, 909 cm⁻¹, **HMRS** calc. for C₁₇H₁₉Cl₃N₃O₅ [M+NH₄]⁺ 450.0392; found: 450.0385.

(*R*)-1-(4-nitrophenyl)-2-(((*R*)-2,2,2-trichloro-1-phenylethoxy)carbonylamino)ethyl acetate (78)

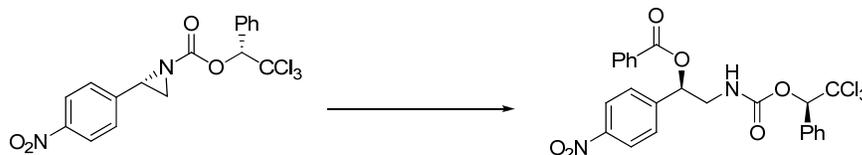


The title compound was obtained from (*S*)-((*R*)-2,2,2-trichloro-1-phenylethyl) 2-(4-nitrophenyl)aziridine-1-carboxylate according to general procedure C with acetic acid (3 equiv). The desired product was obtained as a yellow solid in a 78% yield (185 mg) and a

dr >20:1 determined by SFC analysis Chiralpak-AD column (10% MeOH/hexanes at 1 mL/min), retention time: $t_{\text{major}} = 11.0$ min and $t_{\text{minor}} = 9.9$ min.

R_f 0.31 (20% EtOAc/hexanes); **¹H NMR** (300 MHz, CDCl₃) δ 8.13 (d, $J = 9$ Hz, 2H, *CH_{ar}*), 7.56 (d, $J = 9$ Hz, 2H, *CH_{ar}*), 7.47-7.39 (m, 5H, *CH_{ar}*), 6.21 (s, 1H, *CHPh*), 5.93-5.91 (m, 1H, *CH₂CHOR*), 5.25 (s, 1H, *NH*), 3.63-3.58 (m, 2H, *CH₂NH*), 3.12 (s, 3H, *CH₃*); **¹³C NMR** (75 MHz, CDCl₃) δ 169.7, 154.0, 147.6, 144.2, 132.9, 129.7, 129.3, 127.8, 127.1, 123.7, 99.3, 83.4, 73.3, 45.5, 20.8; **IR** (neat) 3377, 2923, 1721, 1519, 1346, 1236 cm⁻¹, **HMRS** calc. for C₁₉H₁₇Cl₃N₂NaO₆ [M+Na]⁺ 497.0062; found: 497.0044.

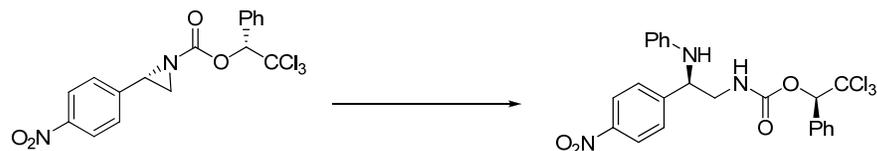
(*R*)-1-(4-nitrophenyl)-2-(((*R*)-2,2,2-trichloro-1-phenylethoxy)carbonylamino)ethyl benzoate (79)



The title compound was obtained from (*S*)-((*R*)-2,2,2-trichloro-1-phenylethyl) 2-(4-nitrophenyl)aziridine-1-carboxylate according to general procedure C with benzoic acid (3 equiv). The desired product was obtained as a yellow solid in a 81% yield (195 mg) and a dr >20:1 determined by HPLC analysis Chiralpak-AD column (7% iPrOH/hexanes at 1 mL/min), retention time: $t_{\text{major}} = 40.4$ min and $t_{\text{minor}} = 35.5$ min.

R_f 0.24 (20% EtOAc/hexanes); **mp** 71-76 °C; **¹H NMR** (300 MHz, CDCl₃) δ 8.15 (d, $J = 9$ Hz, 2H, *CH_{ar}*), 8.05 (d, $J = 9$ Hz, 2H, *CH_{ar}*), 7.64-7.31 (m, 10H, *CH_{ar}*), 6.22 (s, 1H, *CHPh*), 6.19-6.16 (m, 1H, *CH₂CHOR*), 5.34 (s, 1H, *NH*), 3.78-3.74 (m, 2H, *CH₂NH*); **¹³C NMR** (75 MHz, CDCl₃) δ 154.0, 147.0, 144.3, 133.6, 132.9, 129.6, 129.3, 128.5, 127.7, 127.1, 123.8, 83.5, 73.9, 45.7; **IR** (neat) 3371, 2951, 1722, 1522, 1347, 1268, 699 cm⁻¹, **HMRS** calc. for C₂₄H₁₉Cl₃N₂NaO₆ [M+Na]⁺ 559.0224; found: 559.0201.

