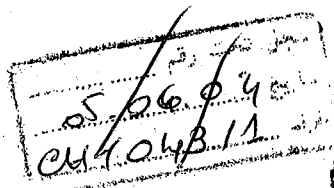


**UNIVERSITÉ ABOUBEKR BELKAID - TLEMCCEN -
FACULTÉ DES SCIENCES - DÉPARTEMENT DE CHIMIE
LABORATOIRE DE CHIMIE ORGANIQUE, SUBSTANCES NATURELLES ET
ANALYSES (COSNA)**

THÈSE

Présentée par

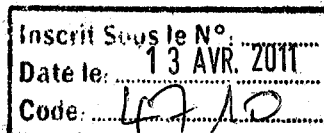


Hocine ALLALI

Pour l'obtention du titre de :

Docteur d'État Es-Sciences

Discipline : Chimie
Option : Chimie Organique Appliquée



Thème

**Préparation d'alcools à hauts excès énantiomériques,
utilisation en synthèse et en analyse**

Soutenue publiquement le 30 Mai 2004, devant le jury composé de :

Mr S.A. TALEB BENDIAB
Mr J. KAJIMA MULENGI
Mr D. AINAD TABET
Mr K. GUEMRA
Mr F. HUET
Mr C. ALEXANDRE
Mr B. TABTI

Professeur, UABB, Tlemcen
Professeur, UABB, Tlemcen
Professeur, Université Sidi Bel Abbès
Professeur, Université Sidi Bel Abbès
Professeur, Université du Maine
Maître de Conférences, Université du Maine
Maître de Conférences, UABB, Tlemcen

Je dédie ce travail

A mes Parents

A mes Frères et Sœurs

A mes neveux et mes nièces

A tous mes Amis et Proches

Remerciements

A Monsieur le Professeur François Huet

A qui je suis très reconnaissant de m'avoir fait l'honneur de m'accueillir dans son laboratoire (UCO2M UMR CNRS 6011). Durant les deux années passées au Mans, j'ai apprécié sa rigueur scientifique et j'ai bénéficié de son savoir et de son expérience dans le domaine de la synthèse.

Qu'il trouve ici le témoignage de ma sincère gratitude

A Monsieur le Docteur Christian Alexandre

Je lui témoigne de ma vive reconnaissance pour avoir accepté de m'accueillir dans son équipe et de diriger mon travail sur la synthèse organique. Sa compétence scientifique et ses précieux conseils m'ont été d'un grand soutien tout au long de ma présence au Mans. J'ai apprécié sa rigueur, sa modestie, sa sympathie et sa bienveillance.

Qu'il trouve ici l'expression de toute ma gratitude

A Monsieur le Docteur Boufeldja Tabti

Qui mérite ma vive reconnaissance pour avoir accepté de diriger ce travail, malgré ses lourdes tâches administratives de chef de département de chimie à l'université Aboubekr Belkaïd à Tlemcen.

Qu'il trouve ici l'expression de ma grande considération

A Monsieur le Professeur Sidi Ahmed Taleb Bendjab

Qui me fait l'honneur d'accepter la présidence de jury.

Qu'il trouve ici l'expression de toute ma gratitude

A Monsieur le Professeur Joseph Kajima Mulengi

Qui a bien voulu examiner ce travail et me faire part de ses remarques et suggestions.

Qu'il trouve ici le témoignage de mes vifs remerciements

A Monsieur le Professeur Kaddour Guemra

Qui a aimablement accepté de participer à ce jury.

Qu'il trouve ici l'expression de toute ma gratitude

A Monsieur le Professeur Driss Ainad Tabet

Qui a aimablement accepté de juger ce travail et faire partie du jury.

Qu'il trouve ici l'assurance de ma reconnaissance

A tous les membres du service RMN du Mans

Les fructueuses discussions et leurs précieux conseils m'ont beaucoup aidé à accomplir mon travail au Mans.

Qu'ils trouvent ici le témoignage de ma profonde gratitude

A Christian Maignan, Gilles Dujardin, Robert Dhal et Pascal Gosselin

A Mesdames Maryvonne Bonnier, Valérie Cabaret et Patricia Gangnery

A Frédéric Legros

A l'ensemble des membres du LSO et de l'Association Césium

Qui ont su m'entourer d'une agréable ambiance fraternelle et amicale.

Qu'ils trouvent ici le témoignage de ma vive gratitude

A mes amis du Mans et particulièrement Ramzi Aït Youcef, Nasreddine Kebir, Amine, Naïma et Rachid

La période que nous avons passée ensemble au Mans est inoubliable.

Qu'ils trouvent ici l'expression de mon amitié

A mes collègues du Département de Chimie de la Faculté des Sciences de Tlemcen et plus particulièrement aux membres du laboratoire COSNA

Pour l'aide appréciable qu'ils m'ont apportée et la sympathie qu'ils m'ont toujours témoignée.

Qu'ils trouvent ici l'assurance de ma reconnaissance

Abréviations & Acronymes

Ac	acétyle ou acyle	min	minute
Ac.	acide	Ms	mésyl
AP	acide phosphomolybdique	MTPA	acide α -méthoxy- α -trifluoro- méthylphényl acétique
APTS	acide <i>p</i> -toluène sulfonique	NBS	<i>N</i> -bromosuccinimide
aq.	aqueux	Np	naphtyl
Ar	aryl	Nu	nucléophile
Bn	benzyl	[Ox.]	oxydation
Bu	butyl	PDC	dichromate de pyridinium
Cat.	catalyseur	PFL	lipase de <i>Pseudomonas fluorescens</i>
CCM	chromatographie sur couche mince	Ph	phényl
CPG	chromatographie phase gazeuse	PLE	<i>pig liver esterase</i>
CSA	acide camphor sulfonique	PPL	<i>porcine pancreas lipase</i>
d	doublet	PR	pression réduite
DABCO	1,4-diazabicyclo[2.2.2.]octane	Pr	propyl
DBU	1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-ène	q	quadruplet
DCC	<i>N,N</i> -dicyclohexylcarbodiimide	[Red.]	réduction
DEAD	azodicarboxylate d'éthyle	Rdt	rendement
DIAD	azodicarboxylate d'isopropyle	rév.	révélateur
DMAP	4-diméthylaminopyridine	RMN	résonance magnétique nucléaire
DMF	<i>N,N</i> -diméthylformamide	SN	substitution nucléophile
DMSO	diméthylsulfoxyde	s	singlet
E₁	réaction d'élimination d'ordre 1	sol.	solution
ed	excès diastérisomérique	t	triplet
ee	excès énantiomérique	TA	température ambiante
éq.	équivalent	TBAF	fluorure de <i>tétra</i> -butyl- ammonium
Et	éthyl	T_f	température de fusion
h	heure	Tf	trifluorométhane sulfonyl
HMPA	hexaméthylphosphoramide	THF	tétrahydrofurane
HPLC	chromatographie liquide haute performance	TMS	triméthylsilyl
HPTB	hydroperoxyde de <i>t</i> -butyle	Ts	tosyl= <i>p</i> -toluène sulfonyl
Im	imidazol-1-yl	Tps	2,4,6-triisopropyl benzène sulfonyl
Ipc	isopinocampheyl	UV	ultra violet (lampe)
IR	infrarouge	VA	vanilline
LDA	diisopropylamidure de lithium	Δ	chauffage
m	massif		
Me	méthyl		
<i>m</i>-CPBA	acide métachloroperbenzoïque		

Les abréviations des enzymes (*) sont rassemblées dans un tableau particulier (p.70).

(*) Le genre masculin du mot enzyme a été admis par l'Académie Française par décision du 11 mai 1978.

Sommaire

	Page
Introduction Générale	p.1
Bibliographie	p.7
Chapitre I : Méthodes d'obtention des composés optiquement actifs	p.8
1. Introduction.....	p.10
2. Résolution des racémates.....	p.10
2.1. Résolution par cristallisation directe.....	p.10
2.2. Résolution classique.....	p.11
2.3. Méthodes chromatographiques.....	p.15
2.4. Résolution cinétique.....	p.15
3. Synthons chiraux.....	p.17
4. Synthèse asymétrique.....	p.18
4.1. Méthodes chimiques.....	p.18
4.1.1. Auxiliaires chiraux.....	p.18
4.1.2. Réactifs chiraux.....	p.19
4.1.3. Catalyseurs chiraux.....	p.21
4.2. Méthodes enzymatiques.....	p.22
5. Conclusion.....	p.24
Bibliographie	p.25
Chapitre II : Méthodes analytiques : détermination de la pureté énantiomérique	p.27
1. Introduction.....	p.29
2. Méthodes polarimétriques.....	p.29
3. Chromatographie en phase chirale.....	p.29
3.1. Chromatographie gazeuse.....	p.29
3.2. Chromatographie liquide.....	p.30
4. Résonance magnétique nucléaire.....	p.30
4.1. Agents de dérivatisation chiraux.....	p.31

4.2. Agents de solvataion chiraux.....	p.34
4.3. Réactifs lanthanides décalants chiraux.....	p.35
5. Conclusion.....	p.37
Bibliographie.....	p.38
Chapitre III : Préparation des précurseurs prochiraux.....	p.39
1. Synthèse des β -céto sulfones prochirales.....	p.41
1.1. Introduction.....	p.41
1.2. Rappels bibliographiques.....	p.41
1.2.1. Préparation des β -céto sulfones.....	p.41
1.2.2. Synthèse des α -méthylène- β -céto sulfones.....	p.44
2. Synthèse des malonates de dialkyle monosubstitués.....	p.46
2.1. Introduction.....	p.46
2.2. Etude bibliographique.....	p.46
2.2.1. Alkylmalonates de dialkyle.....	p.46
2.2.2. Alkoxy méthylmalonates de dialkyle.....	p.48
3. Nos travaux.....	p.51
3.1. Préparation des β -céto sulfones prochirales.....	p.51
3.1.1. Alkylation du sel de benzène sulfinat.....	p.51
3.1.2. Acylation de l'ion méthylphényl sulfone.....	p.51
3.1.3. Synthèse de l' α -méthylène- β -céto sulfone 92.....	p.52
3.2. Synthèse des β -hydroxy sulfones racémiques.....	p.52
3.3. Préparation des malonates de dialkyle monosubstitués.....	p.53
3.3.1. Préparation du <i>tert</i> -butylmalonate de diéthyle 74.....	p.53
3.3.2. Addition nucléophile sur le méthylènemalonate de diéthyle.....	p.54
3.4. Synthèse des 1,3-diols prochiraux.....	p.56
3.5. Préparation du 1,4-diol prochiral 109.....	p.58
Bibliographie.....	p.59
Chapitre IV : Synthèse énantiosélective par voie enzymatique.....	p.60
1. Introduction.....	p.63
2. Approche enzymatique.....	p.63
2.1. Introduction.....	p.63
2.2. Utilisation de la levure de boulanger.....	p.65

2.2.1. Introduction.....	p.65
2.2.2. Réduction des β -céto sulfones.....	p.66
2.2.2.1. <i>Introduction</i>	p.66
2.2.2.2. <i>Réduction des β-céto sulfones</i>	p.67
2.3. Utilisation des hydrolases.....	p.69
2.3.1. Introduction.....	p.69
2.3.2. Approche simplifiée du mécanisme.....	p.71
2.3.2.1. <i>Cycle catalytique</i>	p.71
2.3.2.2. <i>Origine de l'énantiosélectivité</i>	p.72
2.3.3. Hydrolyse énantiosélective des diesters <i>méso</i> ou prochiraux.....	p.74
2.3.3.1. <i>Introduction</i>	p.74
2.3.3.2. <i>Asymétrisation des malonates de dialkyle</i>	p.75
2.3.4. Enantiodifférenciation enzymatique des diols prochiraux.....	p.77
2.3.4.1. <i>Influence du milieu réactionnel</i>	p.78
2.3.4.2. <i>Influence de l'agent acylant lors d'une estérification</i>	p.79
2.3.4.3. <i>Asymétrisation des diols prochiraux</i>	p.83
- <i>1,3-Diols prochiraux</i>	p.83
- <i>1,4-Diols prochiraux</i>	p.86
3. Nos travaux.....	p.88
3.1. Réduction enzymatique des β -céto sulfones.....	p.88
3.2. Préparation de l'acétate racémique 131	p.90
3.3. Hydrolyse enzymatique du <i>t</i> -butoxyméthylmalonate de diéthyle 98	p.90
3.4. Préparation de l'hémiester racémique 135	p.91
3.5. Acylation enzymatique des 1,3-diols.....	p.91
3.6. Synthèse des monoacétates racémiques.....	p.92
3.7. Acylation enzymatique du 1,4-diol 109	p.93
3.8. Préparation du monoacétate racémique 148	p.94
3.9. Détermination des excès énantiomériques.....	p.94
Bibliographie.....	p.96
Chapitre V : Désymétrisation des anhydrides <i>méso</i>	p.101
1. Introduction.....	p.103
2. Désymétrisation des anhydrides <i>méso</i>	p.103
2.1. Introduction.....	p.103

2.2. Méthodes chimiques.....	p.104
2.2.1. Introduction d'une copule chirale.....	p.104
2.2.2. Utilisation d'un réactif ou catalyseur chiral.....	p.107
3. Nos travaux.....	p.110
Bibliographie.....	p.113

Chapitre VI : Synthèse de 1,2 amino alcools

énantiomériquement enrichis.....	p.114
1. Introduction.....	p.116
2. Rappels bibliographiques.....	p.116
- Réaction de Curtius.....	p.117
- Réaction d'Hofmann.....	p.117
3. Nos travaux.....	p.119
3.1. Synthèse d'acides carboxyliques à partir des monoacétates 136-141.....	p.119
3.2. Préparation des carboxamides primaires.....	p.120
3.3. Dégradation d'Hofmann.....	p.121
3.4. Tentative d'accès aux 1,2-amino alcools à partir des oxazolin-2-ones 195 et 198.....	p.125
3.5. Application en série optiquement active.....	p.129
- A partir du monoacétate (+)-(S)-136.....	p.129
- A partir du monoacétate (+)-(S)-140.....	p.130
- A partir du monoacétate (+)-(R)-141.....	p.132
3.6. Détermination des excès énantiomériques.....	p.132
3.7 Extension de la méthode à la préparation du (±)-1,3-amino alcool 211.....	p.132
Bibliographie.....	p.134

Chapitre VII : Synthèse de nouveaux agents de dérivatisation

chiraux.....	p.137
1. Introduction.....	p.139
2. Etude bibliographique : Méthodes de détermination des ee d'alcools chiraux.....	p.139
3. Nos travaux.....	p.140
3.1. Dérivé de l'acide lactique 151.....	p.141
3.2. Application de l'acide (S)-212 dans l'analyse d'alcools chiraux par RMN ¹ H.....	p.142
3.3. Dérivé de l'hémiester 135.....	p.144

3.3.1. Etude bibliographique.....	p.145
3.3.2. Synthèse en série racémique.....	p.146
3.3.3. Application en série optiquement active.....	p.149
3.3.4. Détermination des excès énantiomériques.....	p.151
3.4. Conclusion.....	p.151
Bibliographie.....	p.152
Conclusion générale	p.154
Partie expérimentale	p.158
Généralités.....	p.160
Chapitre III.....	p.161
Chapitre IV.....	p.175
Chapitre V.....	p.190
Chapitre VI.....	p.194
Chapitre VII.....	p.220
Résumé	p.230
Abstract	p.234
Annexe	p.238

Introduction générale

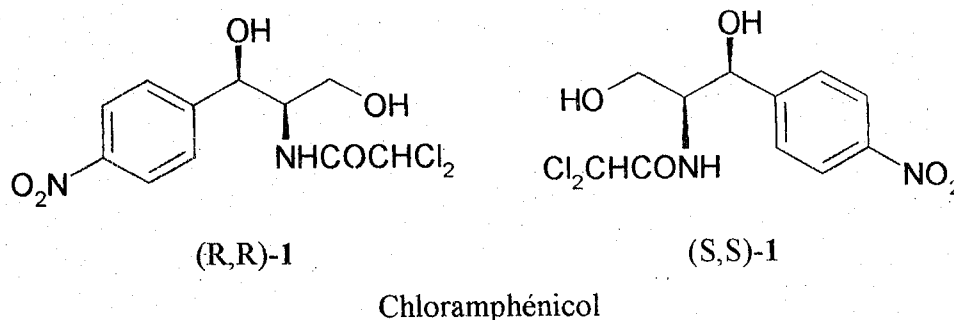
Introduction générale

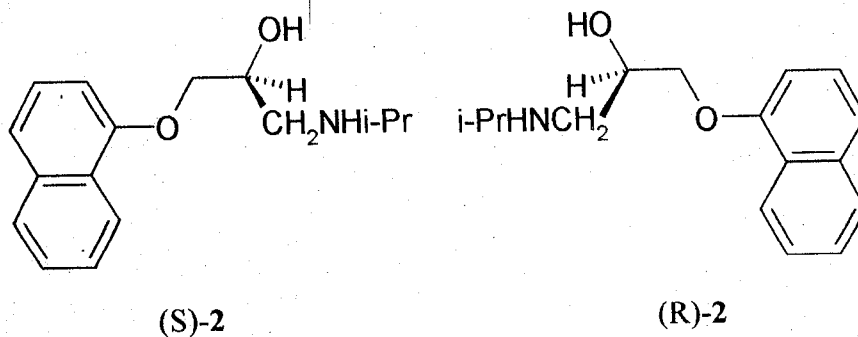
Introduction générale

La découverte de la pluralité possible des activités biologiques de chacun des deux énantiomères d'une molécule chirale a entraîné un intérêt croissant pour la synthèse des composés organiques optiquement purs au cours de ces trente dernières années. Cet intérêt est en partie motivé par la demande croissante de l'industrie dans les domaines pharmaceutiques, des agroalimentaires ou encore des cosmétiques.

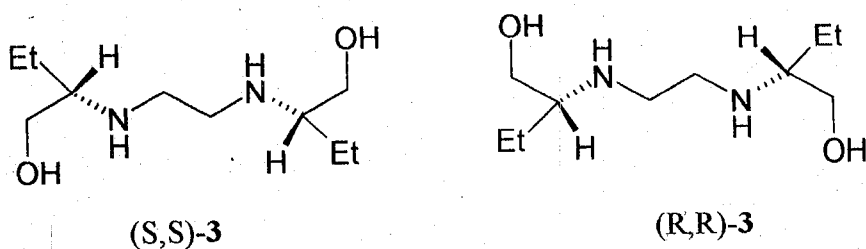
Il est à noter, que les activités biologiques des molécules organiques chirales, d'origine naturelle ou synthétique sont extrêmement sensibles à leur stéréochimie. En effet, l'activité physiologique ou pharmacologique des molécules naturelles dépend essentiellement de leur reconnaissance par des récepteurs spécifiques chiraux. Ces derniers sont capables de sélectionner un seul énantiomère d'une molécule parmi tous les autres possibles, lesquels possèdent alors une activité insignifiante, ou bien peuvent entraîner des effets indésirables, voire toxiques. Bien que les différences entre les énantiomères puissent paraître petites, l'orientation spatiale d'un simple groupe fonctionnel affecte considérablement les propriétés gustatives, odorantes et thérapeutiques du composé.

De nombreux exemples illustrent les relations entre la stéréochimie des molécules et leurs activités biologiques. On peut citer les cas de la carvone (odeur de menthe verte (R) ; odeur d'essence de carvi (S)), l'aspartame (sucré (S,S) ; amer (S,R)), le limonène (odeur citron (S) ; odeur orange (R)), la Dopa (traite la maladie de Parkinson (S) ; poison (R)) et le propranolol (β -bloquant (S) ; contraceptif (R)), chloramphénicol (antibactérien (R,R) ; inactif (S,S)) et l'éthambutol (antituberculeux (S,S) ; provoque la cécité (R,R)).



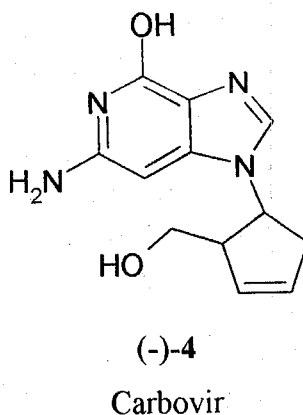


Propranolol



Ethambutol

Tout récemment, la mise au point de composés inhibiteurs de l'activité virale du HIV, responsable du sida, a révélé que seul le triphosphate du (-)-Carbovir 4 est efficace, alors que son antipode a une activité antivirale insignifiante¹.



L'exemple le plus souvent cité est celui du Thalidomide racémique (Softenon) prescrit aux femmes enceintes dans les années 60 et qui a conduit à de nombreuses malformations chez les nouveaux nés. Les tests montrent que l'énantiomère (R) possède effectivement des propriétés analgésiques alors que le (S) provoque les morts fœtales et les malformations congénitales^{1,2}. Il s'avère que depuis ce drame une étude systématique, du profil de l'activité biologique et toxicologique de la totalité des divers isomères optiques de tout nouveau

.....
principe actif potentiel (énantiomères et diastéréoisomères), a été mise en place progressivement. Cette dernière est d'ailleurs maintenant requise pour l'obtention de l'autorisation de mise sur le marché de tout nouveau médicament, qu'il soit commercialisé sous forme de mélange diastéréoisomère, racémique ou sous forme optiquement pure.

C'est dans ce cadre que l'on a vu se développer un grand nombre de nouvelles voies de synthèse hautement stéréosélectives pour obtenir des produits énantiomériquement purs. Actuellement, l'accès à ces molécules peut être réalisé de trois façons :

- *le dédoublement d'un composé racémique*³, pouvant se faire par séparation des diastéréoisomères formés grâce à un auxiliaire chiral optiquement pur ou par dédoublement cinétique chimique ou enzymatique.

- *la transformation hautement stéréosélective d'une substance optiquement active*³, le plus souvent d'origine naturelle (sucres, acides aminés, carbohydrates, terpènes,...). Celle-ci subit une série de transformations pour conduire à l'énantiomère désiré.

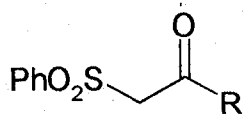
- *la synthèse asymétrique*^{4,5}, qui consiste à introduire un élément d'asymétrie au sein d'une espèce prochirale à l'aide d'un réactif ou d'un catalyseur chiral. Cette synthèse peut être énantio ou diastéréosélective.

Le but du travail, réalisé au cours de cette thèse, a été de synthétiser une série d'alcools énantiomériquement enrichis et d'étudier la possibilité de les utiliser en analyse et en synthèse. Dans cette étude, nous avons tenté d'explorer des voies de synthèse directes et efficaces pour accéder à ces synthons chiraux. Des synthèses en série racémique et en série optiquement active ont été réalisées. La transestérification catalysée par des enzymes, des 1,3-diols prochiraux, a été aussi étudiée. D'autres objectifs relatifs à l'optimisation des réactions enzymatiques et au développement de réactions consécutives qui augmentent le nombre d'applications de ces synthons chiraux en synthèse ont été considérés lors de nos investigations. Finalement, notre intérêt s'est aussi porté sur le processus stéréosélectif des conversions catalysées par les enzymes, ce qui constitue un objectif supplémentaire de cette étude.

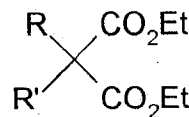
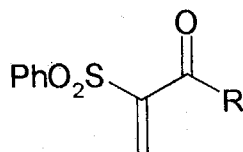
- *Le chapitre I* constitue une étude bibliographique succincte sur les diverses techniques qui s'offrent, actuellement, aux chimistes pour synthétiser des molécules optiquement actives (cristallisation directe, résolution cinétique, méthodes chromatographiques, synthèse asymétrique regroupant les méthodes chimiques et enzymatiques...).

- *Le chapitre II* représente une description détaillée des différentes méthodes qui sont le plus souvent employées dans une évaluation précise et fiable du degré de sélectivité réalisé au cours d'une réaction donnée (CPG, HPLC, RMN...).

- *Le chapitre III* regroupe les méthodes employées pour la préparation des précurseurs prochiraux (β -céto sulfones, α -méthylène- β -céto sulfones, des malonates de dialkyle mono et disubstitués...). Ces derniers sont des synthons intéressants en synthèse organique et leur réduction permet d'accéder respectivement aux β -hydroxy sulfones et aux 1,3-diols prochiraux.



R= Me, CF₃



R=Alkyl, *t*-BuOCH₂, PhSCH₂

R'=H, Me

- *Le chapitre IV* traite les méthodes enzymatiques d'accès aux β -hydroxy sulfones optiquement actives à partir des β -céto sulfones correspondantes sous l'action réductrice de la levure de boulanger (*Saccharomyces cerevisiae*). D'autres alcools énantiomériquement enrichis sont obtenus par asymétrisation des 1,3-diols prochiraux en exploitant l'énantiosélectivité des hydrolases.

- *Le chapitre V* est une description de l'une des applications des alcools optiquement actifs comme molécules intéressantes pour la désymétrisation des anhydrides *méso*. Cette technique de synthèse asymétrique permet de créer plusieurs centres stéréogéniques avec une stéréochimie définie en une seule étape.

- *Le chapitre VI* décrit une nouvelle voie de synthèse d'oxazolidin-2-ones optiquement actives diversement substituées en position 4 à partir d'alcools énantiomériquement enrichis. Elles permettent d'accéder aux 1,2-amino alcools chiraux, molécules qui constituent l'unité de base d'une grande variété de produits naturels et qui représentent aussi une source de nouveaux centres stéréogéniques.

- *Le chapitre VII* représente une description des tentatives d'accès à de nouveaux réactifs de dérivatisation chiraux dotés d'une bonne capacité de dédoublement et contenant du fluor. En effet, cet élément sera très utile pour réaliser une analyse RMN ¹⁹F spécialement pour des molécules ayant des structures complexes.

Bibliographie

1. Seyden-Penne, J. Synthèse et Catalyse Asymétriques : Auxiliaires et ligands chiraux **1994**, Collection Savoirs Actuels, InterEditions / CNRS Editions, Paris.
2. Aitken, R.A.; Kilényi, S.N. Asymmetric Synthesis **1992**, Edition Chapman & Hall, Londres.
3. Eliel, E.L.; Wilen, S.H.; Mander, L.N. Stereochemistry of Organic Compounds **1994**, A. Wiley-Interscience Publication, New York.
4. Procter, G. Asymmetric Synthesis **1996**, Oxford Science Publications.
5. Morrison, J.D. Asymmetric Synthesis : Analytical Methods **1983**, Vol. I, Academic Press, Inc. (London) LTD.

Chapitre I
Méthodes d'obtention des
composés optiquement actifs

Chapitre II
Méthodes d'obtention des
composés optiquement actifs

1. Introduction

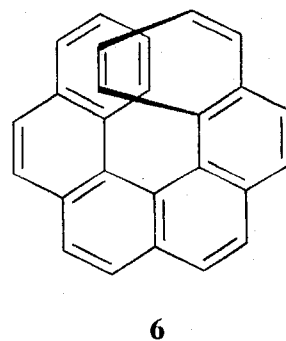
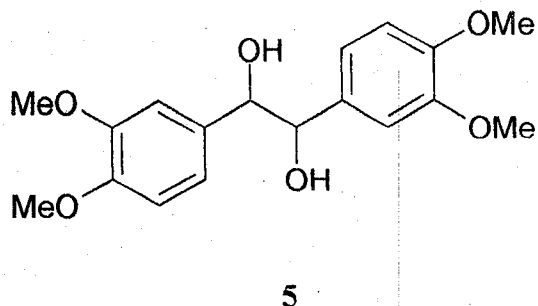
L'accès aux molécules optiquement pures est d'une importance primordiale puisque ces dernières ont des applications extrêmement utiles et variées dans la pharmacie, l'agrochimie, la cosmétologie, les arômes et les parfums, pour ne citer que les plus significatives. Une attention particulière est accordée aux principes actifs pharmaceutiques. En effet, à l'heure actuelle, les molécules chirales sont bien souvent commercialisées sous forme racémique ou diastéréoisomère. Dans ces mélanges, le produit actif est contaminé par une proportion équivalente de composé isomérique considéré comme une impureté ou « ballaste isomérique » dont l'activité biologique peut parfois contribuer à celle du principe actif dans les meilleurs cas ou alors posséder une activité nulle. Parfois, il provoque une action antagoniste qui diminue alors l'activité potentielle du racémique ou dans certains cas induire des effets secondaires voire toxiques. On aura donc tout intérêt à avoir accès sélectivement et efficacement à chacun des isomères optiques d'une molécule destinée à être exploitée en industrie. Actuellement, diverses techniques s'offrent aux chimistes pour synthétiser des molécules optiquement actives.

2. Résolution des racémates

2.1. Résolution par cristallisation directe

En 1848 Pasteur¹⁻³ fut le premier à séparer un mélange racémique. Par hasard, chaque énantiomère du sel d'acide tartrique qu'il étudiait avait cristallisé sous une forme dissymétrique image de l'autre. Il a pu donc séparer le mélange des deux énantiomères en triant les deux formes dissymétriques à l'aide d'une paire de pinces et d'un microscope. Mais ceci est absolument fortuit et extrêmement rare.

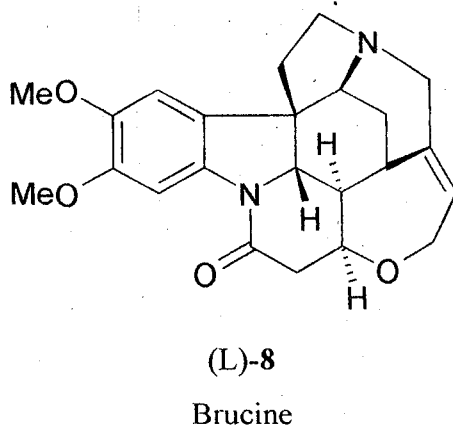
La résolution par cristallisation directe est réalisée dans le cas des substances formant des conglomerats cristallins (mélanges racémiques) plutôt que dans les composés racémiques. Bien qu'un conglomerat soit optiquement neutre, un cristal individuel contient seulement un énantiomère; alors que dans un composé racémique un cristal individuel renferme des quantités égales des deux énantiomères^{3,4}. Cette technique ne s'applique qu'à un nombre restreint de composés. C'est le cas par exemple de l'hydroxy-veratroïne³ 5 et de l'hexahélicène⁵ 6.



2.2. Résolution classique

Un couple d'énantiomères peut être séparé en ses deux antipodes par plusieurs techniques. La plus répandue consiste à transformer les énantiomères en un couple de diastéréoisomères ayant des propriétés physiques différentes par réaction avec un réactif homochiral approprié.

Par exemple, l'acide lactique (\pm)-7 peut être résolu en ses deux énantiomères au moyen de la (L)-brucine **8**, une amine chirale énantiomériquement pure.



Les sels d'ammonium diastéréoisomères **9** sont séparés par cristallisation fractionnée, et chaque antipode de l'acide lactique est régénéré par un traitement acide.

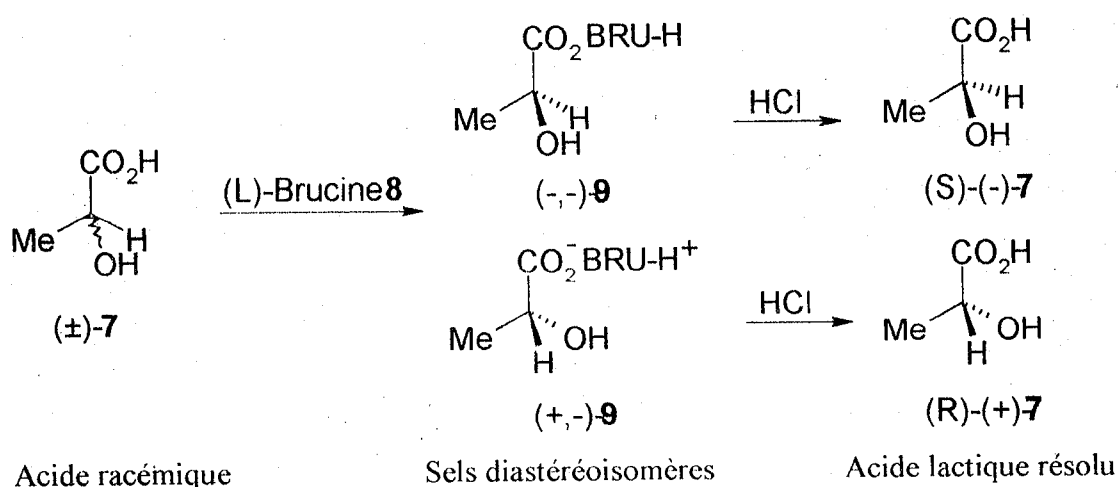


Schéma 1

Dans cet exemple, l'auxiliaire chiral utilisé pour la résolution est un produit naturel (alcaloïde) qui peut être régénéré en milieu basique. La régénération des auxiliaires chiraux est généralement très facile lorsqu'il s'agit d'amines et d'acides, souvent plus difficile pour les alcools. Plusieurs méthodes de régénération des auxiliaires optiquement actifs sont décrites dans la littérature. Elles sont le plus souvent employées quand l'inducteur chiral est rarement disponible ou très coûteux.

La cristallisation fractionnée des sels diastéréoisomères est également utilisée pour la résolution des amines racémiques par un acide chiral optiquement pur. Ainsi, un mélange racémique du 2-amino-1-phénylpropane (amphétamine) **10** est résolu par l'acide (L)-(+)-tartrique **11**. Ce dernier est aussi employé pour la résolution du 2-aminobutane-1-ol racémique dont l'énantiomère (S) représente le réactif de base dans la synthèse de l'éthambutol **3**, un antibiotique tuberculostatique⁶.

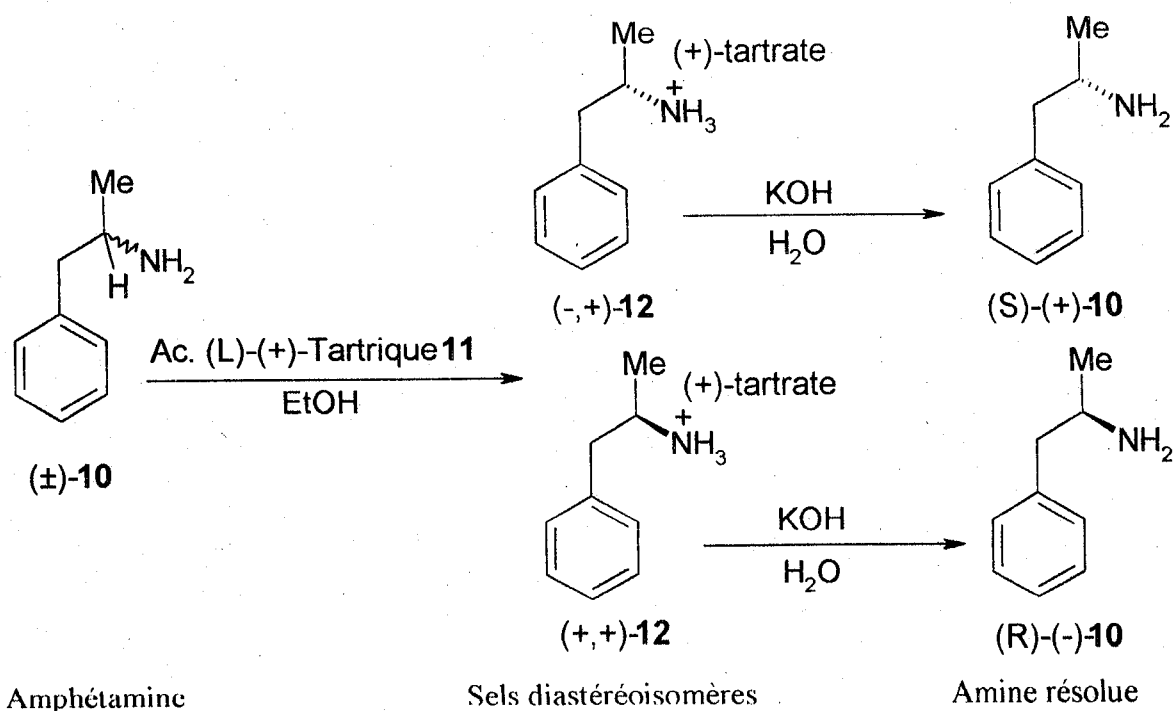


Schéma 2

Cette technique s'applique aussi à la résolution d'alcools racémiques. L'alcool réagit avec l'anhydride phtalique conduisant à un mélange racémique d'hémiester. Cet intermédiaire est résolu par la méthode décrite précédemment. C'est le cas de l'alcool tétrahydrofurfurylique (±)-13 ; l'hémiptalate racémique correspondant est résolu par cristallisation fractionnée des diastéréoisomères formés par réaction avec la brucine 8. L'alcool optiquement pur 13 est alors obtenu après saponification de l'hémiester optiquement pur correspondant⁷.

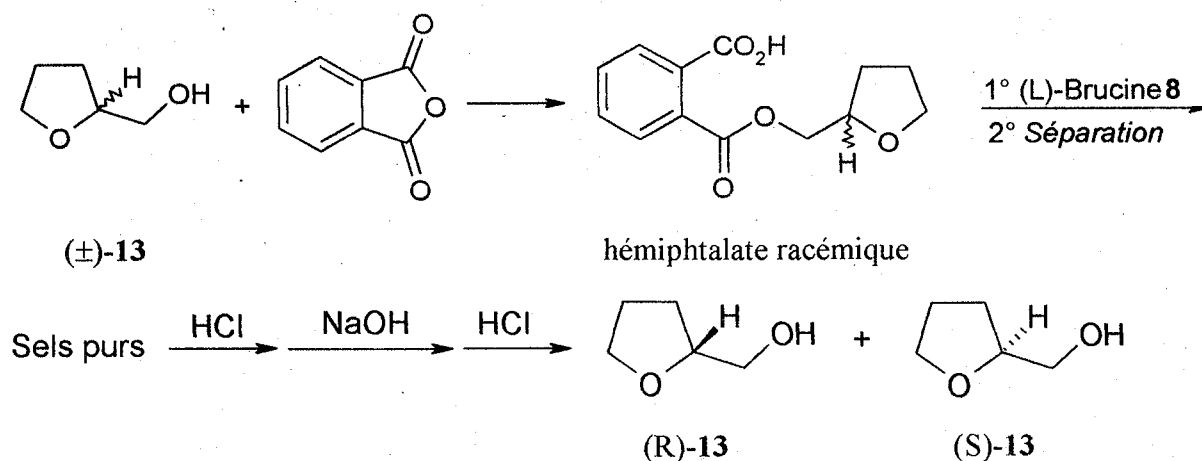


Schéma 3

La résolution classique devient particulièrement intéressante quand la cristallisation de l'un des sels diastéréoisomères induit une racémisation *in-situ*. Ce procédé est désigné sous le nom de « déracémisation ». Il est donc possible de réaliser une conversion presque complète en faveur de l'énantiomère désiré ; la précipitation d'un diastéréoisomère oriente l'équilibre vers le même isomère. En industrie, cette méthode est utilisée par la compagnie Merck⁸ pour la production d'un intermédiaire conduisant à un antagoniste de la cholecystokinine.

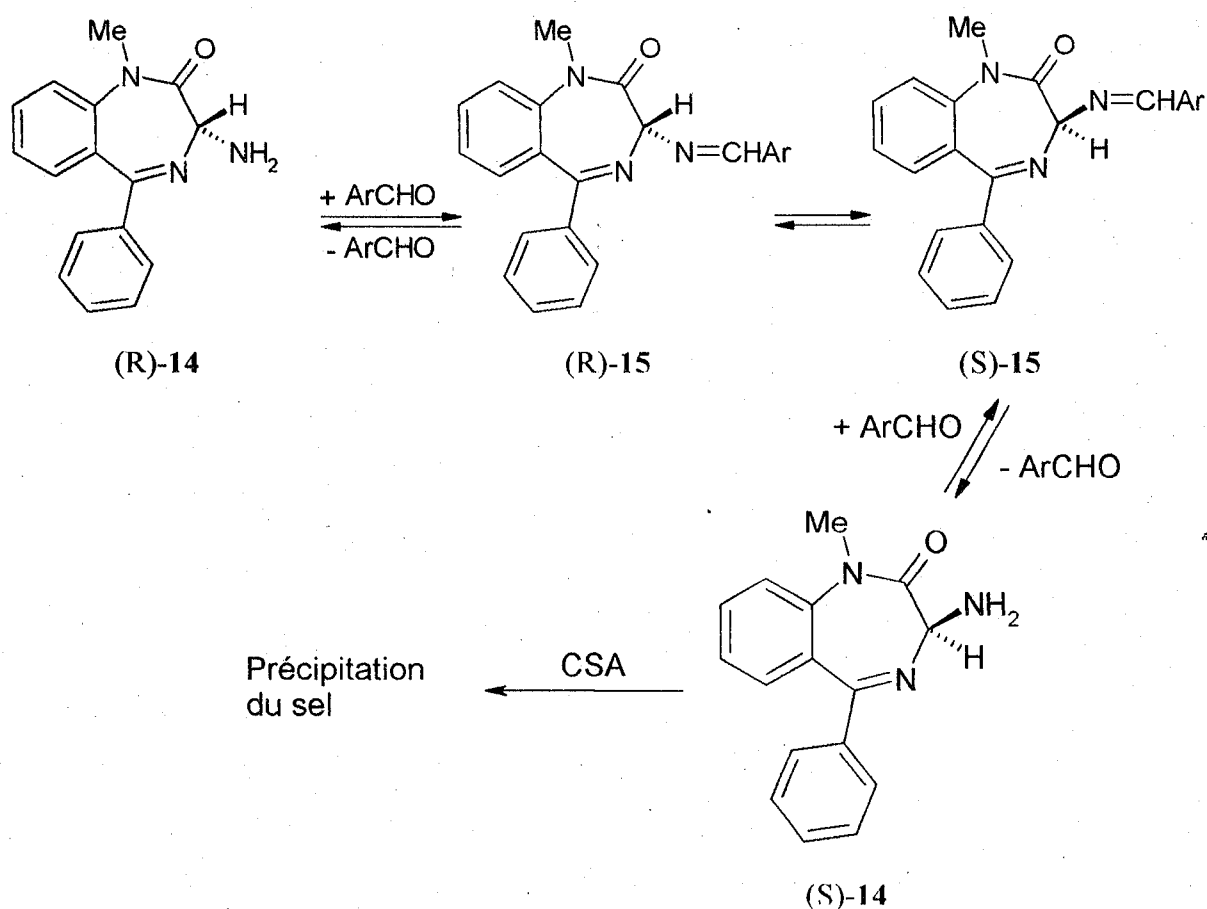


Schéma 4

Dans cet exemple, la présence d'une quantité catalytique d'aldéhyde facilite la racémisation en solution et à température ambiante *via* la formation réversible d'une imine. La (S)-amine 14 désirée précipite, continuellement, sous forme d'un sel d'acide (+)-camphor-10-sulfonique (CSA). Cette technique est employée aussi pour la résolution d'un mélange racémique de (DL)-phénylglycine⁹ 17.

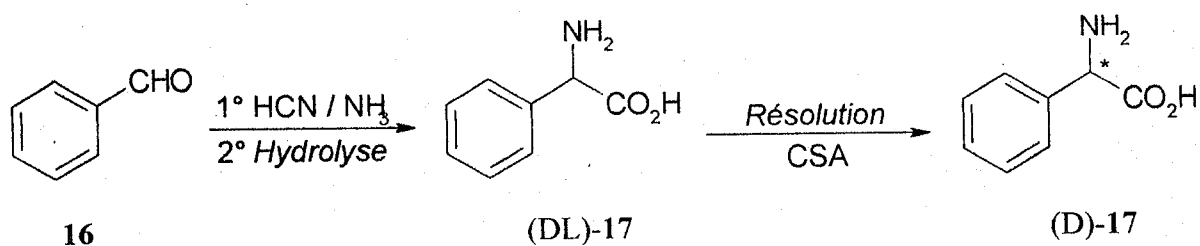


Schéma 5

De nombreuses applications de ces techniques de résolution par cristallisation fractionnée ont été répertoriées par Wilen et coll.^{3,10} ainsi que par Newman¹¹.

2.3. Méthodes chromatographiques

Les méthodes chromatographiques¹² (CPG et HPLC) permettent de mesurer les excès énantiomériques des composés optiquement purs sans avoir recours aux sels diastéréoisomères. Ces techniques chromatographiques sur phases chirales sont utilisées quand les quantités disponibles en produits sont faibles, et quand la différence de solubilité entre les sels diastéréoisomères ne permet pas la résolution par cristallisation fractionnée.

Ces méthodes chromatographiques complètent les méthodes de résolution car elles permettent de vérifier la pureté énantiomérique des composés chiraux obtenus.

2.4. Résolution cinétique

La résolution cinétique^{13,14} est basée sur le principe d'une réaction sélective de l'un des deux énantiomères ou groupes énantiotopiques avec un réactif optiquement actif. Dans le cas idéal, un énantiomère (groupe énantiotopique) est transformé en produit alors que l'autre reste inchangé, se racémise ou se détruit. Le réactif optiquement actif peut être ajouté en quantité stœchiométrique ou catalytique ; le catalyseur peut être chimique, enzymatique ou d'origine microbienne. En règle générale, le catalyseur chiral idéal pour une réaction donnée est celui qui sera en mesure d'allier la meilleure cinétique avec l'énantiosélectivité la plus élevée.

En 1899, Marckwald et coll.¹⁵ ont réalisé la résolution de l'acide mandélique racémique par réaction d'estérification avec le (-)-menthol. Il se forme préférentiellement l'ester (-)-menthyl-(+)-mandélate. L'acide (-)-mandélique reste inchangé au cours de cette transformation.

La préparation de l'acide (-)-tartrique par fermentation constitue l'une des plus anciennes méthodes impliquant la résolution cinétique. Dans cet exemple, l'autre énantiomère est détruit au cours de la résolution. Plusieurs enzymes utilisés en synthèse asymétrique conduisent à des résolutions cinétiques. Actuellement, le contrôle cinétique des réactions enzymatiques telles que l'estérification des alcools racémiques ou l'hydrolyse des esters correspondants constituent une voie d'accès à des alcools et des esters optiquement actifs^{16,17}. L'estérification énantiosélective de l'alcool (±)-**18** ou l'hydrolyse de l'ester correspondant (±)-**19** conduit à des rendements de 40-50% et des excès énantiomériques élevés (100%) en alcool et en ester^{18,19}. La complémentarité de la synthèse des esters et leur hydrolyse, permet l'obtention des deux énantiomères R et S de l'alcool **18** et de l'ester **19**.

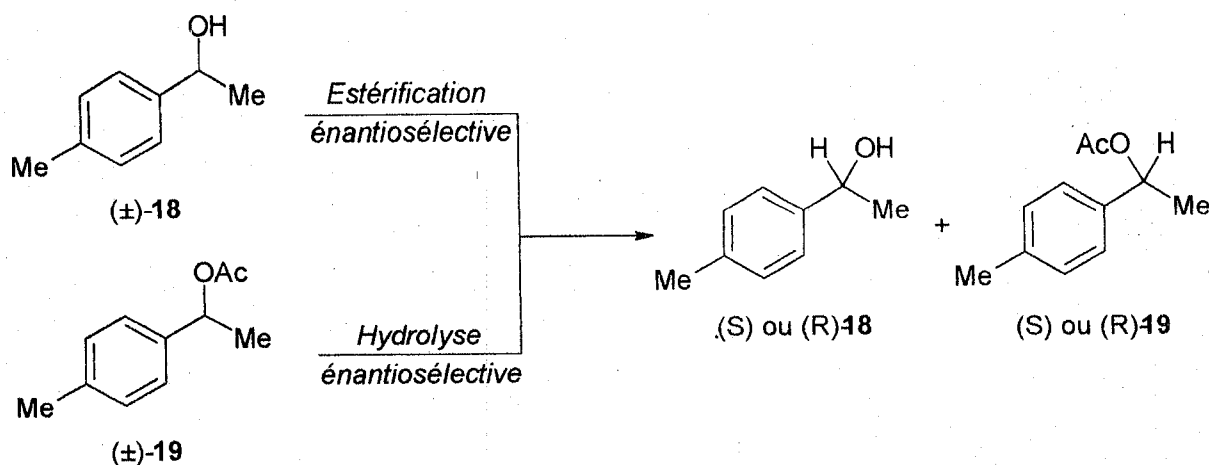


Schéma 6

L'époxydation énantiosélective développée par Sharpless et coll.²⁰⁻²² constitue un excellent exemple de résolution cinétique en présence d'un catalyseur chiral de nature chimique. Cette méthode implique l'époxydation d'alcools allyliques par l'hydroperoxyde de *t*-butyle (HPTB) en milieu anhydre. Elle s'effectue avec une énantiosélectivité remarquable ($ee > 95\%$) lorsqu'elle est catalysée par des complexes du titane, formés *in situ* par un mélange de l'isopropoxyde de titane $Ti(O\ i-Pr)_4$ avec un ester diéthylique ou diisopropylique de l'acide tartrique optiquement pur en léger excès. Selon les cas, le complexe chiral ainsi obtenu est utilisé en quantité stœchiométrique ou, après ajout de tamis moléculaire, en quantité catalytique. La coordination de l'atome de titane du complexe chiral avec le groupe hydroxyle, conduit à la formation de deux intermédiaires diastéréoisomères. L'époxydation asymétrique de ces derniers se fait à des vitesses différentes permettant la résolution cinétique d'alcools allyliques secondaires racémiques.

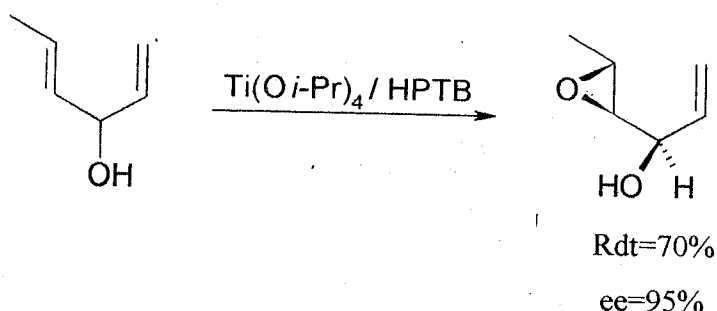


Schéma 7

L'isomérisation énantiosélective de l'alcool allylique **20** décrite par Noyori et coll.^{23,24} constitue un autre exemple particulièrement intéressant de la résolution cinétique. Cette réaction est réalisée en présence d'un catalyseur chiral type Ru-BINAP **23**.

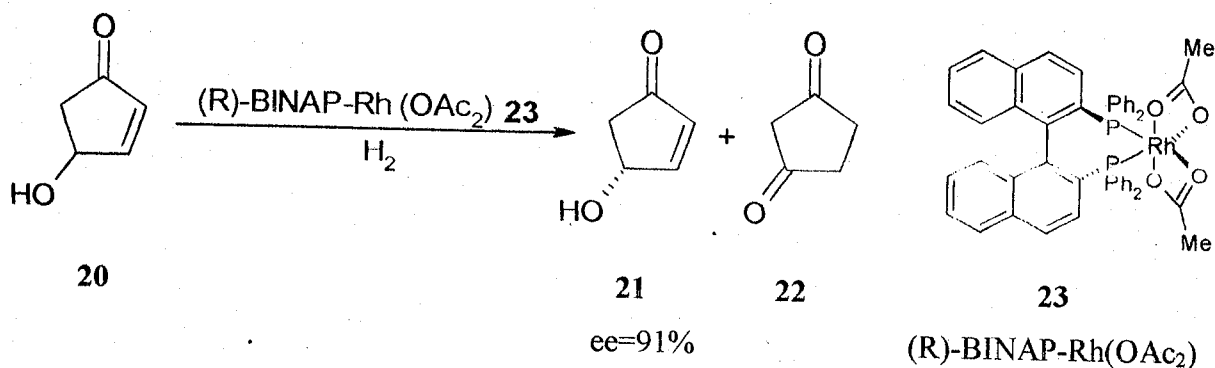


Schéma 8

3. Synthons chiraux

Cette méthode consiste à réaliser une synthèse à partir de produits optiquement purs issus du « pool chiral »²⁵ en maintenant la chiralité tout au long de la synthèse. Il est donc primordial de faire un choix judicieux de toutes les réactions qui vont maintenir le niveau de pureté optique jusqu'à l'étape ultime d'obtention du produit chiral désiré, surtout si le schéma réactionnel comporte la formation d'autres centres chiraux. Les précurseurs de telles synthèses sont d'origine naturelle (amino acides, hydroxy acides, carbohydrates et dérivés, terpènes, alcaloïdes) ou de dérivés chiraux peu onéreux issus de l'industrie (L-phénylglycine, L-phénylalanine etc...). L'exemple de la synthèse de l'acide α -phénoxypropanoïque optiquement actif, un herbicide puissant, à partir d'un dérivé de l'acide lactique illustre l'utilisation des synthons chiraux²⁶.

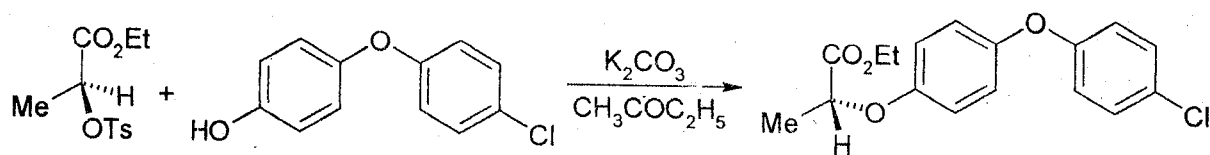


Schéma 9

4. Synthèse asymétrique

La synthèse asymétrique^{25,26} implique la création d'un ou de plusieurs centres chiraux sur une molécule prochirale sous l'influence d'un substrat chiral. De nombreuses méthodes ont été élaborées faisant appel soit à un auxiliaire chiral lié de façon covalente au composé de départ, soit à un réactif chiral où soit à un catalyseur chiral. Ces réactions peuvent s'effectuer par voie chimique ou enzymatique.

4.1. Méthodes chimiques

En 1994, Seyden-Penne²⁷ a publié un ouvrage très complet sur l'utilisation d'auxiliaires et des ligands chiraux dans les synthèses et catalyses asymétriques. Dans cet ouvrage de nombreuses réactions chimiques sont décrites. Elles permettent la préparation de molécules diverses avec des excès énantiomériques élevés grâce à l'utilisation d'auxiliaires ou de ligands chiraux. Trois méthodes connaissent actuellement un développement remarquable. Elles sont réalisées soit par introduction de groupements chiraux labiles sur le substrat à transformer, soit par emploi de réactifs porteurs de substituants ou de ligands chiraux qui ne sont pas transférés sur le substrat ou encore par utilisation de catalyseurs porteurs de ligands chiraux.

4.1.1. Auxiliaires chiraux

Plusieurs auxiliaires chiraux utiles aux transformations asymétriques sont rapportés dans la littérature. Leur utilisation en synthèse asymétrique comprend trois étapes : la fixation transitoire de l'auxiliaire optiquement actif sur le substrat, la réaction avec un réactif achiral conduisant à la formation prépondérante d'un diastéréoisomère et l'élimination de l'auxiliaire sans racémisation.

Ce sont les oxazolidin-2-ones d'Evans²⁸ qui ont connu le plus important développement comme auxiliaires chiraux en synthèse. Ces auxiliaires sont employés pour contrôler la stéréochimie des énolates au cours d'une réaction d'aldolisation asymétrique. En

plus des résultats remarquables dans le contrôle de la stéréochimie, l'acylation et l'hydrolyse de ces auxiliaires chiraux sont faciles et donnent de bons rendements chimiques. La régénération de l'auxiliaire chiral s'effectue par hydrolyse ménagée, conduisant ainsi à des acides substitués, la méthode de choix étant l'action de H_2O_2 / LiOH .

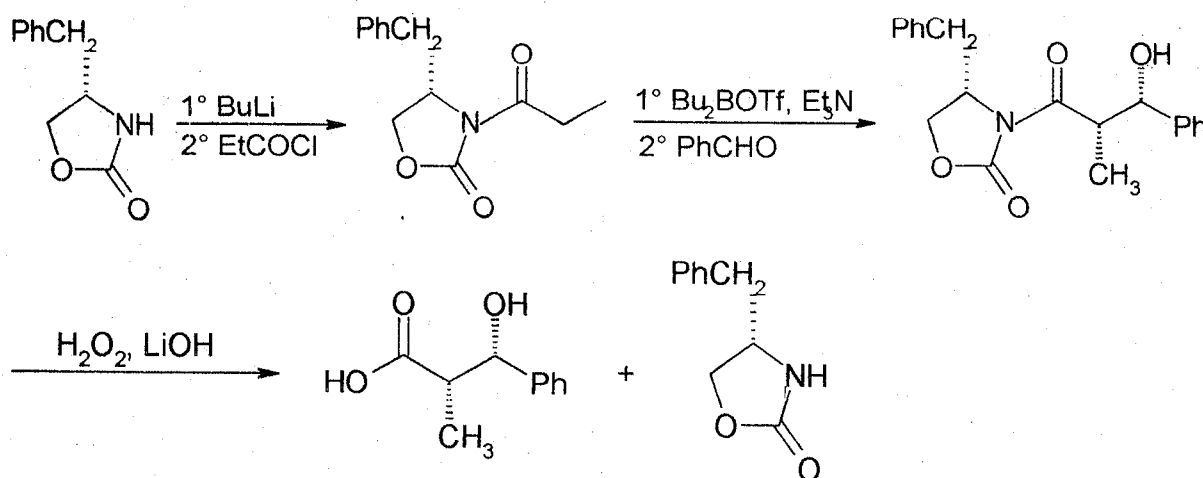


Schéma 10

4.1.2. Réactifs chiraux

En synthèse asymétrique, les réactifs chiraux sont porteurs soit d'un groupe chiral, lié au réactif de façon covalente, soit d'un ligand chiral qui n'est pas déplacé de la sphère de coordination du métal au cours de la réaction. Dans cette approche, le réactif chiral n'est jamais transféré sur le substrat après que la réaction a eu lieu contrairement à la méthode mettant en jeu l'auxiliaire chiral. Les réactifs chiraux peuvent être employés en quantités stœchiométriques ou en quantités catalytiques à côté d'un réactif achiral.

En 1990, Partridge et coll.²⁹ ont préparé un intermédiaire de la prostaglandine par une réaction d'hydroboration-oxydation de l'oléfine prochirale **24** en utilisant le réactif borane chiral $(\text{Ipc})_2\text{BH}$ **26**, dérivé de l' α -pinène commercial.

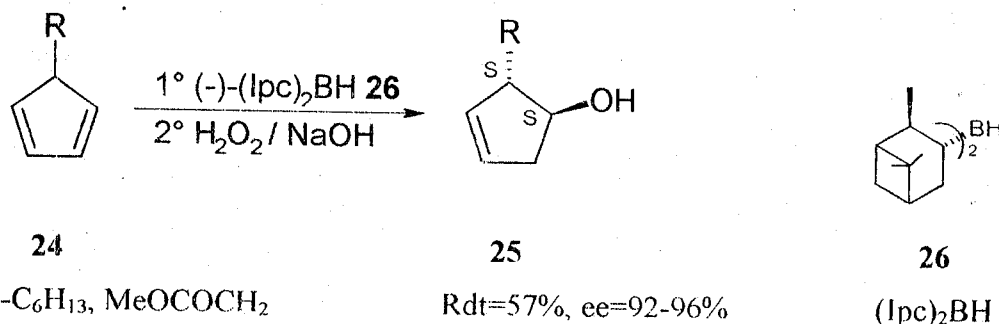


Schéma 11

La réduction de la double liaison implique un transfert d'hydruure conduisant à la formation d'un borate chiral. Ce dernier est oxydé, par action $\text{H}_2\text{O}_2 / \text{NaOH}$, en alcool **25** correspondant avec rétention de la configuration. L'accès à l'un ou l'autre alcool secondaire énantiomère peut être envisagé, puisque les deux énantiomères de l' α -pinène sont accessibles.

La réduction asymétrique des cétones et des aldéhydes permet aussi de préparer à volonté des alcools énantiomériquement enrichis. L'un des nombreux exemples de la littérature est celui mentionné par Corey et coll.^{30,31} Ces derniers ont employé différentes oxazaborolidines stables **29** et **32**, en quantités catalytiques, comme réactifs chiraux lors des réductions des fonctions carbonyles. Ces réactions sont effectuées entre -10°C et la température ambiante dans le cas de la plupart des cétones et à basse température (-126°C) dans celui des aldéhydes.

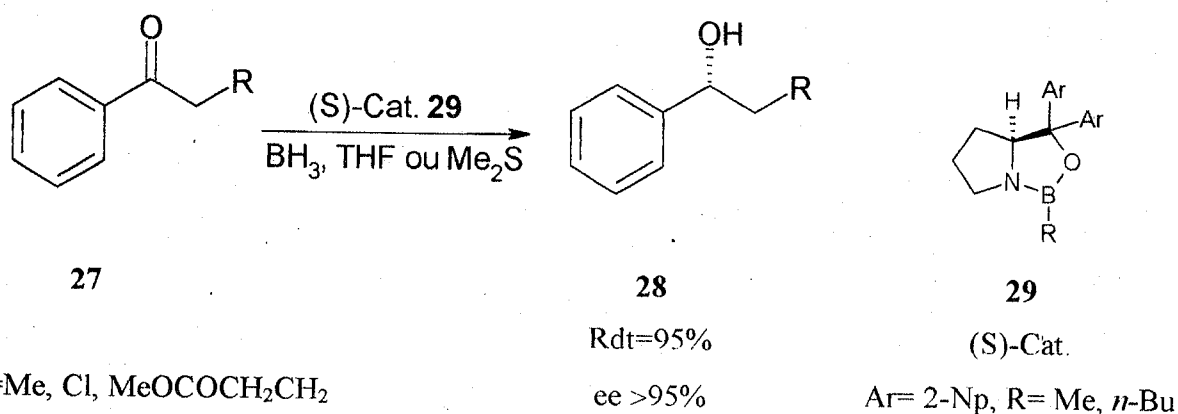
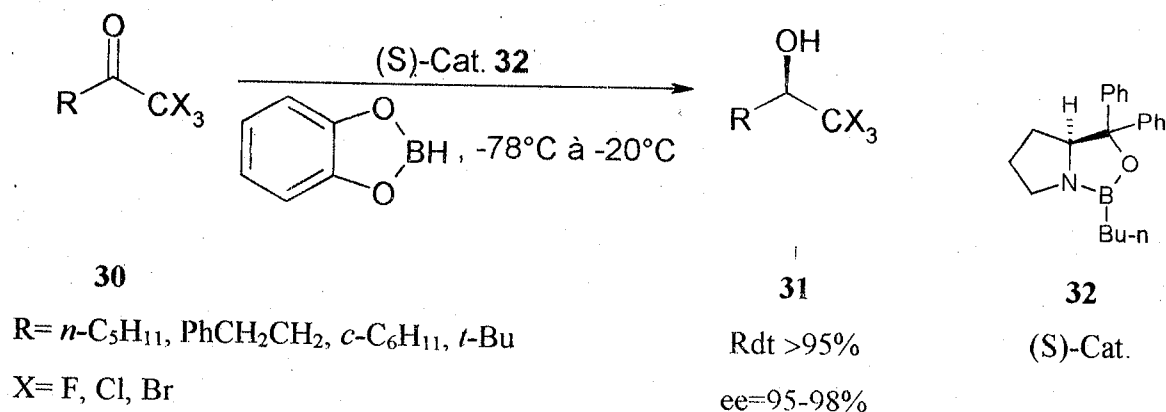
Schéma 12³²

Schéma 13

4.1.3. Catalyseurs chiraux

La synthèse de composés optiquement purs *via* l'utilisation des catalyseurs chiraux est une méthode très intéressante en synthèse asymétrique. Elle met en jeu des molécules chirales telles que les bases azotées chirales, les éthers-couronne chiraux ou encore les acides de Lewis porteurs de groupements chiraux. Par ailleurs, lors de réactions catalysées par les complexes des métaux de transition, des ligands chiraux du métal induisent également l'asymétrie. Cette technique permet de fournir des composés optiquement actifs en utilisant des quantités catalytiques de réactifs chiraux.

Beaucoup d'exemples de la littérature²⁵⁻²⁷ illustrent l'utilisation des catalyseurs chiraux dans la préparation des alcools énantiomériquement enrichis. Par exemple, la réaction d'hydrosilylation asymétrique de l'alcène terminal **33** par HSiCl_3 , catalysée par un complexe du palladium formé à partir de $[\text{PdCl}(\pi\text{-C}_3\text{H}_5)]_2$ et de la monophosphine à squelette binaphtylique (MOP), conduit, après oxydation avec H_2O_2 , à l'alcool secondaire **35** avec une excellente énantiosélectivité (94-97%)^{33,34}.

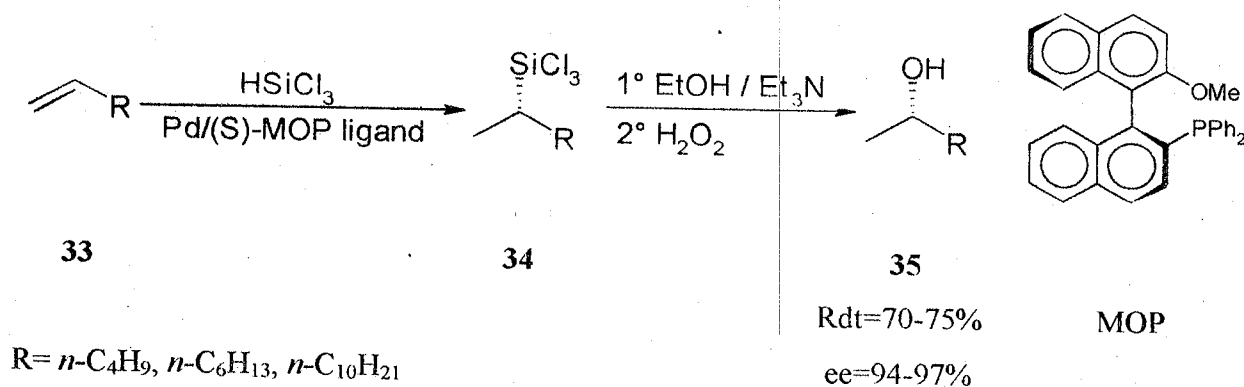


Schéma 14

L'hydrogénation de cétones non fonctionnalisées par transfert d'hydrogène d'alcools constitue un autre exemple intéressant. Cette réaction est catalysée par des complexes de rhodium ou ruthénium porteurs de ligands chiraux. Dans le cas de la réaction d'hydrogénation asymétrique de l'acétophénone, l'utilisation du complexe du ruthénium **38**, avec un amino alcool comme ligand chiral, a permis d'obtenir l'alcool secondaire **37** avec un excès énantiomérique élevé (98%)³⁵. Cette réaction est menée au reflux de l'alcool isopropylique qui sert aussi comme réactif en procurant les atomes d'hydrogène nécessaires à la réduction.

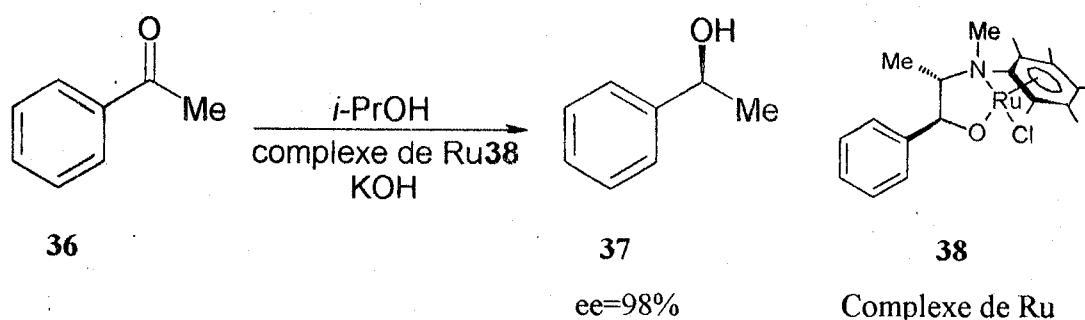


Schéma 15

4.2. Méthodes enzymatiques

Au cours de ces dernières années l'utilisation des enzymes a connu une forte croissance dans de nombreux domaines tels que les agroalimentaires, la pharmacie, la cosmétique, le textile, les détergents et la chimie fine. Ils sont naturellement présents dans tous les organismes vivants et sont dotés d'activités catalytiques qui leurs permettent de catalyser en milieu biologique un large éventail de réactions. Leur utilisation comme catalyseurs lors de la synthèse de composés chimiques variés présente de nombreux avantages par rapport aux techniques de la synthèse organique. Ils sont capables de réaliser un certain nombre de réactions clés, de manière efficace et sélective, dans des conditions douces de pression et de température. Leur spécificité chirale constitue un avantage considérable. En effet, certains stéréoisomères entrant dans la synthèse de molécules biologiquement actives sont plus facilement et plus économiquement produits par les enzymes que par synthèse totale³⁶⁻⁴⁰. Les enzymes peuvent présenter cependant quelques inconvénients parmi lesquels leur manque de stabilité et leur coût onéreux.

Dans la pratique de la synthèse asymétrique, les lipases représentent les enzymes les plus utilisés à cause de leur disponibilité commerciale et de leur aptitude à accommoder un grand nombre de substrats. Elles catalysent aussi bien l'hydrolyse asymétrique que l'estérification ou la transestérification des substrats. La désymétrisation du diol *méso* 39 catalysée par la lipase NOVO 435, permet de fournir le monoacétate 40 optiquement actif (97%). Ce dernier participe à une stratégie de synthèse d'un agent antifongique à large spectre⁴¹.

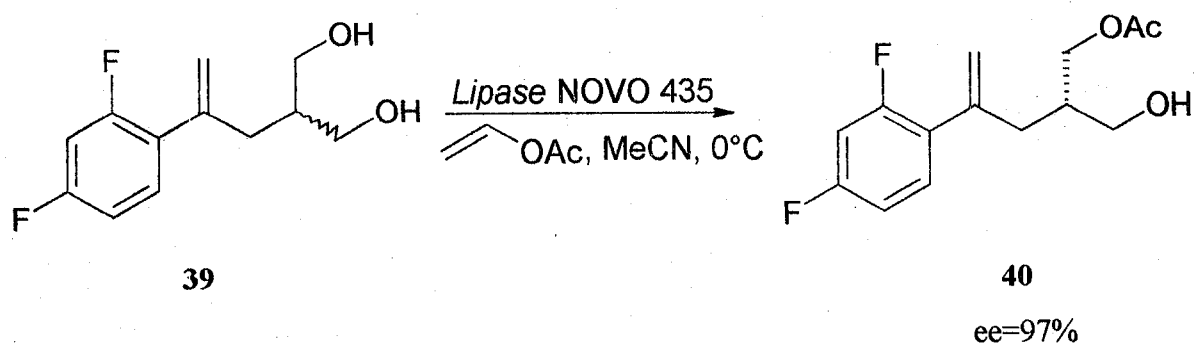


Schéma 16

L'hydrolyse enzymatique des esters prochiraux constitue un autre exemple d'utilisation des lipases⁴². En effet, l'hydrolyse du diester 41, catalysée par une estérase dans un milieu tamponné, constitue une voie d'accès à l'hémioester 42 qui représente le synthon asymétrique clé dans la synthèse du (-)-aristeromycine 43⁴³.

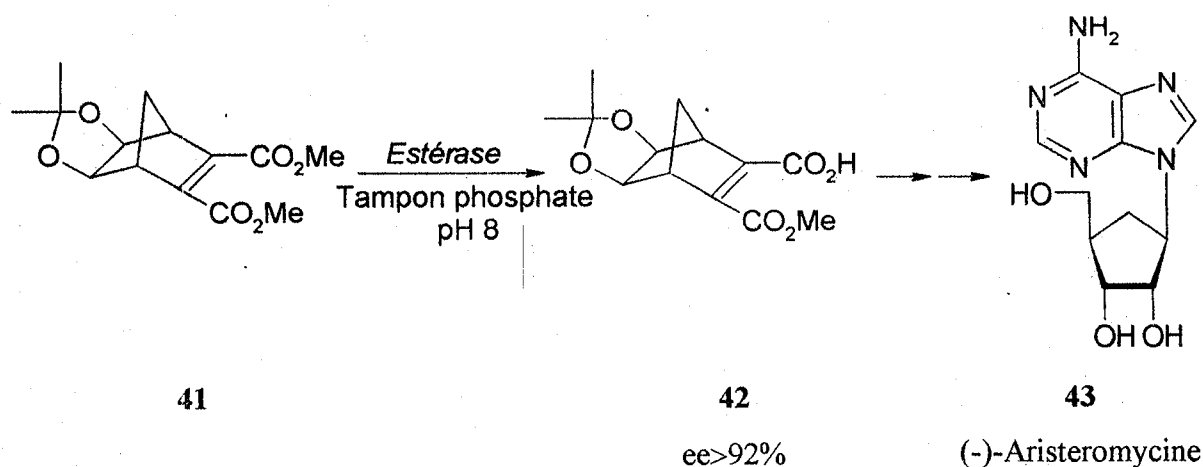


Schéma 17

D'autres enzymes provenant des micro-organismes, en particulier la levure de boulanger (*Saccharomyces cerevisiae*), sont employés pour la réduction asymétrique de cétones très diverses, simples ou fonctionnalisées⁴⁴. Cette méthode permet de produire des alcools secondaires de configuration bien définie et souvent avec une stéréospécificité élevée^{45,46}. En plus des réactions citées ci-dessus, les enzymes sont aussi employés pour catalyser les réactions d'oxydation, d'aldolisation, d'isomérisation et autres. Une description plus détaillée des réactions enzymatiques est exposée au chapitre VI.

5. conclusion

Les différentes méthodes d'obtention de molécules optiquement actives décrites présentent chacune des avantages et des inconvénients. En plus du facteur temps, la complexité structurale de la molécule finale et la disponibilité des matières premières, sont cruciaux pour une réalisation économique de la synthèse énantiosélective d'une molécule cible.

Bibliographie

1. Pasteur, L. *C. R. Acad. Sci.* **1848**, 26, 535.
2. Kauffman, G.B.; Myers, R.D. *J. Chem. Educ.* **1975**, 52, 777.
3. Jacques, J.; Collet, A.; Wilen, S.H. *Enantiomers, Racemates and Resolutions 1991*, Krieger Publishing Company, Malabar, Florida.
4. Collet, A.; Brienne, M.-J.; Jacques, J. *Chem. Rev.* **1980**, 80, 215.
5. Wynberg, H.; Groem, M.B. *J. Am. Chem. Soc.* **1968**, 90, 5339.
6. Pitré, D.; Grabitz, E.B. *Chimia.* **1969**, 23, 399.
7. Gagnaire, D.; Butt, A. *Bull. Soc. Chim. Fr.* **1961**, 312.
8. Reider, P.J.; Davis, P.; Hughes, L.D.; Grabowski, E.J.S. *J. Org. Chem.* **1987**, 52, 955.
9. Sheldon, R. *Chem. Ind.* **1990**, 212.
10. Wilen, S.H.; Collet, A.; Jacques, J. *Tetrahedron* **1977**, 33, 2725.
11. Newman, P. *Optical Resolution Procedures for Chemical Compounds 1984*, Vol. III, Ed. Manhattan College, New York.
12. Rosset, R.; Caude, M.; Jardy, A. *Chromatographies en Phases Liquides et Supercritiques 1991*, Ed. Masson, Paris.
13. Kagan, H.B.; Fiaud, J.C. *Topics in stereochemistry 1988*, Vol. 18, Eds Interscience, New York.
14. Brown, J.M. *Chem. Brit.* **1988**, 612.
15. Marckwald, W.; Mckenzie, A. *Chem. Ber.* **1899**, 32B, 2130.
16. Boland, W.; Fröbl, C.; Lorenz, M. *Synthesis* **1991**, 1049-1072.
17. Faber, K.; Riva, S. *Synthesis* **1992**, 895-910.
18. Laumen, K.; Schneider, M.P. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1988**, 598.
19. Sonnet, P.E. *J. Org. Chem.* **1987**, 52, 3477.
20. Katsuki, T.; Sharpless, K.B. *J. Am. Chem. Soc.* **1980**, 102, 5974.
21. Martin, V.S.; Woodard, S.S.; Katsuki, T.; Yamada, Y.; Ikeda, M.; Sharpless, K.B. *J. Am. Chem. Soc.* **1981**, 103, 6237.
22. Sharpless, K.B.; Behrens, C.H.; Katsuki, T.; Lee, A.W.M.; Martin, V.S.; Takatani, M.; Viti, S.M.; Walker, F.J.; Woodard, S.S. *Pure Appl. Chem.* **1983**, 55, 589.
23. Noyori, R.; Kitamura, M. *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.* **1991**, 30, 49.

24. Kitamura, M.; Tokunaga, M.; Noyori, R. *J. Org. Chem.* **1992**, 57, 4053.
25. Crosby, J. *Tetrahedron* **1991**, 47, 4789-4846 et références citées.
26. Kotha, S. *Tetrahedron* **1994**, 50, 3639-3662 et références citées.
27. Seyden-Penne, J. Synthèse et Catalyse Asymétriques : Auxiliaires et ligands chiraux **1994**, Collection Savoirs Actuels, InterEditions / CNRS Editions, Paris.
28. Evans, D.A.; Gage, J.R. *Org. Synth.* **1989**, 68, 83.
29. Partridge, J.J.; Chadha, K.; Uskovic, M.R. *Org. Synth.* **1990**, Coll. Vol. VII, 339.
30. Corey, E.J.; Cheng, X.M.; Cimprinch, K.A.; Sarshar, S. *Tetrahedron Lett.* **1991**, 32, 6835.
31. Corey, E.J.; Link, J.O. *J. Am. Chem. Soc.* **1992**, 114, 1906.
32. Mathre, D.J.; Thompson, A.S.; Douglas, A.W.; Hoogsteen, K.; Carroll, J.D.; Corley, E.G.; Grabowski, E.J.J. *J. Org. Chem.* **1993**, 58, 5880-5888.
33. Uozumi, Y.; Hayashi, T. *J. Am. Chem. Soc.* **1991**, 113, 9887.
34. Uozumi, Y.; Lee, S.Y.; Hayashi, T. *Tetrahedron Lett.* **1992**, 33, 7185.
35. Noyori, R.; Hashigushi, S. *Acc. Chem. Res.* **1997**, 30, 97.
36. Bruggink, A.; Roos, E.C.; De Vrom, E. *Org. Proces. Res. Dev.* **1998**, 2, 128.
37. Torres-Bacete, J.; Arroyo, M.; Torres-Guzman, R.; de La Mata, I.; Castillon, M.P.; Acebal, C. *Biotechnol. Appl. Biochem.* **2000**, 32, 173.
38. Hann, E.C. *Biorg. Med. Chem.* **1999**, 7, 2239.
39. Klibanov, A.M. *Acc. Chem. Res.* **1990**, 23, 114.
40. Hoeks, F. *J. Biochem. Eng. J.* **1996**, 61, 53.
41. Johnson, C.R. *Acc. Chem. Res.* **1998**, 31, 333.
42. Boland, W.; Fröbl, C.; Lorenz, M. *Synthesis* **1991**, 1049.
43. Azerad, R. *Bull. Soc. Chim. Fr.* **1995**, 132, 17.
44. Sih, C.J.; Chen, C.S. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1984**, 23, 570.
45. Servi, S.; *Synthesis* **1990**, 1.
46. Csuk, R.; Glänzer, B.I. *Chem. Rev.* **1991**, 91, 49.

Chapitre III
Méthodes Analytiques : détermination de la
pureté énantiomérique

1. Introduction

Depuis 1960, le développement de méthodes précises non-polarimétriques pour la détermination de la pureté énantiomérique, a contribué dans l'essor qu'a connu la synthèse asymétrique. Ces méthodes ont permis une évaluation précise et fiable du degré de sélectivité réalisé au cours d'une réaction donnée.

La mise au point d'une méthode de mesure de la pureté énantiomérique implique l'utilisation du composé à étudier sous forme racémique. Les méthodes chromatographiques et spectrales ne sont considérées valables que si les deux signaux correspondant aux deux énantiomères sont suffisamment séparés (facteur de résolution : $R > 1.5$).

2. Méthodes polarimétriques

La méthode classique de détermination de la pureté énantiomérique d'une molécule consiste à mesurer la pureté optique par un polarimètre. Cette méthode est basée sur la découverte d'Emil Fischer qui fut le premier à remarquer que certaines substances ont la propriété de faire dévier le plan de la lumière polarisée. Ces substances sont dites dotées de pouvoir rotatoire. La mesure de ce dernier se fait sous des conditions standard (longueur d'onde utilisée, température de mesure, solvant et concentration du soluté en g/100 mL).

Bien que cette méthode soit communément utilisée comme technique de mesure de la pureté énantiomérique, elle possède un certain nombre de désavantages. En supposant que les facteurs influençant la mesure telles que la température, la longueur d'onde ou la concentration soient aisément maîtrisées, la garantie d'une pureté très élevée de l'échantillon n'est pas absolue. Une impureté achirale exerce un effet de diluant chimique et induit une erreur minorant l'excès énantiomérique réel. D'autre part, une impureté chirale fausse encore plus le calcul et donc l'excès énantiomérique soit par majoration ou par minoration.

Enfin, à cause de ces limitations, la détermination de la pureté énantiomérique à partir de la mesure de la rotation optique doit être confirmée par une autre méthode indépendante avant l'affectation d'une rotation absolue.

3. Chromatographie en phase chirale

3.1. Chromatographie gazeuse

Les succès remarquables remportés par la chromatographie en phase gazeuse (CPG) dans la séparation des mélanges sont bien connus^{1,2}. C'est une méthode analytique qui, pour nombre de séparations n'offrant pas de difficultés particulières, est simple à mettre en oeuvre,

souvent rapide et très sensible ($\pm 0.05\%$)². Le grand nombre de colonnes à phases stationnaires chirales aujourd'hui disponible, en fait une méthode de choix pour la détermination des excès énantiomériques directement par simple intégration des pics sur le chromatogramme. De plus, la sensibilité des détecteurs à ionisation de flamme (FID) utilisés dans ce cas n'implique pas la présence de groupements particuliers sur la molécule.

On estime que 20% seulement des substances organiques connues sont justiciables de la CPG sans modification chimique préalable de l'échantillon. De fait, la CPG présente des limitations dans la résolution des substances peu volatiles (masses moléculaires élevées), les substances sensibles à une élévation de la température (ce qui est le cas de nombreux composés d'intérêt biologique) et les substances ionisées.

3.2. Chromatographie liquide

Cette méthode connaît une très large application dans l'analyse des composés chiraux. Bien qu'elle soit précise ($\pm 0.5\%$) et qu'elle ne présente pas les désavantages de la CPG, elle présente un certain nombre d'inconvénients. Ces derniers proviennent du manque de souplesse instantanée d'utilisation (difficulté de passer directement d'un composé à un autre sans une mise au point élaborée) et de la grande délicatesse de la technique. De plus, il est souvent difficile de trouver rapidement les conditions opératoires qui conduisent à une bonne séparation, en raison des interactions du soluté avec la phase stationnaire et la phase mobile.

Le détecteur à absorption dans l'UV est le type de détecteur le plus utilisé actuellement. Il est très sensible et sa réponse varie linéairement avec la concentration de l'échantillon. La détection des molécules n'ayant pas de groupements chromophores s'avère cependant impossible avec ce détecteur, à moins de mettre en œuvre, en sortie de la colonne, des réactions colorées. L'utilisation du détecteur à réfractomètre différentiel est moins répandue que celle du détecteur UV à cause de sa plus faible sensibilité. De plus, il est très sensible à des variations de température. Il est certain, qu'à l'heure actuelle, la chromatographie phase liquide souffre encore de l'absence de détecteurs d'un emploi aussi universel que les détecteurs de type catharomètre et à ionisation de flamme de la CPG.

4. Résonance magnétique nucléaire

La détermination de la pureté énantiomérique par la spectroscopie RMN se fait par conversion du mélange d'énantiomères en un mélange de diastéréoisomères par l'utilisation d'un auxiliaire chiral³. Dans le cas où les magnitudes des déplacements chimiques des

groupements diastéréotopiques nouvellement créés sont suffisamment différentes pour donner une bonne résolution; l'intégration des signaux appropriés donne une mesure de la composition diastéréoisomérique. Ceci peut être directement apparenté à la composition énantiomérique du mélange original.

Trois types d'auxiliaires chiraux sont très utilisés : des agents de dérivation chiraux⁴, des agents de solvation chiraux^{5,6} et des réactifs lanthanides décalants chiraux⁷ qui forment des complexes diastéréoisomériques *in situ* avec les substrats énantiomères.

La magnitude des déplacements chimiques des groupements diastéréotopiques est proportionnelle à l'intensité du champ magnétique appliqué. Des basses températures, pendant les mesures, accentuent l'anisochronicité entre les diastéréoisomères. L'utilisation des solvants non-polaires tel que le d-chloroforme, en particulier, et les solvants aromatiques (effet ASIS : Aromatic Solvent Induced Shift) tels que d₆-benzène ou le d₈-toluène offrent des avantages considérables. Ceci exclut l'application de la méthode RMN pour les substrats énantiomères qui ne sont solubles que dans les solvants polaires tel que d₆-DMSO. Malheureusement, de nombreux composés pharmacologiques importants appartiennent à cette catégorie. Dans de tels cas la CPG et la HPLC chirales peuvent fournir une alternative intéressante.

Les noyaux les plus étudiés sont le proton ¹H (pour son abondance isotopique et son rapport gyromagnétique favorable), le fluor ¹⁹F (pour la simplicité de lecture des spectres et l'étendue de sa gamme spectrale), le carbone ¹³C et ³¹P (dans certains cas bien précis). Il est important de noter que la mesure de l'intégration des pics peut rapporter une fiabilité sur la pureté énantiomérique dans un spectre entièrement relaxé vide de tous effets de saturation.

4.1. Agents de dérivation chiraux

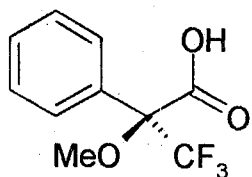
Un mélange d'énantiomères est converti en une paire de diastéréoisomères par réaction avec un agent de dérivation chiral. Contrairement aux agents de solvation et aux réactifs lanthanides décalants chiraux, qui forment des complexes diastéréoisomériques *via* un équilibre réversible, les agents de dérivation chiraux forment des diastéréoisomères qui ne contiennent pas des effets d'échanges chimiques. Cette méthode présente un certain nombre de limitations dues à la nécessité d'une réaction chimique supplémentaire (avant analyse RMN de l'échantillon), à la pureté de l'agent de dérivation (la présence d'une petite quantité de son antipode peut réduire la valeur de l'excès énantiomérique observé) et à l'intégrité stéréochimique de la dérivation ou autre étape de purification (éviter toute possibilité de racémisation ou enrichissement accidentel qui peut accompagner ces opérations). Malgré tous

ces inconvénients, la dérivation chirale reste la méthode la plus utilisée pour la résolution des énantiomères par RMN.

Les agents de dérivation sont, d'habitude, des composés multifonctionnels, simples, commercialement disponibles et de grande pureté énantiomérique. Généralement, la dérivation implique une réaction d'estérification ou d'amidification sous des conditions ne favorisant pas les racémisations. Cette méthode est plus fiable que celles employant les agents de solvation et les réactifs de glissement chiraux. En effet, l'anisochronicité diastéréoisomérique est, généralement, suffisante pour permettre une mesure de l'excès énantiomérique à $\pm 1\%$ même dans un champ faible (≤ 100 MHz).

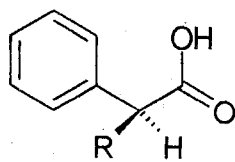
Les acides chiraux réagissent avec les alcools ou les amines chiraux pour former, respectivement les esters ou les amides. Mislow et Raban⁸ sont les premiers à avoir décrits les déplacements chimiques en RMN des groupements diastéréoisotopiques dans les esters diastéréoisomères résultants de la réaction de l'acide 1-(méthyl) phényl éthanoïque et le 1-(2-fluorophényl) éthanol. Ils ont remarqué une racémisation au cours de la réaction. Une étude systématique, utilisant une série d'acides phényléthanoïques diversement substitués, a montré que l'épimérisation en α du carbonyle de l'acide était la cause de la racémisation observée par Mislow et Raban.

Afin d'éviter cette difficulté, Mosher et coll.^{9,10} ont préparé l'acide α -méthoxy- α -trifluorométhylphényl acétique (MTPA) **44** en 1969. Ce dernier ne possède pas d'hydrogène sur le centre chiral, ce qui exclue toute racémisation lors de la réaction de dérivation. Une étude RMN ^{19}F est aussi possible et son avantage réside dans la simplicité d'interprétation des spectres ^{19}F qui ne contiennent que deux pics représentant chacun un diastéréoisomère. D'autres acides **45a-d**, **46**, **47** et **48**, analogues du MTPA, ont été étudiés¹¹⁻¹³. Malheureusement, ces acides se racémisent dans les conditions dures employées pour la dérivation des alcools encombrés.



MTPA

44

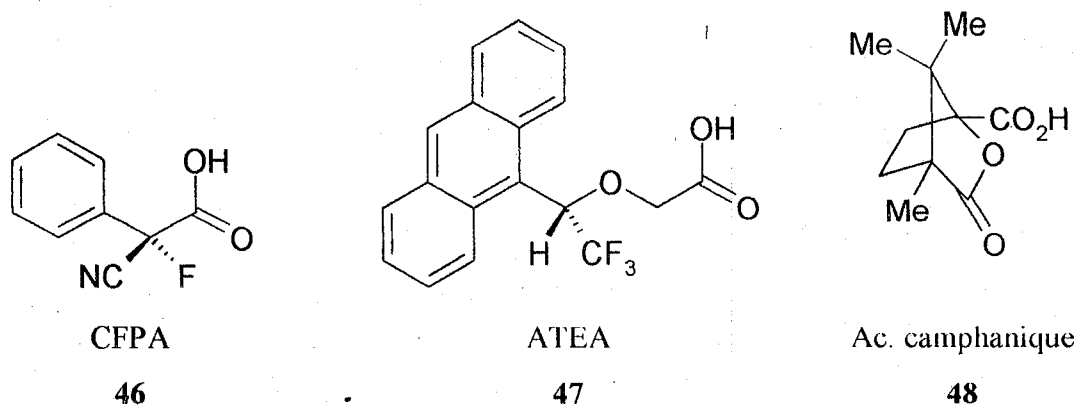


(S)-45a-d

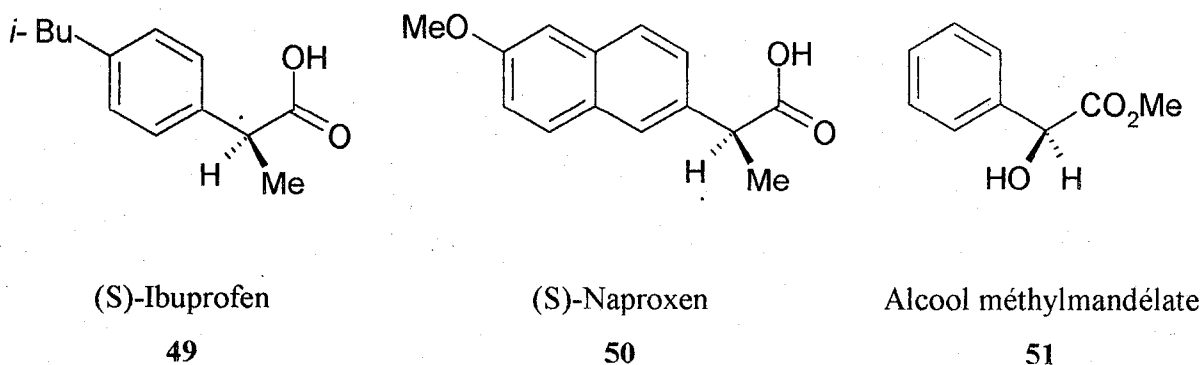
45a R= OH, Ac. mandélique

45b R= OMe, Ac. *O*-méthylmandélique (MPA)45c R= OAc, Ac. *O*-acétylmandélique

45d R= Et, Ac. 2-phénylbutanoïque



Dans le cas des sulfoxydes, l'emploi d'acides est préconisé. Le (S)-MPA 45b relativement onéreux peut être avantageusement remplacé par des anti-inflammatoires tels que l'ibuprofen® 49 ou le Naproxen® 50¹⁴.



Réciproquement, l'alcool (S)-méthylmandélate 51 chiral est utilisé comme agent de dérivatisation pour la détermination de la pureté énantiomérique et la configuration absolue des acides carboxyliques¹⁵. L'estérification est effectuée sans racémisation avec le N,N-dicyclo hexylcarbodiimide (DCC) comme agent de couplage en présence d'un catalyseur de transfert d'acyle, le 4-diméthyl-aminopyridine (DMAP).

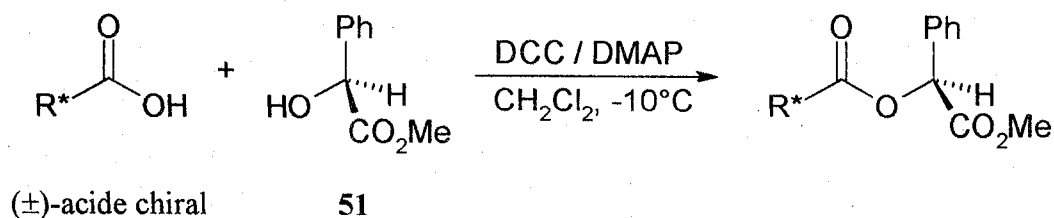


Schéma 18

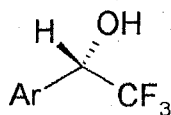
L'intégration des signaux du spectre RMN ^1H permet un calcul fiable des excès énantiomériques. Les mandélates sont, particulièrement, utiles dans ce domaine car le proton du méthine du mandélate n'est pas couplé et apparaît au voisinage de 6.0 ppm.

4.2. Agents de solvation chiraux

La dissolution d'un soluté chiral dans un solvant chiral implique des interactions stéréochimiques. En effet, l'agent de solvation chiral ajouté à une solution d'énantiomères dans un solvant achiral encombré, forme des complexes diastéréoisomériques *via* un équilibre rapide réversible en compétition avec le solvant achiral. Le déplacement chimique par anisochronicité en présence de l'agent de solvation chiral a deux origines. La première est la position relative des groupements ayant une anisotropie magnétique élevée (phényle, carbonyle...) par rapport aux autres substituants dans chacun des complexes solvatés. La seconde est la magnitude relative des constantes de solvation des deux énantiomères. L'échange entre les entités chirales et achirales solvatées est très rapide en RMN.

Pirkel et coll.¹⁶ sont les premiers à avoir observé des résonances distinctes en RMN ^1H et ^{19}F dans le cas des énantiomères du 2,2,2-(trifluoro)-1-(phényl) éthanol en présence de la 1-(phényl) éthylamine ou du 1-(1-naphthyl) éthylamine optiquement actives. Une étude systématique d'une série d'aryles alcools en présence d'amines montre une bonne corrélation entre le sens de la non équivalence des résonances du proton (ou du fluor) et la configuration absolue de l'alcool. Ces amines sont aussi utilisées pour l'analyse des acides carboxyliques. Une approche réciproque développée sur la base d'un modèle de solvation simple, a permis l'usage des acides carboxyliques énantiomériquement purs pour l'analyse des amines et des amino alcools.

Les alcools chiraux sont aussi employés en analyse. Les plus représentatifs appartiennent à une série de 1-(aryl)-2,2,2-(trifluoro) éthanol **52a-d**. Le (S)-1-(9-anthryl)-2,2,2-(trifluoro) éthanol **52a** est le plus employé d'entre eux. En effet, il est utilisé, en analyse, pour la détermination des excès énantiomériques d'un grand nombre de composés incluant les alcools, les lactones, les esters d' α -amino acides, les esters d' α -hydroxy acides et les sulfoxydes. Dans tous ces cas, l'analyse dépend de la température et de la composition du soluté.



(S)-52a-d

52a Ar= 9-anthryl

52b Ar= 10-méthyl-9-anthryl

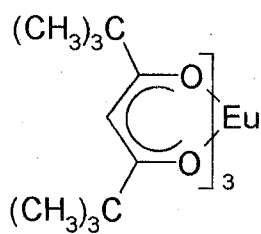
52c Ar= phényl

52d Ar= cyclohexyl

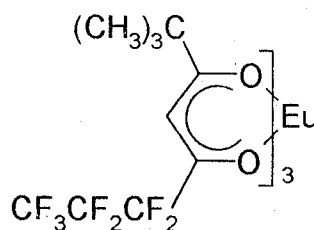
Enfin, les agents de solvation chiraux offrent la plus élégante solution pour la détermination des puretés énantiomériques et des configurations absolues des composés par RMN. De plus, cette technique présente l'avantage de la rapidité d'exécution, la simplicité de la méthode et ne nécessite pas de réactions de dérivatisations avant la mesure par RMN.

4.3. Réactifs lanthanide décalants chiraux

En 1969, Hinckley¹⁷ a démontré que les chélates paramagnétiques tris-(β -cétonato)-lanthanides sont capables d'induire un large changement de certaines résonances dans les spectres RMN des composés organiques. Les réactifs lanthanides décalants achiraux les plus utilisés sont le [Eu (thd)₃] **53**, le [Eu (fod)₃] **54** et les complexes praséodymium et ytterbium correspondants. Ils sont utilisés, principalement, pour simplifier le spectre RMN en décalant les résonances vers les régions les moins encombrées.



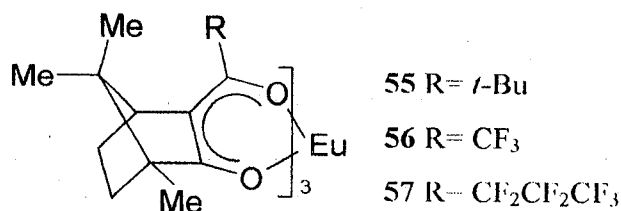
53



54

L'induction responsable du déplacement des résonances résulte des interactions dipolaires présentes dans les complexes diastéréoisomériques formés, suivant un équilibre rapide et réversible, à partir d'un réactif lanthanide décalant et d'un substrat ayant des groupements électrodonneurs (NH₂, OH, C=O...). La magnitude des déplacements due à ces interactions est inversement proportionnelle au cube de la distance séparant les noyaux du site d'interaction, ainsi les réactifs lanthanides achiraux peuvent donner des informations sur les conformations moléculaires des substrats.

Les réactifs lanthanides chiraux tel que le tris [3-(*t*-butylhydroxyméthylène)-(1*R*)-camphorate]europium (III) **55**, forment des complexes en solution suivant les mêmes équilibres rencontrés dans la formation des complexes à partir des agents de solvation chiraux.



Le déplacement des résonances des substrats est différent dans chacun des complexes diastéréoisomériques formés. Cet effet a été observé, la première fois, sur le spectre RMN ¹H du 1-(phényl) éthylamine racémique en présence du réactif **55**. Depuis, d'autres réactifs décalants tels que le [Eu(tfc)₃] **56** et le [Eu(hfc)₃] **57** ont été, largement, utilisés en analyse pour la mesure de la pureté optique des alcools, aldéhydes, cétones, esters, oxiranes et des sulfonamides chiraux. La magnitude des déplacements chimiques dépend de la force de complexation, de la proximité du centre stéréogénique par rapport au site de complexation et de la nature des groupements électrodonneurs impliqués.

Les complexes formés sont sensibles à l'humidité. L'analyse est réalisée dans les solvants apolaires (CCl₄ ou CDCl₃). Dans le cas où les substrats forment des complexes instables ou doivent leur chiralité à une différence faible dans les substituants, des températures basses peuvent être avantageuses. En effet, les énantiomères du 2-(méthyl) butan-1-ol, du 1-nitroéthanol et du 2-cyanobutane sont résolus à une température de -30°C, alors que leur anisochronicité n'était pas observée à 25°C. Cependant, l'abaissement des températures peut causer des problèmes au niveau de la ligne de base.

5. Conclusion

Devant l'intérêt croissant porté aux réactions hautement énantiosélectives ($ee \geq 95\%$) et les exigences strictes pour la commercialisation des produits pharmaceutiques, il est particulièrement important d'appliquer des méthodes d'analyse précises et sensibles. Parmi les méthodes d'analyse les plus sensibles, la CPG et la HPLC chirales sont probablement les plus intéressantes. Elles permettent la détection à près de 0.1% de l'un des énantiomères en présence de l'autre.

La spectroscopie RMN moderne permet selon les trois techniques déjà décrites de mesurer la pureté énantiomérique. Les agents de dérivatisation chiraux sont fiables et efficaces mais expérimentalement peu commodes tandis que les réactifs lanthanides décalants chiraux sont également efficaces mais leur application nécessite des essais et un calcul d'erreurs pour optimiser les conditions d'un système spécifique. Les agents de solvation chiraux sont élégants et simples à utiliser mais jusqu'à aujourd'hui leur domaine d'application est très restreint.

Bibliographie

1. Rosset, R.; Caude, M.; Jardy, A. *Chromatographies en Phases Liquides et Supercritiques* 1991, Ed. Masson, Paris.
2. Aitken, R.A.; Kilényi, S.N. *Asymmetric Synthesis* 1992, Edition Chapman & Hall, Londres.
3. Schreier, P.; Bernreuther, A., Huffer, M. *Analysis of Chiral Organic Molecules : Methodology and Applications* 1995, Ed. Walter de Gruyter, Berlin.
4. Yamaguchi, S. *Asymmetric Synthesis* 1983, Ed. Morisson, J.D., Vol. I, Chapitre 7, Academic Press : New York.
5. Weisman, G.R. *Asymmetric Synthesis* 1983, Ed. Morisson, J.D., Vol. I, Chapitre 8, Academic Press : New York.
6. Pirkle, W.H.; Hoover, D.J. *Top. Stereochem.* 1982, 13, 263.
7. Fraser, R.R. *Asymmetric Synthesis* 1983, Ed. Morisson, J.D., Vol. I, Chapitre 9, Academic Press : New York.
8. Mislow, K.; Raban, M. *Tetrahedron Lett.* 1965, 4249.
9. Dale, J.A.; Dull, D.L.; Mosher, H.S. *J. Org. Chem.* 1969, 34, 2543.
10. Dale, J.A.; Mosher, H.S. *J. Am. Chem. Soc.* 1973, 95, 512.
11. Takeuchi, Y.; Ogura, H.; Ishii, Y.; Kaizumi, T. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* 1989, 1721.
12. Seco, J.M.; Latypov, S.K.; Quinoa, E. ; Riguera, R. *Tetrahedron Lett.* 1994, 35, 2921.
13. Chataigner, I.; Lebreton, J. ; Durand, D. ; Guingant, A. ; Villiéras, J. *Tetrahedron Lett.* 1998, 39, 1759-1762.
14. Fauconnot, L. ; Nugier-Chauvin, C. ; Noiret, N. ; Patin, H. *Tetrahedron Lett.* 1997, 38, 7875-7878.
15. Parker, D.J. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 2* 1983, 83.
16. Pirkel, W.H.; Simmons, K.A. *J. Org. Chem.* 1981, 46, 3239.
17. Hinckley, C.C. *J. Am. Chem. Soc.* 1969, 91, 5160.