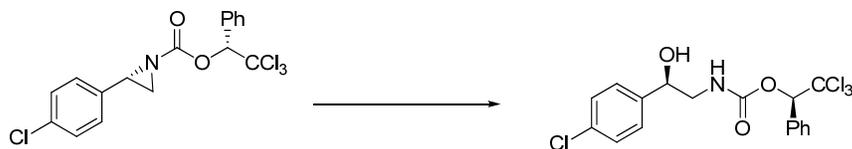
(*R*)-2,2,2-trichloro-1-phenylethyl-(*R*)-2-(4-nitrophenyl)-2-(phenylamino)ethylcarbamate (80)



The title compound was obtained from (*S*)-((*R*)-2,2,2-trichloro-1-phenylethyl) 2-(4-nitrophenyl)aziridine-1-carboxylate according to general procedure C with aniline (6 equiv). The desired product was obtained as a yellow solid in a 87% yield (220 mg) and a dr >20:1 determined by ^1H NMR.

R_f 0.29 (20% EtOAc/hexanes); **mp** 81-86 °C; **^1H NMR** (300 MHz, CDCl_3) δ 8.19 (d, $J = 9$ Hz, 2H, CH_{ar}), 7.59 (d, $J = 9$ Hz, 2H, CH_{ar}), 7.54 (d, $J = 9$ Hz, 2H, CH_{ar}), 7.47-7.38 (m, 3H, CH_{ar}), 7.07 (t, 2H, CH_{ar}), 6.69 (t, 1H, CH_{ar}), 6.36 (d, 3H, CH_{ar}), 6.31 (s, 1H, CHPh), 5.30 (s, 1H, NH), 4.74 (s, 1H, NH), 4.63-4.61 (m, 1H, CH_2CHOR), 3.70-3.64 (m, 1H, CH_2NH), 3.57-3.52 (m, 1H, CH_2NH); **^{13}C NMR** (75 MHz, CDCl_3) δ 155.3, 148.2, 147.5, 146.0, 132.8, 129.7, 129.4, 129.1, 127.9, 127.4, 124.1, 118.2, 113.3, 99.3, 83.9, 58.9, 47.1; **IR** (neat) 3383, 3053, 1728, 1521, 1346, 737 cm^{-1} , **HMRS** calc. for $\text{C}_{23}\text{H}_{20}\text{Cl}_3\text{N}_3\text{NaO}_4$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$ 530.0405; found: 530.0412.

(*R*)-2,2,2-trichloro-1-phenylethyl(*R*)-2-(4-chlorophenyl)-2-hydroxyethylcarbamate (95)

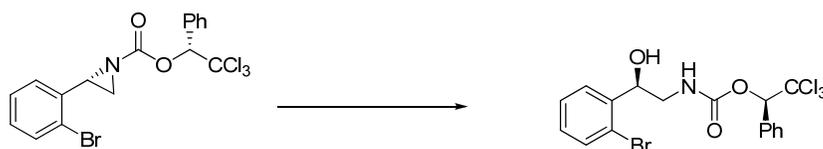


The title compound was obtained from (*S*)-((*R*)-2,2,2-trichloro-1-phenylethyl) 2-(4-chlorophenyl)aziridine-1-carboxylate according to general procedure B with 3 mol% of

$\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$. The desired product was obtained as a white solid in a 84% yield (86 mg) and a dr 2.6:1 determined by SFC analysis Chiralcel-OJ column (20% MeOH/hexanes at 1 mL/min), retention time: $t_{\text{major}} = 4.4$ min and $t_{\text{minor}} = 6.3$ min.

R_f 0.35 (20% EtOAc/hexanes); **mp** 54-60 °C; $^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ 7.59 (d, $J = 9$ Hz, 2H, CH_{ar}), 7.44-7.25 (m, 7H, CH_{ar}), 6.29 (s, 1H, CHPh), 5.49 (s, 1H, NH), 4.88-4.85 (m, 1H, CH_2CHOR), 3.49-3.61 (m, 1H, CH_2NH), 3.24-3.36 (m, 1H, CH_2NH), 2.53 (s, 1H, OH); $^{13}\text{C NMR}$ (75 MHz, CDCl_3) δ 154.7, 139.5, 133.7, 133.0, 129.6, 129.4, 128.6, 127.8, 127.1, 99.5, 83.3, 72.6, 48.3; **IR** (neat) 3438, 1733, 1515, 1265, 739 cm^{-1} , **HMRS** calc. for $\text{C}_{17}\text{H}_{15}\text{Cl}_4\text{NNaO}_3$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$ 443.9708; found: 443.9698.