Chapitre III
Préparation des précurseurs
prochiraux

1. Synthèse des β -céto sulfones prochiraux

1.1. Introduction

Les β -céto sulfones représentent les molécules de départ dans la première approche que nous avons envisagée pour la synthèse d'alcools à hauts excès énantiomériques. En effet, la réduction asymétrique du carbonyle prochiral par la levure de boulanger permet la synthèse d'alcools optiquement actifs.

Les β -céto sulfones sont facilement préparées par différentes méthodes telles que l'oxydation des β -céto sulfites ou sulfoxydes, l'alkylation des sels de sulfinate, l'acylation des carbanions sulfonyles et autres¹.



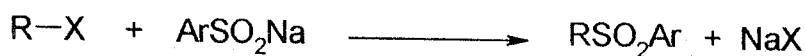
R= Me, CF₃

La présence du groupement sulfone confère à ces molécules une propriété utile telle que la cristallinité et des réactivités diverses. Parmi ces réactivités, nous citons la facilité de formation des carbanions en α du groupement sulfone. Ceci permet une formation de la liaison C-C *via* une alkylation et une acylation. En plus, le groupement sulfone peut être éliminer facilement, une fois son rôle terminé, au cours d'un cheminement réactionnel par des méthodes de désulfonation alkylative et oxydative.

1.2. Rappels bibliographiques

1.2.1. Préparation des β -céto sulfones

L'une des méthodes les plus importantes pour la préparation des sulfones implique l'alkylation des sels de sulfinate par des halogénures d'alkyles.



Ar= Ph, *p*-CH₃C₆H₄

X= Cl, Br, I

Schéma 19

Les problèmes rencontrés dans les alkylations des sulfonates sous les conditions traditionnelles, alcools à chaux ou les solvants dipolaires aprotiques tel que le DMF, ont stimulé la recherche de conditions douces qui conduisent à des rendements élevés en sulfones. L'utilisation des sels de *tétra-n*-butylammonium *p*-toluènesulfinate ou benzènesulfinate, supportés sur la résine échangeuse d'anions Amberlyst A-26, permet l'amélioration de la réaction dans un solvant non polaire. Bien que cette méthode offre d'excellents rendements, elle nécessite une étape supplémentaire au cours de laquelle ces réactifs supportés sur résine doivent être préparés.

Dans un article publié en 1979, Wildeman et coll.² ont utilisé un procédé de transfert de phase solide-liquide qui met en jeu le *p*-toluènesulfinate de sodium dans le 1,2-(diméthoxy) éthane en présence d'une quantité catalytique de bromure de *tétra-n*-butylammonium. Malheureusement, cette méthode ne s'applique qu'aux halogénures primaires. En 1985, Crandall et coll.³ ont décrit une méthode de transfert de phase liquide-liquide complémentaire qui consiste à agiter un halogénure d'alkyle, du *p*-toluènesulfinate de sodium (1.5 éq.) et une quantité catalytique du bromure ou d'iodure de *tétra-n*-butylammonium dans un mélange eau / benzène / acétone (4:3:3) à reflux. Ce système biphasique favorise une conversion plus rapide en produit comparé avec une phase homogène eau / benzène. Cette méthode est limitée aux bromures et iodures primaires, aux iodures secondaires et à certains chlorures activés.

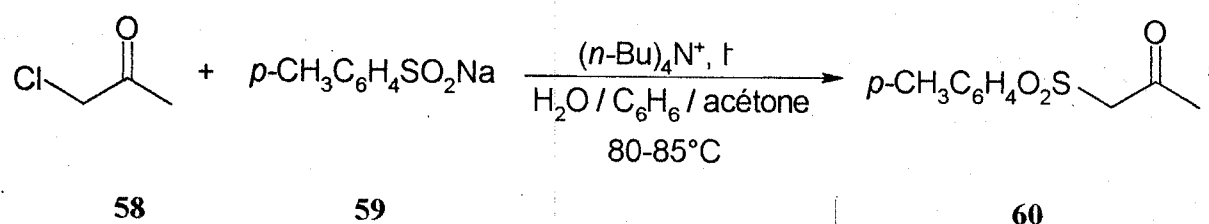


Schéma 20

Biswas et coll.^{4,5} ont rapporté deux nouvelles innovations à la réaction d'alkylation des sulfonates. La première implique le traitement de l'halogénure d'alkyle avec le *p*-toluène sulfinate de sodium et le DBU dans l'acétonitrile. La réaction se produit rapidement à température ambiante conduisant à la formation des sulfones avec des rendements élevés. L'autre innovation consiste en l'accélération de l'alkylation des sulfonates par utilisation des ultrasons.

Davis et coll.⁶ ont décrit une méthode de préparation des β -céto sulfones qui consiste à introduire un groupement arylthio par substitution nucléophile en α d'un groupement carbonyle. La réaction d'oxydation subséquente est réalisée par l'Oxone[®] (K_2SO_4 , $KHSO_4$ et $KHSO_5$) dans un mélange eau / alcool.

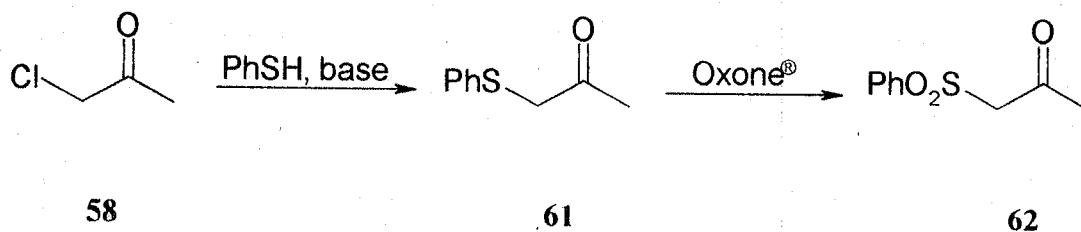


Schéma 21

La sulfonylation directe des groupements carbonyles *via* leurs dérivés énolates peut être réalisée par l'utilisation de SO_2 ou $ArSO_2F$ comme agents électrophiles. Les travaux de Hünig et coll.⁷ sur l'énolate dérivé du *tert*-butyl méthyl cétone ont conduit à la β -céto sulfone 65 avec un rendement faible dû à un échange rapide du proton entre l'énolate de départ et le produit final de la réaction.

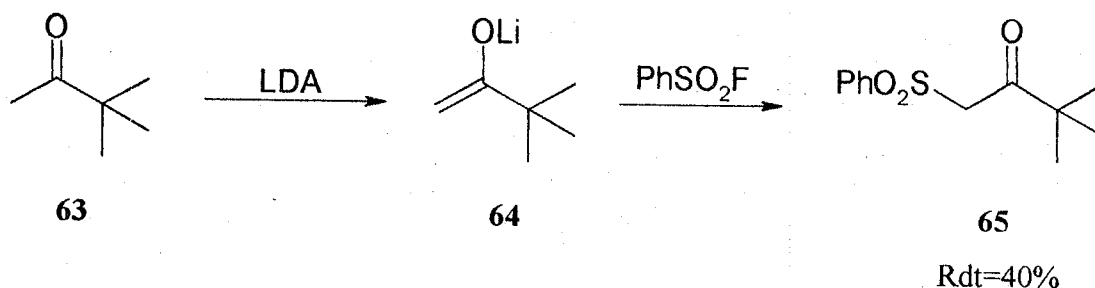


Schéma 22

Une autre approche intéressante dans la synthèse des β -céto sulfones est l'acylation des carbanions sulfonyles. Les premiers travaux réalisés dans ce domaine sont ceux de Truce et Knospe⁸.

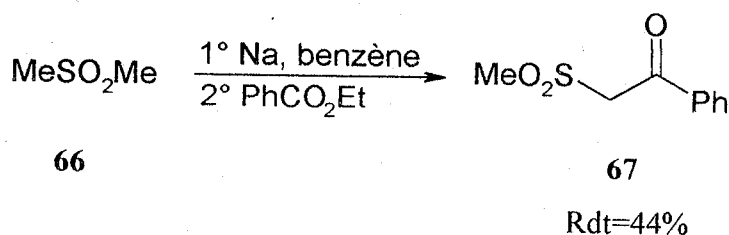


Schéma 23⁸

Becker et Russell ont examiné la réaction de la diméthyl sulfone avec un grand nombre d'esters en présence du *t*-BuOK dans du DMSO à chaud⁹. En 1987, l'équipe de Kitasume¹⁰ a préparé la sulfone **69** par réaction du méthylphényl sulfone et le trifluoroacétate d'éthyle en présence du LDA dans le THF à basse température.

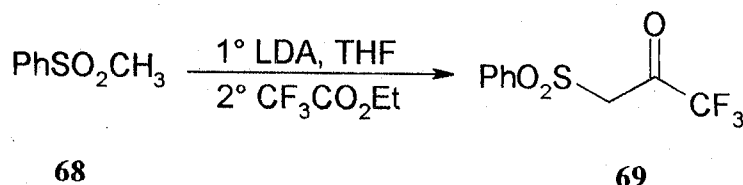


Schéma 24

Tsuge et coll.¹¹ ont repris la même réaction en utilisant le NaH dans le THF. L'utilisation de quantité stœchiométrique de base entraîne une consommation du carbanion sulfonyle par transfert de proton à partir de la β -céto sulfone formée conduisant à des rendements faibles en produit de réaction. Cette difficulté peut être surmontée par l'utilisation d'un excès de base ou de carbanion sulfonyle¹².

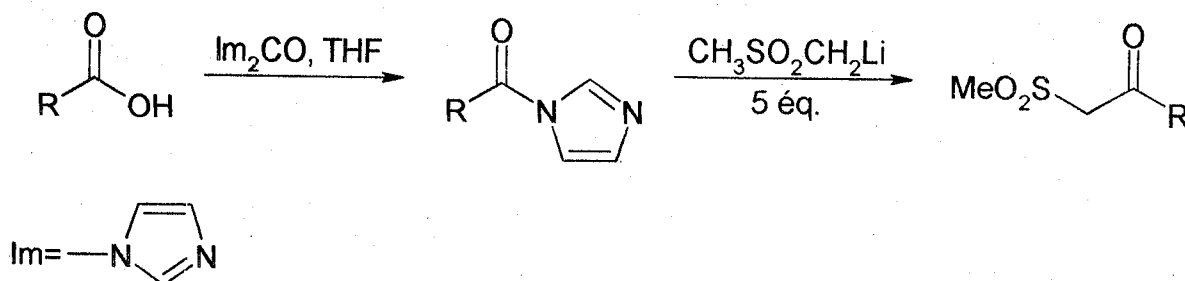
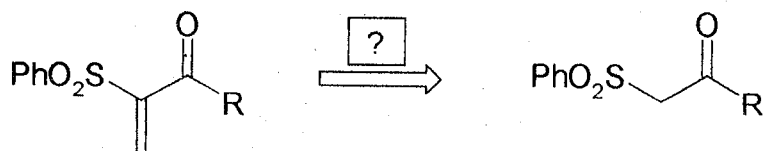


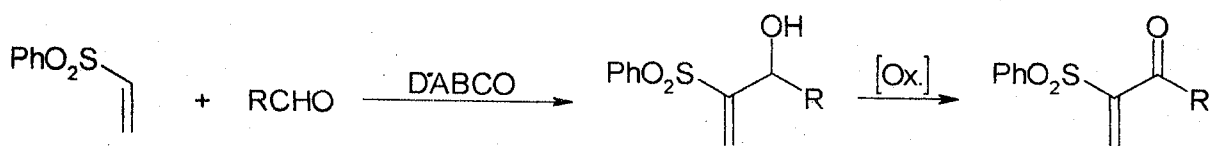
Schéma 25

1.2.2. Synthèse des α -méthylène- β -céto sulfones

Les α -méthylène- β -céto sulfones sont des intermédiaires très intéressants en synthèse organique. Ils sont le plus souvent utilisés comme accepteurs de Michaël et comme substrats dans les réactions de cycloadditions. Les molécules contenant un groupement éthylénique 1,1 diactivé ont été fréquemment obtenus par méthylation du C-H acide correspondant. Hofmann et coll.¹³ mentionnent la difficulté d'obtention de l' α -méthylène- β -céto sulfone par la réaction de méthylation à cause de sa réactivité élevée.

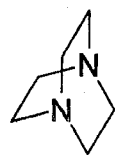


Pour contourner cette difficulté, l'équipe d'Hofmann¹³ a réalisé l'oxydation d'alcools allyliques obtenus par la réaction de Baylis-Hillman¹⁴⁻¹⁶. Cette dernière met en jeu la phényl vinyl sulfone, un aldéhyde et une quantité catalytique d'une amine tertiaire telle que le 1,4-diazabicyclo[2.2.2] octane (DABCO) ou la 3-quinuclidinol (3-QDL).

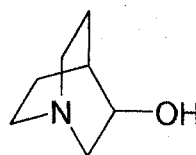


R= alkyl, Ph

Schéma 26



DABCO



3-QDL

Plusieurs agents d'oxydation parmi lesquels le BaMnO_4 , le dichromate de pyridinium, le chlorochromate de pyridinium, le $\text{CrO}_3 / t\text{-BuOOH}$ et autres se sont avérés inefficaces. Ces résultats négatifs sont dus, sans doute, à des conditions d'oxydations non compatibles avec la grande sensibilité des sulfones activées. En 1991, Hofmann¹³ propose une procédure d'oxydation de Jones modifiée qui a conduit aux α -méthylène- β -céto sulfones désirées avec des rendements compris entre 36-71% selon la nature du groupement alkyle.

2. Synthèse des malonates de dialkyle monosubstitués

2.1. Introduction

Les malonates de dialkyle monosubstitués sont des synthons intéressants en synthèse organique. Le carbone prochiral en α des deux fonctions esters permet d'accéder à des composés optiquement actifs. En effet, l'acylation enzymatique des diols prochiraux, obtenus par réduction des malonates de dialkyle correspondants, offre une voie d'accès à des monoacétates chiraux. Ces derniers représentent l'unité de base constitutive des molécules dotées d'une activité biologique¹⁷⁻²³. Nous nous sommes intéressés à des malonates de dialkyle monosubstitués avec un groupement alkyle, au *tert*-butoxyméthylmalonate de dialkyle et à son dérivé soufré.

2.2. Etude bibliographique

2.2.1. Alkylmalonates de dialkyle

Les alkylmalonates de dialkyle monosubstitués sont préparés par alkylation des malonates de dialkyle correspondants contenant un méthylène activé par deux groupes esters. Ces derniers sont convertis en anions énolates par traitement avec une solution alcoolique anhydre d'alkoxyde métallique²⁴. La solution alcoolique résultante réagit avec un halogénure d'alkyle ou avec d'autres agents d'alkylation pour donner des malonates de dialkyle monoalkylés.

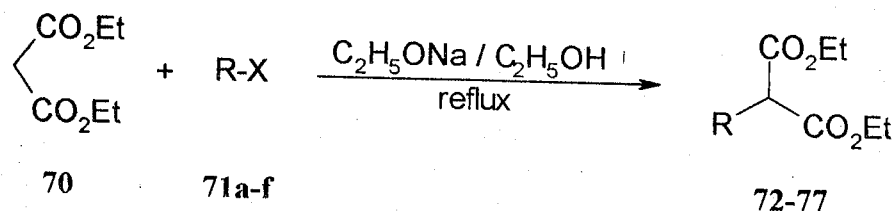


Schéma 27

71a-f	RX	Conditions	Rdt (%)		Réf.
a	<i>i</i> -PrBr	C ₂ H ₅ ONa, C ₂ H ₅ OH, reflux	72	84	25
b	<i>n</i> -BuBr	C ₂ H ₅ ONa, C ₂ H ₅ OH, reflux	73	80-90	26
c	<i>t</i> -BuBr	C ₂ H ₅ ONa, C ₂ H ₅ OH, 25°	74	6	27
d	<i>c</i> -C ₆ H ₁₁ Br	C ₂ H ₅ ONa, C ₂ H ₅ OH, reflux	75	60	28
e	C ₆ H ₅ Br	NaNH ₂ (4 éq.), NH ₃ liquide	76	51	29
f	C ₆ H ₅ CH ₂ Cl	C ₂ H ₅ ONa, C ₂ H ₅ OH, reflux	77	51-57	30,24

Tableau 1

Les halogénures d'alkyle primaire et secondaire **71a,b** réagissent efficacement sur les anions énolates conduisant à des rendements élevés en produits monosubstitués (80-90%)^{25,26}. Au contraire, les halogénures tertiaires, ayant au moins un atome d'hydrogène en position β de l'halogène, sont de mauvais agents d'alkylation. Le faible rendement en produit d'alkylation **74** (6%) s'explique par la réaction d'élimination bimoléculaire (E2) qui se produit préférentiellement conduisant à la formation du 2-méthylpropylène²⁷.

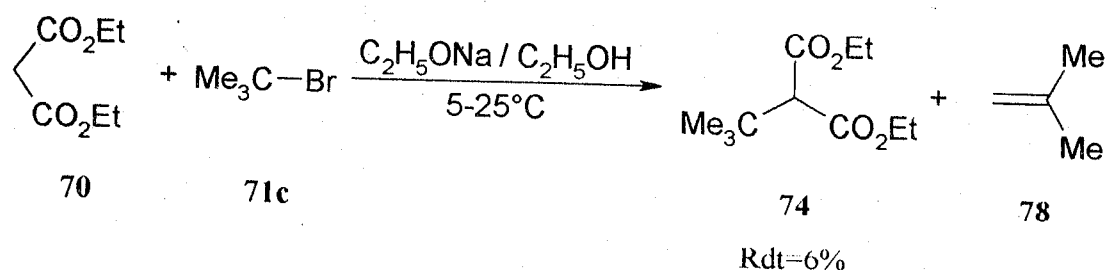


Schéma 28

De même, le produit de la monoalkylation **75**, obtenu avec un rendement de 60%²⁸, est accompagné d'un produit secondaire, le cyclohexène, qui résulte de la déshydrohalogénéation du bromure de cyclohexane **71d** utilisé comme agent d'alkylation. Les rendements sont aussi influencés par la réaction de double alkylation. Cette dernière accompagne la réaction de monoalkylation dans les cas des halogénures de benzyle, d'allyle et d' α -halocétone. Elle est attribuée à l'acidité élevée de l'hydrogène en α des deux fonctions esters du produit monoalkylé résultant. Dans le cas du chlorure de benzyle, le rendement en produit monoalkylé **77** peut être augmenté de 57% à 85% en utilisant un excès de malonate de diéthyle²⁴. Cette procédure est appliquée dans le cas d'un produit de départ disponible et facilement séparable du produit final.

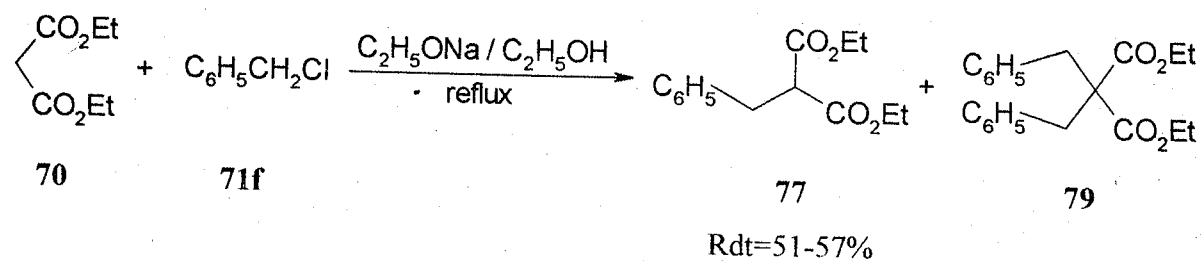


Schéma 29

2.2.2. Alkoxyéthylmalonates de dialcyle

En 1908 Simonsen³¹ synthétise le méthoxyéthylmalonate de diéthyle **80** par addition du chlorométhylméthyléther à une solution d'anion énolate préparée, au préalable, par traitement du malonate de diéthyle **70** par du sodium dans l'éther.

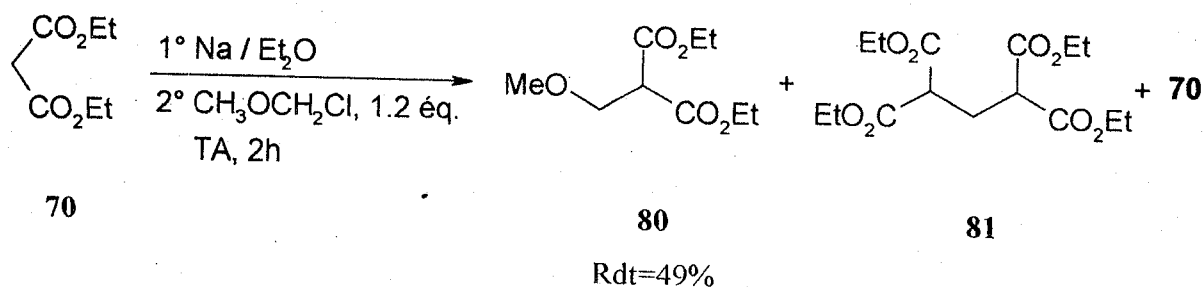


Schéma 30

Dans ces conditions dites "directes", un rendement de 49% en produit de monoalkylation est obtenu. Il est accompagné d'un produit secondaire résultant sans doute de la réaction du carbanion du malonate de diéthyle sur le méthylènemalonate de diéthyle **82** formé *in situ* par élimination du méthanol après alkylation. Simonsen ne mentionne pas l'obtention de produit de double alkylation.

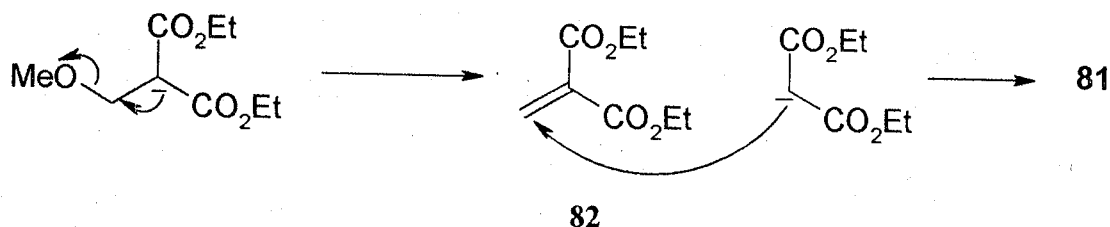


Schéma 31

Cette synthèse a été reprise par d'autres auteurs, notamment, par Frampton et coll.³² qui l'ont adaptée en changeant la nature du chlorométhylalkyléther (R= Et). Dans des conditions "inverses" à celles décrites par Simonsen, l'équipe de Henke³³ obtient un mélange de produit de monoalkylation **80** et de double alkylation **83** respectivement avec des rendements de 45% et 30%. Cette production importante en produit **83** est à l'origine des rendements moyens en produit monoalkylé qui reste souillé avec 5 à 10% de produit dialcylé même après distillation.

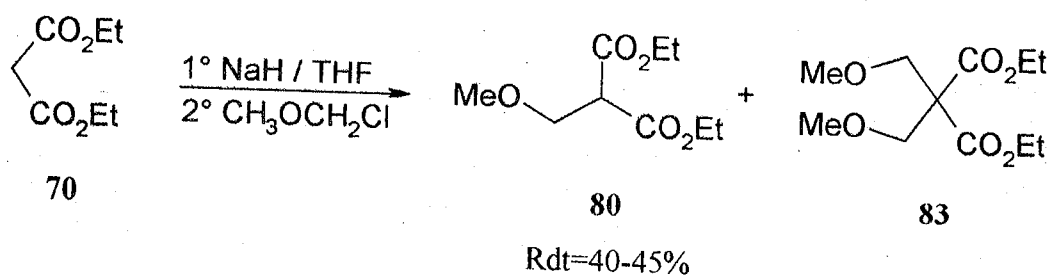


Schéma 32

Huet et coll.³⁴ ont réussi à améliorer le rendement (58%) et la pureté du produit **80** en prenant des précautions dans l'étape de la purification. Ils ont montré aussi qu'un chauffage trop important, lors de la distillation du produit brut, favorise l'élimination du méthanol en formant du méthylènemalonate de diéthyle **82** (58%). Malgré les précautions prises, des rendements modestes en produits de monoalkylation sont obtenus par cette méthode.

Une autre méthode de préparation développée par Gaudemar³⁵ est basée sur la condensation du dérivé organozincique du malonate de diéthyle **84** sur le chlorure d'acétyle dans le diméthoxyméthane. Cette réaction fournit un faible rendement en **80** et s'accompagne de produit de dégradation non identifiés.

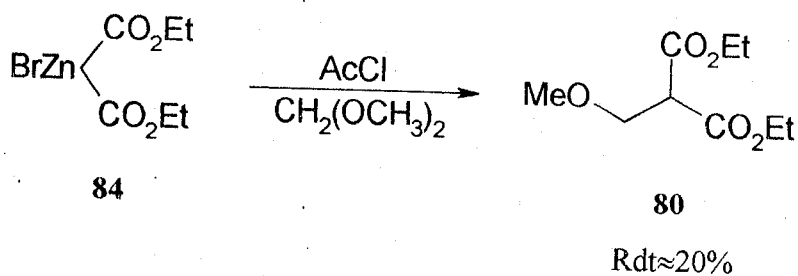
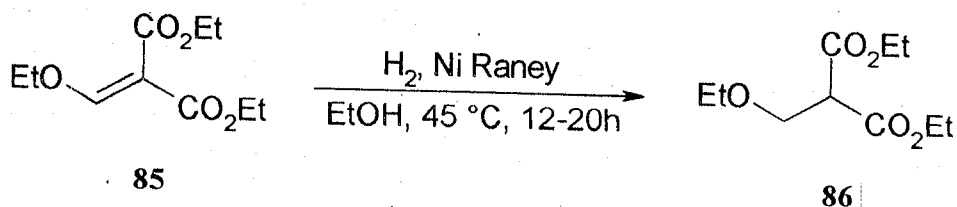
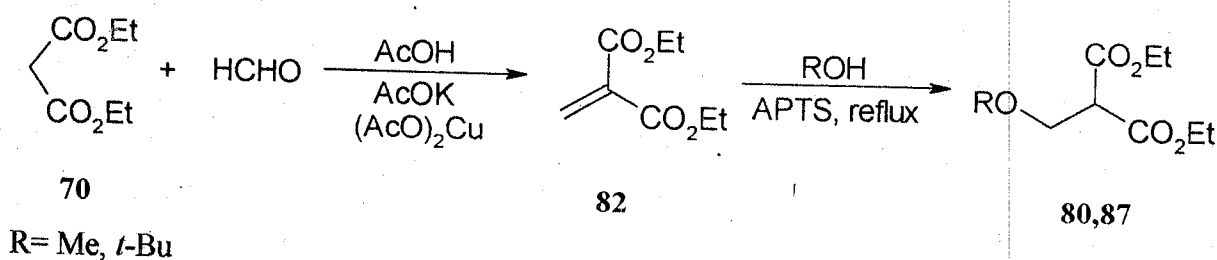


Schéma 33

L'hydrogénation catalytique des alkoxy-méthylènemalonates de diéthyle constitue aussi une autre voie de synthèse pour accéder aux alkoxy-méthylmalonates de dialkyle. Les travaux de Feely³⁶ mentionnent l'hydrogénation en présence du nickel de Raney du 2-éthoxy-méthylènemalonate de diéthyle **85**. Le chauffage ultérieur du malonate monosubstitué **80** résultant donne le produit d'élimination **82** avec un rendement quantitatif (91-94%).

**Schéma 34**

Une autre approche développée par Huet et coll.^{34,37,38} consiste à additionner différents nucléophiles sur le méthylènemalonate de diéthyle **82** obtenu par condensation du para-formaldéhyde sur du malonate de diéthyle selon la méthode décrite par Bachman et Tanner³⁹. Cet accepteur de Michaël réagit avec les alcools, par exemple, en milieu acide pour donner des alkoxyméthylènemalonates de diéthyle avec des rendements élevés (86-98%).

**Schéma 35**

Cette réaction étendue à l'action du thiophénol et du phénylsélénol donne de bons résultats (76-91%) en absence du catalyseur.

3. Nos travaux

3.1. Préparation des β -céto sulfones prochiraux

3.1.1. Alkylation du sel de benzènesulfinate

Nous avons synthétisé le phénylsulfonyl propan-2-one **62** par une réaction d'alkylation du sel de benzènesulfinate selon la méthode par transfert de phase liquide-liquide décrite par Crandell et coll.³. Cette méthode consiste à agiter le chloroacétone, le benzènesulfinate de sodium et une quantité catalytique d'iodure de *tétra-n*-butylammonium dans un mélange d'eau, de cyclohexane et d'acétone (4:3:3) à reflux. Après traitement du mélange réactionnel et purification, la β -céto sulfone **62** est obtenue de manière quantitative.

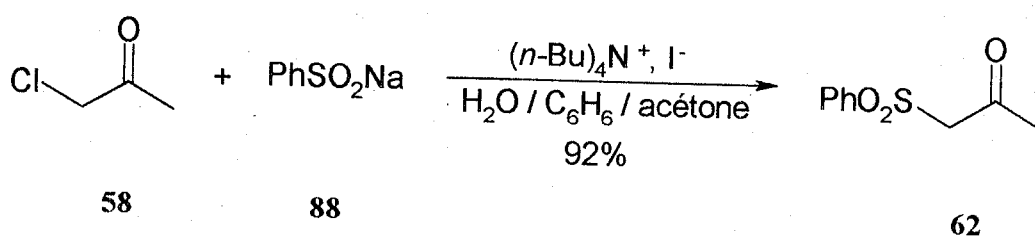


Schéma 36

3.1.2. Acylation de l'ion méthylphényl sulfone

Nous avons cherché à préparer une autre β -céto sulfone munie d'un groupement trifluorométhyle en α du carbonyle non accessible par réaction d'alkylation des sels d'arylsulfonates. La méthode appliquée met en jeu l'acylation d'un carbanion par un ester. C'est ainsi que nous avons synthétisé la β -céto sulfone **69** par une addition du trifluoroacétate d'éthyle à une solution d'ion méthylphényl sulfone, obtenue par l'action du LDA sur la sulfone **68**, dans le THF comme solvant à une température au-dessous de -50°C . Dans ces conditions, un rendement de 30% est obtenu. Ce rendement faible est expliqué par une consommation du carbanion par transfert de proton à partir de la β -céto sulfone **69** formée. Cette difficulté est surmontée par l'utilisation d'un excès de base. La même réaction reproduite en utilisant un excès du NaH dans du THF à une température de 0°C , permet d'obtenir **69** avec un rendement de 70%.

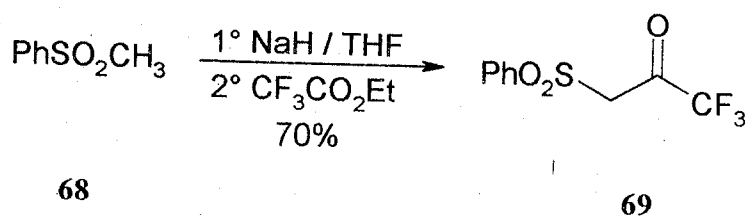


Schéma 37

3.1.3. Synthèse de l' α -méthylène- β -céto sulfone 92

L' α -méthylène- β -céto sulfone 92 est obtenue par la réaction d'oxydation d'alcool allylique 91 décrite par Hofmann¹³. Nous avons d'abord préparé l'alcool allylique 91 par la réaction de Baylis-Hillman en mettant en jeu la phénylvinyl sulfone 90, obtenu au préalable par oxydation du sulfoxyde correspondant au moyen d'acide *m*-chloroperbenzoïque (*m*-CPBA), et l'acétaldéhyde en présence d'une quantité catalytique du DABCO. Cette réaction de couplage, lente à 25°C, conduit à 59% en alcool allylique 91. Ce dernier est ensuite converti en cétone correspondante 92 par une procédure d'oxydation de Jones modifiée à basse température. Il est à noter, qu'un milieu non nucléophile, une température basse (-20°C) et une quantité d'éther déterminée, sont essentiels pour une cristallisation rapide du produit d'oxydation. Dans ces conditions, un rendement de 55% est obtenu. Une chromatographie sur couche mince décompose la cétone 92.

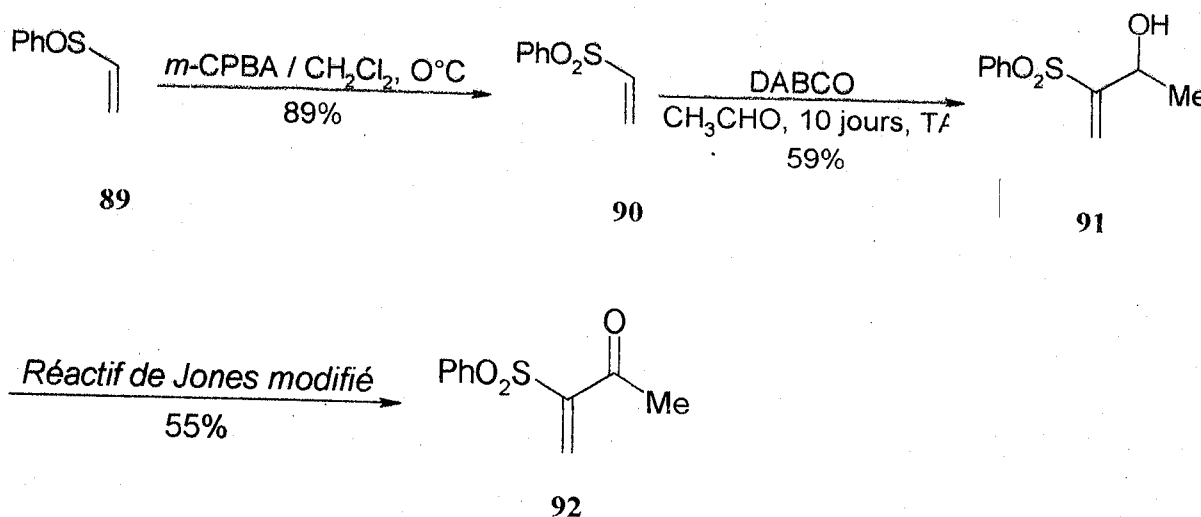


Schéma 38

3.2. Synthèse des β -hydroxy sulfones racémiques

La réduction des β -céto sulfones 62 et 69 s'effectue au moyen du borohydrure de sodium dans du méthanol anhydre sous atmosphère d'argon. L'hydrolyse est réalisée par dilution du mélange réactionnel dans de la saumure. Cette opération est suivie d'une extraction du produit organique par l'éther diéthylique à partir de la phase aqueuse contenant aussi l'acide borique et les sels correspondants. Les β -hydroxy sulfones racémiques 93 et 94 sont obtenues avec de bons rendements (71-78%).

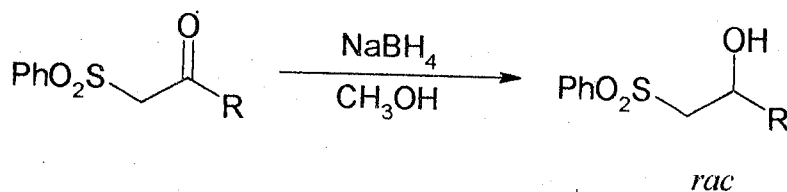


Schéma 39

	R	Conditions	Rdt (%)	
62	Me	NaBH ₄ , MeOH, TA, 12h	93	71
69	CF ₃	NaBH ₄ , MeOH, TA, 12h	94	78

Tableau 2

3.3. Préparation des malonates de dialkyle monosubstitués

Plusieurs malonates de dialkyle monosubstitués sont commerciaux. En plus, de ceux disponibles (Me, Et, *n*-Bu), nous avons cherché à synthétiser d'autres malonates monosubstitués munis de groupements *t*-butyle, *t*-butoxyméthyle et phénylsulfanylméthyle.

3.3.1. Préparation du *tert*-butylmalonate de diéthyle 74

Les travaux de Dox²⁷ montrent que l'alkylation du malonate de diéthyle par déprotonation par l'éthanolate de sodium suivie d'une alkylation par le bromure de *t*-butyle conduit au malonate *t*-butylé 74 avec un rendement de 6%. Devant ce rendement très faible, une autre méthode, en deux étapes, décrite par Eliel et coll.⁴⁰ a été envisagée. Cette méthode, basée sur la réaction de Michaël, met en jeu l'addition d'une espèce carbonée nucléophile sur une liaison double électrophile.

Nous avons d'abord préparé le 2-isopropylidènemalonate de diéthyle 95 par la réaction de condensation de Knoevenagel^{41,42}. Elle est réalisée par traitement de l'acétone avec le malonate de diéthyle en présence de l'anhydride acétique et d'une quantité catalytique de chlorure de zinc. Un rendement de 43% en 95 est obtenu après purification par distillation sous pression réduite. L'addition conjuguée de l'iodure de méthylmagnésium sur le 2-isopropylidènemalonate dans l'éther puis l'hydrolyse acide conduit au *tert*-butylmalonate de diéthyle 74 avec un rendement de 85%.

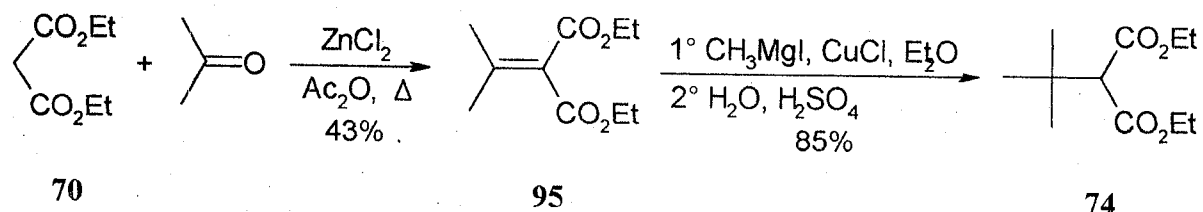


Schéma 40

3.3.2. Addition nucléophile sur le méthylènemalonate de diéthyle 82

Les différentes méthodes décrites dans la littérature offrent des rendements moyens voir faibles en alkoxy méthylmalonates de diéthyle et demandent la manipulation de composés toxiques tels que les chlorométhylalkyléthers. Elles produisent aussi une quantité importante en produits de double alkylation. Ces désavantages sont contournés par les travaux réalisés par l'équipe Huet^{34,37,38}. Des alkoxy méthylmalonates de diéthyle sont accessibles, avec de bons rendements, par additions nucléophiles d'alcools sur le méthylènemalonate de diéthyle 82 en présence d'un catalyseur acide. Cette réaction étendue à l'action d'autres nucléophiles comme le thiophénol et le phénylsélénol fournit des rendements élevés en absence du catalyseur. Nous avons repris les synthèses de 87 et 97.

Dans le cas de 87, une petite fraction du méthylènemalonate de diéthyle 82 est retrouvée en fin de réaction même après prolongement du temps de réaction au-delà de 4heures. Elle conduit à quelques complications lors de la purification. En effet, la chromatographie du produit brut sur gel de silice donne une fraction faible de 87 accompagnée d'une quantité importante d'un produit résultant d'une double condensation 96. Ce dernier est obtenu aussi lors d'une conservation prolongée du produit brut à température ambiante.

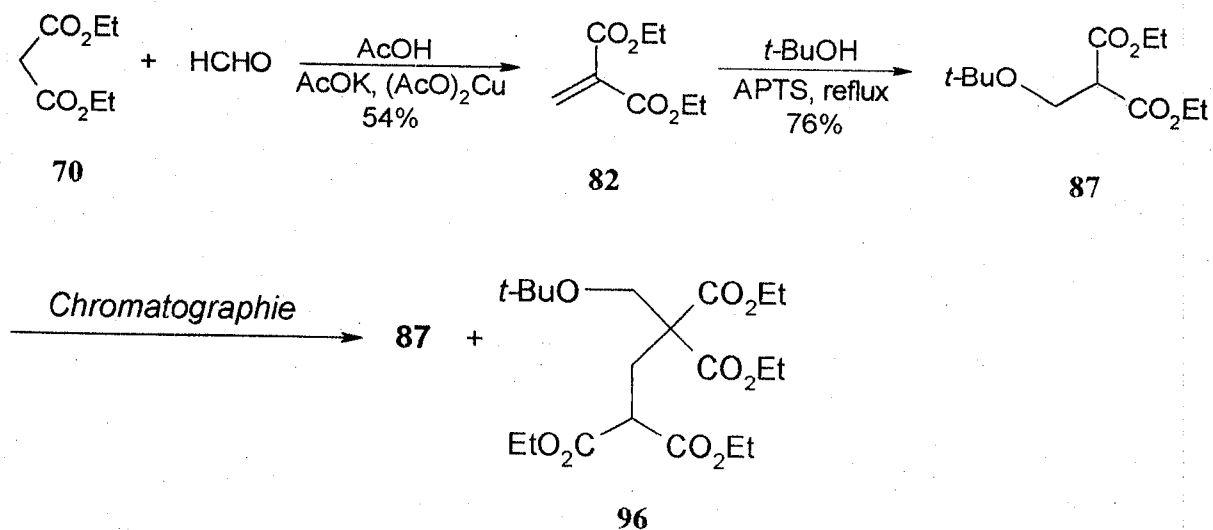


Schéma 41

Le mécanisme de cette transformation commence probablement par l'attaque en milieu acide de **87** sur **82** n'ayant pas réagi ou provenant de l'élimination d'une molécule de *tert*-butanol de **87**.

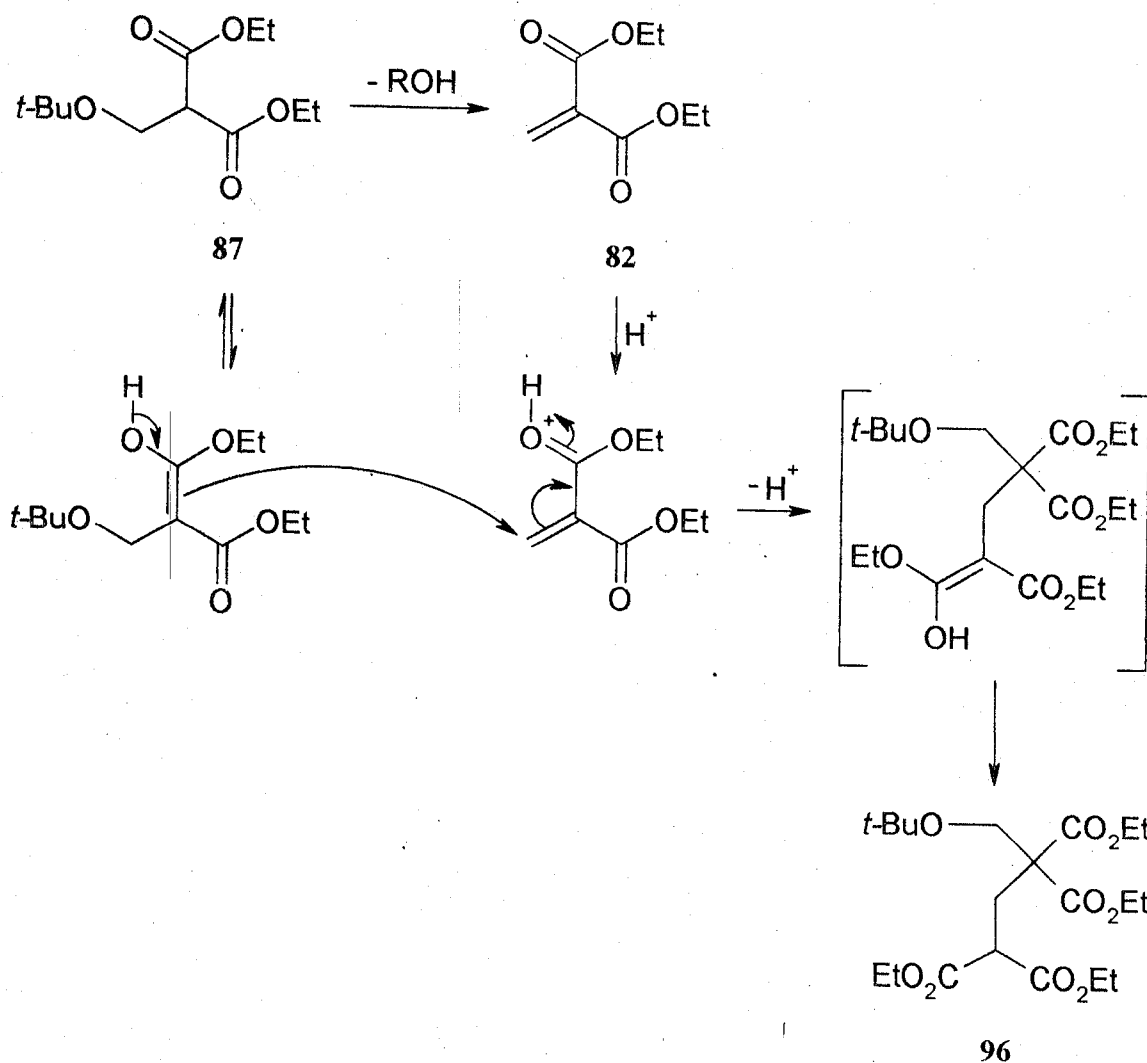


Schéma 42

Pour surmonter cette difficulté, nous avons éliminé, sous pression réduite (0.05 mmHg) et chauffage modéré (40-50°C), le méthylènemalonate de diéthyle **82** n'ayant pas réagi. Le malonate monosubstitué **87** ainsi purifié est engagé tel quel dans les étapes suivantes.

L'addition nucléophile du thiophénol sur le composé **82** fourni le malonate monosubstitué **97** avec un rendement de 85%. Dans ce cas, une catalyse n'est pas nécessaire et aucune trace de produit de double condensation n'est observée.

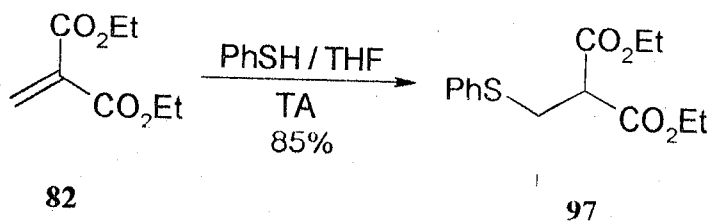


Schéma 43

La grande mobilité de l'hydrogène en α des deux fonctions esters, présentes dans les malonates monosubstitués, peut être à l'origine d'une racémisation facile. Ainsi, l'accès à des composés optiquement actifs impose l'introduction d'un groupement méthyle, par exemple, sur le carbone prochiral. Dans le cas du composé *t*-butoxylé 87, une déprotonation par NaH suivie d'une alkylation par l'iodure de méthyle conduisent au malonate disubstitué 98 avec un bon rendement (94%). Il faut, cependant, veiller à contrôler la température de la réaction pour éviter la formation du produit de double condensation 99.

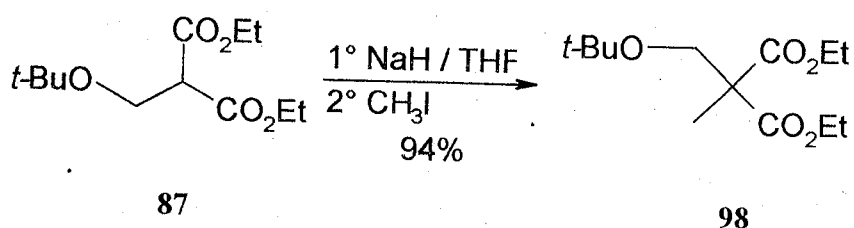
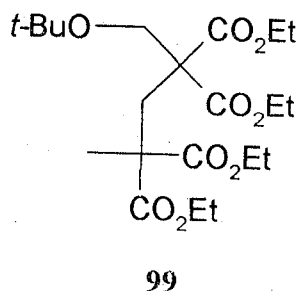


Schéma 44



3.4. Synthèse des 1,3-diols prochiraux

Les 1,3-diols prochiraux substitués en position 2 sont facilement accessibles par réduction des malonates correspondants. Dans le cas des malonates (73, 74, 87, 100 et 101), la réduction est réalisée au moyen de l'hydrure de lithium aluminium soit dans le THF (73, 87, 100 et 101) soit dans l'éther (74). L'hydrolyse est effectuée avec le minimum d'eau et la phase solide obtenue est extraite plusieurs fois avec l'éther diéthylique (102-105) ou avec le THF à l'aide d'un extracteur solide-liquide Soxhlet comme c'est le cas du diol 106. En effet, l'aluminium en s'associant avec le 1,3-diol, rend la filtration difficile.

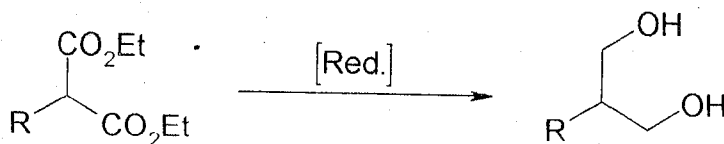


Schéma 45

	R	Conditions	Rdt (%)
100	Me	LiAlH ₄ , THF, reflux, 2h	102 75
101	Et	LiAlH ₄ , THF, reflux, 2h	103 86
73	<i>n</i> -Bu	LiAlH ₄ , THF, reflux, 2h	104 91
74	<i>t</i> -Bu	LiAlH ₄ , Et ₂ O, TA, 12h	105 81
87	<i>t</i> -BuOCH ₂	LiAlH ₄ , THF, reflux, 12h	106 73
97	PhSCH ₂	AlH ₃ , Et ₂ O, TA, 1h 30	107 75

Tableau 3

Des travaux antérieurs réalisés par Huet et coll.³⁷ montrent que la réduction du malonate soufré **97**, dans les mêmes conditions, conduit au 1,3-diol **107** avec un rendement de 34% accompagné d'un produit d'élimination (40%). L'utilisation d'autres réducteurs tels que le borohydrure de sodium activé par le méthanol dans le THF à reflux⁴³ ou le borohydrure de calcium en excès dans l'éthanol⁴⁴ donnent exclusivement des produits issus de l'élimination (90-100%). Ces résultats révèlent la sensibilité du malonate **97** aux conditions "basiques" dues aux hydrures employés. Ils s'expliquent par une compétition entre le caractère nucléophile de l'hydrure et son caractère basique. En tenant compte de ces résultats, nous avons utilisé un réducteur à caractère plus "acide". En effet, en opérant dans les conditions de AlH₃, préparé *in-situ* à partir d'hydrure de lithium aluminium (3 éq.) et du chlorure d'aluminium (1 éq.) dans l'éther diéthylique⁴⁵, des résultats satisfaisants sont obtenus. L'action réductrice de AlH₃ permet l'obtention du 1,3-diol **107** désiré avec un rendement de 75%. Dans ce cas aucune trace des produits d'élimination n'est observée.

3.5. Préparation du 1,4-diol prochiral **109**

Le 1,4-diol prochiral **109** est accessible par réduction de l'anhydride *cis*-tétrahydrophthalique **108a** au moyen d'hydruire de lithium aluminium dans du THF anhydre⁴⁶. Après un reflux de 21h, le mélange réactionnel est hydrolysé à basse température avec une solution d'hydroxyde de potassium. L'extraction de la phase aqueuse à l'éther puis au dichlorométhane fournie, après chromatographie sur gel de silice, **109** avec un rendement de 89%.

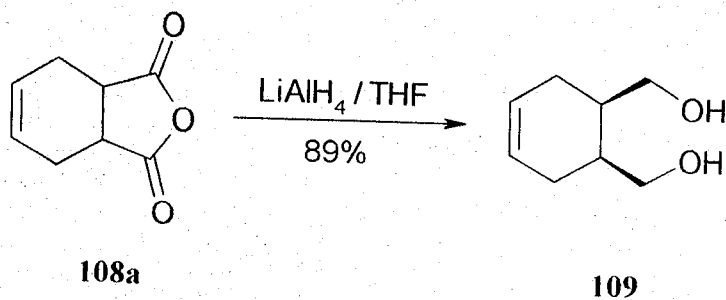


Schéma 46

Bibliographie

1. Simpkins, N.S. Sulphones in Organic Synthesis 1993, *Tetrahedron Organic Chemistry Series*, Vol. 10, Pergamon.
2. Wildeman, J.; van Leusen, A.M. *Synthesis* 1979, 733.
3. Crandell, J.K.; Pradat, C. *J. Org. Chem.* 1985, 50, 1327-1329.
4. Biswas, G.; Mal, D. *J. Chem. Res.* 1988, 308.
5. Biswas, G.K.; Jash, S.S.; Bhattacharyya, P. *Ind. J. Chem.* 1990, 29B, 491.
6. Davis, R. *Synth. Commun.* 1987, 17, 823.
7. Hirsch, E.; Hünig, S.; Reisig, H.-U. *Chem. Ber.* 1982, 115, 399 et 3687.
8. Truce, W.E.; Knopse, R.H. *J. Am. Chem. Soc.* 1955, 77, 5063.
9. Becker, H.-D.; Russell, G.A. *J. Org. Chem.* 1963, 28, 1896.
10. Yamazaki, T.; Asai, M.; Ohnogi, T.; Lin, J.T.; Kitazume, T. *J. Fluorine Chem.* 1987, 35, 537-553.
11. Tsuge, H.; Okano, T.; Eguchi, S. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* 1995, 2761-2766.
12. Ibarra, C.A.; Rodriguez, R.C.; Monreal, M.C.F.; Navarro, F.J.G.; Tesorero, J.M. *J. Org. Chem.* 1989, 54, 5620.
13. Weichert, A.; Hofmann, H.M.R. *J. Org. Chem.* 1991, 56, 4098-4112.
14. Basavaiah, D.; Rao, P.D.; Hyma, R.S. *Tetrahedron* 1996, 52, 8001-8062.
15. Auvray, P.; Knochel, P.; Normant, J.F. *Tetrahedron Lett.* 1986, 27, 5095-5098.
16. Jackson, R.F.W.; Standen, S.P.; Clegg, W.; McCamley, A. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* 1995, 141-148.
17. Xie, Z.-F.; Suemune, H.; Sakai, K. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* 1988, 1638.
18. Wang, Y.-F.; Sih, C.J. *Tetrahedron Lett.* 1984, 25, 4999.
19. Mori, K.; Chiba, N. *Liebigs Ann. Chem.* 1989, 957.
20. Tsuji, K.; Terao, Y.; Achiwa, K. *Tetrahedron Lett.* 1989, 30, 6189.
21. Roberts, S.M. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* 1998, 157.
22. Schoffers, E.; Golebiowski, A.; Johnson, C.R. *Tetrahedron* 1996, 52, 3769.
23. Morgan, B.; Dodds, D.R.; Zaks, A.; Andrews, D.R.; Klesse, R. *J. Org. Chem.* 1997, 62, 7736-7743.
24. Cope, A.C.; Holmes, H.L.; House, H.O. *Org. Reactions* 1957, 9, 107.

25. Marvel, C.S. *Org. Synth.* **1955**, Coll. Vol. III, 495.
26. Adams, R.; Kamm, R.M. *Org. Synth.* **1944**, Coll. Vol. I, 250.
27. Dox, A.W.; ByWater, W.G. *J. Am. Chem. Soc.* **1936**, 58, 731.
28. Kopp, M.; Tchoubar, B. *Bull. Soc. Chim. Fr.* **1951**, 30.
29. Leake, W.W.; Levine, R. *J. Am. Chem. Soc.* **1959**, 81, 1169.
30. Marvel, C.S. *Org. Synth.* **1955**, Coll. Vol. III, 705.
31. Simonsen, J.L. *J. Chem. Soc.* **1908**, 1777-1789.
32. Childs, R.F.; Kang, G.J.; Wark, T.A.; Frampton, C.S. *Can. J. Chem.* **1994**, 72, 2084-2093.
33. Henke, B.R.; Kouklis, A.J.; Heathcock, C.H. *J. Org. Chem.* **1992**, 57, 7056-7066.
34. Délépine, J.-L.; Pecquet, P.; Betton, M.-C.; Huet, F. *Synth. Comm.* **1996**, 26, 2819-2829.
35. Gaudemar-Bardone, F.; Gaudemar, M. *Bull. Soc. Chim. Fr.* **1970**, 2968-2972.
36. Feely, W.; Boekelheide, V. *Org. Synth.* **1963**, Coll. Vol. IV, 298-301.
37. Alexandre, F.-R.; Huet, F. *Tetrahedron : Asymmetry* **1998**, 9, 2301-2310.
38. Alexandre, F.-R.; Legoupy, S.; Huet, F. *Tetrahedron* **2000**, 56, 3921-3926.
39. Bachman, G.B.; Tanner, H.A. *J. Org. Chem.* **1939**, 4, 493-501.
40. Eliel, E.L.; Hutchins, R.O.; Knoeber, Sr.M. *Org. Synth.* **1983**, Coll. Vol. VI, 442.
41. Knoevenagel, E. *Chem. Ber.* **1898**, 31, 2596.
42. Jones, G. *Org. Reactions* **1967**, 15, 204.
43. Soai, K.; Oyamada, H. *Synthesis* **1984**, 605-607.
44. Brown, H.C.; Narasimhan, S.; Choi, Y.M. *J. Org. Chem.* **1982**, 47, 4702-4708.
45. Gawronski, J.K.; Walborsky, H.M. *J. Org. Chem.* **1986**, 51, 2863-2870.
46. Binns, F.; Hayes, R.; Ingham, S. *Tetrahedron* **1992**, 48, 515-530.

Chapitre IV
Synthèse énantiosélective
par voie enzymatique

1. Introduction

Après avoir synthétisé les β -hydroxy sulfones en séries racémiques, il nous a semblé opportun d'accéder à ces alcools de façon énantiosélective par méthode enzymatique. En plus, de leur intérêt en synthèse asymétrique, les β -hydroxy sulfones optiquement actives représentent des molécules intéressantes pour la désymétrisation des anhydrides *méso*.

D'autres alcools énantiomériquement enrichis utiles peuvent être obtenus par asymétrisation des 1,3 et 1,4-diols prochiraux préparés au chapitre précédent en exploitant l'énantiosélectivité des hydrolases. Ces synthons chiraux représentent l'unité de base de plusieurs molécules d'intérêt biologique. Ils seront employés dans la synthèse de 1,2 et 1,3-amino alcools optiquement actifs.

En ce qui concerne nos travaux, nous avons souhaité d'abord aborder l'aspect de la synthèse énantiosélective des alcools, synthétisés en série racémique.

2. Approche enzymatique

2.1. Introduction

En 1810, Planché a montré l'oxydation du gaïac par des racines de végétaux puis Kirchoff, en 1814, a observé l'oxydation des sucres dans les infusions de farine de grains germés. Au cours de l'année 1833, Payen et Persoz, en traitant des extraits de malt par de l'alcool, y déterminent l'apparition d'un précipité amorphe et soluble dans l'eau. Cette substance pouvait fluidifier rapidement l'amidon. Ils lui donnent le nom de diastase. Dans les années qui suivirent, de nombreux biocatalyseurs furent isolés, notamment la lipase du pancréas par Claude Bernard en 1840. Il fallut néanmoins attendre 1867 pour que Kühne introduise le terme moderne enzyme. En 1897, Büchner a démontré, par son étude sur la conversion du glucose en éthanol en utilisant un extrait des cellules de levure, que les enzymes n'ont pas besoin d'un milieu cellulaire pour être active. Ceci a ouvert un champ d'applications très vaste, notamment dans l'industrie alimentaire, dans la production des textiles et du papier, dans l'analyse médicale et en dernier mais pas la moindre, dans la production chimique par biotransformation.

Les enzymes jouent un rôle primordial dans la catalyse des transformations chimiques qui se produisent dans les organismes vivants. Ils sont de nature protéique (polypeptide de masse moléculaire élevée) et résultent des condensations d'acides α -aminés de la série L avec formation d'une chaîne polypeptidique. Cette dernière se replie pour donner un édifice tridimensionnel spécifique pour chaque enzyme, dans lequel se trouve une cavité qui constitue

le siège de la réaction catalysée par l'enzyme appelé site actif. Le substrat vient se fixer sur le site actif et est maintenu dans une position privilégiée par l'intermédiaire de liaisons homophiles (liaisons non covalentes faibles). Après fixation, le substrat est transformé, par catalyse tridimensionnelle par les groupes du site actif, en un produit qui se dissocie de l'enzyme.

Les propriétés énantiosélectives des enzymes sont à l'origine de l'essor considérable qu'ont connu les applications de la biocatalyse pendant ces vingt dernières années¹⁻⁸. Les biocatalyseurs utiles en synthèse organique peuvent être constituer de cellules animales^{9,10}, végétales¹¹⁻¹³ ou de microorganismes¹⁴⁻¹⁷. Plus de 3000 enzymes sont actuellement connus et plusieurs centaines sont commerciales. Ces systèmes de biotransformation sont de plusieurs types. Les principaux sont ceux qui utilisent des cellules entières, en croissance ou non, possédant plusieurs enzymes, des cellules immobilisées, des cellules isolées ou purifiées.

Plusieurs avantages sont à mettre au compte des biocatalyseurs comparés aux catalyseurs chimiques :

- 1) Les enzymes sont très efficaces en concentrations faibles. Leur efficacité se traduit par des rendements élevés et des accélérations de vitesse de réaction souvent supérieures à 10^{12} .
- 2) Les enzymes sont des acteurs privilégiés d'une chimie douce, économe en énergie. Ils fonctionnent généralement à des températures comprises entre (10 et 50°C) en milieu aqueux (pH neutre) ou dans les solvants organiques. Ils peuvent minimiser les réactions secondaires telles que les décompositions, les racémisations, les isomérisations ou les réarrangements et simplifient les opérations de purification.
- 3) La sélectivité des enzymes, sous toutes ces formes (chimio-, régio-, et stéréosélectivité), représente une caractéristique remarquable et essentielle pour leur utilisation en synthèse organique.
- 4) Le nombre élevé et la diversité des enzymes ont permis à toutes les réactions connues de la synthèse organique d'avoir leur contrepartie enzymatique à l'exception des réactions de Diels-Alder et de certaines transpositions.

La classification de l'union internationale de biochimie divise les enzymes selon les réactions qu'elles catalysent en 6 groupes :

- 1) Les oxydoréductases : les enzymes appartenant à ce groupe catalysent les réactions d'oxydoréductions.

- 2) Les transférases : elles catalysent le transfert de groupes fonctionnels (acyle, sucre, phosphoryle, aldéhyde, cétone...) d'une molécule à une autre.
- 3) Les hydrolases : un grand nombre de groupes fonctionnels est hydrolysé par ce groupe d'enzymes. Il inclut les glucosides, les anhydrides, les esters, les amides, les peptides et toute autre fonction contenant une liaison C-N. Ces enzymes catalysent aussi les réactions d'estérification et de transestérification. Cette catégorie est elle-même divisée en plusieurs groupes tels que les lipases, les estérases et autres (tableau 6).
- 4) Les lyases : ces enzymes catalysent les réactions d'additions, généralement de HX, sur les doubles liaisons C=C, C=O et C=N.
- 5) Les isomérases : diverses isomérisations, incluant la migration des doubles liaisons C=C, l'isomérisation cis-trans et la racémisation, peuvent être réalisées par ce groupe d'enzymes.
- 6) Les ligases : ces enzymes catalysent la formation de liaisons C-C, C-O, C-N et C-S.

Certains enzymes non commerciaux sont obtenus à partir des cellules de culture et leur utilisation requiert des connaissances plus approfondies dans des domaines autres que la chimie organique. D'autres sont fragiles et instables. Pour certains enzymes, la présence d'un coenzyme ou cofacteur tels que la NAD⁺ (forme oxydée de la β -Nicotinamide Adénine Dinucléotide, NADH) ou l'ATP (Adénosine triphosphate) et ses analogues naturels est absolument nécessaire à la catalyse. Ces coenzymes sont souvent très onéreux, parfois utilisés en quantités stœchiométriques et pas toujours récupérables à la fin de la réaction.

2.2. Utilisation de la levure de boulanger

2.2.1. Introduction

L'action réductrice de la levure de boulanger (*Saccharomyces cerevisiae*), a été observée la première fois, en 1874, par Dumas¹⁸. Il a rapporté que, lors de l'addition du soufre en poudre à une suspension de levure fraîche dans une solution de sucre, du sulfite d'hydrogène est libéré. La réduction du furfural en alcool furfurylique sous des conditions anaérobiques par la levure vivante représente la première réduction phytochimique¹⁹ d'une molécule organique décrite dans la littérature.

L'intérêt croissant dans l'obtention de molécules chirales sous forme énantiomériquement pures a permis un grand développement dans la biocatalyse, et les transformations par la levure de boulanger ont connu beaucoup d'applications. Plusieurs enzymes sont obtenus à partir de la levure de boulanger. Cette dernière est peu coûteuse,

versatile et sa croissance ne requière pas l'assistance d'un microbiologiste. Elle fonctionne dans l'eau à pH=[5-7.5]. Son action couvre une large gamme de réactions chimiques telles que la réduction des cétones et des doubles liaisons C=C, l'hydrolyse des esters, la formation de liaison C-C, la condensation d'acyloines et autres²⁰⁻²². Cette versatilité de la levure de boulanger peut être un avantage et un inconvénient en même temps. En effet, l'un des désavantages dans l'utilisation de la levure, comparée avec les enzymes purifiés, est la nécessité de purifier le produit final de la réaction en le débarrassant de la masse cellulaire, des métabolites et de tout autre produit secondaire résultant de l'action de la levure sur le substrat²³. En plus, un changement mineur dans le protocole expérimental agit souvent sur la reproductibilité de telles réactions²⁴.

Au cours de ces réactions, la sélectivité dépend, essentiellement, de la nature du substrat et non des enzymes, contenus dans la levure de boulanger et qui réagissent dans des conditions similaires. En effet, des modifications structurales apparaissent comme un facteur déterminant qui influence la chimio- et l'énantiosélectivité. D'autres facteurs influent aussi sur le cours des biotransformations : le pH²⁵, la nature des métabolites²⁶, la concentration du substrat²⁷, le rapport masse cellulaire / substrat²⁸.

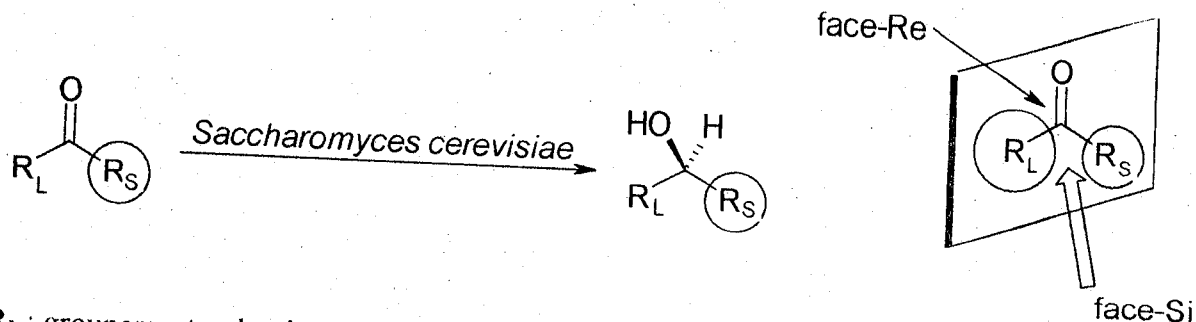
La connaissance de l'activité spécifique de la levure de boulanger est très limitée puisque la comparaison de l'activité des enzymes purifiés provenant de la levure et ceux des cellules entières a été réalisée sur très peu de cas. Des informations plus détaillées, sur la structure de la levure de boulanger, permettent une meilleure sélection des caractéristiques structurales des substrats.

2.2.2. Réduction des β -céto sulfones

2.2.2.1. Introduction

La réduction asymétrique de la fonction carbonyle par la levure de boulanger, en utilisant le glucose comme source d'énergie en milieu aqueux, est l'une des réactions qui a trouvé beaucoup d'applications en chimie organique. Cependant, quand ce procédé n'est pas complètement énantiosélectif, des modifications simples des conditions expérimentales influent sur la stéréochimie et sur l'excès énantiomérique du produit final. Par exemple, l'utilisation d'un solvant organique²⁹, d'une autre source d'énergie³⁰ ou des techniques d'immobilisation dans l'eau^{31,32} peuvent être très utiles. La levure de boulanger réduit les groupements carbonyles, diversement substitués, en composés hydroxylés correspondants.

La stéréochimie de ces derniers dépend de la présence des déshydrogénases qui suivent, généralement, la règle de Prelog³³. La réduction est réalisée par transfert d'hydrogène sur la face *re* de la cétone prochirale conduisant à la formation d'alcool.



R_L : groupement volumineux

R_S : groupement petit

Schéma 47

Des exceptions sont mentionnées dans la littérature. Elles sont dues à la présence d'autres déshydrogénases compétitives ayant un contrôle stéréochimique différent. En effet, Sih³⁴ a montré qu'il est nécessaire de prendre des précautions dans l'application de la règle de Prelog dans le cas des réductions utilisant des cellules entières de la levure de boulanger.

2.2.2.2. Réduction des β -céto sulfones

Plusieurs β -céto sulfones ont été réduites par la levure de boulanger. Ainsi, le phénylsulfonyl propan-2-one fournit le (S)-1-(phénylsulfonyl) propan-2-ol avec des rendements de 73%³⁶ et 98%³⁵ et des excès énantiomériques de 97%³⁷ et 100%³⁶. La vitesse de conversion dépend du rapport glucose / substrat. En effet, un rendement de 73% (ee=100%) est obtenu avec un rapport glucose / substrat : 2 / 1, tandis que seulement 8% sont obtenus avec un rapport de 1 / 2³⁶. En l'absence de glucose, la même réaction conduit à un rendement de 28% en produit³⁶.

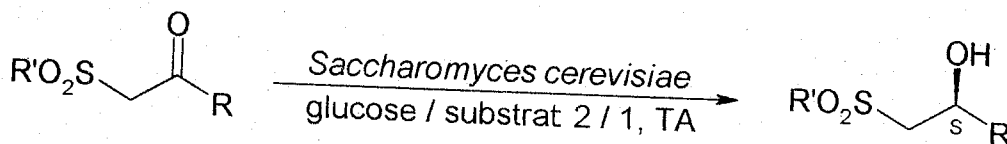


Schéma 48

R	R'	Conditions	Rdt (%)	ee (%)	Config.	Ref.	
a	CH ₃	Ph	<i>SC cerevisiea</i> , H ₂ O, TA, 12h	73	100	S	35-38
b	CH ₃	Tolyl	<i>SC cerevisiea</i> , H ₂ O, TA, 12h	/	> 97	S	39
c	CH ₃	Bn	<i>SC cerevisiea</i> , H ₂ O, TA, 12h	38	> 95	S	35
d	C ₂ H ₅	Ph	<i>SC cerevisiea</i> , H ₂ O, TA, 12h	90	63	S	37
e	n-C ₃ H ₇	Ph	<i>SC cerevisiea</i> , H ₂ O, TA, 12h	53	46	S	40
f	n-C ₅ H ₁₁	Ph	<i>SC cerevisiea</i> , H ₂ O, TA, 12h	10	10	S	35
g	n-C ₆ H ₁₃	Ph	<i>SC cerevisiea</i> , H ₂ O, TA, 12h	/	/	/	40
h	Ph	Ph	<i>SC cerevisiea</i> , H ₂ O, TA, 12h	87	15	R	41
h	Ph	Ph	<i>SC kyokai 7</i> , H ₂ O, TA	84	92	R	41
i	CH ₂ F	Tolyl	<i>SC cerevisiea</i> , H ₂ O, TA, 12h	84	> 97	S	39
j	CH ₂ Cl	Ph	<i>SC cerevisiea</i> , H ₂ O, TA, 48h	63	100	S	40
k	CH ₂ Cl	p-ClC ₆ H ₅	<i>SC cerevisiea</i> , H ₂ O, TA, 48h	90	100	S	42

Tableau 4

La longueur de la chaîne carbonée influe sur les valeurs des excès énantiomériques des alcools secondaires résultants. En effet, la réduction des β -céto sulfones **d** et **e** fournit les alcools correspondants de configuration absolue S avec des excès énantiomériques respectifs de 63%³⁷ et 46%, tandis que la réduction de **f** conduit à l'alcool presque racémique³⁵. Dans le cas de **g**⁴⁰, aucun produit de réduction n'est obtenu. La réduction enzymatique du β -céto sulfone **h** catalysée par les *Saccharomyces kyokai 7* conduit à l'alcool de configuration R (Rdt=84, ee=92%)⁴¹. Dans les mêmes conditions, un excès énantiomérique médiocre (ee=15%) est obtenu avec la *SC cerevisiea*. Les β -céto sulfones **b**, **c** et **i** sont aussi réduites en alcools secondaires de configuration absolue S avec un ee >95%^{35,39}. Des résultats excellents sont obtenus par réduction des 1-arylsulfonyl-3-chloro propan-2-ones **j** et **k**^{40,42}.

La réduction de la β -céto sulfone **110** avec la levure de boulanger conduit à la formation du (S)-**111** avec un rendement de 80% et un ee de 98%. Ce dernier traité avec du nickel Raney fournit le β -hydroxy ester **112** de configuration absolue R. Dans les mêmes conditions, la réduction du β -céto ester **113** donne l'énantiomère (S)-**110** avec un rendement de 23% et un ee de 87%. En plus, la réduction de la céto sulfone est plus facilement réalisable comparée avec la réduction du β -céto ester⁴¹.

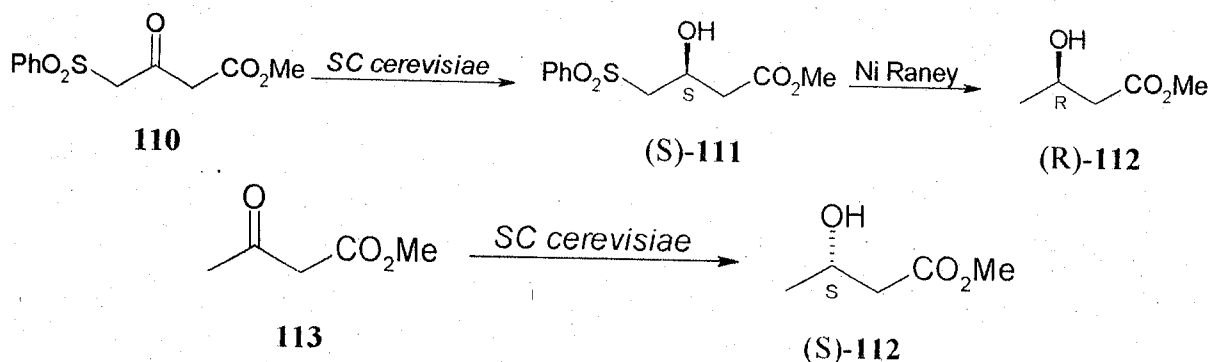


Schéma 49

L'introduction d'un groupement hydroxyle en position ω de la β -céto sulfone améliore l'énantiosélectivité et simplifie la conversion des produits en lactones optiquement actives. Ainsi, les β -céto sulfones **114a-e** conduisent aux (S)- β , ω -dihydroxy sulfones **115a-e** avec des excès énantiomériques élevés⁴³.

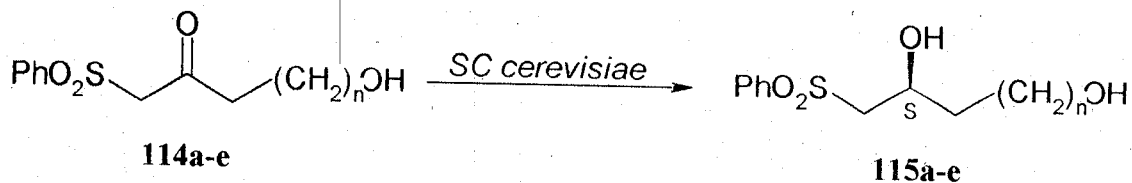


Schéma 50

114	n	Rdt (%)	ee (%)
a	1	87	99
b	2	42	94
c	3	74	93
d	4	39	96
e	5	84	72

Tableau 5

2.3. Utilisation des hydrolases

2.3.1. Introduction

Les hydrolases⁴⁴⁻⁵⁴ sont les enzymes les plus largement utilisés comme catalyseurs dans les synthèses énantiosélectives. Elles sont capables de catalyser aussi bien l'hydrolyse asymétrique que l'estérification d'un grand nombre de substrats. En plus, elles offrent plusieurs avantages ; elles sont le plus souvent commerciales et relativement bon marché, ne requièrent pas de coenzyme, et agissent aussi bien en milieu aqueux que dans les solvants organiques.

Les hydrolases regroupent les estérases, les protéases, les lipases et autres (tableau 6). Ces dernières représentent plus de la moitié des utilisations des enzymes dans les réactions organiques.

Enzymes	Abréviations ou nom commerciaux
Lipases	
<i>Candida cylindracea</i> (= <i>rugosa</i>) lipase	(CCL) AY lipase My
<i>Candida antarctica</i> B lipase	SP-435, lipase B
<i>Pseudomonas</i> sp (= <i>aeruginosa</i>) lipase	Lipase AK, AH, LES, K-10, SAM-II
<i>Pseudomonas fluorescens</i> (= <i>cepacia</i>) lipase	(PFL, PCL, PSI.) lipase P, PS, PS-30, LPL-80
<i>Mucor</i> (<i>Rhizomucor</i>) <i>miehei</i> lipase	lipozyme
<i>Humicola lanuginosa</i> lipase	lipase CE
<i>Aspergillus niger</i> lipase	lipase AP6
<i>Geotrichum candidum</i> lipase	lipase GC
<i>Rhizopus delemar</i> lipase	lipase D
Porcine pancreatic lipase	(PPL)
Esterases	
Pig liver esterase	(PLE)
Horse liver esterase	(HLE)
Carboxylesterase NP	
Acetylesterase (d'orange <i>flavedo</i>)	
Proteases	
α -Chymotrypsine	(α -CT)
Papain	
Subtilisin A (de <i>Bacillus licheniformis</i>)	alcalase
<i>Aspergillus oryzae</i> protease	protease A
Thermolysin (de <i>B thermoproteolyticus</i>)	
Autres hydrolases	
Amino acylase (d'abats de porcs)	
Amino acylase (de <i>Aspergillus</i> sp)	
Penicillin acylase (de <i>E coli</i>)	Pen G acylase
Amino-acid amidases (aminopeptidases)	
D or L Hydantoinases (dihydropyrimidinases)	
d' <i>Agrobacterium radiobacter</i> ou <i>B brevis</i>	
Nitrilase, nitrile hydratase (de <i>Brevibacterium</i> ou <i>Rhodococcus</i> sp)	SP361, SP409

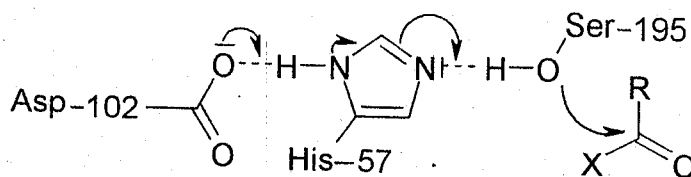
Tableau 6

Principales hydrolases utilisées

2.3.2. Approche simplifiée du mécanisme

2.3.2.1. Cycle catalytique

L'énantiosélectivité observée lors des réactions catalysées par des enzymes peut s'expliquer en partie par un schéma catalytique proposé par Boland et coll.⁴⁵. Ces derniers reprennent un mécanisme bien établi pour la protéase α -Chymotrypsine et qui peut être représentatif du mode catalytique de beaucoup d'autres enzymes hydrolytiques, notamment la PFL. Au cours du cycle catalytique, l'enzyme intervient tout d'abord par trois amino acides : la sérine, l'histidine et l'asparagine. Cette triade catalytique agit en formant un système de relais de charge par l'intermédiaire de liaisons hydrogènes. Le rôle du groupe Asp-102 est de polariser le noyau imidazole de l'His-57. Ceci facilite le transfert du proton le long de la liaison hydrogène permettant une exaltation de la nucléophilie du groupement hydroxyle de la sérine.



X= NHR', OR'

Schéma 51

L'alcool de la sérine attaque, ensuite, les liaisons esters ou amides **117** conduisant à la formation d'un intermédiaire tétraédrique **118**. Après le déplacement du groupe partant R-XH par un autre nucléophile R-YH, l'histidine, une fois encore, déprotone le nouveau nucléophile avec migration simultanée d'un proton vers l'Asp-102. Les espèces activées attaquent l'acylsérine suivant un mode inverse au précédent. L'intermédiaire tétraédrique **120** évolue alors vers un nouveau composé carbonylé **121** et régénère la sérine-OH. Le cycle catalytique peut alors recommencer. Beaucoup de substrats sont hydrolysés, estérifiés ou transestérifiés par les enzymes. L'efficacité de ces derniers dépend de la concentration de tous les réactifs.

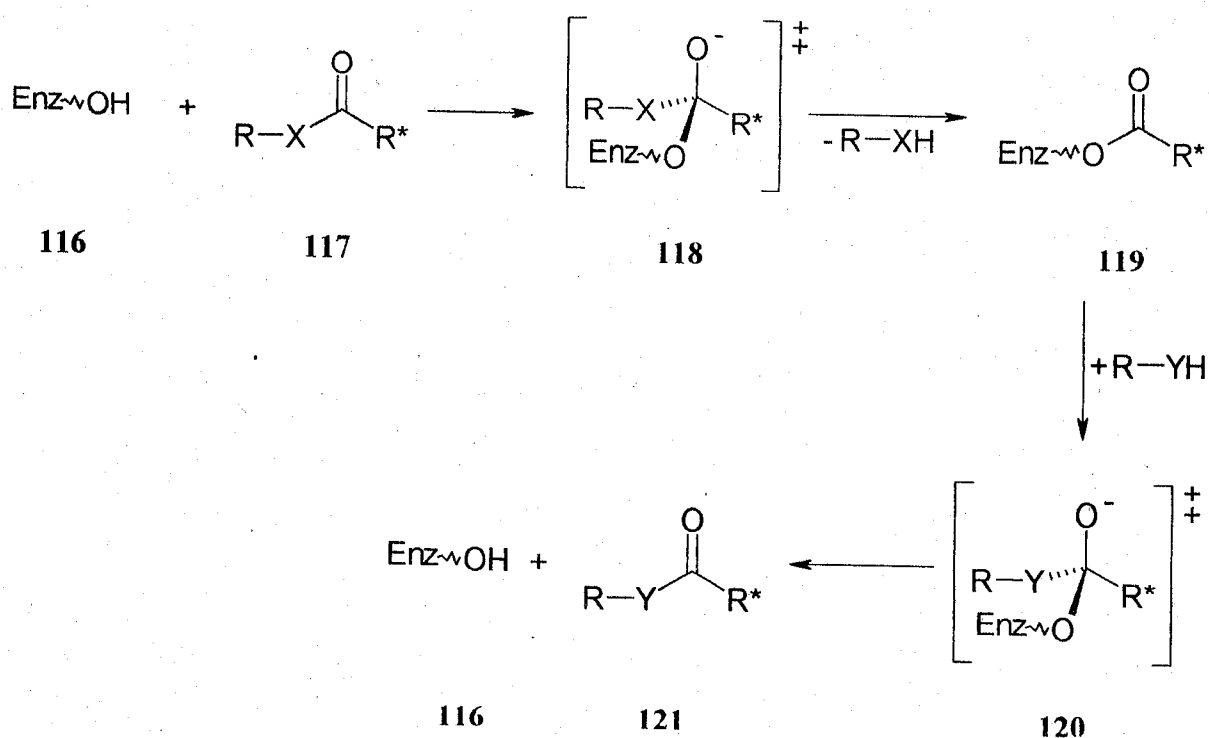


Schéma 52

Il est à noter, que dans le cas de l'hydrolyse, le substrat 117 correspond au diacétate *méso* et le nucléophile R-YH à l'eau. Contrairement, au cours d'une acylation, le substrat 117 joue le rôle d'agent acylant alors que le R-YH correspond au diol *méso*.

2.3.2.2. Origine de l'énantiosélectivité

L'énantiosélectivité peut s'expliquer par l'environnement chiral spécifique fourni par l'enzyme au niveau de son site catalytique. En 1948, Ogston⁴⁶ propose une règle dans laquelle le substrat a trois points d'attache sur l'enzyme (schéma 53).

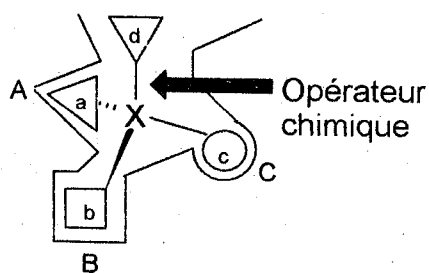


Fig. 1

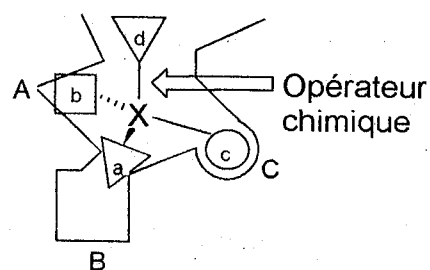


Fig. 2

Schéma 53

Les différents substituants fixés sur le centre chiral établissent des liaisons homophiles dans les différentes poches de l'enzyme. L'interaction vis-à-vis des substituants devient optimale en fonction de la topologie des poches. C'est le cas de l'exemple représenté sur la figure 1 ou l'énantiomère épouse parfaitement la topologie du site actif et occupe ainsi une position idéale pour subir une transformation chimique ce qui n'est pas le cas dans la situation représentée sur la figure 2. Ces deux exemples illustrent la capacité de l'enzyme à réaliser une énantiodifférenciation et permet d'expliquer le principe de la résolution enzymatique. Ce concept peut également s'appliquer à des substrats prochiraux possédant deux groupements ou deux faces énantiotopiques comme les diacétates, les diols *méso* (schéma 54) ou les cétones prochirales (schéma 55).

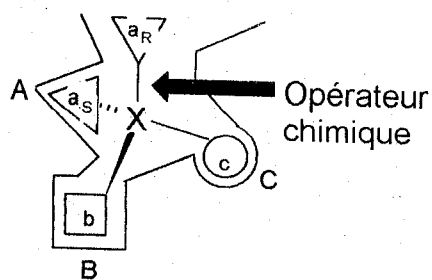


Fig. 3

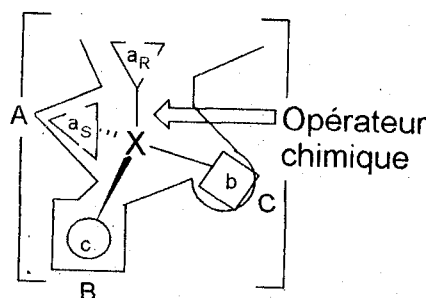


Fig. 4

Schéma 54

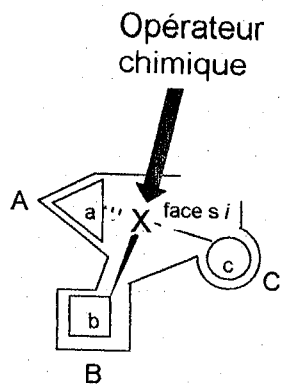


Fig. 5

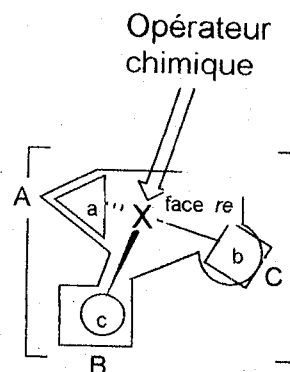


Fig. 6

Schéma 55

2.3.3. Hydrolyse énantiosélective des diesters *méso* ou prochiraux

2.3.3.1. Introduction

La *Pig liver esterase* (PLE)^{47,48} est l'une des hydrolases les plus utilisées à l'heure actuelle. Son intérêt en synthèse organique a été mis en évidence pour la première fois par Sih et coll.⁵⁵ lors de l'hydrolyse asymétrique du 3-hydroxy-3-méthylglutarate de diméthyle **122** en hémioester **123** avec un excellent excès énantiomérique.

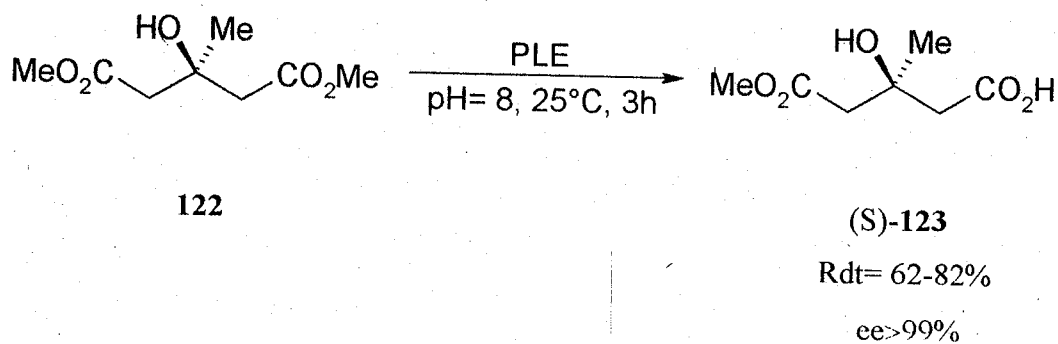
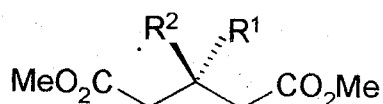


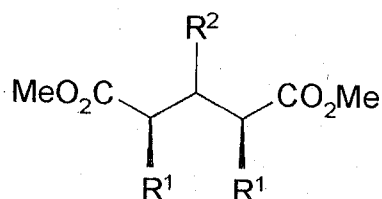
Schéma 56

Depuis 1975, de nombreux travaux ont mentionné l'utilisation de la PLE (Sigma EC 3.1.1.1, type II) dans l'hydrolyse énantiosélective des diesters *méso* ou prochiraux. Elle est ainsi devenue l'enzyme de choix pour accéder à des hémioesters énantiomériquement purs.

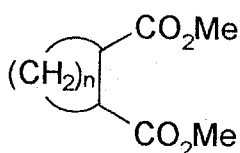
La PLE catalyse l'hydrolyse d'une large variété de substrats^{45,48}, tels que les composés acycliques⁵⁶⁻⁵⁹, monocycliques⁶⁰⁻⁶², bicycliques⁶³⁻⁶⁵ ou hétérocycliques^{66,67}.



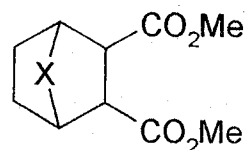
$R^1, R^2 = H, \text{ alkyl, NHR, OR}$



$R^1 = \text{Alkyl, } R^2 = H, OH$



$n = 1, 2, 3, 4, \dots$



$X = CH_2, O$

D'autres enzymes ont été employés dans l'hydrolyse énantiosélective des diesters *méso* ou prochiraux. C'est le cas de l' α -Chymotrypsine (α -CT)⁶⁸, employée la première fois en 1961 dans l'hydrolyse du 3-acétamido glutarate de diéthyle⁶⁹, et de la lipase de *Candida cylindracea*^{70,71}.

2.3.3.2. Asymétrisation des malonates de dialkyle

L'étude de l'hydrolyse des malonates de dialkyle a fait l'objet de nombreux travaux. Il est à noter, que les essais d'asymétrisation des malonates monosubstitués, en milieu aqueux, ont échoué à cause du C-H activé dans l'hémiester produit. L'hydrogène labile subit un échange rapide conduisant à une racémisation⁷². Cette instabilité énantiomérique a été contournée par Gutman et coll.^{73,74} en utilisant les enzymes en milieu organique.

Le problème d'instabilité optique des hémiesters produits ne se pose pas dans l'asymétrisation des malonates disubstitués.

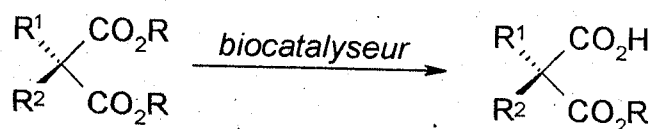
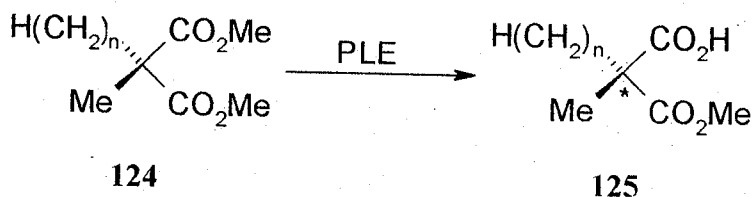


Schéma 57

	R ¹	R ²	Rdt (%)	ee (%)	Réf.
a	alkyle	alkyle	/	38-90	56,57,75,76
b	Me	OH	82	46	60
c	<i>t</i> -BuCO ₂ NH	Me	91	93	77
d	MeOCH ₂	Me	86	21	78
e	Me ₃ SiOCH ₂	Me	49	95	78
f	F	H, alkyl, Ph, Thiényl	60-87	46-96	70,71,79
g	Me	3,4-(MeO) ₂ C ₆ H ₃ CH ₂	90	93	68
h	Me	MeOC ₆ H ₄ CH ₂	82-88	91-98	80
i	Me	R ³ C ₆ H ₄	83-100	78-97	81

Tableau 7

En 1985, Björkling et coll. ont effectué une étude sur l'hydrolyse enzymatique, par la PLE, des malonates disubstitués comportant des chaînes alkyles ($R^1, R^2 = \text{alkyle}$)⁵⁷.



$n = 2-4$: (S)

$n = 5-7$: (R)

Schéma 58

Cette étude a montré que des excès énantiomériques élevés en hémiesters **125** sont obtenus pour des groupements R^1 et R^2 suffisamment différents stériquement. Généralement, l'énantiomère (S)-**125** est obtenu pour des alkyles à chaînes courtes alors qu'une sélectivité inverse est observée pour des chaînes plus longues. L'étude de l'influence du type d'ester hydrolysé mentionne que des meilleurs résultats sont obtenus pour la série diméthyle comparé avec la série diéthyle.

Les nombreux résultats expérimentaux obtenus avec la PLE ont conduit Jones et coll.⁸¹⁻⁸³ à proposer un modèle cubique (schéma 59) du site actif de cet enzyme. Ce modèle reflète la topologie de la poche catalytique. Il est constitué de cinq parties liantes (figures 7 et 8). Les limites des poches liantes représentent les restrictions physiques que les acides aminés imposent aux substrats venant s'insérer dans le site actif. La région responsable de l'activité catalytique est l'endroit où se trouve le résidu sérine (région = sphère de 1Å de diamètre). Les autres parties du modèle sont composées de deux poches hydrophobes désignées par H_L et H_S et par deux autres poches de caractère plus polaire désignées par P_B et P_F .

Les poches hydrophobes H_L et H_S interagissent avec les groupements aliphatiques, aromatiques ou peu polaires. La meilleure interaction est obtenue quand les groupements occupent complètement une de ces poches. En conséquence, une chaîne alkyle courte se placera de façon préférentielle dans H_S , alors qu'une chaîne plus longue devra se placer dans H_L . La sélectivité sera donc inversée d'un cas à l'autre.

La cavité polaire P_F accueille généralement la fonction ester non hydrolysée ou également les fonctions non polaires. Par contre, la cavité P_B est trop polaire pour se lier à des fonctions hydrophobes et interagit préférentiellement avec des groupements pouvant s'associer par liaison hydrogène.

Ce modèle permet d'expliquer la sélectivité de la PLE dans les cas cités dans le tableau 7 et de prévoir aussi celle vis-à-vis de nouvelles structures. Les figures 9 et 10 représentent les deux orientations possibles du malonate de dialkyle (R^1 , R^2) dans le modèle du site actif de la PLE.

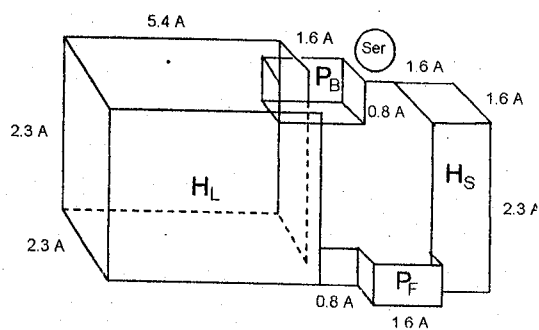


fig. 7

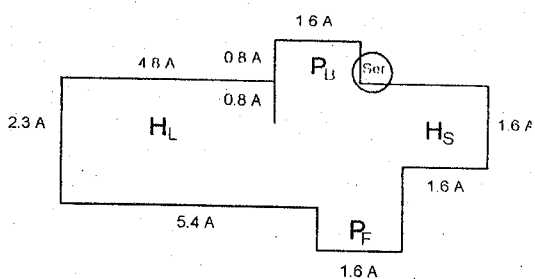


fig. 8

Sites liants :

H_L = hydrophobe grand

H_S = hydrophobe petit

P_F = polaire devant

P_B = polaire derrière

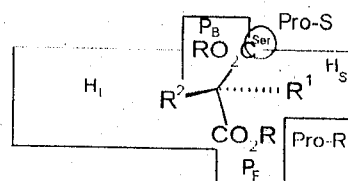


fig. 9

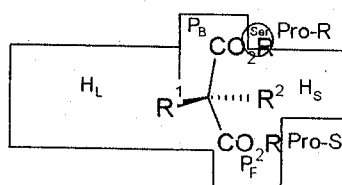


fig. 10

Schéma 59

Modèle cubique du site actif de la PLE : (fig. 7) vue en perspective, (fig. 8) vue de dessus et (fig. 9 et 10) hydrolyse du malonate de dialkyle.

2.3.4. Enantiodifférenciation enzymatique des diols prochiraux

Les lipases^{5,45,49} sont des enzymes très employés au cours des réactions d'hydrolyse, d'estérification ou de transestérification. Elles sont capables d'accommoder une très large variété de familles de substrats dont les structures peuvent être très différentes et possèdent le grand avantage de pouvoir être utilisées aussi bien dans l'eau qu'en milieu non aqueux. Dans ces deux types de conditions, elles permettent d'accéder à chacun des énantiomères facilement (schéma 59), contrairement aux interconversions chimiques qui sont dans la plupart des cas très délicates.

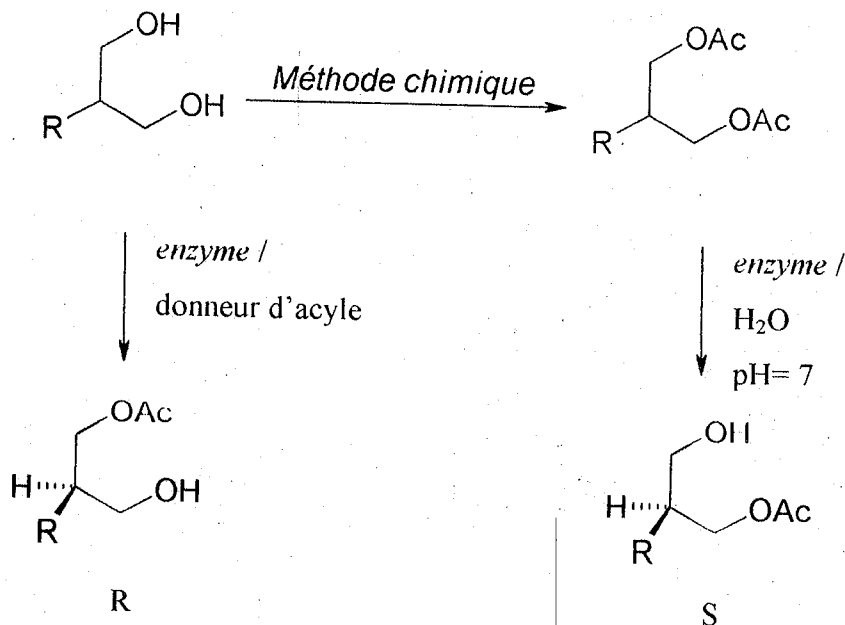


Schéma 60

2.3.4.1. Influence du milieu réactionnel

Les enzymes agissent dans des conditions proches de celles du milieu naturel. Dans les réactions enzymatiques, ils sont employés en milieu aqueux tamponné à pH voisin de 7 où leur activité est optimale. Ils catalysent l'hydrolyse des esters pour conduire, suivant les cas, à l'acide ou à l'alcool désiré.

L'utilisation des lipases dans l'eau comme solvant présente des inconvénients par rapport à la solubilité et la sensibilité des substrats. En effet, des substrats faiblement solubles ou insolubles dans l'eau augmentent considérablement les temps de réactions et les substrats sensibles à l'eau ne peuvent être utilisés. Ces inconvénients peuvent être surmontés en opérant dans un milieu organique. Dans ce milieu, les travaux de Klivanov et coll.⁸⁴ ont montré que de hauts degrés d'énantiosélectivité sont atteints.

L'emploi des lipases en milieu organique possède de nombreux avantages par rapport au milieu aqueux. Il permet de résoudre les problèmes de solubilité et de sensibilité des substrats à l'eau, d'avoir un choix étendu des réactions catalysées (estérification, transestérification, aminolyse...), de stabiliser l'enzyme et disperser les substrats capables d'inhiber son activité. De plus, il facilite la récupération du produit final de la réaction et de l'enzyme qui peut être recyclé.

Le type de solvant peut avoir de profondes conséquences sur les cinétiques des réactions et la stabilité de l'enzyme. En général, l'efficacité de l'enzyme diminue lorsque la polarité du solvant augmente. Des solvants hydrophiles dénaturent les enzymes en pénétrant dans le cœur hydrophobe des protéines, en détruisant ainsi leurs structures fonctionnelles délicates.

Ces solvants hydrophiles sont susceptibles de capter la petite quantité d'eau qui se trouve à la surface de l'enzyme et qui est essentielle à son fonctionnement. Les solvants lipophiles peu polaires seront les mieux adaptés. Le choix du solvant se fait en fonction de la valeur de son log P (ou P est le coefficient de partage d'un solvant donné entre le 1-octanol et l'eau). Les solvants dont les valeurs de log P sont supérieures à 3 ou 4 (alcane aromatiques, aliphatiques et halogénés) permettent des hauts degrés de rétention de l'activité catalytique, tandis que les solvants polaires ayant des log P inférieurs à 2 (alcools et esters à courtes chaînes, DMSO, éthers miscibles à l'eau tel que le DMF) sont généralement non appropriés pour la biocatalyse.

2.3.4.2. Influence de l'agent acylant lors d'une estérification

Les réactions d'estérification sont des équilibres, qui produisent une molécule d'eau par molécule d'ester formé.