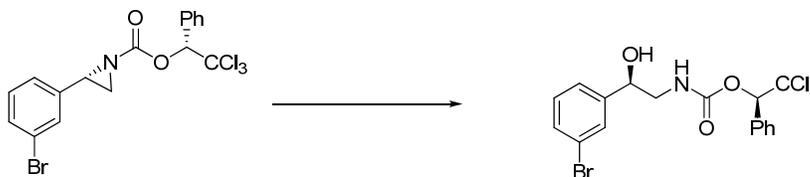
(R)-2,2,2-trichloro-1-phenylethyl (R)-2-(2-bromophenyl)-2-hydroxyethylcarbamate (92)



The title compound was obtained from (*S*)-((*R*)-2,2,2-trichloro-1-phenylethyl) 2-(2-bromophenyl)aziridine-1-carboxylate according to general procedure B with 3 mol% of $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$. The desired product was obtained as a white solid in a 88% yield (132 mg) and a dr 6.6:1 determined by SFC analysis Chiralcel-OJ column (20% MeOH/hexanes at 1 mL/min), retention time: $t_{\text{major}} = 6.0$ min and $t_{\text{minor}} = 7.6$ min.

R_f 0.33 (20% EtOAc/hexanes); **mp** 56-59 °C; $^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ 7.61-7.50 (m, 4H, CH_{ar}), 7.45-7.33 (m, 4H, CH_{ar}), 7.19-7.11 (m, 1H, CH_{ar}), 6.28 (s, 1H, CHPh), 5.45 (s, 1H, NH), 5.22-5.19 (m, 1H, CH_2CHOR), 3.72-3.64 (m, 1H, CH_2NH), 3.43-3.34 (m, 1H, CH_2NH), 3.05 (s, 1H, OH); $^{13}\text{C NMR}$ (75 MHz, CDCl_3) δ 155.1, 139.8, 133.0, 132.6, 129.6, 129.3, 127.8, 127.7, 127.5, 121.6, 99.5, 83.3, 72.5, 46.6; **IR** (neat) 3423, 1715, 1515, 1243, 747 cm^{-1} , **HMRS** calc. for $\text{C}_{17}\text{H}_{16}\text{BrCl}_3\text{NO}_3$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 465.9377; found: 465.9374.

(*R*)-2,2,2-trichloro-1-phenylethyl (*R*)-2-(3-bromophenyl)-2-hydroxyethylcarbamate (92)

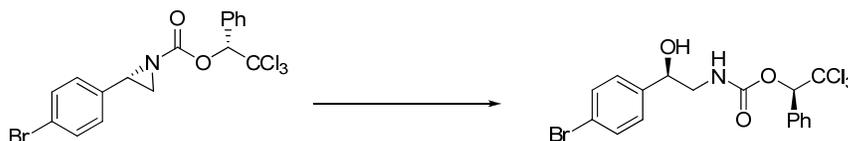


The title compound was obtained from (*S*)-((*R*)-2,2,2-trichloro-1-phenylethyl) 2-(3-bromophenyl)aziridine-1-carboxylate according to general procedure B with 3 mol% of $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$. The desired product was obtained as a white solid in a 86% yield (113 mg) and a dr 3.6:1 determined by SFC analysis Chiralcel-OJ column (20% MeOH/hexanes at 1 mL/min), retention time: $t_{\text{major}} = 6.7$ min and $t_{\text{minor}} = 10.2$ min.

R_f 0.29 (20% EtOAc/hexanes); mp 112-116 °C; $^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ 7.61-7.51 (m, 4H, CH_{ar}), 7.48-7.30 (m, 4H, CH_{ar}), 7.27-7.16 (m, 1H, CH_{ar}), 6.28 (s, 1H, CHPh), 5.55 (s, 1H, NH), 4.82-4.79 (m, 1H, CH_2CHOR), 3.59-3.50 (m, 1H, CH_2NH), 3.33-3.20 (m, 1H, CH_2NH), 3.02 (s, 1H, OH); $^{13}\text{C NMR}$ (75 MHz, CDCl_3) δ 154.8, 143.4, 133.0, 131.0, 130.0, 129.6, 129.4, 128.9, 127.8, 124.4, 122.6, 99.5, 83.4, 72.6, 48.3; IR (neat) 3423, 1714, 1515, 1245, 698 cm^{-1} ; HMRS calc. for $\text{C}_{17}\text{H}_{16}\text{BrCl}_3\text{NO}_3$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 465.9370; found: 465.9374.