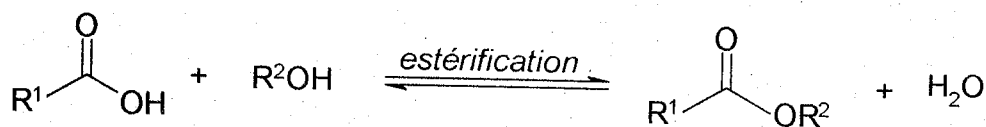


Schéma 61

Une quantité importante d'eau dans le milieu forme une seconde couche aqueuse autour de l'enzyme. Ceci contribue à la formation de micelles qui sont à l'origine de la séparation de l'enzyme et du substrat. Dans ces conditions, la réaction s'arrête avant l'atteinte d'un taux de conversion désiré. Pour résoudre ce problème deux techniques ont été développées. La première repose sur l'évaporation de l'eau formée pendant la réaction d'estérification ou son élimination par séchage chimique en introduisant dans le milieu du tamis moléculaire ou des sels inorganiques⁸⁵. Cette technique présente des inconvénients d'ordre pratique. L'évaporation d'eau à partir du mélange réactionnel suppose de travailler à des températures élevées ce qui exige l'emploi de réactifs non volatiles. En plus, il en résulte un risque de dénaturation de l'enzyme. D'autre part, l'utilisation des sels inorganiques rend

difficile la récupération du biocatalyseur. La deuxième technique consiste à éviter toute formation d'eau par la mise en œuvre de réactions de transestérification. C'est une méthode de choix qui est basée sur un transfert d'acyle entre un donneur d'acyle^{49,86} et l'alcool à estérifier.

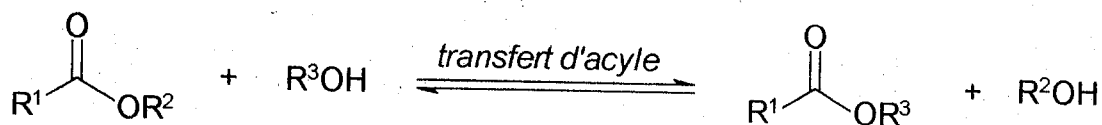
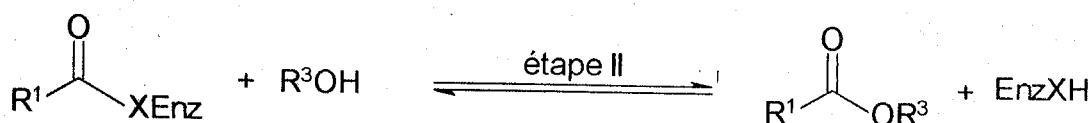
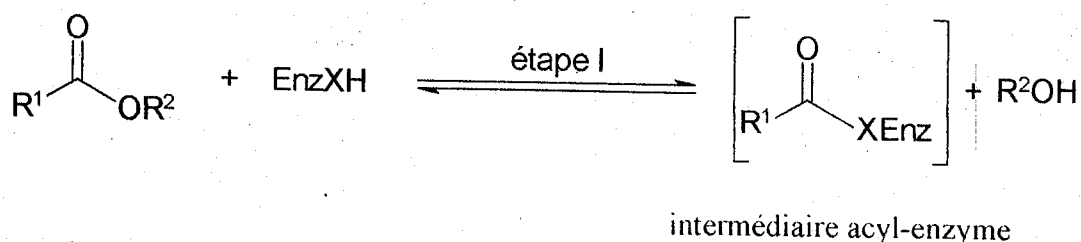


Schéma 62

Dans ce type de réaction, les traces d'eau du milieu réactionnel, qui représentent un paramètre crucial dans la conservation d'une activité enzymatique optimale, sont automatiquement maintenues à un niveau constant.

Le mécanisme de ces réactions enzymatiques consiste en deux étapes consécutives :

- 1) le donneur d'acyle est attaqué par un groupement nucléophile (sérine-OH, cystéine-SH) conduisant à la formation d'un intermédiaire acyl-enzyme (X = O, S) en libérant R²OH.
- 2) le groupe acyle est ensuite transféré sur R³OH avec régénération de l'enzyme.



hydrolase-sérine : X = O

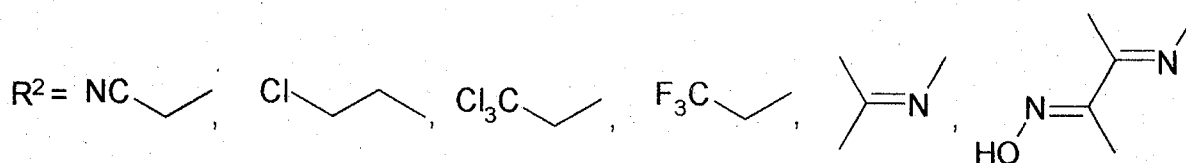
hydrolase-thiol : X = S

Schéma 63

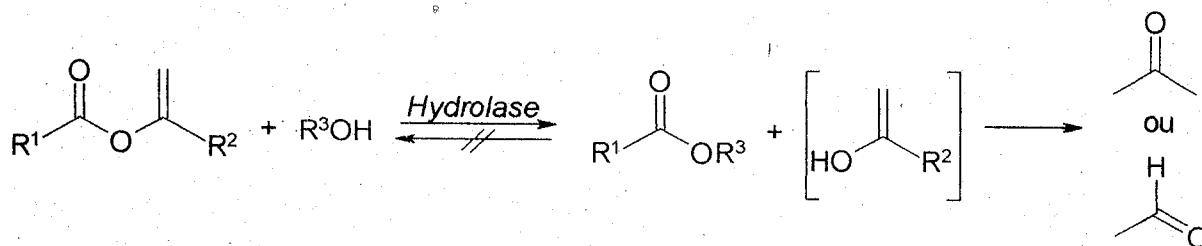
Au contraire des réactions d'hydrolyse où le nucléophile H₂O est toujours en excès, la concentration en nucléophile R³OH dans les réactions de transfert d'acyle est limitée. Par conséquent, les réactions de trans- et interestérification impliquant les esters "courants" sont généralement réversibles contrairement à la nature irréversible des réactions d'hydrolyse.



En 1989, Sih et coll.^{87,88} ont montré que cette réversibilité cause non seulement une lenteur de la vitesse de réaction mais aussi elle influe sur sa sélectivité. En effet, si la réaction évolue jusqu'à l'atteinte d'un état d'équilibre, il en résulte un mélange racémique en fin de réaction. Pour surmonter ces difficultés deux possibilités sont envisageables pour déplacer l'équilibre vers une acylation complète. La voie la plus simple consiste en l'utilisation d'un excès de donneur d'acyle. Ce dernier est onéreux et pas toujours compatible avec une rétention d'une activité enzymatique élevée. Cependant, la meilleure solution est offerte par l'utilisation des donneurs d'acyle "spéciaux" qui assurent une quasi ou totale irréversibilité. Parmi les donneurs d'acyle activés, ceux qui produisent des nucléophiles faibles pendant la réaction. Cette nucléophilie faible est due à la présence des groupements électroattracteurs tels que :



Cette méthode présente quelques inconvénients de par le coût élevé des esters employés et la libération de produits toxiques au cours de la réaction. D'autres types de donneurs d'acyle plus efficaces comme les esters d'énol ont été utilisés. L'emploi des esters d'énol tels que l'acétate de vinyle ou l'acétate d'isopropényle conduit à la libération d'énols instables qui se tautomérisent immédiatement en aldéhydes et cétones^{89,90}. Ainsi la réaction est complètement irréversible et, par conséquent, une accélération de la vitesse de réaction et une sélectivité élevée sont généralement observées.



R^1 = alkyl, aryl, arylalkyl, haloalkyl

R^2 = H, Me

Schéma 64

L'acétate de vinyle, très largement utilisé par rapport à l'acétate d'isopropényle, présente un inconvénient majeur. En effet, l'acétaldéhyde libéré au cours de la réaction agit comme un agent alkylant en formant une base de Schiff avec le groupe ϵ -amino du résidu lysine⁹¹. Ainsi, la charge positive disparaît de la surface de l'enzyme durant la réaction ce qui peut causer une désactivation. Le degré de cette désactivation dépend fortement de la nature de l'enzyme utilisé. Par exemple, la lipase de *Pseudomonas* sp (PSL) semble presque complètement résistante à ce phénomène, tandis que la lipase de *Candida cylindracea* (CCL) est rapidement désactivée. Pour surmonter cette difficulté, la CCL est immobilisée de façon covalente sur un support macroscopique contenant des époxydes activés. La CCL immobilisée résultante est non seulement inerte envers la formation de la base de Schiff mais possède une activité plus stable et une sélectivité élevée⁹². Dans le cas d'un enzyme libre, l'ajout du tamis moléculaire (4Å) au milieu réactionnel permet de capter l'acétaldéhyde favorisant ainsi une conservation de l'activité.

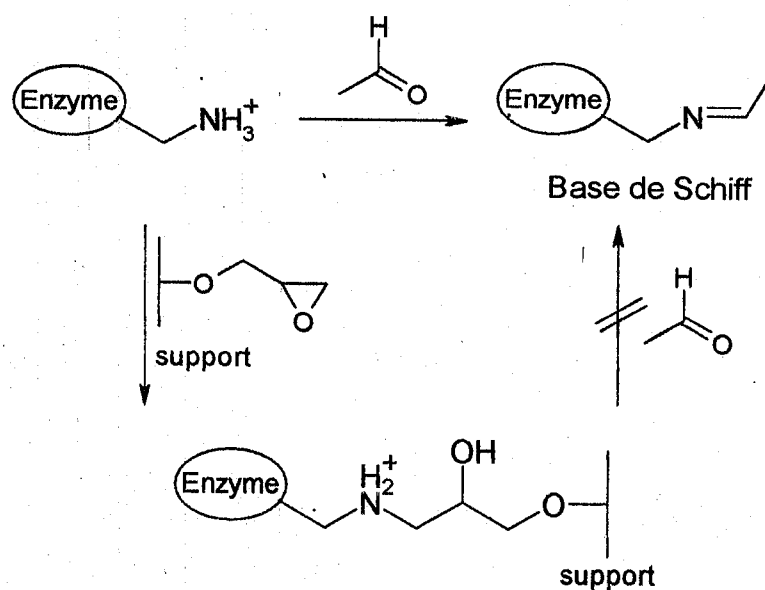
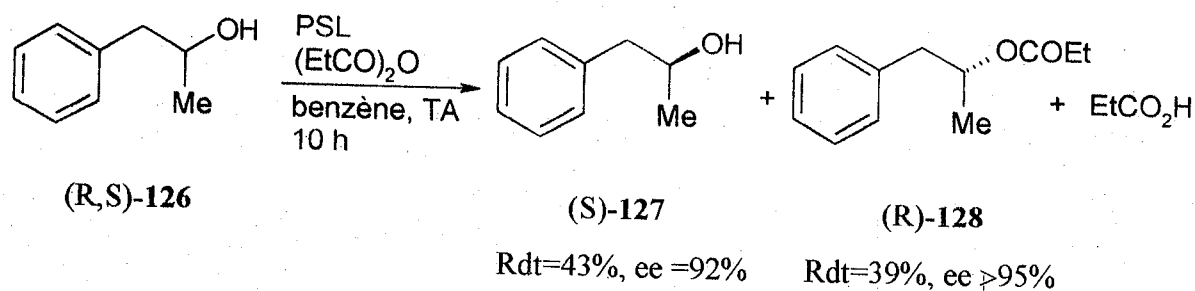


Schéma 65

D'autres donneurs d'acyle irréversibles tels que les anhydrides carboxyliques⁹³ sont employés. En plus d'une bonne sélectivité et des vitesses de réactions similaires à celles utilisant les esters d'énol, l'emploi des anhydrides carboxyliques n'engendre pas de sous produits aldéhydiques.

Schéma 66⁹³

Les acides libérés au cours de ces réactions n'influent pas sur l'activité des enzymes tels que la PSL, mais d'autres enzymes, comme la CCL, sont sensibles à la diminution du pH au voisinage de leurs microenvironnements. L'addition d'une base organique telle que 2,6-lutidine limite le phénomène. Il est important, lors de l'utilisation des anhydrides carboxyliques, de vérifier qu'aucune acylation chimique spontanée, non sélective, ne se fait en l'absence de l'enzyme.

2.3.4.3. Asymétrisation des diols prochiraux

Les réactions de transfert d'acyle catalysées par les enzymes ont été appliquées pour résoudre des problèmes de synthèse organique impliquant les alcools et les amines. La plupart des applications traitent l'asymétrisation des diols prochiraux et la résolution cinétique des alcools racémiques, en exploitant l'énantiosélectivité des hydrolases.

- 1,3-Diols prochiraux

Les dérivés chiraux de 1,3-diols obtenus par voie enzymatique ont fait l'objet de nombreuses publications. Ces molécules sont utilisées dans la préparation de composés biologiquement actifs énantiomériquement purs tels que les phospholipides, PAF (platelet activating factor) et leurs antagonistes, les inhibiteurs de phospholipase A2 et de la rénine et autres. Un accès simple à ces synthons est réalisé par l'intermédiaire de 1,3-diols substitués en 2, qui sont obtenus à partir des dérivés d'acides maloniques.

Il est à noter, qu'en fonction de la nature du substituent en position 2 et de la lipase utilisée, des monoesters de configurations absolues R ou S sont obtenus avec d'excellentes puretés optiques. Les réactions d'acylation des 1,3-diols dans l'acétate d'éthyle sont, généralement, lentes par rapport à celles réalisées dans l'acétate de vinyle. La porcine pancreatic lipase (PPL) est aussi efficace comme biocatalyseur que la PFL dans ces types de réactions.

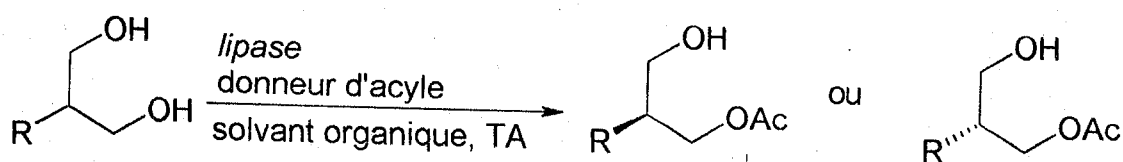


Schéma 67

R	Conditions	Rdt (%)	ee (%)	Config.	Réf.
a Me	PFL, acétate de vinyle, CHCl ₃	70	60	S	94
a Me	PFL, acétate de vinyle, CHCl ₃	40	>98	S	95,96
b Et	Lipase PS, acétate de vinyle, <i>i</i> -Pr ₂ O	18.5	>95	S	97
b Et	PFL, acétate de vinyle, CH ₂ Cl ₂	72	46	R	98
c <i>i</i> -Pr	PFL, acétate de vinyle	85	61	R	94,99
d <i>c</i> -C ₆ H ₁₁	PPL, CH ₃ CO ₂ Et	90	58	R	99
e <i>c</i> -C ₆ H ₁₁ CH ₂	PPL, CH ₃ CO ₂ Et	90	10	R	99
f CH ₂ =CH-CH ₂	PFL, acétate de vinyle	89	81	R	94,99
g CH ₂ =CH-(CH ₂) ₂	PPL, CH ₃ CO ₂ Et	70	90	R	99
h C ₆ H ₅	PPL, CH ₃ CO ₂ Et	98	92	R	99
i Bn	PFL, acétate de vinyle	100	≥94	R	100
i Bn	PPL, CH ₃ CO ₂ Et	90	13	R	99
i Bn	PPL, acétate de vinyle, <i>i</i> -Pr ₂ O	95	>95	R	101
j (1-naphthyl)CH ₂	PFL, acétate de vinyle	93	86	R	100
k BnOCONH	PPL, acétate de vinyle	77	97	R	102
l BnO	PFL, acétate d'isopropényle, CHCl ₃	53	96	S	102
l BnO	PFL, acétate de vinyle	92	92	S	103
l BnO	PFL, CH ₃ CO ₂ Et	88	90	S	103
m EtO	PFL, acétate de phényle	90	90	S	103,104

Tableau 8

En 1989, les travaux de Tsuji et coll.⁹⁴ mentionnent que la transestérification asymétrique directe du 2-méthyl-1,3-propanediol, catalysée par la PFL dans l'acétate de vinyle, conduit à un excès énantiomérique moyen en monoacétate correspondant. Ils

rapportent que 40% en diol et 52% en monoacétate de pureté optique 60% sont isolés quand la réaction est stoppée avant la formation du diacétate. Santaniello et coll.^{95,96} ont amélioré l'énantio pureté de ce produit en permettant à la résolution enzymatique subséquente de se produire. En effet, quand la réaction est poursuivie jusqu'à consommation totale du diol, 60% en diacétate formés et 40% en monoacétate sont obtenus avec une énantio pureté très élevée (>98%). Il en résulte que le monoacétate est impliqué dans le processus de stéréosélectivité, spécialement lors de sa conversion en diacétate. Ce résultat est confirmé par l'acylation enzymatique du monoacétate racémique en présence de la PFL. Après un taux de conversion de 60% en diacétate, le (+)-(S)-monoacétate qui n'a pas réagi est isolé avec une grande pureté énantiomérique (Rdt=40%, ee >98%). Ceci indique que la résolution du racémique se produit plutôt que l'asymétrisation du substrat *méso*. L'énantiomère de configuration R est obtenu par hydrolyse du diacétate *méso* catalysée par la PFL (Rdt= 33%, ee >99%).

Gaucher et coll.⁹⁷ ont réalisé la transestérification enzymatique du 2-éthyl-1,3-propanediol par la lipase SP extraite du microorganisme *Pseudomonas cepacia*⁹⁴. Cette étude montre que l'acétate de vinyle, dans l'éther diisopropylique comme solvant, permet l'obtention de hauts excès énantiomériques (>95%) après une consommation totale du diol. Dans ces conditions, le diacétate est obtenu avec un rendement de 80%, alors que le (S)-monoacétate est isolé après chromatographie sur gel de silice avec seulement 18.5% de rendement. L'hydrolyse du diacétate catalysée par la lipase SP fournit l'antipode R avec un rendement de 65% et une pureté optique de 88%. Cette dernière a été améliorée, récemment, par l'équipe de Tamayo⁹⁸ en employant la PFL (ee= 94%).

Les transestérifications enzymatiques réalisées sur les diols *méso c-e* donnent des monoacétates (R)-*c-e* avec des puretés optiques moyennes voir faibles^{94,99}. Au contraire, les monoacétates *f-m* chiraux, résultants de l'asymétrisation des diols *méso f-m*, sont obtenus avec de bons rendements (70-100%) et d'excellents excès énantiomériques (86-97%) en présence de la PFL^{99,100, 102-104} ou de la PPL^{99, 101,102} purifiée et supportée sur célite.

Murata et coll.¹⁰³ ont montré l'influence de la température sur le déroulement des réactions de transestérification des 1,3-diols *méso*. En effet, l'asymétrisation du 2-benzyloxy-1,3-propanediol, catalysée par la PFL, indique qu'une diminution de la température contribue à une amélioration des excès énantiomériques des monoacétates.

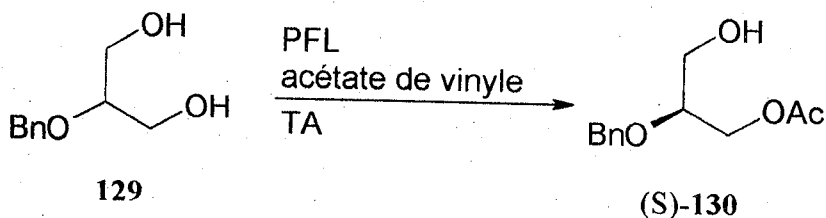


Schéma 68

N°essai	Température (°C)	ee (%) ¹	Réf.
1	25	90	103
2	17	92	103
3	8	94	103

Tableau 9

- 1,4-Diols prochiraux

Des 1,4-diols *cis* cycliques *méso* ont été asymétrisés efficacement par réaction d'acylation en présence de la lipase SAM II (lipase *Pseudomonas* sp) conduisant à la formation des monoacétates chiraux.

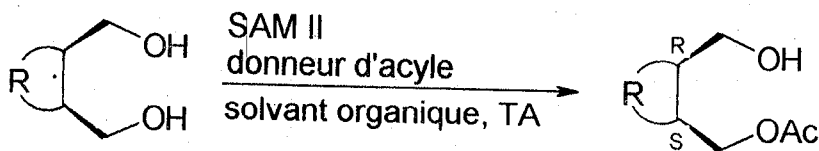


Schéma 69

Les travaux d'Ader et coll.¹⁰⁵ ont montré que la réaction d'acylation des diols *a-e* prochiraux procède avec la reconnaissance du même groupe énantiotopique permettant la formation des monoacétates (1*S*,2*R*)-*a-e* avec des excès énantiomériques élevés et de bons rendements chimiques. L'acétate de vinyle est le donneur d'acyle idéal dans ce type de réaction. Son utilisation, avec ou sans solvant tel que le *tert*-butylméthyl éther, permet de rendre la réaction dix fois plus rapide comparée à celle employant l'acétate d'éthyle.

R	Conditions	Rdt (%)	ee (%)
a CH ₂	SAM II, CH ₃ CO ₂ Et, TA, 140 h	72	90
a CH ₂	SAM II, acétate de vinyle, TA, 6 h	82	>95
a CH ₂	SAM II, acétate de vinyle, <i>t</i> -BuOMe, TA, 7 h	80	>95
b (CH ₂) ₂	SAM II, CH ₃ CO ₂ Et, TA, 140 h	82	>95
b (CH ₂) ₂	SAM II, acétate de vinyle, TA, 5 h	87	88
b (CH ₂) ₂	SAM II, acétate de vinyle, <i>t</i> -BuOMe, TA, 5 h	68	82
c (CH ₂) ₃	SAM II, CH ₃ CO ₂ Et, TA, 48 h	20	>95
c (CH ₂) ₃	SAM II, acétate de vinyle, <i>t</i> -BuOMe, TA, 48 h	85	>95
d (CH ₂) ₄	SAM II, acétate de vinyle, TA, 48 h	/	/
d (CH ₂) ₄	SAM II, acétate de vinyle, <i>t</i> -BuOMe, TA, 48 h	44	7
e (CH ₂ CH=) ₂	SAM II, acétate de vinyle, TA, 72 h	60	80
e (CH ₂ CH=) ₂	SAM II, acétate de vinyle, <i>t</i> -BuOMe, TA, 96 h	67	88

Tableau 10¹⁰⁵

D'autres part, les énantiomères (1R,2S)-a-e sont préparés par hydrolyse enzymatique des diacétates correspondants. Plusieurs enzymes (PPL, SAM II, PLE) ont été employés au cours de ces réactions de désymétrisation. Les travaux de Schneider et coll.¹⁰⁶ ont montré que la PPL donne les meilleurs résultats. En effet, les puretés énantiomériques et les rendements chimiques en monoacétates chiraux sont compris respectivement entre 72-99% et 81-97%. Au contraire, l'emploi de la PLE par l'équipe de Guanti¹⁰⁷ a fourni des monoacétates avec des excès énantiomériques médiocres.

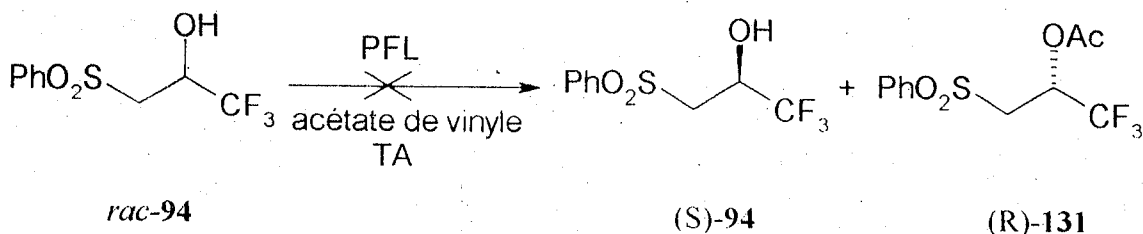


Schéma 71

La réduction enzymatique de l' α -méthylène- β -céto sulfone **92** par la *Saccharomyces cerevisiae* conduit, après extraction en continu à l'éther, à un mélange de produits de dégradation.

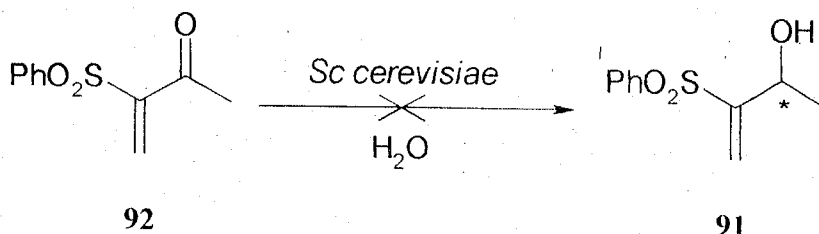


Schéma 72

La sensibilité élevée de cet accepteur de Michael vis-à-vis de l'eau pourrait expliquer l'obtention de ces produits de dégradations non identifiés. Certains de ces produits peuvent provenir de l'action des enzymes contenus dans la levure sur le composé **134**, par exemple, obtenu après un clivage α de l' α -benzènesulfonyl- β -hydroxy cétone **132**.

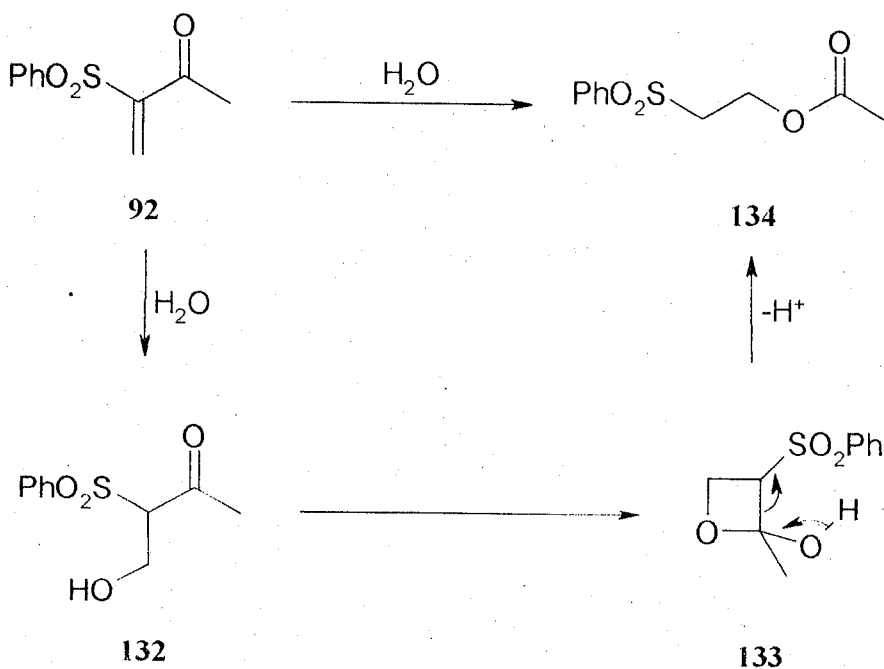


Schéma 73

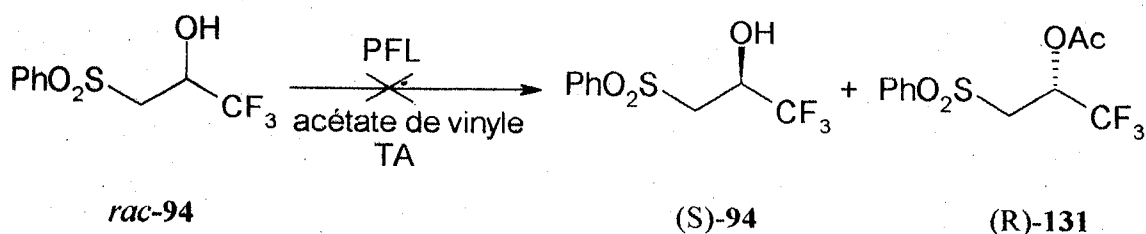


Schéma 71

La réduction enzymatique de l' α -méthylène- β -céto sulfone **92** par la *Saccharomyces cerevisiae* conduit, après extraction en continu à l'éther, à un mélange de produits de dégradation.

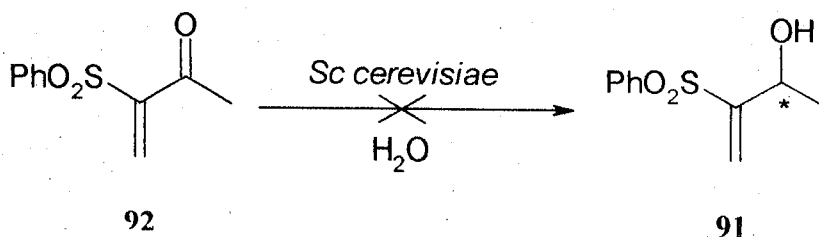


Schéma 72

La sensibilité élevée de cet accepteur de Michaël vis-à-vis de l'eau pourrait expliquer l'obtention de ces produits de dégradations non identifiés. Certains de ces produits peuvent provenir de l'action des enzymes contenus dans la levure sur le composé **134**, par exemple, obtenu après un clivage α de l' α -benzènesulfonyl- β -hydroxy cétone **132**.

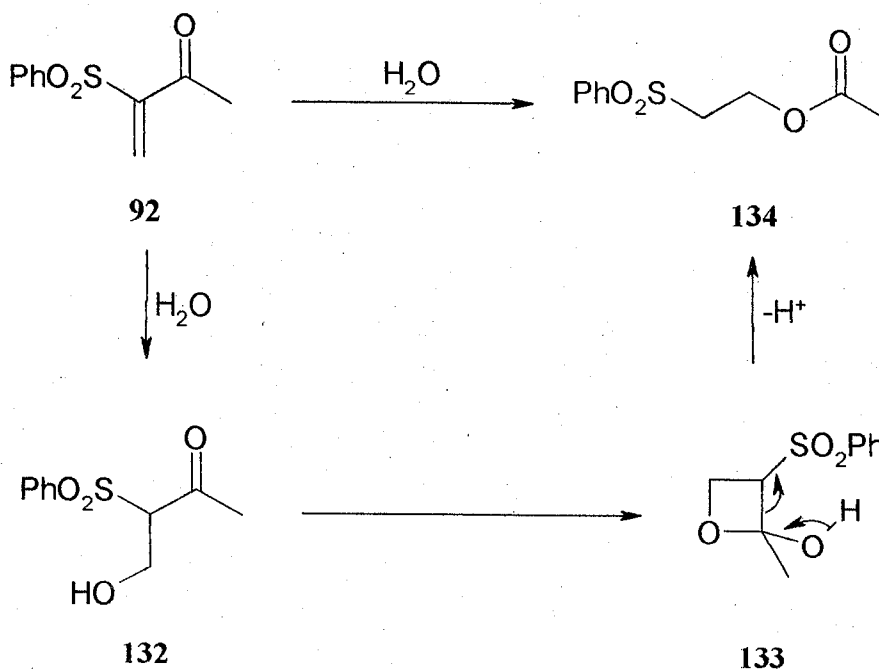


Schéma 73

La réactivité chimique élevée de **92** (dimérisation ou polymérisation) et sa sensibilité thermique peuvent aussi expliquer l'obtention de ce mélange.

3.2. Préparation de l'acétate racémique **131**

L'essai de la résolution cinétique de la β -hydroxy sulfone racémique **69** est suivi par chromatographie sur couche mince ou par CPG sur colonne normale. Pour cela, l'acétate racémique **131**, servant de référence, est préparé par une réaction d'acylation de l'alcool racémique en présence d'une quantité équimolaire d'anhydride acétique. Cette réaction est accélérée par l'adjonction d'un catalyseur nucléophile comme la pyridine.

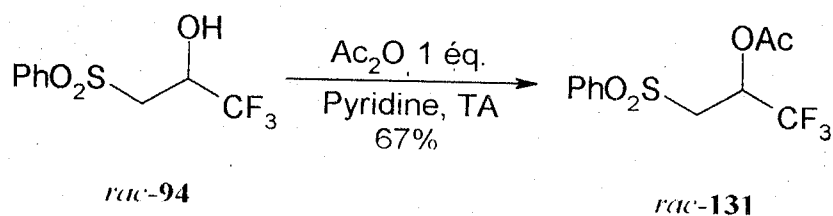


Schéma 74

3.3. Hydrolyse enzymatique du *t*-butoxyméthylmalonate de diéthyle **98**

Plusieurs travaux ont été réalisés sur l'asymétrisation des malonates de diméthyle⁷⁸ et de diéthyle¹¹⁰ disubstitués en présence de la PLE (Sigma EC 3.1.1.1, type II). L'étude bibliographique montre que l'hydrolyse des esters de diéthyle fournit des résultats moins bons que ceux obtenus avec des esters de diméthyle.

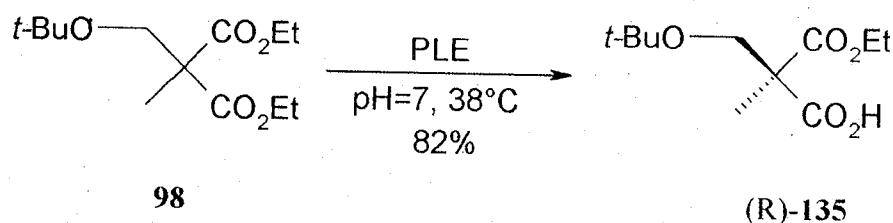


Schéma 75

La réaction d'asymétrisation du *t*-butoxyméthylmalonate de diéthyle **98** est réalisée dans un milieu tamponné (KH_2PO_4 0.1M, pH 7) et à une température de 38 °C. L'acide libéré au cours de la réaction est neutralisé par addition de soude 1M à l'aide d'un pH-stat. La réaction s'arrête après 64h30min, temps nécessaire pour la consommation d'un équivalent de soude. Après traitement du mélange réactionnel, l'hémiester **135** est obtenu avec un rendement de 82% et un excès énantiomérique de 90%. Ce résultat est comparable à celui cité dans la littérature¹¹⁰. La seule différence réside dans la lenteur de la réaction qui ne conduit à

La réactivité chimique élevée de **92** (dimérisation ou polymérisation) et sa sensibilité thermique peuvent aussi expliquer l'obtention de ce mélange.

3.2. Préparation de l'acétate racémique **131**

L'essai de la résolution cinétique de la β -hydroxy sulfone racémique **69** est suivi par chromatographie sur couche mince ou par CPG sur colonne normale. Pour cela, l'acétate racémique **131**, servant de référence, est préparé par une réaction d'acylation de l'alcool racémique en présence d'une quantité équimolaire d'anhydride acétique. Cette réaction est accélérée par l'adjonction d'un catalyseur nucléophile comme la pyridine.

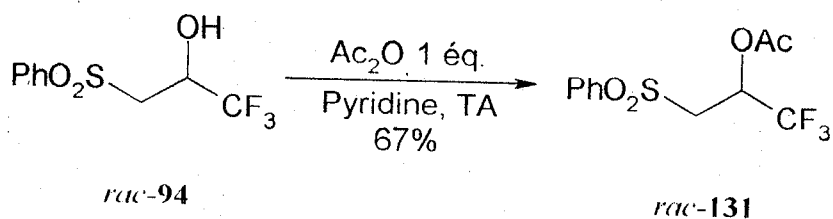


Schéma 74

3.3. Hydrolyse enzymatique du *t*-butoxyméthylmalonate de diéthyle **98**

Plusieurs travaux ont été réalisés sur l'asymétrisation des malonates de diméthyle⁷⁸ et de diéthyle¹¹⁰ disubstitués en présence de la PLE (Sigma EC 3.1.1.1, type II). L'étude bibliographique montre que l'hydrolyse des esters de diéthyle fournit des résultats moins bons que ceux obtenus avec des esters de diméthyle.

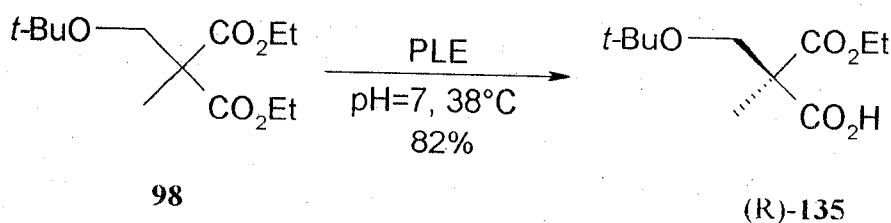


Schéma 75

La réaction d'asymétrisation du *t*-butoxyméthylmalonate de diéthyle **98** est réalisée dans un milieu tamponné (KH_2PO_4 0.1M, pH 7) et à une température de 38 °C. L'acide libéré au cours de la réaction est neutralisé par addition de soude 1M à l'aide d'un pH-stat. La réaction s'arrête après 64h30min, temps nécessaire pour la consommation d'un équivalent de soude. Après traitement du mélange réactionnel, l'hémimalonate **135** est obtenu avec un rendement de 82% et un excès énantiomérique de 90%. Ce résultat est comparable à celui cité dans la littérature¹¹⁰. La seule différence réside dans la lenteur de la réaction qui ne conduit à

La transestérification asymétrique du 2-méthyl-1,3-propanediol **102**, réalisée suivant la méthode décrite par Santaniello^{95,96}, conduit à un rendement de 51% et un excès énantiomérique de 85% en monoacétate (+)-(S)-**136** après 3h de réaction. L'énantio pureté de ce monoacétate a été améliorée en laissant la réaction évoluée jusqu'à consommation totale du diol et par conséquent, jusqu'à un achèvement total de la résolution enzymatique du racémique. Après 3h25min de réaction, l'énantiomère (+)-(S)-**136** non transformé est obtenu avec un rendement de 38% et une bonne pureté optique (97%).

Dans le cas de l'asymétrisation du 1,3-diol **104**, la réaction est stoppée avant la formation du diacétate. Un rendement de 73% et un excès énantiomérique de 65% sont obtenus après 1h55min de réaction. La taille plus grande du butyle par rapport au méthyle empêche une bonne discrimination des deux groupes énantiotopiques par la PFL. De plus, le monoacétate **138** est obtenu avec une configuration absolue R. Ces résultats montrent que l'obtention des monoacétates R ou S dépend de la chaîne alkyle en position 2.

La désymétrisation du 1,3-diol **106**, conduit après 2h30min de réaction à une conversion complète en monoacétate (+)-(S)-**140**. Ce dernier est obtenu avec un rendement de 95% et une pureté optique de 87%. Des conditions de réaction différentes telles que l'utilisation de catalyseur (Et_3N) ou de température basse (0°C) se sont avérées sans influence sur l'excès énantiomérique et le rendement en produit final.

Concernant le diol **107**, la réaction est suivie pendant 3h5min à une température de 6°C et est stoppée dès l'apparition du diacétate. Un rendement chimique de 79% et un excès énantiomérique de 88% en monoacétate (+)-(R)-**141** sont obtenus en fin de réaction.

3.6. Synthèse des monoacétates racémiques

Les monoacétates racémiques sont préparés par réaction d'acylation des diols correspondants. Ils sont employés pour la détermination des excès énantiomériques des monoacétates énantiomériquement enrichis obtenus en série optiquement active. L'acylation du diol est effectuée avec une quantité équimolaire d'anhydride acétique, et est catalysée par la pyridine ou encore la DMAP. Un mélange du diol de départ, de monoacétate et de diacétate est obtenu en fin de réaction.

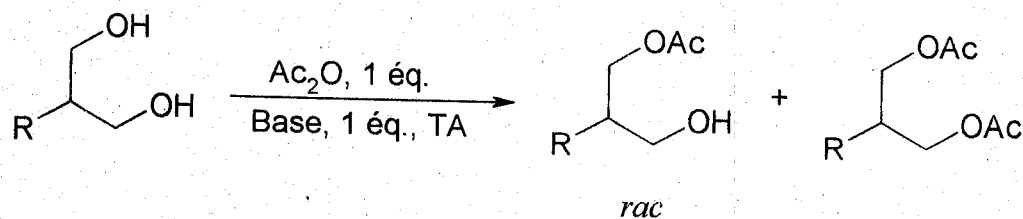


Schéma 78

R	Conditions	Rdt (%)			
		monoacétate	diacétate		
102 Me	Ac ₂ O, Pyridine, 3h, TA	136	31	142	28
103 Et	Ac ₂ O, Et ₃ N, DMAP, CH ₂ Cl ₂ , 6h, TA	137	42	143	24
104 <i>n</i> -Bu	Ac ₂ O, Et ₃ N, DMAP, CH ₂ Cl ₂ , 6h, TA	138	23	144	35
105 <i>t</i> -Bu	Ac ₂ O, Et ₃ N, DMAP, CH ₂ Cl ₂ , 6h, TA	139	44	145	29
106 <i>t</i> -BuOCH ₂	Ac ₂ O, Pyridine, 3h, TA	140	52	146	33
107 PhSCH ₂	Ac ₂ O, Pyridine, 3h, TA	141	33	147	34

Tableau 13

3.7. Acylation enzymatique du 1,4-diol 109

La réaction d'acylation enzymatique¹¹¹ du 1,4-diol cyclique *méso* 109 a été tentée dans les différentes conditions résumées dans le tableau 14.

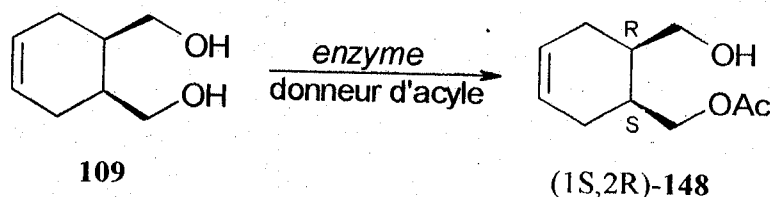


Schéma 79

Conditions		Rdt (%)		ee (%)
109	PFL, acétate de vinyle, NEt ₃ (cat.), 22h, 22°C	148	45	14
109	PPL, acétate d'éthyle, 14h 40min, 20°C	148	47	52

Tableau 14

Dans ces conditions, l'asymétrisation du 1,4-diol 109 a conduit à des résultats moyens en rendement en monoacétate et des excès énantiomériques médiocres dans le cas de la PPL et de la PFL.

Pour améliorer l'énantiopureté du monoacétate (1S,2R)-**148**, plusieurs essais ont été réalisés avec des lots d'enzymes différents et des conditions optimales de pureté des solvants. Malheureusement, ils se sont soldés par des échecs, ce qui montre que les résultats en présence de la PPL, en particulier, ne sont pas reproductibles. Une telle limitation dans l'emploi de la PPL a été déjà remarquée dans les travaux antérieurs au sein de l'équipe.

3.8. Préparation du monoacétate racémique **148**

Le monoacétate racémique **148** est préparé par réaction d'acylation du 1,4-diol correspondant. Elle est réalisée en présence d'anhydride acétique et de la pyridine dans du dichlorométhane. Après traitement du mélange réactionnel, la chromatographie sur gel de silice fournit 45% de monoacétate racémique, 23% de diacétate et 21% du 1,4-diol de départ.

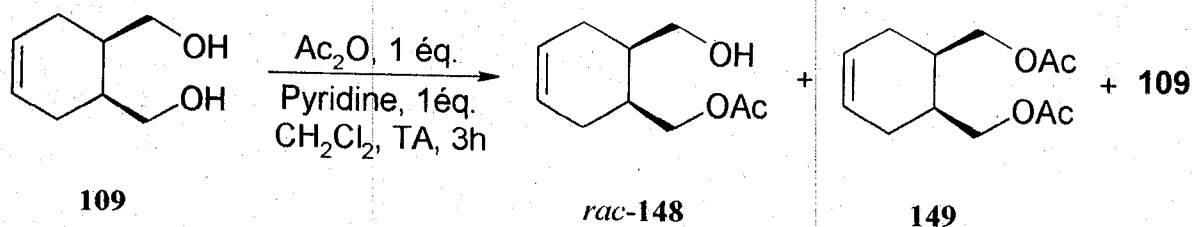


Schéma 80

3.9. Détermination des excès énantiomériques

L'excès énantiomérique de (+)-(S)-**93** est déterminé par RMN ^1H en présence d'un réactif décalant $\text{Eu}(\text{tfc})_3$ **56** (0.3 équ.). La séparation des signaux du groupement méthyle en α de la fonction hydroxyle permet de calculer cet excès. Pour les monoacétate (+)-(S)-**136**, (+)-(R)-**138**, (+)-(S)-**140** et (+)-(1S,2R)-**148**, les excès énantiomériques sont mesurés par analyse CPG sur une colonne chirale Resteck β -DEX sm. Par contre pour le dérivé soufré (+)-(R)-**141**, ces techniques ont échoué. Un essai en HPLC équipée d'une colonne chirale donne une séparation des pics incomplète et des temps de rétention très longs. Nous avons donc été amenés à chercher d'autres méthodes. L'une d'elles est basée sur l'utilisation d'un agent de dérivatisation chiral dérivé de l'acide lactique **151**¹¹². Le sel de lithium **150** de cet acide est d'abord traité par l'acide chlorhydrique 15%, afin de régénérer la fonction acide. Cette opération est suivie de l'acylation de la fonction hydroxylée au moyen du chlorure d'acétyle puis la formation du chlorure d'acide désiré **152** par SOCl_2 .

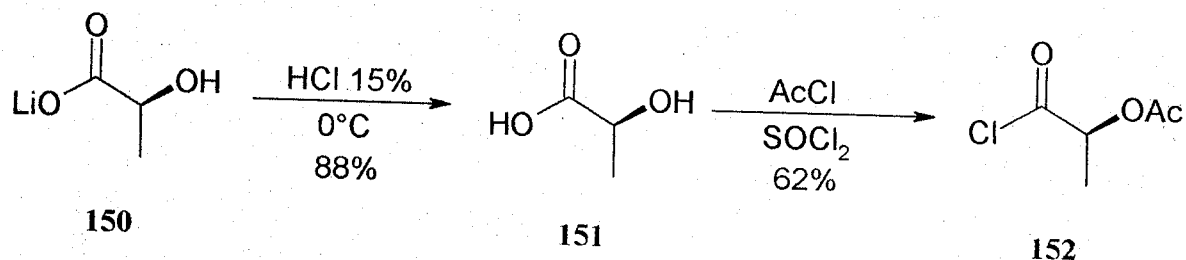


Schéma 81

On prépare ensuite les esters 153 par réaction avec les monoacétates racémiques et énantiomériquement enrichis.

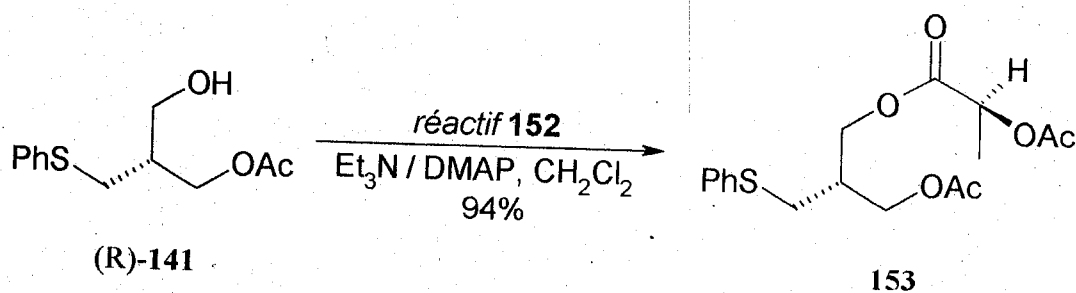


Schéma 82

Les signaux des deux diastéréoisomères en RMN ¹H permettent de calculer l'excès énantiomérique. Une déconvolution des signaux a été nécessaire car ceux-ci étaient proches.

Bibliographie

1. Wong, C.-H. ; Whitesides, G.W. *Enzymes in Synthetic Organic Chemistry 1994*, Tetrahedron Org. Chem. Series, Vol 12, Baldwin, J.E. et Magnus, P.D. éd., Elsevier, Oxford.
2. Drauz, K. ; Waldmann, H. *Enzyme Catalysis in Organic Synthesis 1995*, A Comprehensive Handbook, VCH, Weinheim.
3. Griengl, H. *Biocatalysis 2000*, Springer-Verlag, Berlin / Heidelberg.
4. Pandey, A. ; Benjamin, S. ; Soccol, C.R. ; Nigam, P. ; Krieger, N. ; Soccol, V.T. *Biotechnol. Appl. Biochem.* **1999**, 29, 119-131.
5. Schoffers, E. ; Golebiowski, A. ; Johnson, C.R. *Tetrahedron* **1996**, 52, 3769-3826.
6. Roberts, S.N. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. I* **1999**, 1-21.
7. Brown, E. ; Biellmann, J.-F. *Techniques de l'ingénieur, traité Génie et procédés chimiques 1992*.
8. Azerad, R. *l'actualité chimique 2002*, Août-Septembre, 31-36.
9. Mizrahi, A. *Process Biochem.* **1986**, 108.
10. Arathoon, W.R. ; Birch, J.R. *Science* **1986**, 232, 1390.
11. Kutney, J.P. *Synlett.* **1991**, 11.
12. Kutney, J.P. *Nat. Prod. Rep.* **1990**, 7, 85.
13. Suga, T. ; Hirata, T. *phytochemistry* **1990**, 29, 2339.
14. Sih, C.J. ; Chen, C.-S. *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.* **1984**, 23, 570.
15. Demain, A.L. *Science* **1981**, 214, 987.
16. Maconi, E. ; Aragozzini, F. *Appl. Microbiol. Biotechnol.* **1989**, 31, 29.
17. Fantin, G. ; Fogagnolo, M. ; Medici, A. ; Pedrini, P. ; Poli, S. ; Gardini, F. ; Guerzoni, M.E. *Tetrahedron : Asymmetry* **1991**, 2, 243.
18. Dumas, J.B. *Ann. Chim. Phys.* **1874**, 5, 3.
19. Neuberg, C. ; Welde, E. *Biochem. Z.* **1914**, 60, 472.
20. Servi, S. *Synthesis* **1990**, 1-25.
21. Csuk, R. ; Glänzer, B.I. *Chem. Rev.* **1991**, 91, 49-97.
22. Santaniello, E. ; Ferraboschi, P. ; Grisenti, P. ; Manzocchi, A. *Chem. Rev.* **1992**, 92, 1071-1140.
23. Whitesides, G.M. ; Wong, C.-H. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1985**, 24, 617.

24. Simon, H.; Bader, J.; Gunther, H.; Neumann, S.; Thanos, J. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1985**, 24, 539.
25. Fuganti, C.; Grasselli, P.; Poli, G.; Servi, S.; Zorzella, A. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1988**, 1619.
26. Bucciarelli, M.; Forni, A.; Morreti, I.; Torre, G. *Synthesis* **1983**, 897.
27. Wipf, R.; Kupfer, E.; Bertazzi, R.; Leuenberger, H.G.W. *Helv. Chim. Acta* **1983**, 66, 485.
28. Nakamura, K.; Higaki, M.; Ushio, K.; Oka, S.; Ohno, A. *Tetrahedron Lett.* **1985**, 26, 4213.
29. Nakamura, K.; Kondo, S.-I.; Kawai, Y.; Ohno, A. *Tetrahedron Lett.* **1991**, 32, 7075.
30. Kometani, T.; Kitatsuji, E.; Matsuno, R. *Chem. Lett.* **1989**, 1465.
31. Nakamura, K.; Kawai, Y.; Oka, S.; Ohno, A. *Tetrahedron Lett.* **1989**, 30, 2245.
32. Kawai, M.; Tajima, K.; Mizuno, S.; Niimi, K.; Sugioka, H.; Butsugan, Y.; Kozawa, A.; Asano, T.; Imai, Y. *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1988**, 61, 3014.
33. Prelog, V. *Pure Appl. Chem.* **1964**, 9, 119.
34. Zhou, B.-N.; Gopalan, A.S.; VanMiddlesworth, F.; Shieh, W.-R.; Sih, J.C. *J. Am. Chem. Soc.* **1983**, 105, 5925.
35. Crumbie, R.L.; Deol, B.S.; Nemorin, J.E.; Ridley, D.D. *Aust. J. Chem.* **1978**, 31, 1965.
36. Iruchijima, S.; Kojima, N. *Agric. Biol. Chem.* **1978**, 42, 451.
37. Kozikowski, A.P.; Mugrage, B.B.; Li, C.S.; Felder, L. *Tetrahedron Lett.* **1986**, 27, 4817.
38. Ohta, H.; Kato, Y.; Tsuchihashi, G.-I. *J. Org. Chem.* **1987**, 52, 2735-2739.
39. Bernardi, R.; Bravo, P.; Cardillo, R.; Ghiringhelli, D.; Resnati, G. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1988**, 2831.
40. Tanikaga, R.; Hosoya, K.; Kaji, A. *J. Chem. Soc., Perkin Trans 1* **1987**, 1799.
41. Nakamura, K.; Ushio, K.; Oka, S.; Ohno, A.; Yasui, S. *Tetrahedron Lett.* **1984**, 25, 3979.
42. Tanikaga, R.; Hosoya, K.; Kaji, A. *Chem. Lett.* **1987**, 829.
43. Sato, T.; Okumura, Y.; Itai, J.; Fujisawa, T. *Chem. Lett.* **1988**, 1537.
44. Jones, J.B. *Tetrahedron* **1986**, 42, 3351-3403.
45. Boland, W.; Fröbl, C.; Lorenz, M. *Synthesis* **1991**, 1049-1072.
46. Azerad, R. *Bull. Soc. Chim. Fr.* **1995**, 132, 17-51.
47. Ohno, M.; Otsuka, M. *Org. Reactions* **1989**, 37, 1-55.
48. Zhu, L.-M.; Tedford, M.C. *Tetrahedron* **1990**, 46, 6587-6611.
49. Faber, K.; Riva, S. *Synthesis* **1992**, 895-910.

50. Theil, F. *Chem. Rev.* **1995**, 95, 2203-2227.
51. Xie, Z.-F. *Tetrahedron : Asymmetry* **1991**, 2, 733-750.
52. Tamm, C. *Pure Appl. Chem.* **1992**, 64, 1187.
53. Stecher, H. ; Faber, K. *Synthesis* **1991**, 1049-1072.
54. Ager, D.J. ; East, M.B. *Asymmetric Synthetic Methodology* **1996**, CRC Press, New York.
55. Huang, F.-C. ; Lee, L.F.H. ; Mittal, R.S.D. ; Ravicumar, P.R. ; Chan, J.A. ; Sih, J.C. ; Capsi, E. ; Eck, C.R. *J. Am. Chem. Soc.* **1975**, 97, 4144.
56. Schneider, M.P. ; Engel, N. ; Boensmann, H. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1984**, 23, 66.
57. Björkling, F. ; Boutelje, J. ; Gatenbeck, S. ; Hult, K. ; Norin, T. ; Szmulik, P. *Tetrahedron* **1985**, 41, 1347-1352.
58. Monteiro, J. ; Braun, J. ; Le Goffic, F. *Synth. Commun.* **1990**, 20, 315.
59. Nakada, M. ; Kobayashi, S. ; Ohno, M. *Tetrahedron Lett.* **1988**, 29, 3951.
60. Mohr, P. ; Waespe-Sarcevic, N. ; Tamm, C. ; Gawronska, K. ; Gawronski, J.K. *Helv. Chim. Acta* **1983**, 66, 2501-2511.
61. Sabbioni, G. ; Jones, J.B. *J. Org. Chem.* **1987**, 52, 4565-4570.
62. Nagao, Y. ; Kume, M. ; Wakabayashi, R.C. ; Nakamura, T. ; Ochiai, M. *Chem. Lett.* **1989**, 2139.
63. Jones, J.B. ; Francis, C.J. *Can. J. Chem.* **1984**, 62, 2578.
64. Bloch, R. ; Guibe-Jample, E. ; Girard, C. *Tetrahedron Lett.* **1985**, 26, 4087.
65. Niwayama, S. ; Kobayashi, S. ; Ohno, M. *Tetrahedron Lett.* **1988**, 29, 6313.
66. Adachi, K. ; Kobayashi, S. ; Ohno, M. *Chimia* **1986**, 40, 311-314.
67. Iriuchijima, S. ; Hasegawa, K. ; Tsuchihashi, G.I. *Agric. Biol. Chem.* **1982**, 46, 1907.
68. Björkling, F. ; Boutelje, J. ; Gatenbeck, S. ; Hult, K. ; Norin, T. *Tetrahedron Lett.* **1985**, 26, 4957-4958.
69. Cohen, S.G. ; Khedouri, E. *J. Am. Chem. Soc.* **1961**, 83, 1093.
70. Kitazume, T. ; Sato, T. ; Ishikawa, N. *Chem. Lett.* **1984**, 1811-1814.
71. Kitazume, T. ; Sato, T. ; Kobayashi, T. ; Lin, J.T. *J. Org. Chem.* **1986**, 51, 1003-1006.
72. Latmann, R. ; Ghisalba, O. ; Gygax, D. ; Schär, H.P. ; Schmidt, E. *Biocatalysis* **1990**, 3, 137-144.
73. Gutman, A.L. ; Shapira, M. ; Boltanski, A. *J. Org. Chem.* **1992**, 57, 1063-1065.
74. Shapira, M. ; Gutman, A.L. *Tetrahedron : Asymmetry* **1994**, 5, 1689-1700.
75. Milkovic, D. ; Canadi, D. ; Petrovic, J. ; Stankovic, S. ; Riban, B. ; Argay, G. ; Kalman, A. *Tetrahedron Lett.* **1984**, 25, 1403.
76. Pogorevc, M. ; Faber, K. *J. Mol. Catal. B: Enzymatic* **2000**, 10, 357-376.

77. Fukuyama, T.; Xu, L. *J. Am. Chem. Soc.* **1993**, 115, 8449-8450.
78. Lyten, M.; Müller, S.; Herzog, B.; Kreese, R. *Helv. Chim. Acta* **1987**, 70, 1250-1254.
79. Guanti, G.; Narisano, E.; Riva, R. *Tetrahedron : Asymmetry* **1998**, 9, 1859-1862.
80. Fadel, A.; Arzel, P. *Tetrahedron : Asymmetry* **1995**, 6, 893-900.
81. Toone, E.J.; Jones, J.B. *Tetrahedron : Asymmetry* **1991**, 2, 1040-1052.
82. Toone, E.J.; Werth, M.J.; Jones, J.B. *J. Am. Chem. Soc.* **1990**, 112, 4946-4952.
83. Provencher, L.; Jones, J.B. *J. Org. Chem.* **1994**, 59, 2729-2732.
84. Cambou, B.; Klivanov, A.M. *J. Am. Chem. Soc.* **1984**, 106, 2687-2692.
85. Björkling, F.; Godtfredsen, S.E.; Kirk, O. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1989**, 934.
86. Kirchner, G.; Scollar, M.P.; Klivanov, A.M. *J. Am. Chem. Soc.* **1985**, 107, 7072.
87. Sih, C.J.; Wu, S.-H. *Top. Stereochem.* **1989**, 19, 63.
88. Chen, C.-S.; Sih, C.J. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1989**, 28, 695.
89. Degueil-Castaing, M.; De Jeso, B.; Drouillard, S.; Maillard, B. *Tetrahedron Lett.* **1987**, 28, 953-954.
90. Wang, Y.-F.; Wong, C.-H. *J. Org. Chem.* **1988**, 53, 3129.
91. Donohue, T.M.; Tuma, D.J.; Sorrell, M.F. *Arch. Biochem. Biophys.* **1983**, 220, 239.
92. Berger, B.; Faber, K. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1991**, 1198.
93. Bianchi, D.; Cesti, P.; Battistel, E. *J. Org. Chem.* **1988**, 53, 5531-5534.
94. Tsuji, K.; Terao, Y.; Achiwa, K. *Tetrahedron Lett.* **1989**, 30, 6189-6192.
95. Grisenti, P.; Ferraboschi, P.; Manzocchi, A.; Santaniello, E. *Tetrahedron* **1992**, 48, 3827-3834.
96. Santaniello, E.; Ferraboschi, P.; Grisenti, P. *Tetrahedron Lett.* **1990**, 31, 5657-5660.
97. Gaucher, A.; Ollivier, J.; Marguerite, J.; Paugam, R.; Salaün, J. *Can. J. Chem.* **1994**, 72, 1312-1327.
98. Izquierdo, I.; Plaza, M.T.; Rodriguez, M.; Tamayo, J. *Tetrahedron : Asymmetry* **1999**, 10, 449-455.
99. Tombo, G.M.R.; Schär, H.-P.; Fernandez I Busquets, X.; Ghisalba, O. *Tetrahedron Lett.* **1986**, 27, 5707-5710.
100. Atsuumi, S.; Nakano, M.; Koike, Y.; Tanaka, S.; Ohkubo, M.; Yonezawa, T.; Funabashi, H.; Hashimoto, J.; Morishima, H. *Tetrahedron Lett.* **1990**, 31, 1601-1604.
101. Banfi, L.; Guanti, G.; Riva, R. *Tetrahedron : Asymmetry* **1999**, 10, 3571-3592.
102. Wang, Y.F.; Lalonde, J.J.; Momogan, M.; Bergbreiter, D.E.; Wong, C.H. *J. Am. Chem. Soc.* **1988**, 110, 7200.
103. Terao, Y.; Murata, M.; Achiwa, K. *Tetrahedron Lett.* **1988**, 29, 5173-5176.

104. Murata, M.; Terao, Y.; Achiwa, K.; Nishio, T.; Seto, K. *Chem. Pharm. Bull.* **1989**, *37*, 2670.
105. Ader, U.; Breigoff, D.; Klein, P.; Laumen, K.E.; Schneider, M.P. *Tetrahedron Lett.* **1989**, *30*, 1793-1796.
106. Laumen, K.; Schneider, M. *Tetrahedron Lett.* **1985**, *26*, 2073-2076.
107. Guanti, G.; Banfi, L.; Narisano, E.; Riva, R.; Thea, S. *Tetrahedron Lett.* **1986**, *27*, 4639-4642.
108. Robin, S.; Huet, F.; Fauve, A.; Veschambre, H. *Tetrahedron : Asymmetry* **1993**, *4*, 239-246.
109. Yamazaki, T.; Asai, M.; Ohnogi, T.; Lin, J.T.; Kitazume, T. *J. Fluorine Chem.* **1987**, *35*, 537-553.
110. Alexandre, F.-R.; Legoupy, S.; Huet, F. *Tetrahedron* **2000**, *56*, 3921-3926.
111. Danieli, B.; Lesma, G.; Mauro, M.; Palmisano, G.; Passarella, D. *J. Org. Chem.* **1995**, *60*, 2506-2513.
112. Mosandl, A.; Gessner, M.; Günther, C.; Deger, W.; Singer, G. *Journal of High Resolution Chromatography & Chromatography Communication* **1987**, *10*, 67-70.

Chapitre V
Désymétrisation des
anhydrides *méso*

Chapitre V
Désymétrisation des
amphiphiles *in vivo*

1. Introduction

Les hydroxy sulfones énantiomériquement enrichies sont des synthons importants en synthèse organique. En effet, ces molécules sont utilisées dans la synthèse des lactones saturées et insaturées énantiomériquement enrichies¹⁻⁴ telles que les γ -butyrolactones¹ et les δ -valérolactones². Elles sont aussi employées comme intermédiaires dans l'obtention des 2,5-tétrahydrofuranes substitués énantiomériquement purs ou des époxydes chiraux contenant un groupement sulfonyle électroattracteur en position β ⁵. L'alkylation des molécules β -hydroxy sulfones en utilisant un réactif électrophile conduit à la préparation d'alcools allyliques optiquement actifs⁶.

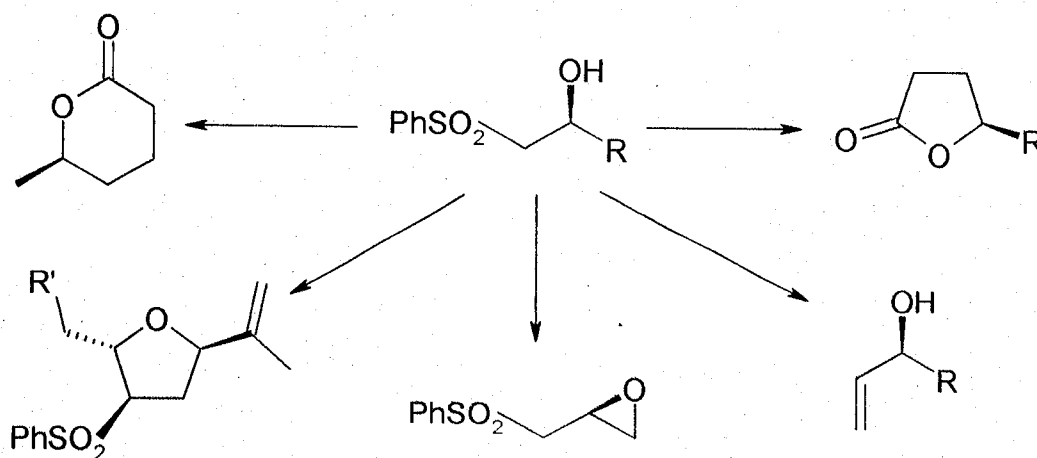


Schéma 83

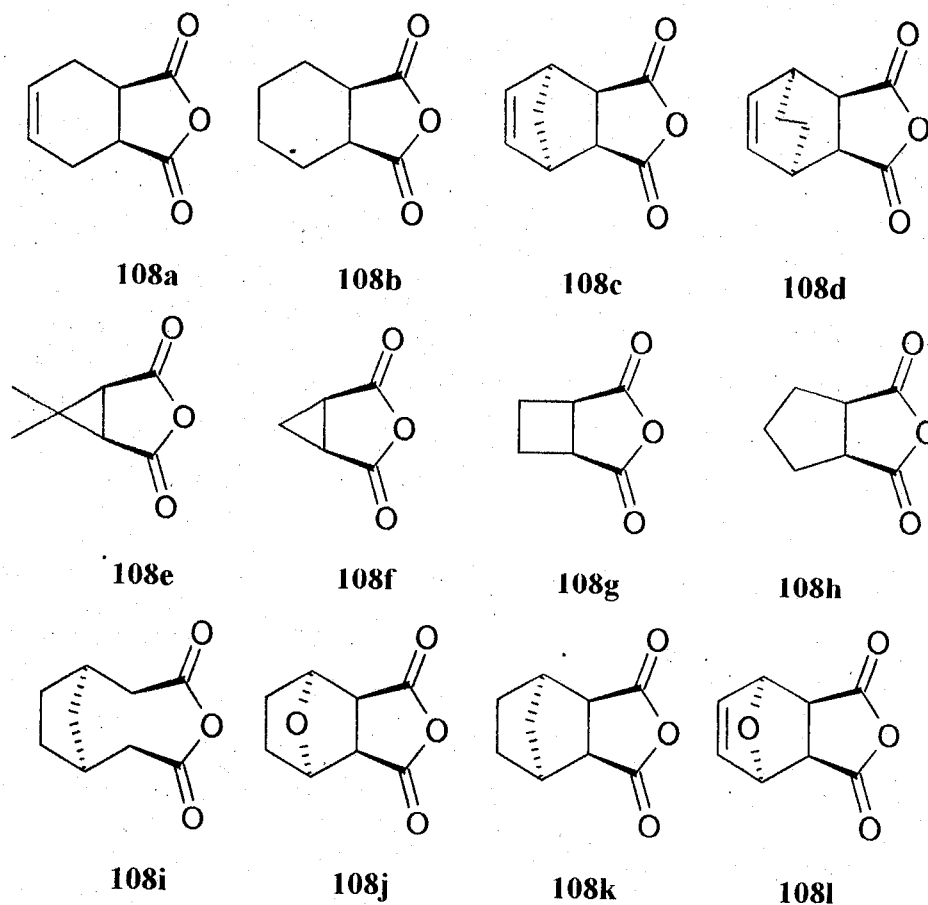
2. Désymétrisation des anhydrides méso

2.1. Introduction

La désymétrisation des composés σ -symétrique est une technique de synthèse asymétrique qui permet la création de plusieurs centres stéréogéniques avec une stéréochimie définie en une seule étape. Plusieurs méthodes, enzymatiques ou chimiques permettant l'énantiodivergence des anhydrides méso, ont été développées suivant des procédés stœchiométriques et catalytiques. Il est à noter, que les réactions chimiques sont beaucoup moins utilisées que les réactions enzymatiques. Ces transformations requièrent l'utilisation d'une quantité stœchiométrique des réactifs chiraux tels que les alcools, les amines, les amino alcools ou les réactifs du titane (Ti-TADDOLates) pour accomplir une différenciation énantiotopique élevée.

2.2. Méthodes chimiques

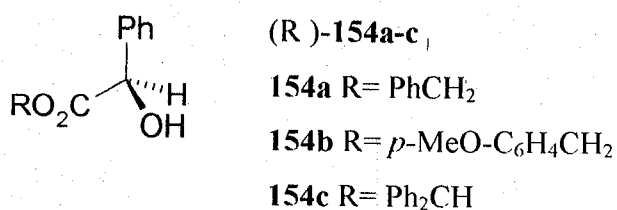
La plupart des travaux réalisés dans la différenciation énantiotopique des composés symétriques *méso*, par les méthodes chimiques, concernent essentiellement les anhydrides cycliques *méso* **108**.



Ces réactions permettent la préparation d'hémiesters optiquement purs par introduction d'une copule chirale sur le substrat *méso* ou par l'utilisation d'un réactif ou d'un catalyseur chirale.

2.2.1. Introduction d'une copule chirale

L'ouverture des anhydrides bicycliques **108** en hémiesters est réalisée de manière énantiosélective par l'introduction d'une copule chirale tels que les alcools, les amines et les amino alcools. Quelques équipes ont utilisé des alcools chiraux. Parmi elles, l'équipe d'Ohtani⁷ a employé des esters de l'acide mandélique chirale **154a-c**.



En 1995, Kunieda et coll.⁸ ont mis au point une méthode de différenciation diastérotopiale d'anhydrides cycliques en utilisant un réactif rigide et encombré tel que le sel de lithium des (1*S*,2*R*)-*N*-sulfonyl-2-amino alcools **155a-e**. Ce réactif est préparé *in situ* à partir du *n*-butyllithium et des *N*-sulfonyl-2-amino alcools obtenus par clivage hydrolytique des *N*-sulfonyl oxazolidin-2-ones correspondantes dérivées des oxazolidin-2-ones chirales DHAOx⁹ et DMAOx¹⁰

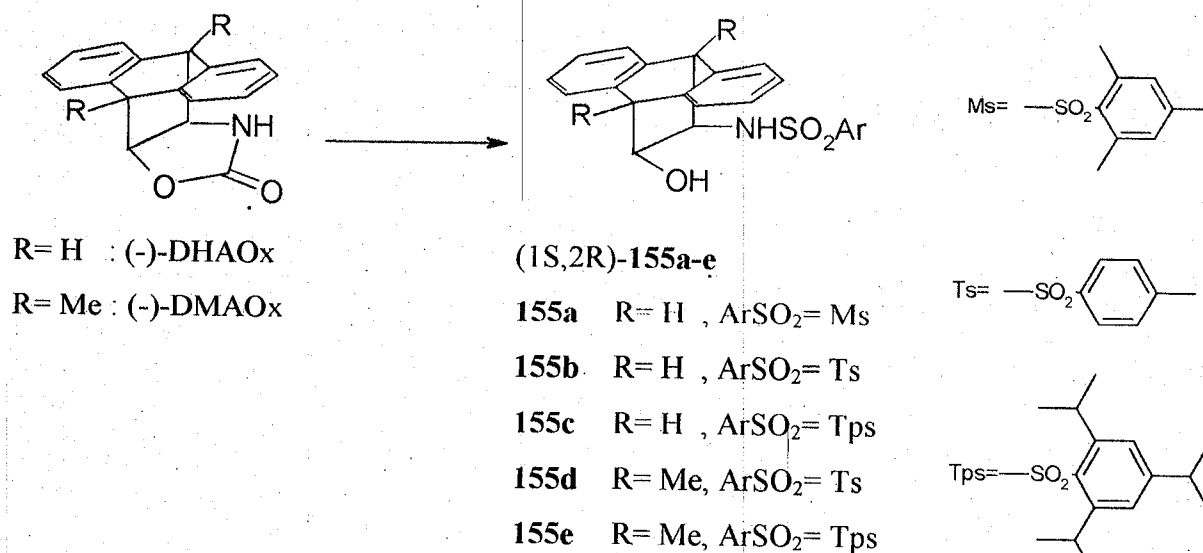


Schéma 84

Les travaux de Kunieda ont montré qu'une meilleure sélectivité était obtenue en présence d'un additif comme le HMPA. Les auxiliaires chiraux sont régénérés par une série de réactions pour conduire aux hémiesters méthyliques saturés.

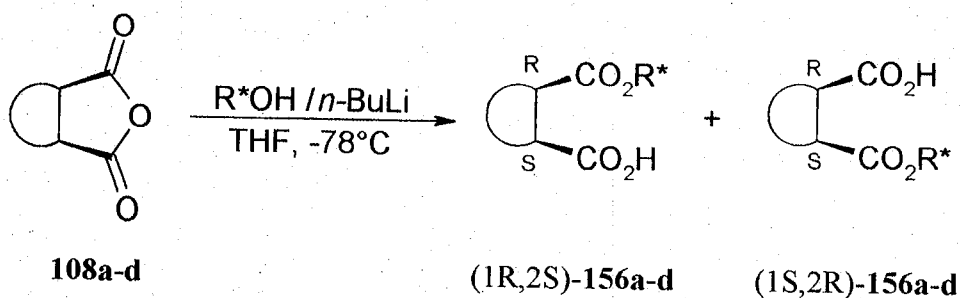


Schéma 85

Conditions		(1R,2S)-156 / (1S,2R)-156	Rdt (%)	ed (%)
108a	155c, <i>n</i> -BuLi, THF, -78°C	2.3 / 1	89	40
108a	155c, <i>n</i> -BuLi, HMPA (5éq.), THF, -78°C	20 / 1	91	91
108b	155c, <i>n</i> -BuLi, THF, -78°C	2.1 / 1	87	36
108b	155c, <i>n</i> -BuLi, HMPA (5éq.), THF, -78°C	22 / 1	93	92
108c	155b, <i>n</i> -BuLi, THF, -78°C	6.1 / 1	99	72
108c	155c, <i>n</i> -BuLi, HMPA (5éq.), THF, -78°C	99 / 1	86	99
108d	155c, <i>n</i> -BuLi, HMPA (5éq.), THF, -78°C	140 / 1	84	>99

Tableau 15

Ohtani et coll.⁷ ont fait des hypothèses sur la nature de l'état de transition dans l'ouverture énantiosélective. Les interactions stériques semblent préférentiellement orienter l'attaque vers le carbonyle pro-R.

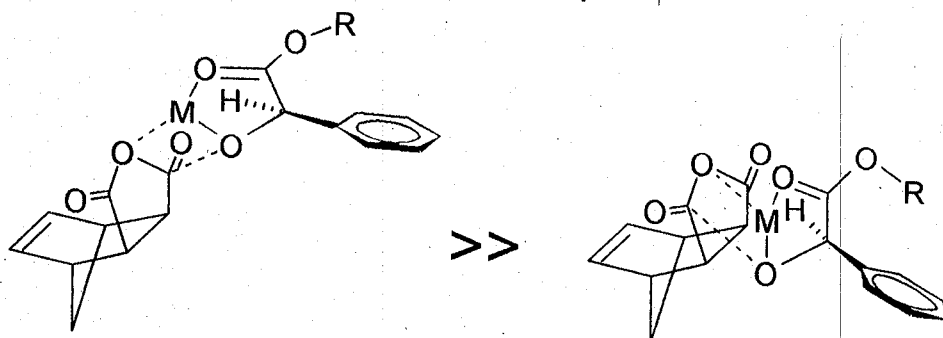


Schéma 86

Etats de transition possible dans l'ouverture de l'anhydride *méso* 108c⁷.

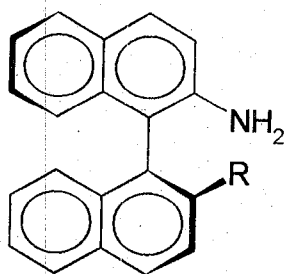
En 1996, une étude approfondie effectuée par Kunieda et coll.¹¹ révèle que l'ouverture des anhydrides *méso* par les N-sulfonyl-2-amino alcools dépend de l'organométallique utilisé comme base. Une diastéréosélectivité opposée est observée quand le *n*-BuLi est remplacé par ZnCl₂ dans ces réactions. Le complexe de zinc, préparé *in situ* à partir d'un mélange équimolaire de 155b et ZnCl₂ dans le dichlorométhane, conduit à un clivage en faveur du (1S,2R)-hémioester. Un excès diastéréoisomérique de 95% est obtenu avec l'anhydride *méso* 108i quand 2 éq. de ZnCl₂ sont utilisés.

Conditions	(1R,2S)-156 / (1S,2R)-156	Rdt (%)	ed (%)
108a 155b, ZnEt ₂ (1éq.), CH ₂ Cl ₂ , 25°C, 24h	1 / 17	89	89
108b 155b, ZnEt ₂ (1éq.), CH ₂ Cl ₂ , reflux, 6h	1 / 26	85	93
108f 155b, ZnEt ₂ (1éq.), CH ₂ Cl ₂ , 25°C, 24h	1 / 3	85	13
108h 155b, ZnEt ₂ (1éq.), CH ₂ Cl ₂ , 25°C, 24h	1 / 4	82	60
108i 155b, ZnEt ₂ (1éq.), CH ₂ Cl ₂ , 25°C, 24h	1 / 22	90	91
108i 155b, ZnEt ₂ (2éq.), CH ₂ Cl ₂ , 25°C, 24h	1 / 38	90	>95

Tableau 16

Les excès diastéréoisomériques sont déterminés par analyse HPLC après conversion en alcools avec BH₃ ou en méthylesters avec CH₂N₂.

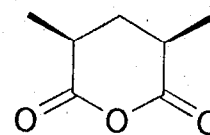
L'utilisation des amines chirales dans l'ouverture asymétrique des anhydrides cycliques est peu décrite dans la littérature. En 1984, Oda et coll.¹² ont utilisé des dérivés de la binaphtyl amine **157a,b** sur des anhydrides monocycliques *méso* ou prochiraux. Dans le cas de l'anhydride *cis*-2,4-diméthylglutarique **158**, un excès diastéréoisomérique de 80-92% est obtenu (quantités équimolaires en réactif et substrat, toluène, -20°C, plusieurs jours).



157a,b

157a R= pipéridino

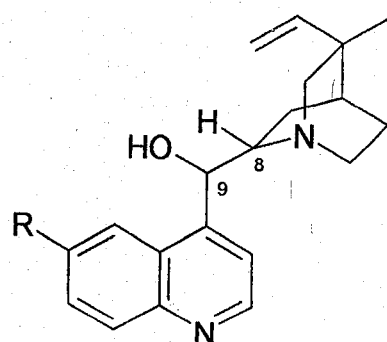
157b R= morpholino



158

2.2.2. Utilisation d'un réactif ou catalyseur chiral

En 1987, Oda et coll.¹³ ont réalisé l'ouverture d'anhydrides *méso* **108** ou prochiraux en présence du méthanol et de catalyseurs chiraux tels que les alcaloïdes de la cinchonine **159a-h**. Les sélectivités obtenues par cette méthode sur les anhydrides bicycliques **108** sont moyennes. Aitken et coll.¹⁴ ont testé cette réaction sur les anhydrides tricycliques tels que **108c** qui conduit à l'hémiester (1R,2S)-**160c** avec un excès énantiomérique de 61%.



159a-h	C-8	C-9	R
159a Cinchonine	R	S	H
159b Cinchonidine	S	R	H
159c Quinine	S	R	OMe
159d Quinidine	R	S	OMe
159e Epicinchonine	R	R	H
159f Epicinchonidine	S	S	H
159g Epiquinine	S	S	OMe
159h Epiquinidine	R	R	OMe

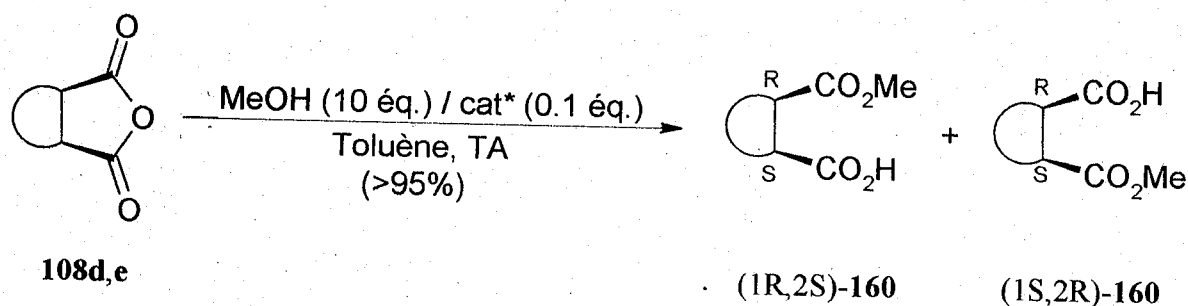


Schéma 87

Conditions		(1R,2S)-160	(1S,2R)-160
108d	159a, MeOH, toluène, TA, 7 jours	ee 14%	/
108d	159e, MeOH, toluène, TA, 9 jours	ee 51%	/
108d	159g, MeOH, toluène, TA, 9 jours	/	ee 45%
108e	159a, MeOH, toluène, TA, 7 jours	ee 16%	/
108e	159e, MeOH, toluène, TA, 7 jours	/	ee 60%
108e	159g, MeOH, toluène, TA, 7 jours	ee 52%	/

Tableau 17

Les excès énantiomériques sont déterminés par analyse HPLC ou RMN ¹H des amido-esters diastéréoisomériques, obtenus par réaction avec la (R)-1-(1-naphtyl) éthylamine. Les configurations absolues sont obtenues après conversion des hémiesters en lactones.

En 1999, Dinter et coll.¹⁵ ont amélioré la sélectivité de la méthanolyse des anhydrides en présence de la quinidine et de la quinine en optimisant les conditions de la réaction. Les meilleurs résultats ont été obtenus à basse température dans un mélange de solvants toluène / CCl₄ et en employant 1.1 éq. d'alcaloïdes. Ainsi, l'utilisation de la quinidine conduit à la formation de l'hémiester (1R,2S)-**160** avec un excès énantiomérique de 98%. Son énantiomère (1S,2R)-**160** est obtenu avec le même excès énantiomérique par la quinine comme inducteur asymétrique.

	Conditions	(1R,2S)- 160	(1S,2R)- 160	Rdt(%)
108a	159d, MeOH, toluène/CCl ₄ , -50°C, 36h	ee 95%	/	93
108a	159c, MeOH, toluène/CCl ₄ , -50°C, 36h	/	ee 93%	99
108c	159d, MeOH, toluène/CCl ₄ , -50°C, 36h	ee 98%	/	83
108c	159c, MeOH, toluène/CCl ₄ , -50°C, 36h	/	ee 98%	85
108j	159d, MeOH, toluène/CCl ₄ , -50°C, 36h	ee 94%	/	69
108j	159c, MeOH, toluène/CCl ₄ , -50°C, 36h	/	ee 93%	79
108k	159d, MeOH, toluène/CCl ₄ , -50°C, 36h	ee 94%	/	84
108k	159c, MeOH, toluène/CCl ₄ , -50°C, 36h	/	ee 94%	86

Tableau 18

Les configurations absolues sont déterminées par réduction sélective du groupe ester par LiBEt₃H suivie d'une lactonisation.

L'utilisation stœchiométrique d'acides de Lewis chiraux à base de titane a permis à Seebach et coll.¹⁶ d'obtenir une bonne sélectivité dans l'ouverture d'anhydrides cycliques *méso* en hémiesters d'isopropyle **161**. La réaction a lieu en présence du réactif appelé le TADDOLate de diisopropoxytitane **162** dans le THF à basse température (-15 à -30°C) pendant 5 à 7 jours.

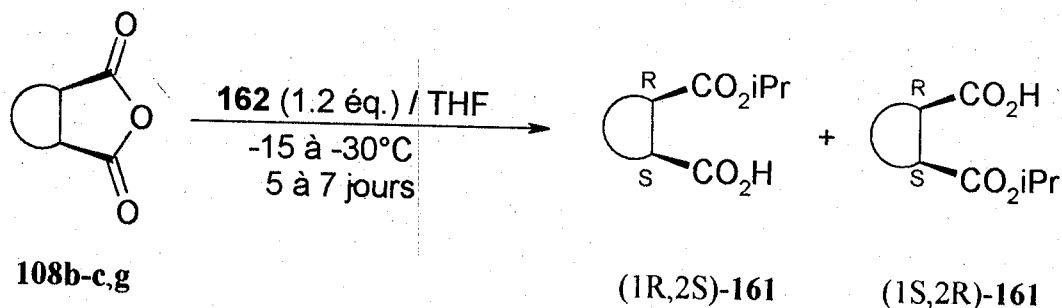
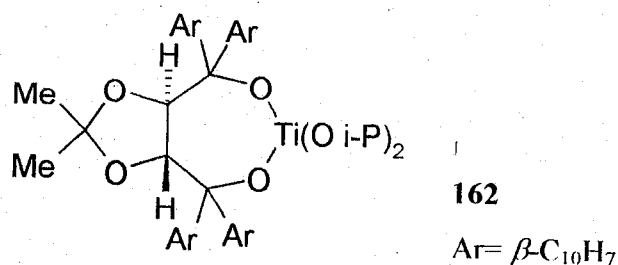


Schéma 88

Conditions		(1R,2S)-161 / (1S,2R)-161	Rdt (%)	ed (%)
108b	162 (1.2 éq.), THF	19 / 1	87	90
108c	162 (1.2 éq.), THF	>99 / 1	88	>98
108g	162 (1.2 éq.), THF	32 / 1	76	94

Tableau 19

3. Nos travaux

Dans le cadre de nos travaux nous avons souhaité étudier le résultat de l'ouverture des anhydrides *méso* par un alcool chiral. Notre choix s'est axé sur les β -hydroxy sulfones optiquement actives. En effet, ces dernières représentent des synthons intéressants en synthèse énantiosélective. De plus, les β -hydroxy sulfones fluorées du type **94** permettent une analyse RMN ¹⁹F. Cette technique présente l'avantage de la simplicité du spectre à cause du nombre réduit de pics et d'une précision de mesure élevée.

Malheureusement, les difficultés rencontrées dans la préparation des β -hydroxy sulfones **91** et **94** sous forme énantiomériquement enrichie, ont limité notre investigation à l'étude de l'ouverture des anhydrides *méso* **108a,c,l**, seulement, par la (S)-(+)- β -hydroxy

sulfone **93** optiquement active (R^*OH). Les conditions opératoires des deux méthodes utilisées sont les suivantes :

- Méthode A : R^*OH (1.05 éq.), DMAP, CH_2Cl_2 , reflux, 24h.

- Méthode B : R^*OH (1 éq.), $n-BuLi$, HMPA (5 éq.), THF, $-78^\circ C$, 2h.

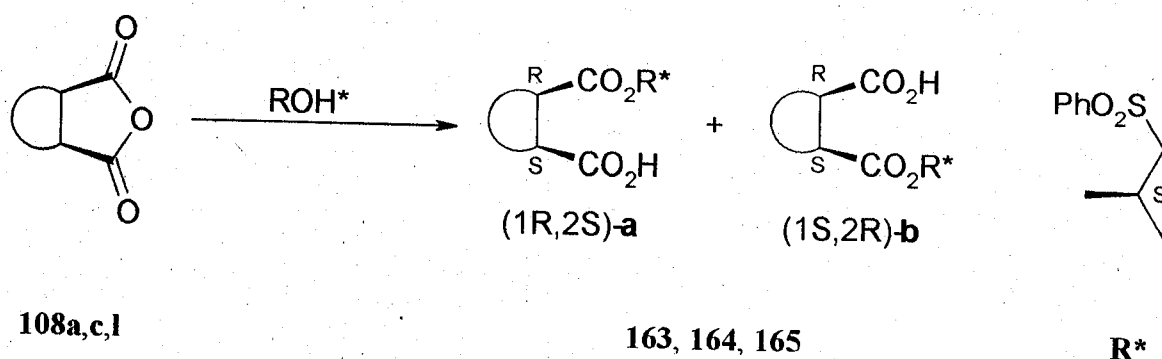


Schéma 89

	Conditions	Méthode	Rdt (%)	ed (%)
108a	93 (1.05 éq.), DMAP, CH_2Cl_2 , reflux, 24h	A	163 52	66.2
108a	93 (1 éq.), $n-BuLi$, HMPA (5éq.), THF, $-78^\circ C$, 2h	B	163 68	91.4
108c	93 (1.05 éq.), DMAP, CH_2Cl_2 , reflux, 24h	A	164 56	20.6
108c	93 (1 éq.), $n-BuLi$, HMPA (5éq.), THF, $-78^\circ C$, 2h	B	164 61	35.4
108l	93 (1.05 éq.), DMAP, CH_2Cl_2 , reflux, 24h	A	165 /	/
108l	93 (1 éq.), $n-BuLi$, HMPA (5éq.), THF, $-78^\circ C$, 2h	B	165 15	n.d.

Tableau 20

n.d. : non déterminé

Les excès diastéréoisomériques sont déterminés par RMN 1H . Les configurations absolues des hémiessters obtenus n'ont pas été déterminées.

L'introduction de l'alcool chiral **93** selon la méthode A permet d'obtenir des excès diastéréoisomériques moyens voire faibles. Le meilleur résultat est obtenu dans le cas de l'anhydride *méso* **108a** (ed=66.2%). Cependant, aucun produit d'ouverture n'est obtenu dans le cas de l'anhydride **108l**. Par contre, la méthode B permet d'augmenter la sélectivité dans le cas de **108c** (ed=35.4%) et surtout dans le cas de **108a** (91.4%). Un rendement de 15% en produit

d'ouverture **165** est obtenu dans le cas de l'anhydride **108I**. Il est à noter, que l'adjonction du HMPA, solvant polaire aprotique, influence la sélectivité de la réaction. Ceci est en accord avec les travaux de Kunieda et coll.⁸. Dans tous ces cas, les diastéréoisomères obtenus ne sont pas séparables par chromatographie sur colonne de silice.

Les résultats médiocres obtenus s'expliquent par la rigidité faible et l'encombrement moyen crée par l'alcool **93** comparé aux auxiliaires chiraux **155** employés par Kunieda. En effet, l'encombrement stérique et la rigidité de la structure de l'auxiliaire chiral permettent l'orientation, de manière très significative, de l'attaque sur l'un ou l'autre des groupements carbonyle.

D'autre part, l'utilisation de la β -hydroxy sulfone **93**, en présence du butyllithium et de HMPA, pour ouvrir sélectivement l'anhydride *méso* **108a** conduit à un résultat intéressant. Cette réaction permet l'obtention d'un bon excès diastéréoisomérique (91.4%) de manière reproductible.

La β -hydroxy sulfone **93** est un produit facilement accessible par la méthode enzymatique, qui a déjà montré un certain intérêt en synthèse asymétrique, notamment comme intermédiaire dans l'obtention des lactones saturées et insaturées énantiomériquement enrichies, des tétrahydrofuranes substitués optiquement actifs, des époxydes chiraux et autres. Son utilisation dans l'ouverture asymétrique d'anhydride *méso* constitue une nouvelle application.

Bibliographie

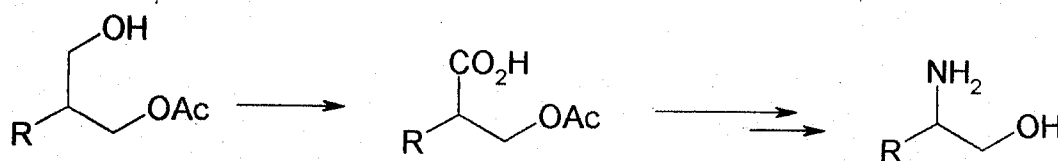
1. Sato, T. ; Okumura, Y. ; Itai, J.; Fujisawa, T. *Chem. Lett.* **1988**, 1537-1540.
2. Tanikaga, R. ; Hosoya, K. ; Kaji, A. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. I* **1987**, 1799-1802.
3. Robin, S.; Huet, F. *Tetrahedron Lett.* **1993**, 34, 2945-2948.
4. Robin, S.; Huet, F.; Fauve, A.; Veschambre, H. *Tetrahedron : Asymmetry* **1993**, 4, 239-246.
5. Tanikaga, R. ; Hosoya, K. ; Kaji, A. *Chem. Lett.* **1987**, 829-832.
6. Kozikowski, A.P. ; Mugrage, B.B. ; Li, C.S. ; Felder, L. *Tetrahedron Lett.* **1986**, 27, 4817-4820.
7. Ohtani, M. ; Matsuura, T. ; Watanabe, F. ; Narisada, M. *J. Org. Chem.* **1991**, 56, 2122-2127 et 4120-4123.
8. Imado, H. ; Ishizuka, T. ; Kunieda, T. *Tetrahedron Lett.* **1995**, 36, 931-934.
9. Matsunaga, H.; Kimura, K.; Ishizuka, T.; Haratake, M.; Kunieda, T. *Tetrahedron Lett.* **1991**, 32, 7715.
10. Kimura, K.; Murata, K.; Otsuka, K.; Ishizuka, T.; Haratake, M.; Kunieda, T. *Tetrahedron Lett.* **1992**, 33, 4461.
11. Hashimoto, N.; Kawamura, S.; Ishizuka, T. ; Kunieda, T. *Tetrahedron Lett.* **1996**, 37, 9237-9240.
12. Kawakami, Y. ; Hiratake, J. ; Yamamoto, Y. ; Oda, J. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1984**, 779-781.
13. Hiratake, J.; Inagaki, M.; Yamamoto, Y.; Oda, J. *J. Chem. Soc., Perkin Trans I* **1987**, 1053-1058.
14. Aitken, R.A.; Gopal, J. *Tetrahedron : Asymmetry* **1990**, 1, 517-520.
15. Bolm, C.; Gerlach, A.; Dinter, C.L. *Synlett.* **1999**, 195-196.
16. Seebach, D.; Jaeschke, G.; Wang, Y.M. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1995**, 34, 2395-2396.

Chapitre VII
Synthèse de 1,2-amino alcools
énantiomériquement enrichis

1. Introduction

En disposant des monoacétates synthétisés au chapitre IV, nous avons tenté de mettre au point une nouvelle voie de synthèse de 1,2 et 1,3-amino alcools optiquement actifs. Ces derniers représentent des synthons intéressants en synthèse organique et constituent l'unité de base d'une grande variété de produits naturels. De plus, ils sont employés comme auxiliaires chiraux utiles aux transformations asymétriques et sont aussi une source de nouveaux centres stéréogéniques. La méthode de choix pour obtenir les 1,2-amino alcools optiquement actifs est la réduction d'acides naturels^{1,2,3}. D'autres préparations mettent en jeu des α -amino aldéhydes⁴ ou cétones⁵, des époxydes⁶ etc.

Les monoacétates préparés précédemment représentent des synthons intéressants pour accéder aux 1,2-amino alcools en série optiquement active. En particulier, les monoacétates **136**, **140** et **141** sont des molécules de départ intéressantes puisqu'elles sont obtenues avec de bons excès énantiomériques. L'accès aux 1,2-amino alcools devrait être rapide à partir des monoacétates (**136-141**). En effet, les fonctions amine et hydroxyméthyle pourrait être obtenues à partir des acides carboxyliques résultants de l'oxydation des monoacétates, soumis à une réaction de dégradation d'Hofmann (ou réaction de Curtius), puis à une hydrolyse basique.

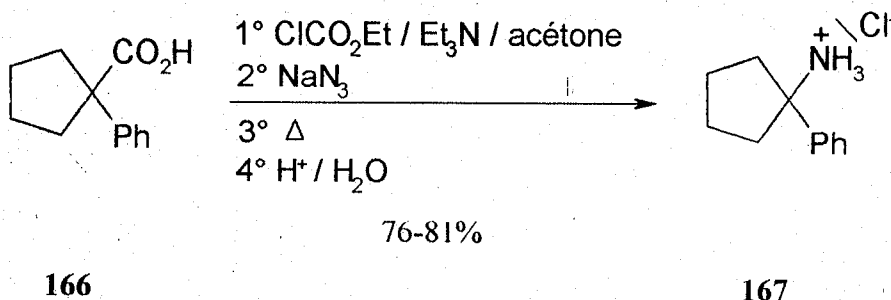


2. Rappels bibliographiques

Les deux méthodes de choix pour convertir les acides carboxyliques en amines correspondantes sont la dégradation d'Hofmann et la réaction de Curtius. Ces réactions consistent en un réarrangement d'un dérivé d'acide carboxylique en isocyanate qui peut être isolé ou piégé par un solvant nucléophile, tel qu'un alcool pour conduire à une amine protégée sous forme de carbamate. Elles sont habituellement considérées comme étant des processus concertés et se font avec rétention de la configuration. De plus, elles correspondent à la méthode la plus utilisée pour introduire une fonction amine.

- Réaction de Curtius

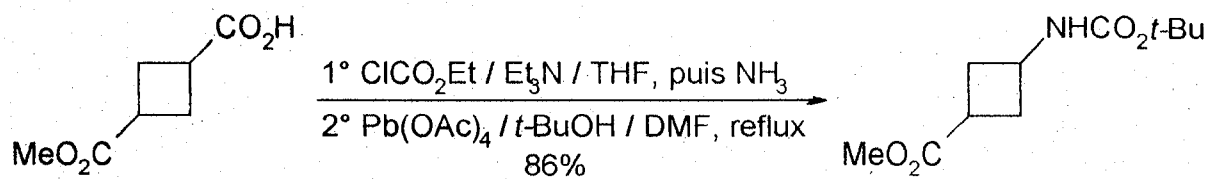
Le réarrangement de Curtius⁷ est le plus souvent réalisé à partir d'un azoture d'acyle, obtenu par réaction de l'azoture de sodium avec un acide carboxylique activé sous forme d'anhydride mixte^{8,9} ou de chlorure d'acide¹⁰.

Schéma 90⁹

Cette réaction peut également être effectuée sur l'acide à l'aide d'azoture de diphenylphosphoryle (DPPA)^{11,12} [(PhO)₂P(O)N₃].

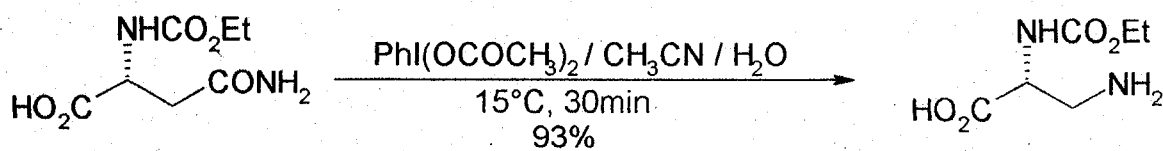
- Dégradation d'Hofmann

La réaction de dégradation d'Hofmann¹³ consiste à traiter des carboxamides primaires par une solution de NaOH et du brome pour conduire aux amines correspondantes avec perte de dioxyde de carbone. Des méthodes impliquant des réactifs, tels que le tétraacétate de plomb^{14,15} (Pb(OAc)₄), le bromure de benzyltriméthylammonium¹⁶ en solution aqueuse de NaOH et le NBS avec l'acétate mercurique ou l'acétate d'argent dans le DMF¹⁷, ont aussi été décrites. Plus récemment, des réactifs à base d'iode (III) ont été utilisés pour faire cette transformation dans différentes conditions acides, basiques ou neutres. En général, les dérivés hypervalents de l'iode employés sont le di(acétoxy)iodobenzène¹⁸⁻²² (PhI(OCOCH₃)₂), le di(trifluoroacétoxy)iodobenzène²³⁻²⁶ (PhI(OCOCF₃)₂) ou réactif de Loudon ou PIFA), l'iodosobenzène^{27,28} (PhIO-HCO₂H) et l'hydroxy(tosyloxy)iodobenzène^{29,30} (PhI(OH)OTs) ou réactif de Koser).



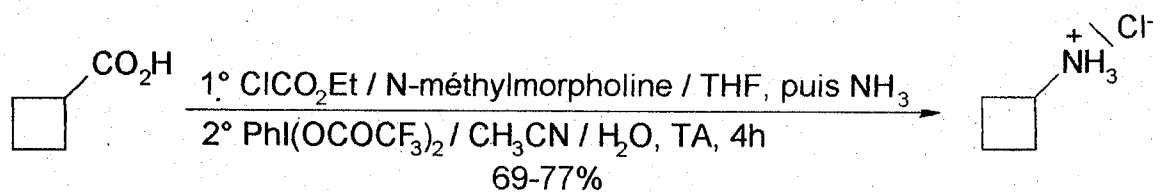
168

169



170

171



172

173

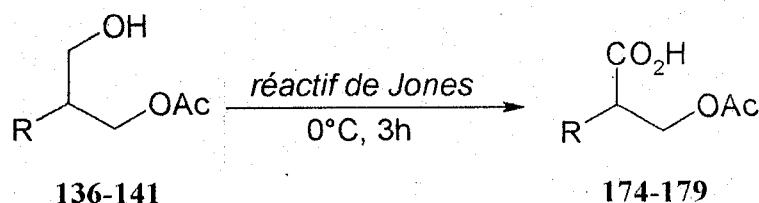
Schéma 91^{15,20,26}

3. Nos travaux

Dans notre approche d'une synthèse énantiosélective des 1,2 et 1,3- amino alcools, nous nous sommes intéressés, en particulier, à l'introduction d'une fonction amine dans nos substrats de départ par la réaction d'Hofmann. Pour ce faire, nous avons d'abord commencé par la préparation des acides carboxyliques, puis des amides correspondants en série racémique.

3.1. Synthèse d'acides carboxyliques à partir des monoacétates 136-141

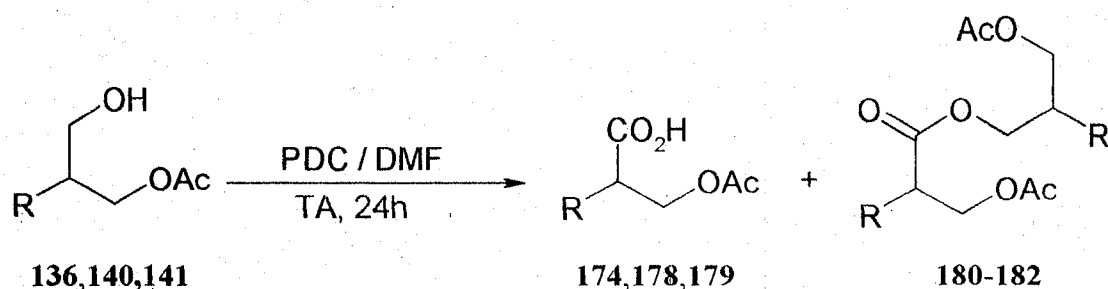
L'oxydation de la fonction alcool primaire en acide carboxylique est réalisée le plus souvent par des réactifs oxydants dérivés du Cr (VI). Deux méthodes d'oxydation, ont été appliquées aux monoacétates racémiques 136-141. Elles font appel à l'utilisation du réactif de Jones et du dichromate de pyridinium (PDC)³¹. Des travaux antérieurs ont montré que l'addition du réactif de Jones à une solution du monoacétate 140 dans l'acétone à 0°C conduit à la formation de l'acide 178 et à un produit secondaire, l'ester 181. Celui-ci résulte de la réaction d'estérification entre une molécule d'acide formée et l'alcool de départ. Pour éviter la formation des produits secondaires, une procédure simple dite "addition inverse" a été suivie lors de l'oxydation des monoacétates 136-141. Le réactif de Jones en solution dans l'acétone est refroidi à 0°C. L'addition subséquente de l'alcool à cette solution conduit exclusivement aux acides 174-179 avec des rendements meilleurs (69-78%).