(*R*)-2,2,2-trichloro-1-phenylethyl (*R*)-2-(4-bromophenyl)-2-hydroxyethylcarbamate

(93)

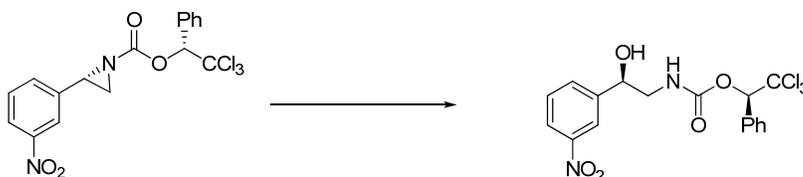


The title compound was obtained from (*S*)-((*R*)-2,2,2-trichloro-1-phenylethyl) 2-(4-bromophenyl)aziridine-1-carboxylate according to general procedure B with 3 mol% of $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$. The desired product was obtained as a white solid in a 72% yield (88 mg) and a

dr 2.6:1 determined by HPLC analysis Chiralpak-AD column (7% iPrOH/hexanes at 1 mL/min), retention time: $t_{\text{major}} = 35.0$ min and $t_{\text{minor}} = 37.4$ min.

R_f 0.18 (20% EtOAc/hexanes); **mp** 44-50 °C; **¹H NMR** (300 MHz, CDCl₃) δ 7.61-7.58 (m, 2H, *CH_{ar}*), 7.49-7.38 (m, 5H, *CH_{ar}*), 7.23-7.20 (m, 2H, *CH_{ar}*), 6.28 (s, 1H, *CHPh*), 5.45 (s, 1H, *NH*), 4.85-4.81 (m, 1H, *CH₂CHOR*), 3.61-3.50 (m, 1H, *CH₂NH*), 3.37-3.20 (m, 1H, *CH₂NH*), 2.55 (s, 1H, *OH*); **¹³C NMR** (75 MHz, CDCl₃) δ 154.7, 140.0, 133.0, 131.6, 129.6, 129.4, 127.8, 127.5, 121.8, 99.5, 83.3, 72.5, 48.2; **IR** (neat) 3432, 2952, 1726, 1515, 1265, 738 cm⁻¹, **HMRS** calc. for C₁₇H₁₅BrCl₃NNaO₃ [M+Na]⁺ 489.9191; found: 489.9169.

(*R*)-2,2,2-trichloro-1-phenylethyl **(*R*)-2-hydroxy-2-(3-nitrophenyl)ethylcarbamate**
(96)



The title compound was obtained from (*S*)-((*R*)-2,2,2-trichloro-1-phenylethyl) 2-(3-nitrophenyl)aziridine-1-carboxylate according to general procedure B with 3 mol% of BF₃·OEt₂. The desired product was obtained as a yellow solid in a 87% yield (128 mg) and a dr 7:1 determined by HPLC analysis Chiralpak-AD column (7% iPrOH/hexanes at 1 mL/min), retention time: $t_{\text{major}} = 23.8$ min and $t_{\text{minor}} = 34.2$ min.

R_f 0.02 (20% EtOAc/hexanes); **mp** 43-49 °C; **¹H NMR** (300 MHz, CDCl₃) δ 8.25-8.12 (m, 2H, *CH_{ar}*), 7.69-7.26 (m, 7H, *CH_{ar}*), 6.26 (s, 1H, *CHPh*), 5.54 (s, 1H, *NH*), 5.01-4.99 (m, 1H, *CH₂CHOR*), 3.6-3.58 (m, 1H, *CH₂NH*), 3.39-3.30 (m, 1H, *CH₂NH*), 3.10 (s, 1H, *OH*); **¹³C NMR** (75 MHz, CDCl₃) δ 154.9, 148.1, 143.3, 132.9, 132.0, 129.7, 129.4, 127.8, 122.8, 120.8, 99.4, 83.5, 72.2, 48.2; **IR** (neat) 3351, 1716, 1528, 1350, 739 cm⁻¹, **HMRS** calc. for C₁₇H₁₄Cl₃N₂O₅ [M+H]⁺ 430.9985; found: 430.9974.