R=Me, Et, *n*-Bu, *t*-Bu, *t*-BuOCH₂, PhS

Schéma 92

Au cours de ces réactions, l'excès du réactif oxydant est détruit par l'ajout d'isopropanol. Les sels de chrome réduit précipitent et la solution acétonique est filtrée sur célite. Les essais d'oxydation des monoacétates 136, 140 et 141 par du PDC dissous dans du DMF à température ambiante, conduisent aux acide-acétates 174, 178 et 179 avec des rendements moyens (45-47%). Ces derniers sont accompagnés respectivement des produits d'estérification secondaires 180-182 (3 à 7%).



R=Me, *t*-BuOCH₂, PhS

Schéma 93

Les résultats d'oxydation des monoacétates racémiques **136-141** dans les conditions d'acide fort en solution aqueuse (réactif de Jones) et neutre en milieu anhydre (PDC / DMF) sont reportés dans le tableau ci-dessous :

R	Conditions	Rdt (%)	Rdt (%)
136 Me	réactif de Jones, acétone, 3h, TA	174 74	180 /
136 Me	PDC, DMF, 24h, TA	174 45	180 7
137 Et	réactif de Jones, acétone, 3h, TA	175 77	/ /
138 <i>n</i> -Bu	réactif de Jones, acétone, 3h, TA	176 72	/ /
139 <i>t</i> -Bu	réactif de Jones, acétone, 3h, TA	177 69	/ /
140 <i>t</i> -BuOCH ₂	réactif de Jones, acétone, 3h, TA	178 69	181 /
140 <i>t</i> -BuOCH ₂	PDC, DMF, 24h, TA	178 47	181 3-7
141 PhSCH ₂	réactif de Jones, acétone, 3h, TA	179 78	182 /
141 PhSCH ₂	PDC, DMF, 24h, TA	179 45	182 6

Tableau 21

3.2. Préparation des carboxamides primaires

Pour accéder aux carboxamides primaires, nous avons procédé par réaction de l'ammoniac avec les acides carboxyliques activés. L'activation des acide-acétates **174-176**, **178** et **179**, sous forme d'anhydrides mixtes, est réalisée *in situ* par réaction avec le chloroformiate de méthyle et la triéthylamine dans du THF ou du méthanol. Les anhydrides résultants réagissent ensuite face à l'attaque nucléophile par l'ammoniac pour conduire aux carboxamides **183-185**, **187** et **188** avec de bons rendements (62-82%).

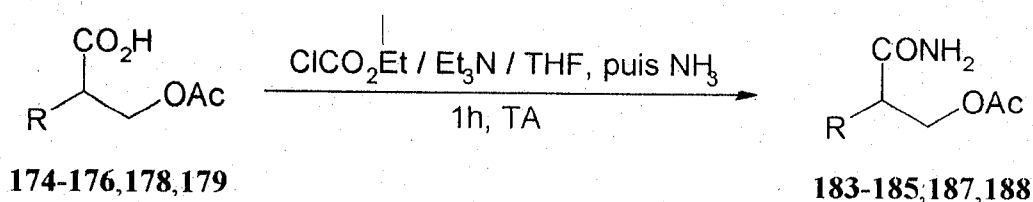


Schéma 94

	R	Conditions	Rdt (%)	
174	Me	Et ₃ N, ClCO ₂ CH ₃ , NH ₃ , THF, 1h, TA	183	82
175	Et	Et ₃ N, ClCO ₂ CH ₃ , NH ₃ , THF, 1h, TA	184	67
176	<i>n</i> -Bu	Et ₃ N, ClCO ₂ CH ₃ , NH ₃ , THF, 1h, TA	185	81
177	<i>t</i> -Bu	Et ₃ N, ClCO ₂ CH ₃ , NH ₃ , THF, 1h, TA	186	/
178	<i>t</i> -BuOCH ₂	Et ₃ N, ClCO ₂ CH ₃ , NH ₃ , THF, 1h, TA	187	75
179	PhSCH ₂	Et ₃ N, ClCO ₂ CH ₃ , NH ₃ , MeOH, 1h, TA	188	62

Tableau 22

Dans le cas du composé 177, aucune réaction ne s'est produite. Le groupement *tert*-butyle en α de la fonction acide, est trop volumineux pour permettre la formation de l'anhydride mixte.

3.3. Dégradation d'Hofmann

A ce stade, nous avons tenté de transformer la fonction amide en amine libre ou protégée sous forme de carbamate *via* le réarrangement d'Hofmann. Dans un premier temps, le carboxamide 183 a été soumis aux conditions d'oxydation par le tétraacétate de plomb dans du DMF à une température comprise entre 40-45°C. La réaction du *tert*-butanol n'a pas conduit au carbamate 189 attendu. L'analyse RMN ¹H et Infra rouge révèle des signaux correspondants au produit de départ et à des produits de dégradation non identifiés.

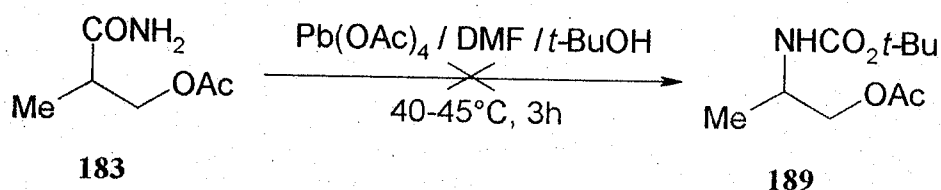


Schéma 95

Devant cet échec, nous avons envisagé la dégradation d'Hofmann avec le réactif de Loudon. Cette réaction met en jeu le di(trifluoroacétoxy)iodobenzène (PIFA) en milieu acétonitrile-eau (eau désionisée). Elle est réalisable dans des conditions douces et possède l'avantage de se faire à température ambiante. De plus, elle ne nécessite pas le piégeage de l'isocyanate intermédiaire sous forme de carbamate.

Le PIFA est obtenu par réaction du di(acétoxy)iodobenzène avec l'acide trifluoroacétique, sous la forme d'un solide blanc. La stabilité médiocre du PIFA mentionnée par Loudon et coll.^{24,25}, nous incite à l'utiliser fraîchement préparé ou à le conserver à l'abri de la lumière, sous atmosphère inerte et au réfrigérateur pour éviter qu'il ne jaunisse.

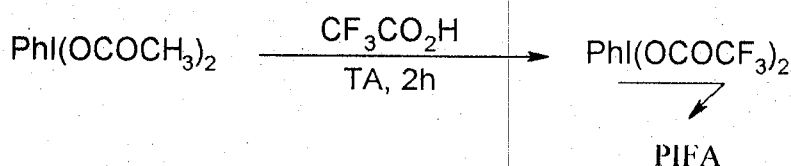


Schéma 96

Même après avoir pris le plus grand soin au niveau des conditions de préparation, de conservation et d'utilisation du PIFA, la méthode de Loudon a échoué et nous ne sommes jamais parvenus à isoler l'amino-acétate **190**.

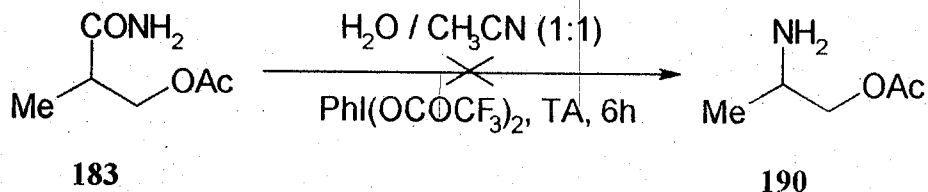


Schéma 97

Les échecs de transformation de la fonction amide en amine par la méthode de Loudon, nous ont conduits à envisager cette conversion dans les conditions décrites par Moriarty et coll.¹⁹. Ces derniers ont publié qu'une réaction du type dégradation d'Hofmann utilisant le di(acétoxy)iodobenzène en milieu basique et à température ambiante conduisait à des carbamates de méthyle.

L'addition à température ambiante du carboxamide **183** sur une solution concentrée de potasse dans le méthanol (35-45 mL de MeOH / g substrat) et en présence du $\text{PhI}(\text{OCOCH}_3)_2$, fournit exclusivement le carbamate cyclique **195**. Aucune trace du carbamate de méthyle **194** attendu n'a été obtenue.

Il est évident que la réaction prédominante, dans ces conditions, est une attaque nucléophile intramoléculaire par le groupe hydroxyle voisin résultant de l'hydrolyse basique de l'acétate plutôt que par l'attaque nucléophile d'une molécule de méthanol.

Les travaux de Moriarty et coll.¹⁹ sur la préparation des carbamates de méthyle, ont montré que l'addition du di(acétoxy)iodobenzène à une solution de KOH / MeOH conduit au (diméthoxy)iodobenzène (PhI(OMe)₂) par déplacement des groupements acétyloxy par deux groupements méthoxy. Ce réactif réagit ensuite sur l'amide **183** selon une réaction d'oxydation.

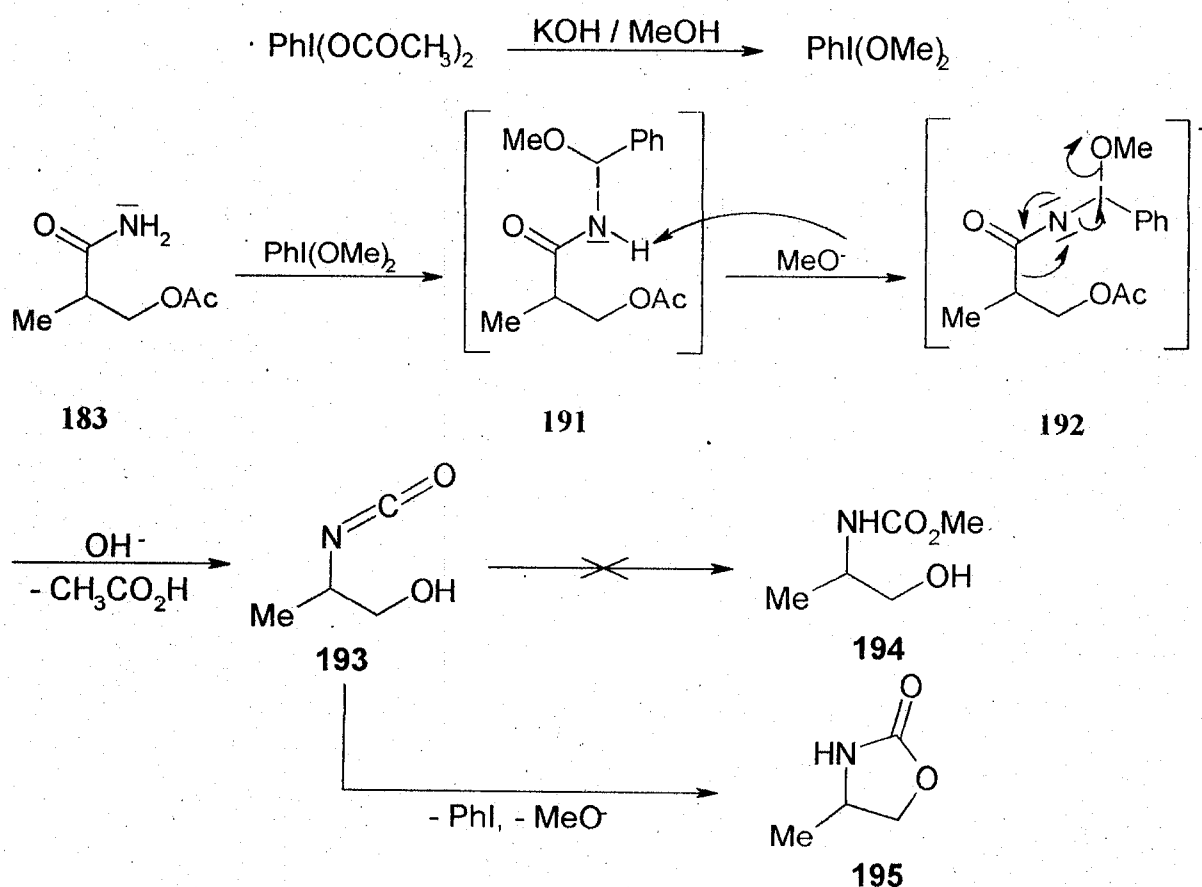


Schéma 98

L'isocyanate intermédiaire **193** conduit préférentiellement à la formation de l'oxazolidin-2-one **195** (carbamate cyclique) sous forme d'un solide cristallin avec un rendement de 84%. Ce résultat suggère que la cyclisation intramoléculaire pour former un cycle à 5 favorisée thermodynamiquement, soit plus rapide que l'attaque intermoléculaire par une molécule de méthanol. Il est à noter qu'il n'est pas nécessaire d'utiliser des conditions anhydres au cours de ce processus. Le méthanol technique est largement suffisant en termes de rendements et de reproductibilité.

Bien que l'amino-acétate **190** n'ait pas été obtenu, la transformation de la fonction amide du carboxamide **183** en amine protégée sous forme de carbamate cyclique est ainsi apparue possible.

Afin de généraliser cette nouvelle voie de synthèse d'oxazolidin-2-ones, nous avons soumis les carboxamides **183-185**, **187** et **188** à l'action du di(acétoxy)iodobenzène dans les mêmes conditions. Les oxazolidin-2-ones **195-199** diversement substituées en position 4 sont obtenues avec de bons rendements (72-86%).

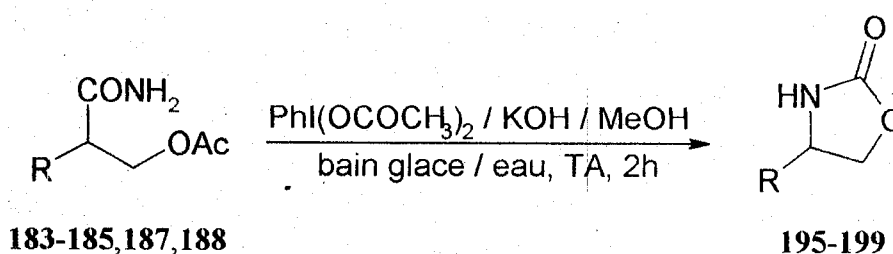


Schéma 99

R	Conditions	Rdt (%)
183 Me	PhI(OCOCH ₃) ₂ , KOH, MeOH, 2h, TA	195 84
184 Et	PhI(OCOCH ₃) ₂ , KOH, MeOH, 2h, TA	196 83
185 <i>n</i> -Bu	PhI(OCOCH ₃) ₂ , KOH, MeOH, 2h, TA	197 77
187 <i>t</i> -BuOCH ₂	PhI(OCOCH ₃) ₂ , KOH, MeOH, 2h, TA	198 72
188 PhSCH ₂	PhI(OCOCH ₃) ₂ , KOH, MeOH, 2h, TA	199 86

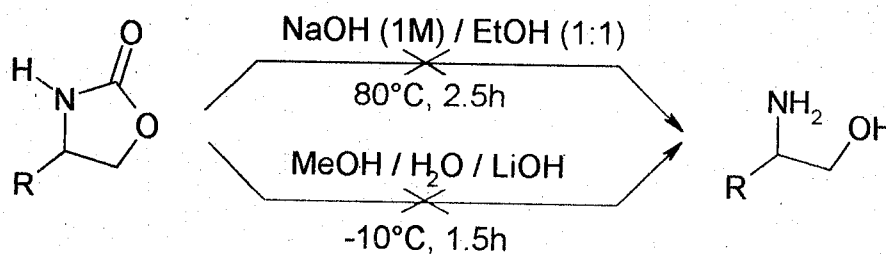
Tableau 23

L'iodobenzène dérivé du di(acétoxy)iodobenzène est moins polaire comparé aux oxazolidin-2-ones, il est éliminé lors de la purification du résidu brut final par chromatographie. Il est, cependant, possible de l'éliminer aussi par lavage avec de l'hexane ou par distillation sous pression réduite dans le cas où les réactions sont réalisées à grande échelle²².

3.4. Tentative d'accès aux 1,2-amino alcools à partir des oxazolidin-2-ones **195** et **198**

La fonction carbamate cyclique représente un groupement protecteur potentiel des amino alcools vicinaux³². L'hydrolyse de cette fonction implique généralement l'emploi d'hydroxydes basiques (NaOH³³, Ba(OH)₂^{34,35}, LiOH^{36,37}...), l'eau et un cosolvant organique (dioxane, THF, méthanol...). D'autres méthodes d'hydrolyse utilisent le peroxyde d'hydrogène³⁸ ou une solution HCl 6M et FeCl₃³⁹. Un chauffage est souvent nécessaire dans le cas des carbamates cycliques n'ayant pas de substituant sur l'atome d'azote^{33,37}. Ces conditions réactionnelles assez rudes sont aussi responsables de réactions indésirables telles que la déshydratation et l'épimérisation³². De plus, les amino alcools vicinaux présentent un certain degré de solubilité dans l'eau, ce qui rend leur isolation difficile voire impossible.

Les essais de conversion de l'oxazolidin-2-one **195** en amino alcool correspondant en présence de NaOH 1M au reflux de l'éthanol, a conduit à un produit d'ouverture, de masse moléculaire très peu élevée, soluble dans l'eau. Plusieurs tentatives d'isolation de ce produit en contrôlant le pH de la solution aqueuse, se sont soldées par des échecs. Nous avons soumis ensuite les oxazolidin-2-ones **195** et **198** à l'action de la lithine en excès dans un mélange eau-MeOH (1:1) à basse température³⁶, la réaction d'hydrolyse ne s'est pas produite. Les produits de départ sont retrouvés intacts en fin de réaction. La stabilité du cycle carbamate est peut être à l'origine de cette très faible réactivité dans les conditions d'hydrolyse employées.



R=Me, *t*-BuOCH₂

Schéma 100

Devant ces difficultés d'accès direct aux amino alcools, nous avons procédé à l'activation du cycle oxazolidin-2-one vis-à-vis de l'hydrolyse par acylation de l'atome d'azote⁴⁰⁻⁴³. Dans la littérature, plusieurs équipes ont indiqué que la *tert*-butoxycarbonylation de l'azote des carbamates cycliques^{32,35,44} et d'amides^{36,45,46} cycliques ou acycliques rend l'hydrolyse de ces groupements fonctionnels plus faciles.

Nous avons donc préparé les dérivés **200** et **201** par réaction des oxazolidin-2-ones **195** et **198** avec le di-*tert*-butyl dicarbonate (pyrocarbonate de *tert*-butyle, $(t\text{-BuO}_2\text{C})_2\text{O}$) et la triéthylamine en présence d'une quantité catalytique de DMAP dans du THF à température ambiante. Les oxazolidin-2-ones *N-tert*-butoxycarbonylées sont obtenues sous une forme cristalline avec des rendements quantitatifs.

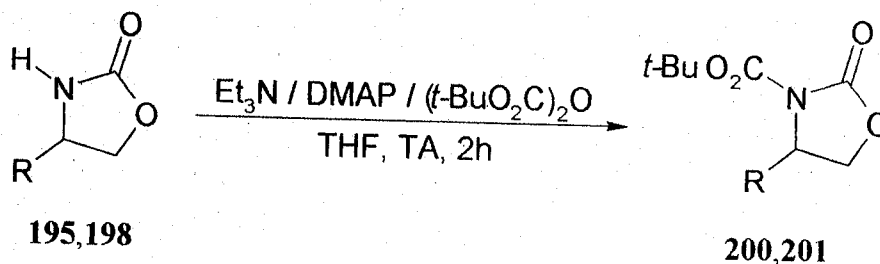


Schéma 101

R	Conditions	Rdt (%)
195 Me	Et ₃ N, DMAP, (t-BuO ₂ C) ₂ O, THF, TA, 2h	200 95
198 t-BuOCH ₂	Et ₃ N, DMAP, (t-BuO ₂ C) ₂ O, THF, TA, 2h	201 88

Tableau 24

Cette activation permet l'hydrolyse des oxazolidin-2-ones *N-tert*-butoxycarbonylées dans des conditions douces en présence de lithine dans un mélange eau-méthanol, et conduit aux carbamate-alcools acycliques **202** et **203** avec de bons rendements (79-82 %).

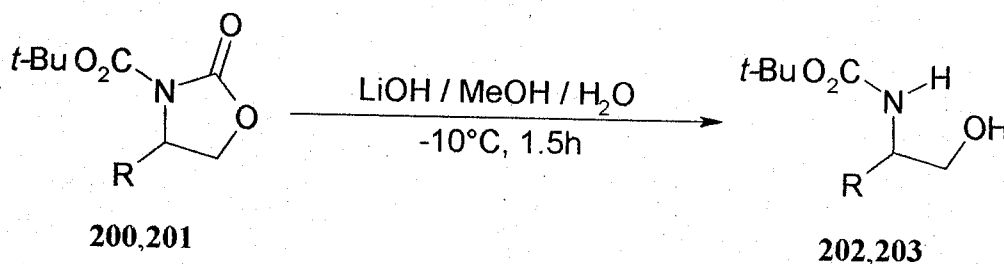


Schéma 102

R	Conditions	Rdt (%)
200 Me	LiOH, MeOH, H ₂ O, -10°C, 1.5h	202 79
201 <i>t</i> -BuOCH ₂	LiOH, MeOH, H ₂ O, -10°C, 1.5h	203 82

Tableau 25

La fonction amine est ensuite libérée par hydrolyse acide des carbamates *N-tert*-butoxycarbonylés par clivage de la liaison *O*-alkylique facile à rompre. L'hydrolyse est, le plus souvent, réalisée en présence de l'acide trifluoroacétique pur ou dans du CH₂Cl₂⁴⁷. La déprotection sélective en présence des éthers et des esters de *tert*-butyle est généralement impossible. D'autres acides moins volatils et moins corrosifs que CF₃CO₂H peuvent être utilisés comme HCl 3M dans l'acétate d'éthyle⁴⁸ ou encore H₂SO₄ 10% dans du dioxane⁴⁹. L'enlèvement du groupe *tert*-butoxycarbonyle peut aussi être réalisé en présence d'acides de Lewis tel que BF₃·OEt₂ dans du CH₂Cl₂ à 0°C⁵⁰. Une autre méthode de déblocage des carbamates met en jeu l'iodure de triméthylsilyle ou le couple Me₃SiCl / NaI engendrant du Me₃SiI *in situ* dans du chloroforme ou de l'acétonitrile⁵¹.

Plus récemment, une déprotection sélective du groupement *N-tert*-butoxycarbonyle en présence de plusieurs fonctions sensibles aux conditions acides et basiques (esters de *tert*-butyle et d'alkyles, aldéhydes, etc.) a été publiée utilisant le fluorure de *tétra*-butylammonium (TBAF) au reflux du THF⁵².

Le carbamate-alcool **202** réagit en présence du chlorure d'hydrogène dissout dans du méthanol (HCl 2N) à basse température pour conduire au chlorhydrate **204** avec un rendement quantitatif (99%).

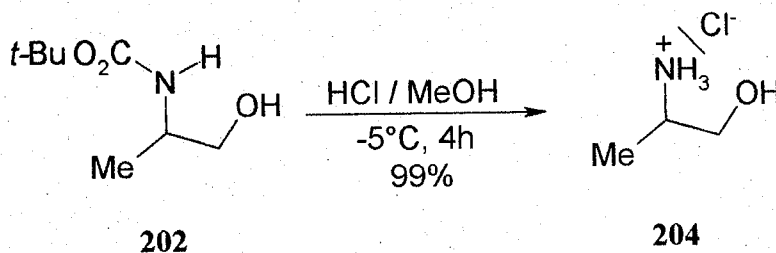


Schéma 103

Dans les mêmes conditions utilisées précédemment, le déblocage du carbamate-alcool **203** fournit le chlorhydrate **205** avec un rendement de 97%. Ce dernier résulte de la décomposition des deux fonctions carbamate et éther en milieu acide fort selon un mécanisme E_1 avec perte d'une molécule d'isobutène. Malheureusement, aucune sélectivité dans l'enlèvement du groupe *tert*-butoxycarbonyl en présence de la fonction éther de *tert*-butyle en vue de l'obtention de l'amino alcool **206**, n'a été obtenue même dans des milieux très dilués.

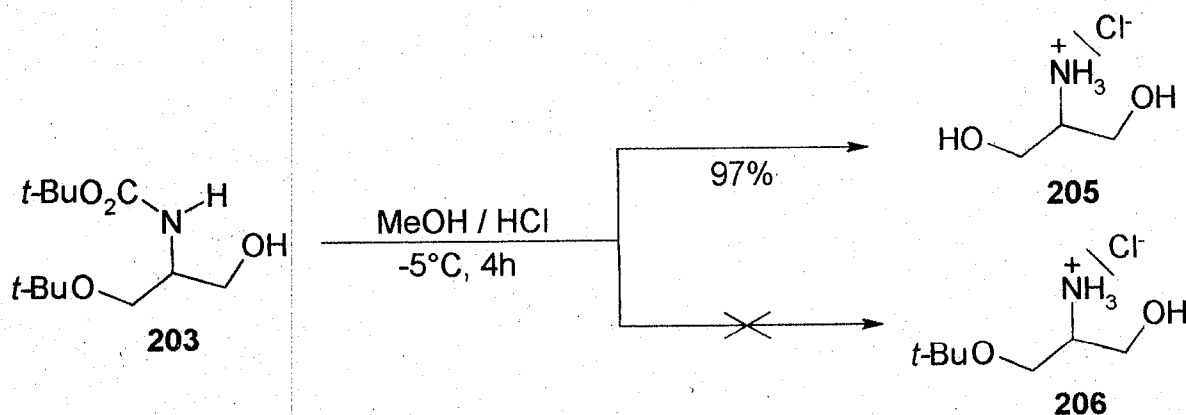


Schéma 104

Les chlorhydrates **204** et **205** purifiés par recristallisation dans un mélange EtOH-Et₂O (1:1), sont hygroscopiques et se conservent sous vide sur P₂O₅.

Nous avons tenté de régénérer la fonction amine à partir du carbamate **203** dans des conditions douces utilisant une solution de TBAF 1M dans du THF⁵². Le chlorhydrate **206** souhaité n'a pas été obtenu. Contrairement à ce qui s'est produit en milieu HCl méthanolique, la fonction éther de *tert*-butyle résiste aux conditions de la réaction et ceci malgré un chauffage à 80°C. Dans ce cas, le composé résultant est l'oxazolidin-2-one **198**. Elle est obtenue de manière quantitative (98%) et identifiée sans ambiguïté par étude des spectres RMN ¹H et ¹³C.

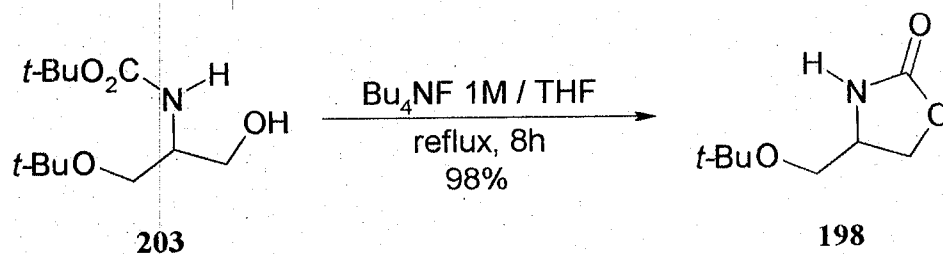


Schéma 105

Le résultat de cette transformation suggère que la réaction procède selon un mécanisme de transfert intramoléculaire d'acyle catalysé par du TBAF. Ce type de cyclisation a été déjà observé aussi en milieu basique dans les cas de structures similaires¹.

Après avoir rencontré de nombreuses difficultés, nous possédons maintenant une méthode simple et reproductible pour accéder au chlorhydrate de 1,2-amino alcool **204**. Celui-ci est obtenu avec un rendement global de 38% en 6 étapes à partir du monoacétate **136**. En outre, cette méthode permettra d'accéder aisément aux alkyles et aryles glycinol et autres amino alcools utiles pour un large éventail de transformations en synthèse organique.

3.5. Application en série optiquement active

Nous avons repris la synthèse développée en série racémique en partant des monoacétates (+)-(S)-**136** (ee 97%), (+)-(S)-**140** (ee 87%) et (+)-(R)-**141** (88%) préparés par acylation enzymatique des diols correspondants au moyen de la PFL dans l'acétate de vinyle (chap. IV).

- A partir du monoacétate (+)-(S)-**136**

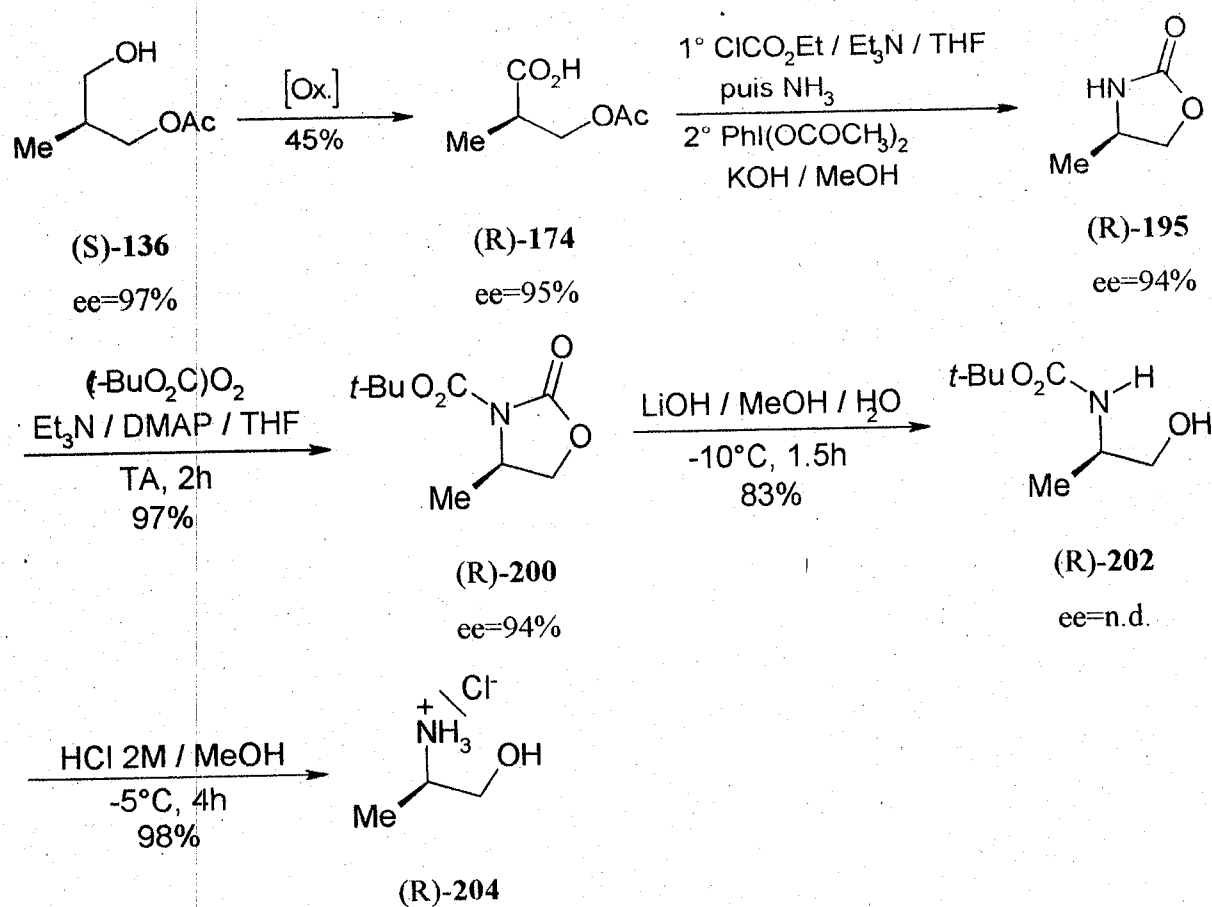


Schéma 106 n.d. : non déterminé

L'étape d'oxydation du monoacétate (+)-(S)-136 optiquement actif (ee=97%) conduit, dans des conditions d'acide fort (réactif de Jones), à une diminution de l'excès énantiomérique de l'acide-acétate (-)-(R)-174 (ee=88%). L'acidité de l'hydrogène en α de la fonction acide est à l'origine de cette baisse. Contrairement, des conditions plus douces (PDC / DMF) minimisent la racémisation en produisant l'acide-acétate désiré avec un bon excès énantiomérique (ee=95%). Ce dernier est accompagné du produit d'estérification secondaire 180 (Rdt=7%). De plus, il est à noter qu'aucune racémisation n'a été observée lors de la cyclisation intramoléculaire conduisant à l'oxazolidin-2-one (-)-(R)-195 et ce malgré l'emploi d'un solvant polaire et un excès de base. Cette étape est caractérisée par une conservation de la configuration absolue du centre stéréogénique en α de la fonction acide. L'oxazolidin-2-one (-)-(R)-195 est obtenue avec un excès énantiomérique de 94% et rendement chimique de 89%.

Les conditions employées lors de la *tert*-butoxycarbonylation de l'atome d'azote laissent l'excès énantiomérique du carbamate inchangé au cours de l'opération. En effet, l'oxazolidin-2-one N-*tert*-butoxycarbonylée (-)-(R)-200 est produite de manière quantitative avec un excès énantiomérique de 94%. Des tentatives de mesure de l'excès énantiomérique du résultat de l'ouverture de (-)-(R)-200 par CPG sur colonne chirale ou par RMN ^1H en présence d'un réactif décalant ($\text{Eu}(\text{tfc})_3$) ont échoué.

- A partir du monoacétate (+)-(S)-140

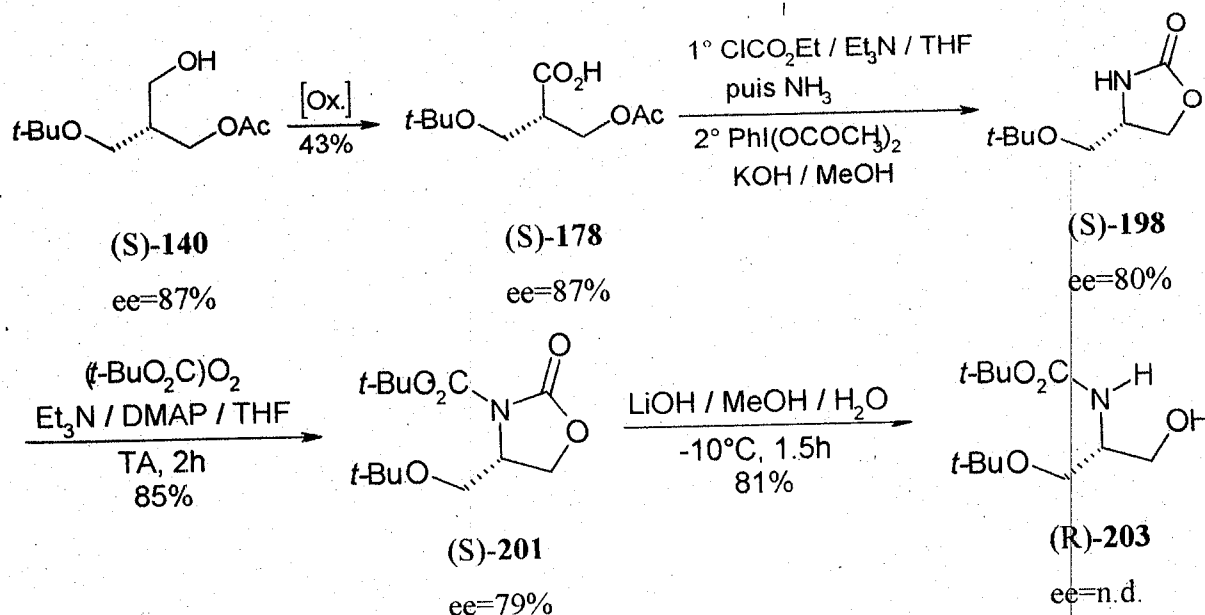


Schéma 107

n.d. : non déterminé

Dans le cas du monoacétate (+)-(S)-140, l'oxydation par le réactif de Jones conduit à une racémisation presque totale de l'acide-acétate (Rdt=67%, ee=7%). La proximité du groupement *tert*-butoxy de l'hydrogène labile en α de la fonction acide accentue son acidité par effet inductif attracteur. La racémisation est évitée par l'emploi du PDC dans du DMF et permet d'accéder à l'acide-acétate (+)-(S)-178 énantiomériquement enrichi (Rdt=43%, ee=87%) accompagné du produit secondaire 181 (Rdt=3-7%).

Contrairement à la stabilité de l'excès énantiomérique rencontré précédemment au cours de la cyclisation intramoléculaire, une légère diminution a été observée lors de la synthèse du (-)-(S)-198 (Rdt=74%, ee=80%). Cette baisse est sans doute due au même effet déjà cité plus haut. L'acylation de l'atome d'azote du carbamate cyclique (-)-(S)-198 fournit l'oxazolidin-2-one N-protégée (+)-(S)-201 (Rdt 85%, ee 79%). Cette dernière est ensuite soumise à l'hydrolyse en présence de la lithine et conduit au carbamate-alcool (+)-(R)-203 avec un rendement chimique de 81%. Malheureusement, dans ce cas aussi la mesure de l'excès énantiomérique n'a pas été possible par CPG ou par RMN ^1H .

L'essai de déprotection de l'azote du carbamate-alcool (+)-(R)-203 en présence d'une solution de TBAF 1M conduit à l'oxazolidin-2-one (-)-(S)-198 avec un rendement quantitatif et un excès énantiomérique de 78%. Ce résultat suggère que le mécanisme de cette déprotection se déroule selon un transfert d'acyle avec conservation de la configuration absolue du centre stéréogénique en α de l'atome d'azote.

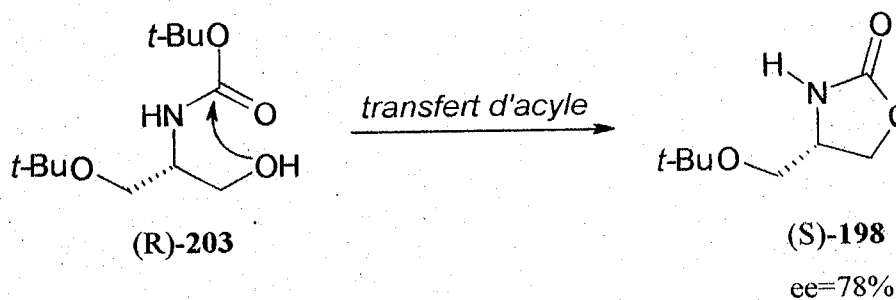
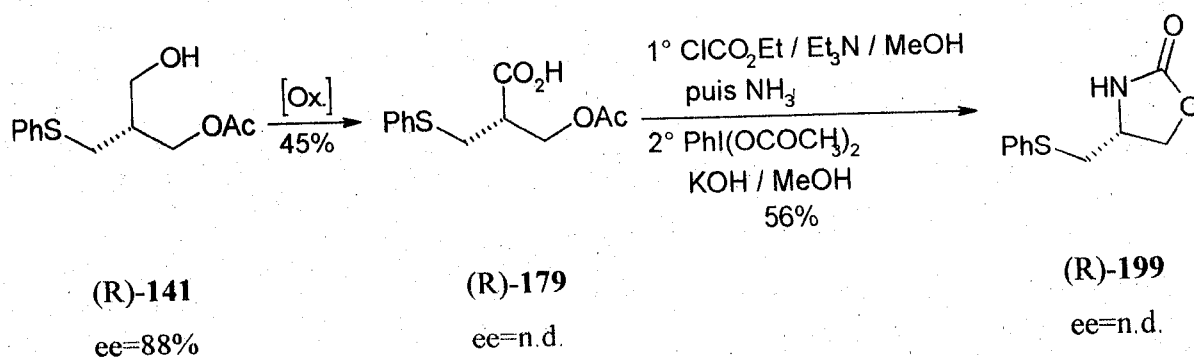


Schéma 108

- A partir du monoacétate (+)-(R)-141

**Schéma 109**

n.d. : non déterminé

L'oxydation du monoacétate (+)-(R)-141 optiquement actif (ee=88%) par du PDC dans du DMF fournit l'acide-acétate (-)-(R)-179 (Rdt=45%, ee=n.d.). Le produit d'estérification secondaire **182** (Rdt= 6%) se forme au cours de cette opération. L'oxazolidin-2-one (-)-(R)-199 (ee=n.d.) est ensuite obtenue dans les mêmes conditions déjà décrites avec un rendement chimique de 81%.

3.6. Détermination des excès énantiomériques

Les excès énantiomériques des acide-acétates (-)-(R)-174 et (+)-(S)-178, des oxazolidin-2-ones (-)-(R)-195 et (-)-(S)-198, des oxazolidin-2-ones N-*tert*-butoxycarbonylées (-)-(R)-200 et (+)-(S)-201, ont été mesurés par CPG sur une colonne chirale. Les signaux sont comparés à ceux obtenus dans les mêmes conditions à partir des racémiques. Des tentatives de mesure de l'excès énantiomérique de (-)-(R)-179 et (-)-(R)-199 par CPG sur colonne chirale ou par RMN ^1H en présence d'un réactif décalant ($\text{Eu}(\text{tfc})_3$) ont échoué.

3.7. Extension de la méthode à la préparation du (\pm)-1,3-amino alcool 211

Devant les difficultés rencontrées dans l'obtention du monoacétate (1S,2R)-148 optiquement actif, lors de l'acylation enzymatique du 1,4-diol cyclique *méso* **109**, pour cause de non reproductibilité des résultats en présence de la PPL, nous avons tenté d'abord d'optimiser la méthode de synthèse des 1,3-amino alcools à partir des monoacétates du type **148** en série racémique.

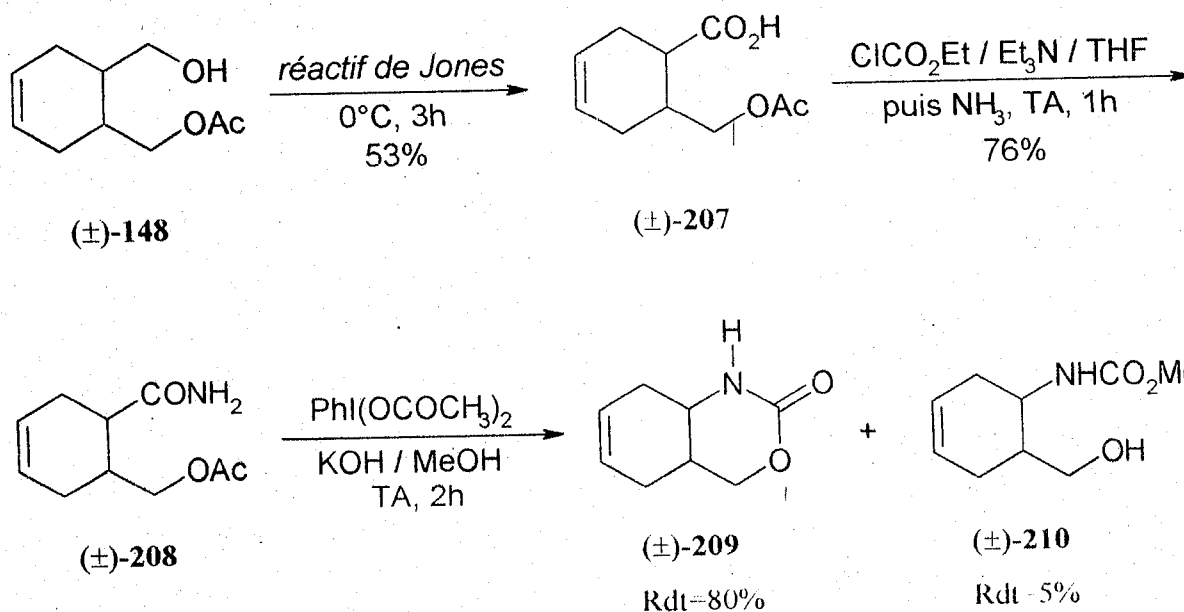


Schéma 110

L'oxydation du monoacétate racémique **148** par le réactif de Jones selon la procédure "addition inverse" conduit à l'acide **207**. Ce dernier est ensuite transformé en carboxamide racémique **208** puis soumis aux conditions de dégradation d'Hofmann en présence du $\text{PhI(OCOCH}_3)_2$ dans une solution concentrée de potasse dans le méthanol (50 mL de MeOH / g de substrat). Il en résulte un mélange de carbamate cyclique **209** (Rdt=80%) et acyclique **210** (Rdt=5%) dans un rapport 94/6. L'hydrolyse de la fonction carbamate cyclique en milieu basique conduit au 1,3-amino alcool racémique **211** avec un rendement chimique de 73%. Ces résultats montrent que les 1,3-amino alcools du type **211** sont accessibles en 4 étapes à partir des monoacétates correspondants. Dans notre cas le 1,3-amino alcool **211** est obtenu avec un rendement global de 24%.

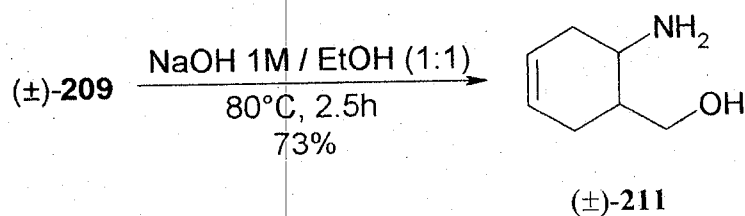


Schéma 111

Bibliographie

1. Ager, D.J.; Prakash, I.; Schaad, D.R. *Chem. Rev.* **1996**, 96, 835-875.
2. McKennon, M.J.; Meyers, A.I. *J. Org. Chem.* **1993**, 58, 3568.
3. Abiko, A.; Masamune, S. *Tetrahedron Lett.* **1992**, 33, 5517.
4. Reetz, M.T. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1991**, 30, 1531.
5. Cho, B.T.; Chun, Y.S. *Tetrahedron : Asymmetry* **1992**, 3, 341.
6. Sanazuka, T.; Naganitsu, T.; Tanaka, H.; Omura, S.; Sprengler, P.A.; Smith, A.B. *Tetrahedron Lett.* **1993**, 34, 4447.
7. Smith, P.A.S. *Org. Reactions* **1946**, 3, 337.
8. Weinstock, J. *J. Org. Chem.* **1961**, 26, 3511.
9. Kaiser, C.; Weinstock, J. *Org. Synth.* **1971**, 51, 48.
10. Cram, D.J.; Bradshaw, J.S. *J. Am. Chem. Soc.* **1963**, 85, 1108.
11. Kim, D.; Weinreb, S.M. *J. Org. Chem.* **1978**, 43, 125.
12. Shioiri, T.; Ninomiya, K.; Yamada, S.-I. *J. Am. Chem. Soc.* **1972**, 94, 6203-6205.
13. Wallis, E.S.; Lane, J.F. *Org. Reactions* **1949**, 3, 267-306.
14. Baumgarten, H.E.; Smith, H.L.; Staklis, A. *J. Org. Chem.* **1975**, 40, 3554-3561.
15. Pecquet, P.; Huet, F.; Legraverend, M.; Bisagni, E. *Heterocycles* **1992**, 34, 739-745.
16. Kajigagaeshi, S.; Asano, K.; Fujasaki, S.; Kakinami, T.; Okamoto, T. *Chem. Lett.* **1989**, 463.
17. Jew, S.-S.; Park, H.G.; Park, H.-J.; Park, M.-S.; Cho, Y.-S. *Tetrahedron Lett.* **1990**, 31, 1559-1562.
18. Varvoglis, A. *Synthesis* **1984**, 709-726.
19. Moriarty, R.M.; Chany, C.J. II; Vaid, R.K.; Prakash, O.; Tuladhar, S.M. *J. Org. Chem.* **1993**, 58, 2478-2482.
20. Zhang, L.-H.; Kauffman, G.S.; Pesti, J.A.; Yin, J. *J. Org. Chem.* **1997**, 62, 6918-6920.
21. Prakash, O.; Batra, H.; Kaur, H.; Sharma, P.K.; Sharma, V.; Singh, S.P.; Moriarty, R.M. *Synthesis* **2001**, 541-543.
22. Yu, C.; Jiang, Y.; Liu, B.; Hu, L. *Tetrahedron Lett.* **2001**, 42, 1449-1452.
23. Das, J. *Synth. Commun.* **1988**, 18, 907-915.

24. Loudon, G.M.; Radhakrishna, A.S.; Almond, M.R.; Blodgett, J.K.; Boutin, R.H. *J. Org. Chem.* **1984**, 49, 4272-4276.
25. Boutin, R.H.; Loudon, G.M. *J. Org. Chem.* **1984**, 49, 4277-4284.
26. Almond, M.R.; Stimmel, J.B.; Thompson, E.A.; Loudon, G.M. *Org. Synth.* **1988**, 67, 132-136.
27. Radhakrishna, A.S.; Rao, C.G.; Varma, R.K.; Singh, B.B.; Bhatnagar, S.P. *Synthesis* **1983**, 538.
28. Della, E.W.; Kasum, B.; Kirkbride, K.P. *J. Am. Chem. Soc.* **1987**, 109, 2746.
29. Moriarty, R.M.; Vaid, R.K.; Koser, G.F. *Synlett.* **1990**, 365-383.
30. Larbin, I.M.; Koser, G.F. *J. Org. Chem.* **1987**, 52, 476.
31. Corey, E.J.; Schmidt, G. *Tetrahedron Lett.* **1979**, 5, 399-402.
32. Ishizuka, T.; Kunieda, T. *Tetrahedron Lett.* **1987**, 28, 4185-4188.
33. Dyen, M.E.; Swern, D. *Chem. Rev.* **1967**, 67, 197.
34. Sham, H.L.; Stein, H.; Cohen, J. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1987**, 1792-1793.
35. Sham, H.L.; Rempel, C.A.; Stein, H.; Cohen, J. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1987**, 683-684.
36. Flynn, D.L.; Zelle, R.E.; Grieco, P.A. *J. Org. Chem.* **1983**, 48, 2424-2426.
37. Katz, S.J.; Bergmeier, S.C. *Tetrahedron Lett.* **2002**, 43, 557-559.
38. Feroci, M.; Inesi, A.; Mucciante, V.; Rossi, L. *Tetrahedron Lett.* **1999**, 40, 6059-6060.
39. Seebach, D.; Fadel, A. *Helv. Chim. Acta* **1985**, 68, 1243-1250.
40. Carpino, L.A. *Acc. Chem. Res.* **1973**, 6, 191 et références citées.
41. DiGiovanni, M.C.; Misiti, D.; Villani, C.; Zappia, G. *Tetrahedron : Asymmetry* **1996**, 8, 2277-2286.
42. Burk, M.J.; Allen, J.G. *J. Org. Chem.* **1997**, 62, 7054-7057.
43. Pope, B.M.; Yamamoto, Y.; Tarbell, D.S. *Org. Synth.* **1988**, Coll. Vol. VI, 418.
44. Roers, R.; Verdine, G.L. *Tetrahedron Lett.* **2001**, 42, 3563-3565.
45. Ohfuné, Y.; Tomita, M. *J. Am. Chem. Soc.* **1982**, 104, 3511.
46. Taylor, S.J.C.; McCague, R.; Wisdom, R.; Lee, C.; Dickson, K.; Ruecroft, G.; O'Brien, F.; Littlechild, J.; Bevan, J.; Roberts, S.M.; Evans, C. *Tetrahedron : Asymmetry* **1993**, 4, 1117-1128.
47. Sakai, N.; Ohfuné, Y. *J. Am. Chem. Soc.* **1992**, 114, 998.
48. Stahl, G.L.; Walter, R.; Smith, C.W. *J. Org. Chem.* **1978**, 43, 2285.
49. Houghton, R.A.; Beckman, A.; Ostresh, J.M. *Int. J. Pept. Protein Res.* **1986**, 27, 653.