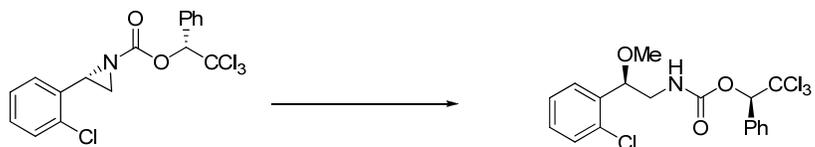
(*R*)-2,2,2-trichloro-1-phenylethyl (R)-2-(2-chlorophenyl)-2-hydroxyethylcarbamate (87)



The title compound was obtained from (*S*)-((*R*)-2,2,2-trichloro-1-phenylethyl) 2-(2-chlorophenyl)aziridine-1-carboxylate according to general procedure B with 3 mol% of $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$. The desired product was obtained as a white solid in a 79% yield (110 mg) and a dr 4.3:1 determined by HPLC analysis Chiralpak-AD column (10% *i*PrOH/hexanes at 1 mL/min), retention time: $t_{\text{major}} = 17.6$ min and $t_{\text{minor}} = 13.5$ min.

R_f 0.33 (20% EtOAc/hexanes); **mp** 41-45 °C; **¹H NMR** (300 MHz, CDCl_3) δ 7.57-7.47 (m, 4H, CH_{ar}), 7.48-7.27 (m, 4H, CH_{ar}), 7.26-7.16 (m, 2H, CH_{ar}), 6.28 (s, 1H, CHPh), 5.52 (s, 1H, NH), 5.22-5.17 (m, 1H, CH_2CHOR), 3.65-3.57 (m, 1H, CH_2NH), 3.37-3.28 (m, 1H, CH_2NH), 3.21 (s, 1H, OH); **¹³C NMR** (75 MHz, CDCl_3) δ 155.1, 138.3, 133.0, 131.6, 129.6, 129.5, 129.3, 128.9, 127.8, 127.4, 126.9, 99.5, 83.3, 70.2, 46.5; **IR** (neat) 3438, 1728, 1522, 1349, 908, 732 cm^{-1} , **HMRS** calc. for $\text{C}_{17}\text{H}_{16}\text{Cl}_4\text{NO}_3$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 421.9873; found: 421.9879.

(*R*)-2,2,2-trichloro-1-phenylethyl (R)-2-(2-chlorophenyl)-2-methoxyethylcarbamate (96)



The title compound was obtained from (*S*)-((*R*)-2,2,2-trichloro-1-phenylethyl) 2-(2-chlorophenyl)aziridine-1-carboxylate (0.28 mmol, 114 mg, 1 equiv) according to general procedure A with 3 mol% of $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$. The desired product was obtained as a white solid in a 99% yield (117 mg) and a dr 4.3:1 determined by HPLC analysis Chiralpak-AD

column (10% iPrOH/hexanes at 1 mL/min), retention time: $t_{\text{major}} = 17.6$ min and $t_{\text{minor}} = 13.5$ min.

R_f 0.40 (20% EtOAc/hexanes); **mp** 39-42 °C; **¹H NMR** (300 MHz, CDCl₃) δ 7.58-7.48 (m, 4H, *CH_{ar}*), 7.49-7.28 (m, 4H, *CH_{ar}*), 7.26-7.16 (m, 2H, *CH_{ar}*), 6.28 (s, 1H, *CHPh*), 5.51 (s, 1H, *NH*), 5.23-5.18 (m, 1H, *CH₂CHOR*), 3.67-3.59 (m, 1H, *CH₂NH*), 3.37-3.28 (m, 1H, *CH₂NH*), 3.11 (s, 1H, *CH₃*); **¹³C NMR** (75 MHz, CDCl₃) δ 155.1, 138.3, 133.0, 131.6, 129.6, 129.5, 129.3, 128.9, 127.8, 127.4, 126.9, 99.5, 83.3, 70.2, 46.5; **IR** (neat) 3438, 1728, 1522, 1349, 908, 732 cm⁻¹, **HMRS** calc. for C₁₈H₁₈Cl₄NO₃ [M+H]⁺ 436.0041; found: 436.0039.

References

¹ Parmentier, M., Thèse de Doctorat, Université de Montréal, **2008**.

² Corey, E. J.; Ishihara, K. *Tetrahedron Lett.* **1992**, *33*, 6807-6810.