-
50. Wasserman, H.H.; Robinson, R.P.; Carter, C.G. *J. Am. Chem. Soc.* **1983**, 105, 1697.
51. Lott, R.S.; Chauhan, V.S.; Stammer, C.H. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1979**, 495.
52. Routier, S.; Saugé, L.; Ayerbe, N.; Coudert, G.; Mérour, J.-Y. *Tetrahedron Lett.* **2002**, 43, 589-591.

Chapitre VIII
Synthèse de nouveaux agents
de différenciation cellulaires

1. Introduction

La détermination des excès énantiomériques des molécules chirales est l'un des plus important et indispensable procédé en chimie organique moderne, spécialement, lors d'une étude théorique et pratique d'une synthèse asymétrique. Actuellement, plusieurs méthodes pour la détermination des ee sont connues^{1,2}. Elles impliquent des techniques polarimétriques, chromatographiques et de résonance magnétique nucléaire.

A l'opposé de ces méthodes directes de détermination des ee, la méthode indirecte, impliquant la dérivatisation d'un mélange d'énantiomères en présence d'un réactif chiral et la détermination de la pureté optique des diastéréoisomères résultants par RMN, est une technique très utile et pratique. De plus, cette méthode offre plusieurs avantages parmi lesquels la séparation des énantiomères, la caractérisation structurale, la purification, la prédiction des configurations absolues, etc.

Parmi les agents de dérivatisation chiraux connus, l'acide de Mosher (MTPA) **44**³ est actuellement largement employé à cause de sa manipulation aisée et de la disponibilité de l'analyse RMN ¹H, ¹³C et ¹⁹F. Cependant, des exemples de la littérature rapportent qu'une résolution cinétique⁴ et/ou une dérivatisation incomplète⁵ sont observées par cette méthode. Elles sont dues, essentiellement, à une réactivité insuffisante du chlorure de l'acide de Mosher vis-à-vis des nucléophiles et conduisent à une évaluation incorrecte des ee.

La nécessité de synthétiser de nouveaux réactifs de dérivatisation chiraux ayant une bonne capacité de dédoublement demeure encore aujourd'hui une grande priorité pour l'obtention de nouveaux composés chiraux et réaliser une mesure fiable des ee.

2. Etude bibliographique : Méthodes de détermination des ee d'alcools chiraux

Diverses méthodes permettent de déterminer les ee d'alcools chiraux. La méthode la plus utilisée est basée sur l'interprétation des spectres RMN du ¹H ou du ¹⁹F de l'ester de Mosher correspondant⁶⁻¹³. Ce dernier est obtenu à partir de l'acide (+)-(R) ou (-)-(S)- α -méthoxy- α -trifluorométhylacétique **44** (MPTA) et de l'alcool chiral étudié.

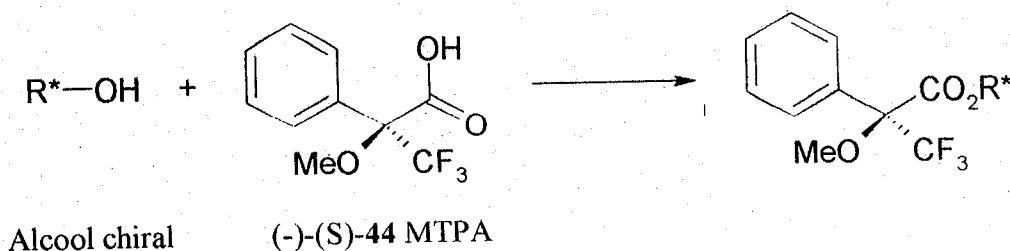


Schéma 112

On peut également déterminer les ee d'alcools chiraux, au moyen d'un réactif décalant contenant de l'euporium, tel que $\text{Eu}(\text{hfc})_3$ ou $\text{Eu}(\text{tfc})_3$. L'interprétation des spectres RMN du ^1H est alors aisée et le dédoublement de certains signaux permet de déterminer les proportions des deux énantiomères présents.

L'une des méthodes les plus directes, est la séparation d'énantiomères par HPLC sur colonne chirale. Cette méthode ne nécessite pas la formation d'un composé intermédiaire, et s'applique en principe à tous les types de composés chiraux à condition d'adapter la colonne chirale aux groupements fonctionnels présents dans la molécule étudiée.

Ses inconvénients majeurs proviennent du manque de souplesse instantanée d'utilisation et de la grande délicatesse de la technique. La pureté optique des alcools peut être aussi connue par comparaison de la rotation spécifique observée à celle publiée pour le même composé optiquement pur. L'application de cette méthode se limite aux composés déjà décrits sous forme optiquement pure.

3. Nos travaux

Nous nous sommes intéressés à la mesure des ee d'alcools chiraux par les acides carboxyliques. L'acide de Mosher est le plus utilisé des acides optiquement actifs du commerce. Malheureusement, son coût élevé et l'apparition de résolution cinétique et/ou une dérivation incomplète au cours de son utilisation en présence de certains alcools secondaires¹⁴, limite son emploi. Pour cette raison, il nous a paru opportun de rechercher de nouveaux acides de dérivation chiraux qui seraient aussi bon marché que possible, et qui viendraient utilement compléter la liste citée au chapitre II.

Les nouveaux acides carboxyliques doivent répondre autant que possible aux critères suivants¹¹ :

- aptitude de distinguer les deux dérivés diastéréoisomériques.
- réactivité élevée du chlorure d'acide correspondant pour une condensation complète avec divers nucléophiles.

De plus, la présence d'atome de fluor dans l'acide candidat pour une utilisation comme réactif de dérivation chiral, est très utile pour réaliser une analyse RMN ¹⁹F spécialement pour des molécules ayant des structures complexes. En effet, le noyau ¹⁹F présente un large rang des valeurs de déplacements chimiques (C-F, 300 ppm) et une sensibilité relative élevée comparée à celle d'autres noyaux tels que ²H, ¹³C, ³¹P.

Il est à noter, que l'acide carboxylique doit être disponible sous les deux formes énantiomères, stable à TA et de préférence se présenter sous forme cristalline pour faciliter sa manipulation.

3.1. Dérivé de l'acide lactique 151

Sur la base des considérations citées ci-dessus, notre choix s'est porté sur la synthèse d'un dérivé de l'acide (+)-(S)-lactique naturel 151¹⁵ (l'acide (-)-(R)-lactique est obtenu, sous forme optiquement pure, à partir du racémique par culture de la bactérie, le *Bacillus subtilis*. Son coût s'évalue à 866.80 € / g (Sigma 2002/2003)).

Le sel de lithium de l'acide lactique traité par l'acide chlorhydrique 15% permet de régénérer la fonction acide. La trifluoroacylation de la fonction hydroxylée au moyen de l'anhydride trifluoroacétique dans l'éther conduit ensuite à l'acide (+)-(S)-212 qui est purifié par sublimation (Rdt=90%). Le chlorure d'acide optiquement actif correspondant (-)-(S)-213 est ensuite obtenu par SOCl₂ au reflux du dichlorométhane pendant 24h. Il est isolé après distillation sous vide sous la forme d'une huile incolore et volatile qui est conservée sous atmosphère inerte.

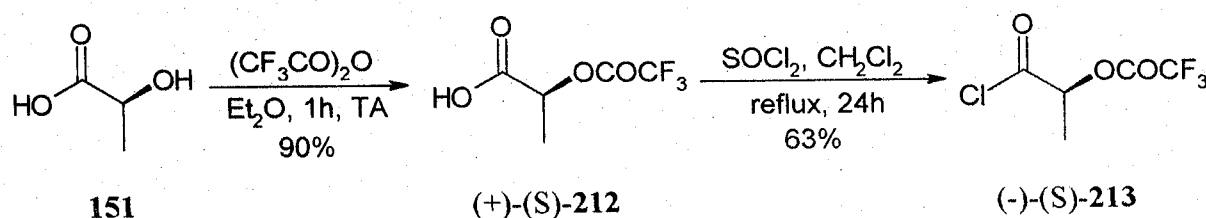


Schéma 113

3.2. Application de l'acide (S)-212 dans l'analyse d'alcools chiraux par RMN ¹H

Nous avons tenté de vérifier l'efficacité de l'acide (S)-212, dérivé de l'acide lactique naturel, dans l'analyse d'alcools secondaires chiraux par RMN. Pour cela, nous avons commencé notre étude par la synthèse d'esters dérivant de l'acide chiral ou de son chlorure correspondant et d'alcools racémiques ou énantiomériquement purs du commerce.

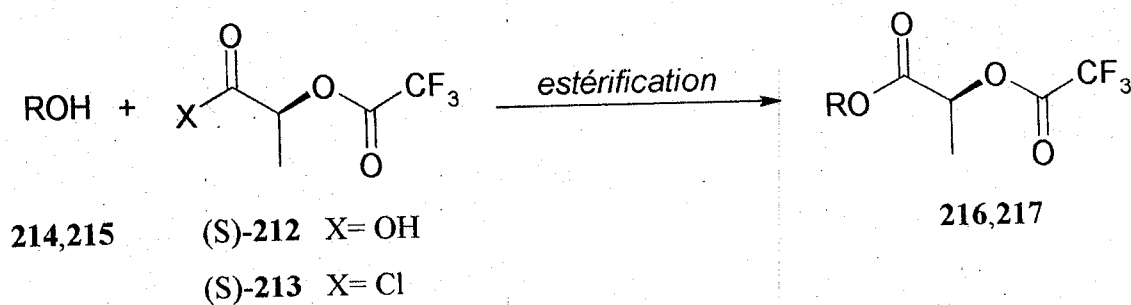


Schéma 114

Conditions		Rdt(%)	
212	(±)-214, DCC, DMAP, CH ₂ Cl ₂ , TA, 6h	216	40
212	(+)-214, DCC, DMAP, CH ₂ Cl ₂ , TA, 6h	216	37
212	(±)-215, DCC, DMAP, CH ₂ Cl ₂ , TA, 6h	217	42
213	(±)-214, Et ₃ N, DMAP, CH ₂ Cl ₂ , TA, 12h	216	81
213	(+)-214, Et ₃ N, DMAP, CH ₂ Cl ₂ , TA, 12h	216	87
213	(±)-215, Et ₃ N, DMAP, CH ₂ Cl ₂ , TA, 12h	217	82

Tableau 26

Les esters 216 et 217 sont obtenus respectivement par réaction de l'acide (S)-212 sur le menthol 214 et sur le 1-phényl éthanol 215 en présence de DCC comme agent d'activation du carboxyle et d'une quantité catalytique (0.05-0.2 mol) de la DMAP¹⁶⁻¹⁹. La réaction se déroule dans le dichlorométhane à température ambiante. Après filtration du N,N-dicyclohexyl urée formée, la chromatographie sur gel de silice du mélange brut fournit des rendements moyens en esters accompagnés des produits de départ. Ces résultats montrent que les essais effectués dans les conditions DCC / DMAP ont été probablement arrêté trop vite. Des résultats meilleurs peuvent être obtenus en laissant la réaction évoluée pendant un temps plus long nécessaire à une réaction totale avec les alcools encombrés.

Les esters **216** et **217** sont préparés aussi à partir du chlorure d'acide (S)-**213** et des alcools secondaires **214** et **215** selon la méthode décrite par Steglich²⁰⁻²². En effet, en opérant dans les conditions Et₃N / DMAP dans le dichlorométhane à température ambiante et en laissant la réaction d'estérification évoluée jusqu'à consommation totale des réactifs de départ, les esters désirés sont obtenus avec de bons rendements (81-87%).

La détermination de la pureté optique des esters **216** et **217** par RMN du ¹H au moyen d'un réactif décalant (Eu(tfc)₃) s'est avérée difficile à cause de la complexité des spectres. Au contraire, l'analyse RMN ¹⁹F fournit un spectre facile à interpréter. En effet, chacun des deux diastéréoisomères apparaît sous forme d'un signal. L'intégration des deux signaux renseigne sur l'excès énantiomérique de l'alcool chiral de départ.

Dans le cas du menthol racémique le spectre RMN ¹⁹F de l'ester **216** obtenu selon les deux méthodes décrites ci-dessous montre deux signaux à -75.56 et -75.58 ppm. Malheureusement, un spectre identique a été obtenu avec le menthol optiquement actif. Une racémisation de l'acide **212** au cours de la réaction d'estérification peut être à l'origine de ce résultat.

Pour contourner cette difficulté, nous avons tenté de réaliser l'estérification de l'acide (S)-**212** par le (+)-menthol dans des conditions plus douces. Notre choix s'est porté sur la méthode décrite par Weinreb et coll.²³. La réaction consiste à mélanger des quantités équimolaires d'acide et d'alcool avec le sel d'Appel **218**²⁴, soigneusement préparé, et la 2,6-lutidine dans du dichlorométhane à -78°C. La réaction est ensuite maintenue à température ambiante pendant une nuit.

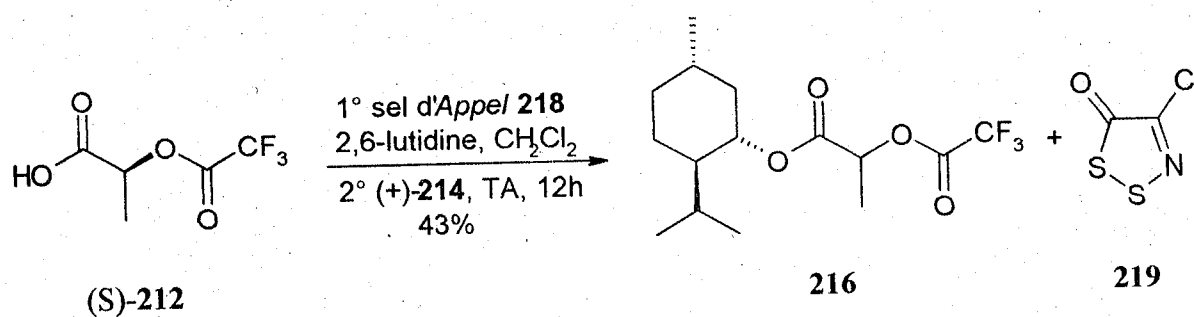
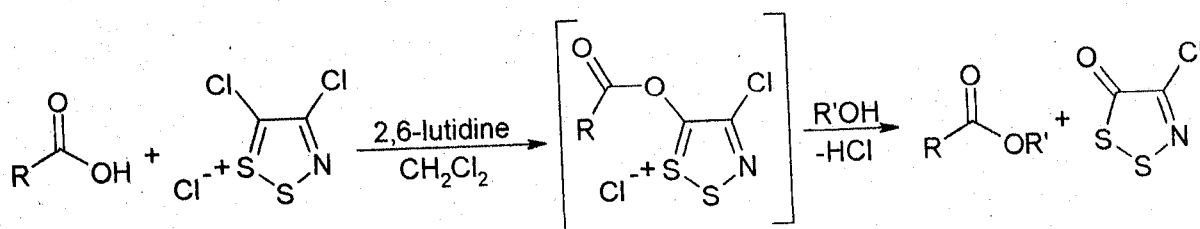


Schéma 115

Au cours de cette réaction, il y a formation *in situ* d'acide activé *via* une attaque de l'anion carboxylate sur le sel dithiazolium **218**, suivie d'une attaque nucléophile de l'alcool donnant lieu à la formation de l'ester **216** et à un sous produit hétérocyclique stable, une thione **219**. La réaction nécessite 2 éq. de base, l'un sert initialement à déprotoner l'acide et le

second à piéger le chlorure d'hydrogène produit. Le mécanisme de cette réaction est analogue à celui décrit par Mukaiyama²⁵.



218

219

Schéma 116

L'analyse RMN ¹⁹F de l'ester préparé par la méthode décrite par Weinreb montre également deux signaux révélateurs de l'existence de deux diastéréoisomères. Ce résultat corrobore l'idée d'une racémisation de l'acide chiral au cours de la réaction d'estérification. Cette racémisation est due, essentiellement, à une épimérisation en α du carbonyle de l'acide, accentuée par l'électronégativité élevée du groupement trifluoroacétyl.

3.3. Dérivé de l'hémiester 135

Devant cet échec, nous avons envisagé de synthétiser un acide qui ne possède pas un hydrogène sur le centre chiral. L'hémiester **135** obtenu par désymétrisation du *t*-butoxy méthylmalonate de diéthyle **98** (Chap. IV), constitue un réactif de choix à partir duquel un précurseur d'acide chiral peut être préparé. Dans ce cas, il ne peut y avoir d'épimérisation car la position en α du carbonyle de l'acide est occupée par un groupement *t*-butoxy méthyle.

Pour accéder à l'acide chiral, nous avons tenté deux voies de synthèse. En effet, il est possible de réduire sélectivement la fonction acide ou ester en alcool primaire.

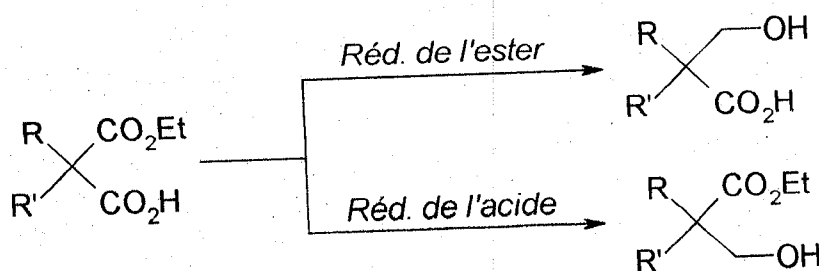


Schéma 117

3.3.1. Etude bibliographique

Divers exemples de réductions chimiosélectives des hémiesters du type 135 sont mentionnés dans la littérature. Elles s'effectuent souvent avec des réactifs qui transfèrent un hydrure fixé au bore. Parmi ces réactifs, le diborane possède un profil de sélectivité utile. Il réduit les acides carboxyliques en alcools primaires dans des conditions douces dans lesquelles les esters sont inchangés²⁶. C'est le cas de la réduction de l'hémiestre 220 par BH_3 dans du THF à 0°C décrite par Gutman et coll.²⁷. L'hydroxy-ester 221 est obtenu avec un faible rendement (20%). Les auteurs ne précisent pas si la réaction conduit à d'autres produits.

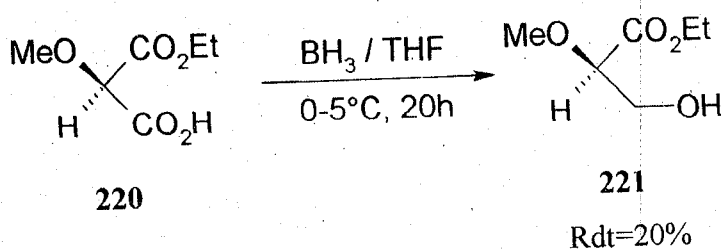


Schéma 118²⁷

La fonction acide peut aussi être réduite plus classiquement par passage par un anhydride mixte dans les conditions décrites par Saoi²⁸.

Fadel et Arzel²⁹ ont employé cette méthode pour la synthèse du β -hydroxy-ester 223 un précurseur de base dans la synthèse de l'aphanorphine, substance analgésique³⁰. La réaction de l'hémiestre 222 avec du chloroformiate de méthyle en présence de la triéthylamine donne l'anhydride mixte. Ce dernier est soumis ensuite à une réduction avec le borohydrure de sodium dans du THF suivie de l'addition du méthanol²⁸. Cette méthode fournit l'alcool 223 avec un rendement de 84%.

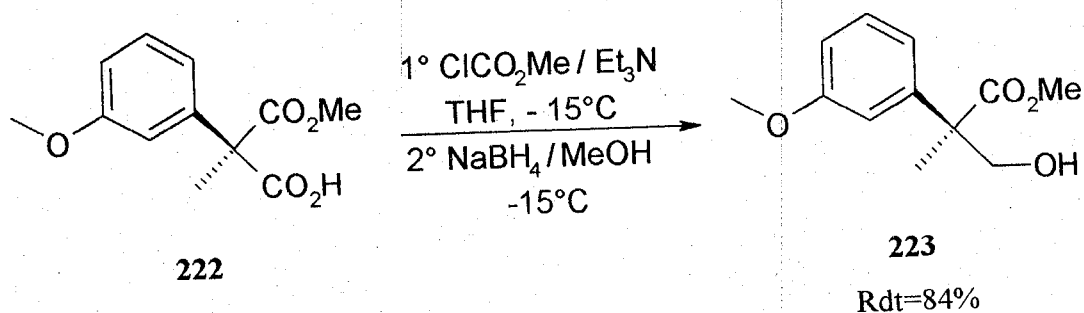


Schéma 119²⁹

La réduction chimiosélective de la fonction ester en alcool a été décrite par Fukuyama et coll.³¹ L'hémiester **224** est soumis à la réduction par NaBH₄ dans un mélange THF-EtOH (10:1) à 50°C, ce qui conduit à l'hydroxy-acide **225** avec un rendement de 90%.

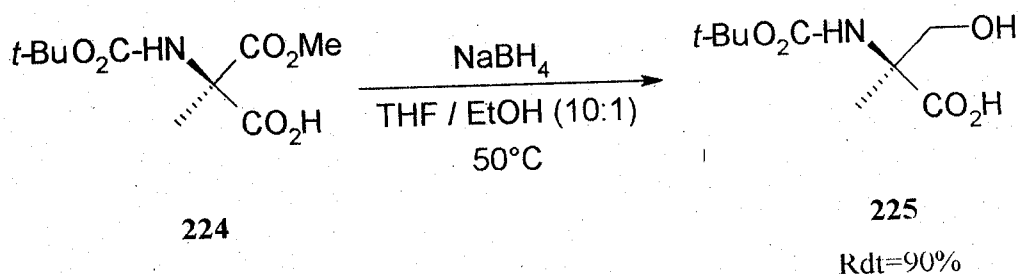


Schéma 120³¹

D'autres réducteurs plus réactifs que NaBH₄ tels que LiBH₄^{32,33} et Ca(BH₄)₂³⁴ ont été utilisés avec succès pour réduire la fonction ester d'hémiesters semblables. Cette réactivité accrue est due au caractère d'acide de Lewis plus fort de Li⁺ et Ca²⁺ dont le pouvoir complexant est supérieur à celui de Na⁺³⁵. La réduction de l'hémiester **226** par LiBH₄ dans l'éther fournit l'hydroxy-acide **227** avec un rendement de 71%³³.

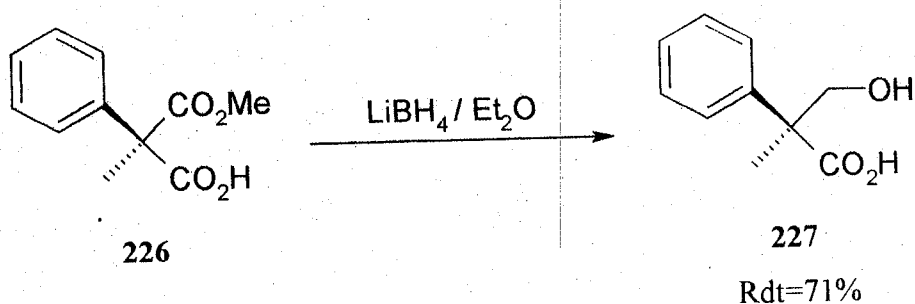


Schéma 121³³

3.3.2. Synthèse en série racémique

Nous nous sommes fixé comme objectif la synthèse de nouveaux agents de dérivation chiraux à partir de l'hémiester **135** caractérisé par l'absence d'atome d'hydrogène en α de la fonction acide. En série optiquement active, la synthèse pourrait s'effectuer à partir de l'hémiester (+)-(R)-**135** à 90% d'excès énantiomérique (chap. IV).

Pour cela nous avons tout d'abord réalisé la réduction chimiosélective dans des conditions douces de la fonction acide de l'hémiester racémique **135** par la méthode Soai²⁸. L'anhydride mixte, formé à partir de la fonction acide et le chloroformiate de méthyle en présence d'une quantité stœchiométrique de la triéthylamine, est réduit en alcool par NaBH₄

dans du THF. Le méthanol est ensuite ajouté goutte à goutte sur une période d'une 1/2h. L'hydroxy-ester **228** racémique est obtenu avec un rendement de 91%.

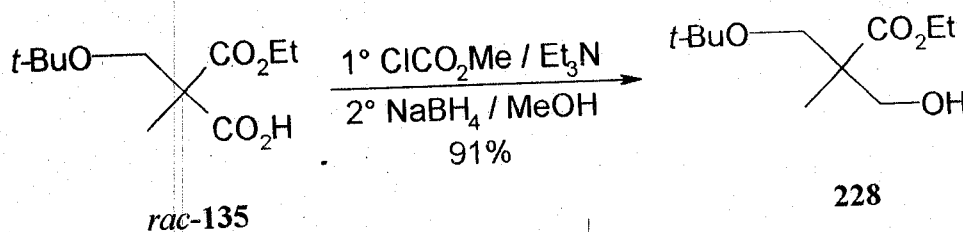


Schéma 122

L'étape suivante consiste en l'introduction d'atome de fluor permettant une éventuelle application en RMN ^{19}F . Notre approche est basée sur l'arylation du groupe hydroxyle du composé **228**. Cette méthode a été déjà appliquée aux esters d'acide lactique avec succès⁹. En effet, ces derniers ont été soumis aux conditions de la réaction de Mitsunobu au cours de laquelle la fonction alcool est activée vis-à-vis de l'attaque nucléophile par la combinaison triphénylphosphine-azodicarboxylate d'éthyle (DEAD) ou azodicarboxylate d'isopropyle (DIAD). Les aryloxy esters résultants conduisent après saponification aux acides *O*-aryl lactiques, réactifs employés pour l'obtention d'alcools chiraux *via* une résolution cinétique au cours de l'estérification en présence de DCC³⁶,

Des tentatives de préparation des acides **230a-c** à partir de l'hydroxy-ester **228** racémique par cette méthode se sont soldées par des échecs. Les réactifs de départ sont retrouvés intacts en fin de réaction. Cette réactivité faible est due essentiellement à l'encombrement stérique de la molécule, le carbone portant la fonction alcool est de type néopentylique³⁷.

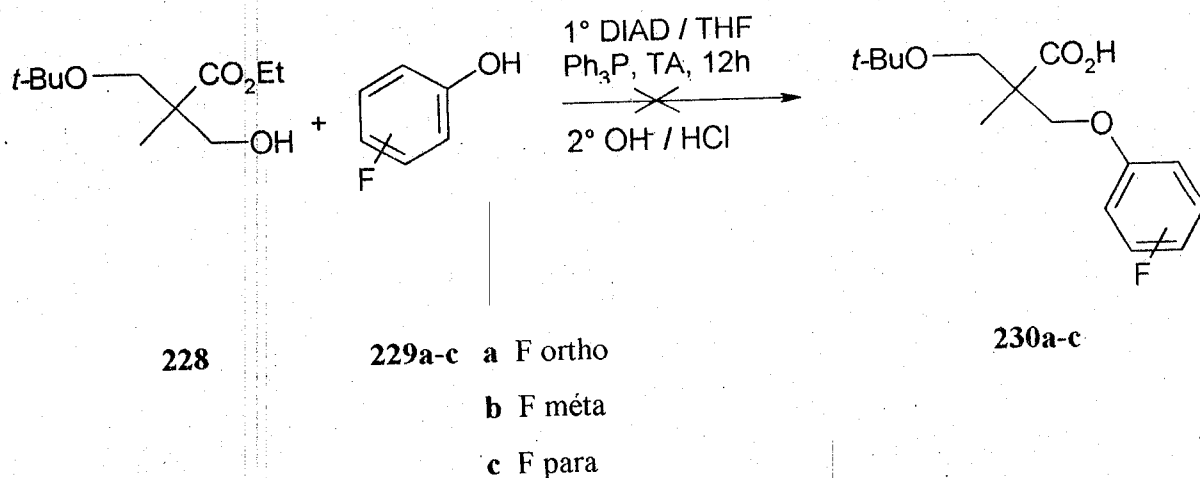


Schéma 123

Devant cet échec, nous nous sommes orientés vers la seconde voie de synthèse qui consiste à passer par l'hydroxy-acide **231**. Ce dernier est obtenu de manière chimiosélective par réduction de l'hémiester **135** racémique par le borohydrure de calcium, $\text{Ca}(\text{BH}_4)_2$ formé *in-situ* à partir d'un mélange stœchiométrique de CaCl_2 et NaBH_4 (1:2) dans l'éthanol anhydre sous vive agitation et dans un bain de glace-sel. Cette méthode fournit l'hydroxy-acide **231** avec un rendement de 94%.

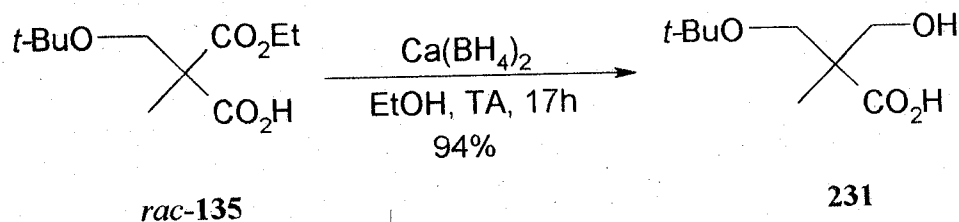


Schéma 124

L'arylation du groupe hydroxyle n'étant plus possible pour cause de la similitude avec la structure néopentylique, nous avons tenté de réaliser la trifluoroacylation de la fonction hydroxylée au moyen de l'anhydride trifluoroacétique. Malheureusement, très peu d'acide **232** est obtenu par cette méthode (12%). Il est accompagné de plusieurs produits non identifiés, et ce malgré plusieurs essais à basse température ($-5 \rightarrow 0^\circ\text{C}$) et en présence de différentes bases (pyridine, Et_3N , DMAP) dans des solvants divers tels que le THF, le dichlorométhane ou l'éther.

Le faible rendement en acide **232** est dû à la présence dans le milieu réactionnel de l'acide trifluoroacétique, sous produit formé au cours de la réaction de trifluoroacylation. Dans ces conditions, la réaction de clivage de la fonction éther se produit aisément à cause de l'instabilité de la fonction éther de *tert*-butyle en milieu acide fort. Nous soupçonnons que c'est peut être le résultat du clivage de la fonction éther qui est à l'origine du mélange de produits non identifiés.

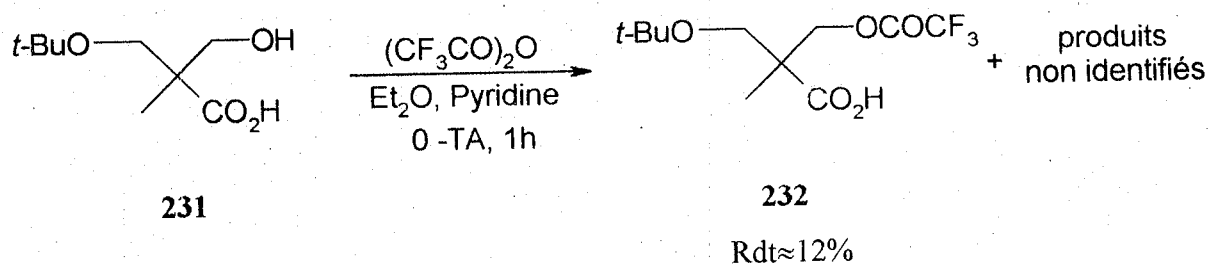
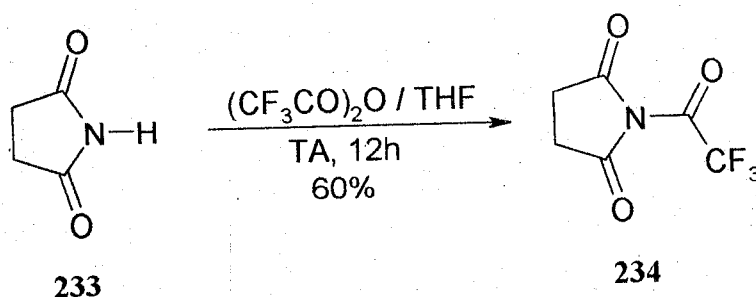


Schéma 125

Pour améliorer le rendement en acide **232**, nous avons tenté d'éviter toutes les réactions dues à des conditions trop acides. La méthode de choix est la trifluoroacylation en milieu neutre par le N-(trifluoroacétyl) succinimide **234**³⁸. Ce dernier est obtenu par réaction de l'anhydride trifluoroacétique avec le succinimide dans du THF anhydre à température ambiante pendant une nuit. Après l'élimination du solvant et du sous produit $\text{CF}_3\text{CO}_2\text{H}$, le N-(trifluoroacétyl) succinimide **234** est obtenu avec un rendement de 60% sous forme d'un solide blanc, qui se conserve dans un flacon celé pendant une semaine à une température de 5°C sans décomposition.

Schéma 126³⁸

Nous avons soumis l'hydroxy-acide **231** aux conditions de la trifluoroacylation décrites par Katritzky et coll.³⁸. L'hydroxy-acide **231** réagit avec le réactif **234** dans du THF à reflux et conduit après filtration du succinimide (sous-produit) et élimination du solvant à l'ester trifluoroacétate **232** avec un bon rendement (91%).

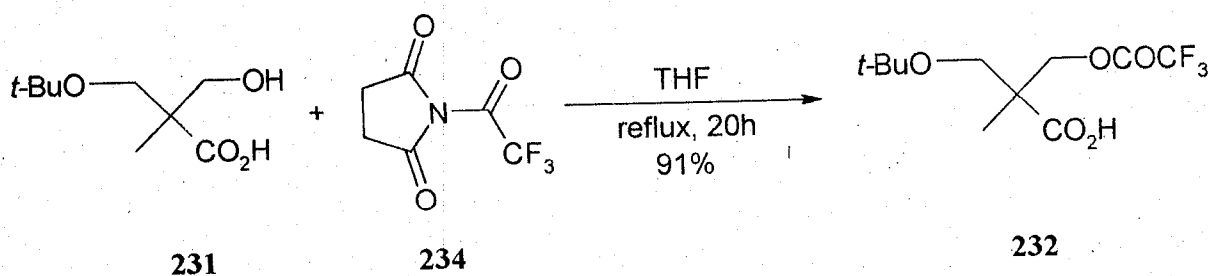


Schéma 127

3.3.3. Application en série optiquement active

Nous avons repris la synthèse développée en série racémique en partant de l'hémiester (R)-**135** préparé au chapitre IV et dont l'excès énantiomérique est de 90%.

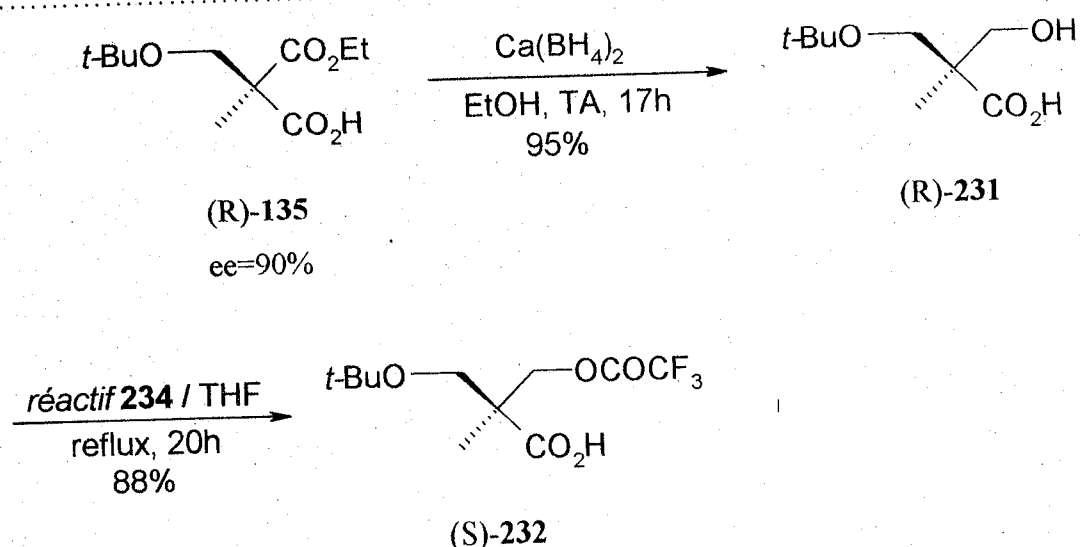


Schéma 128

L'étape de réduction conduit à l'hydroxy-acide (R)-231 avec un rendement de 95% et un excès énantiomérique de 86%. Une succession de recrystallisations dans un mélange de solvants EtO₂-éther de pétrole conduit à une amélioration des excès énantiomériques jusqu'à atteindre un excès énantiomérique maximum de 99% (ee=92%, ee=97%, ee >99%).

La recrystallisation est réalisée dans un volume minimum de solvants, à température basse (-20°C) et pendant une nuit. Il est à noter que le racémique (±)-231 est moins soluble que l'énantiomère (R)-231 et précipite au cours des recrystallisations jusqu'à épuisement total de l'énantiomère (S)-231. Nous avons ainsi obtenu l'énantiomère (R)-231 sous une forme optiquement active.

L'hydroxy-acide (R)-231 (ee >99%) est ensuite soumis aux conditions de la trifluoroacétylation définies auparavant pour le racémique (±)-231, c'est à dire au traitement par le réactif N-(trifluoroacétyl) succinimide 234 dans du THF à reflux pendant 20h. L'ester trifluoroacétate (S)-232 résultant est obtenu avec un rendement de 88% et un excès énantiomérique de 97%.

Des tentatives de synthèse du chlorure d'acide correspondant (S)-235 ont échoué. La réaction est réalisée en présence de SOCl₂ au reflux du dichlorométhane pendant 24h.

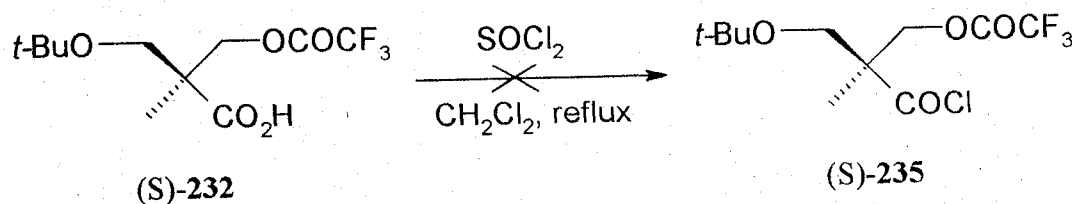
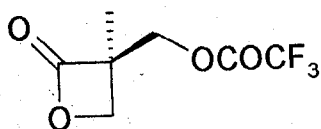
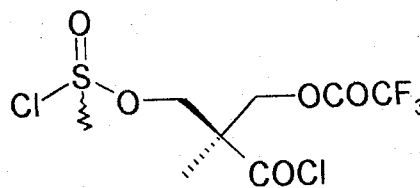


Schéma 129

En fin de réaction, nous avons obtenu un mélange de produits. Ceux-ci résultent du clivage de l'éther de *tert*-butyle en milieu acide fort. L'alcool libéré réagit ensuite sur le chlorure d'acide et avec SOCl_2 pour conduire respectivement à un produit de cyclisation **236**, et au sulfochlorure **237**.



236



237

Des travaux antérieurs sur des structures apparentées à l'acide **232**, ont montré que les conditions opératoires jouent un rôle important sur la nature du produit final de la réaction. Les auteurs mentionnent que le chlorure d'acide est obtenu par addition à reflux de SOCl_2 sur une solution diluée de l'acide dans le dichlorométhane³⁴.

3.3.4. Détermination des excès énantiomériques

Les excès énantiomériques de l'hydroxy-acide (R)-**231** et de l'ester trifluoroacétate (S)-**232** sont mesurés par analyse CPG sur une colonne chirale Resteck β -DEX sm.

3.4. Conclusion

En conclusion, nous avons développé une synthèse simple d'un réactif de dérivatisation des alcools chiraux à partir d'hémiester (R)-**135** obtenu par asymétrisation du malonate de diéthyle disubstitué **98** correspondant. Les essais préliminaires de synthèse d'esters de l'acide (S)-**232** et de divers alcools disponibles au laboratoire (le menthol, le bornéol, le malate diméthyle, le mandélate de méthyle et la pantolactone) dans les conditions DCC / DMAP n'ont pas donné de résultats satisfaisants. L'encombrement autour de la fonction acide est à l'origine de cette réactivité faible. Nous préconisons de réaliser à l'avenir l'estérification dans les conditions décrites par Yamaguchi et coll.³⁹. Cette méthode fournit des esters d'alcools secondaires et tertiaires à température ambiante avec d'excellents rendements.

Bibliographie

1. Morrison, J.D. *Asymmetric Synthesis : Analytical Methods* **1983**, Vol. I, Academic Press, Inc. (London) LTD.
2. Parker, D. *Chem. Rev.* **1991**, 91, 1441.
3. Dale, J.A.; Dull, D.L.; Mosher, H.S. *J. Org. Chem.* **1969**, 34, 2543.
4. Hietaniemi, L.; Pohjala, E.; Malkonen, P.; Riekkola, M. *Finn. Chem. Lett.* **1989**, 16, 67.
5. Brown, H.C.; Salunkhe, A.M.; Singaram, B. *J. Org. Chem.* **1991**, 56, 1170.
6. Meyers, A.I.; Schmidt, W.; McKennon, M.J. *Synthesis* **1993**, 250-262.
7. Exl, C.; Hönic, H.; Renner, G.; Rogi-Kohlenprath, R.; Seebauer, V.; Saufer-Wasserthal, P. *Tetrahedron : Asymmetry* **1992**, 3, 1391-1394.
8. Nieduzak, T.R.; Margolin, A.L. *Tetrahedron : Asymmetry* **1991**, 2, 113-122.
9. Heumann, A.; Faure, R. *J. Org. Chem.* **1993**, 58, 1276-1279.
10. Takeuchi, Y.; Itoh, N.; Kawahara, S.-I.; Koizumi, T. *Tetrahedron* **1993**, 49, 1861-1870.
11. Takeuchi, Y.; Itoh, N.; Satoh, T.; Koizumi, T.; Yamaguchi, K. *J. Org. Chem.* **1993**, 58, 1812-1820.
12. Seco, J.M.; Latypov, Sh.; Quiñoá, E.; Riguera, R. *Tetrahedron Lett.* **1994**, 35, 2921-2924.
13. Chataigner, I.; Lebreton, J.; Durand, D.; Guingant, A.; Villieras, J. *Tetrahedron Lett.* **1998**, 39, 1759-1762.
14. Svatos, A.; Valterova, I.; Saman, D.; Vrkoc, J. *Collect. Czech. Chem. Commun.* **1990**, 55, 485.
15. Mosandl, A.; Gessner, M.; Günther, C.; Deger, W.; Singer, G. *Journal of High Resolution Chromatography & Chromatography Communication* **1987**, 10, 67-70.
16. Hassner, A.; Alexanian, V. *Tetrahedron Lett.* **1978**, 4475-4478.
17. Neises, B.; Steglich, W. *Angew. Chem. Int. Ed.* **1978**, 17, 522.
18. Zeigler, F.E.; Burger, G.D. *Synth. Commun.* **1979**, 9, 539.
19. Haslam, E. *Tetrahedron* **1980**, 36, 2409-2433.
20. Höfle, G.; Steglich, W. *Synthesis* **1972**, 619-621.
21. Höfle, G.; Steglich, W.; Vorbrüggen, H. *Angew. Chem. Int. Ed.* **1978**, 17, 569.
22. Scriven, E.F.V. *Chem. Soc. Rev.* **1983**, 12, 129.
23. Folmer, J.J.; Weinreb, S.M. *Tetrahedron Lett.* **1993**, 34, 2737-2740.

24. Appel, R.; Janssen, H.; Siray, M.; Knoch, F. *Chem. Ber.* **1985**, 118, 1632-1643.
25. Mukaiyama, T. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1979**, 18, 707 et références citées.
26. Yoon, M.N.; Pak, C.S.; Brown, H.C.; Krishnamurthy, S.; Stocky, T.P. *J. Org. Chem.* **1973**, 38, 2786-2792.
27. Shapira, M.; Gutman, A.L. *Tetrahedron : Asymmetry* **1994**, 5, 1689-1700.
28. Soai, K.; Yokoyama, S.; Mochida, K. *Synthesis* **1987**, 647-648.
29. Fadel, A.; Arzel, P. *Tetrahedron : Asymmetry* **1995**, 6, 893-900.
30. Fuji, K. *Chem. Rev.* **1993**, 93, 2037.
31. Fukuyama, T.; Xu, L. *J. Am. Chem. Soc.* **1993**, 115, 8449-8450.
32. Sano, S.; Hayashi, K.; Miwa, T.; Ishii, T.; Fujii, M.; Mima, H.; Nagao, Y. *Tetrahedron Lett.* **1998**, 39, 5571-5574.
33. Toone, E.J.; Jones, J.B. *Tetrahedron : Asymmetry* **1991**, 2, 1041-1052.
34. Alexandre, F.-R.; Legoupy, S.; Huet, F. *Tetrahedron* **2000**, 56, 3921-3926.
35. Brown, H.C.; Narasimhan, S.; Choi, Y.M. *J. Org. Chem.* **1982**, 47, 4702-4708.
36. Chinchilla, R.; Najera, C.; Yus, M.; Heumann, A. *Tetrahedron : Asymmetry* **1990**, 1, 851.
37. Moriarty, R.M.; Zhuang, H.; Penmasta, R.; Liu, K.; Awasthi, A.K.; Tuladhar, S.M.; Rao, M.S.C.; Singh, V.K. *Tetrahedron Lett.* **1993**, 34, 8029-8032.
38. Katritzky, A.R.; Yang, B.; Qiu, G.; Zhang, Z. *Synthesis* **1999**, 55-57.
39. Inanaga, J.; Hirata, K.; Saeki, H.; Katsuki, T.; Yamaguchi, M. *Bull. Chem. Soc. Japan* **1979**, 52, 1989-1993.

Conclusions générales

Conclusion générale

Au cours de ce travail, nous avons décrit la préparation d'une série d'alcools racémiques et optiquement actifs ainsi que leur utilisation en synthèse et en analyse.

Dans un premier temps, plusieurs types de précurseurs prochiraux ont été préparés. Tout d'abord, nous avons employé différentes méthodes de préparation des sulfones pour accéder aux β -céto sulfones **62**, **69** et **92**. Elles impliquent l'alkylation du sel de benzène sulfinate de sodium par le chloroacétone selon la méthode décrite par Crandell et coll. et l'acylation de l'ion méthylphényl sulfone par le trifluoroacétate d'éthyle dans le THF à basse température. Le composé **92** est obtenu par oxydation de l'alcool allylique correspondant préparé par réaction de couplage entre la phénylvinyl sulfone **90** et l'acétaldéhyde en présence d'une quantité catalytique du DABCO. La réduction des β -céto sulfones **62** et **69** au moyen du borohydrure de sodium dans du méthanol conduit aux β -hydroxy sulfones racémiques **93** et **94** avec de bons rendements.

D'autres précurseurs prochiraux tels que les malonates de diéthyle monosubstitués ont été synthétisés selon une méthode développée dans notre laboratoire. En effet, cette méthode permet d'accéder au *t*-butoxyméthylmalonate de diéthyle **87**, ainsi qu'au dérivé soufré **97** par addition nucléophile de *t*-butanol et de thiophénol sur le méthylène malonate de diéthyle **82**. Ces malonates monosubstitués sont des composés fragiles du fait de la présence d'un hydrogène mobile en α des fonctions esters. Cette grande mobilité de l'hydrogène a conduit à des réactions d'élimination lors de l'utilisation de ces composés en milieu acide et est à l'origine d'une racémisation facile. Pour surmonter cette difficulté dans le cas du composé **87**, une déprotonation suivie d'une alkylation par l'iodure de méthyle conduisent au malonate de diéthyle disubstitué **98**.

Les 1,3-diols représentent le troisième type de précurseurs prochiraux que nous avons synthétisés. Ceux-ci sont obtenus par réduction par l'hydrure de lithium aluminium des malonates monosubstitués préparés par nos soins ou obtenus dans le commerce. Seul le malonate soufré **97** n'a pas donné de bon résultat par cette méthode. Dans ce dernier cas, une réduction par AlH_3 , formé in situ à partir de chlorure d'aluminium et d'hydrure de lithium aluminium, a permis d'éviter la formation de composés résultant d'une élimination et d'obtenir le diol soufré souhaité **107** avec un bon rendement.

Dans un second temps, la synthèse en série optiquement active a été abordée. La réduction asymétrique de la β -céto sulfone prochirale **62**, catalysée par la *Saccharomyces cerevisiae* a fourni la β -hydroxy sulfone **93** avec d'excellents résultats (Rdt=98%, ee >95%). Par contre, aucun résultat n'a été obtenu avec la β -céto sulfone **69**. Ceci peut s'expliquer par les effets stériques et électroniques du groupement trifluorométhyle comparés à ceux du méthyle. Dans le cas du composé **92**, sa sensibilité élevée vis-à-vis de l'eau a conduit à des produits de dégradations non identifiés.

L'asymétrisation des 1,3-diols a également été réalisée par voie enzymatique. Dans ce cas, la transestérification enzymatique des diols au moyen de la lipase de *Pseudomonas fluorescens* en présence de l'acétate de vinyle, conduit aux monoacétates avec des excès énantiomériques variables selon la nature du substituant en position 2.

Les meilleurs résultats sont obtenus lors de l'acylation enzymatique des diols **102** et **106**. Concernant le diol soufré **107**, une amélioration de la sélectivité de l'enzyme a été observée en abaissant la température de la réaction à 6°C, au lieu de la température ambiante. L'hydrolyse enzymatique du 2-*t*-butoxy-2-méthyl malonate de diéthyle (**98**) au moyen de la *Pig liver esterase* conduit à l'hémiester (+)-(R)-**135** (Rdt=82%, ee=90%). L'hydrolyse chimique par une solution de soude 1M du malonate **98** permet d'obtenir l'hémiester racémique correspondant avec un bon rendement et sans obtention de diacide.

L'excès énantiomérique de (+)-(S)-**93** est déterminé par RMN ¹H en présence d'un réactif décalant Eu(tfc)₃. D'autre part, les puretés optiques des monoacétate (+)-(S)-**136** et (+)-(S)-**140** sont mesurées par analyse CPG équipée d'une colonne chirale. Pour le dérivé soufré, ces techniques se sont révélées inopérantes et l'excès énantiomérique a été calculé par étude RMN ¹H des diastéréoisomères issus de la réaction de (+)-(R)-**141** avec un dérivé de l'acide lactique.

Dans un troisième temps, nous avons tenté de trouver des applications aux alcools optiquement purs préparés en synthèse et en analyse. Notre étude a été consacrée à deux applications principales :

- la désymétrisation des anhydrides *méso* par une méthode chimique en employant la β -hydroxy sulfone **93** énantiomériquement enrichie.
- la préparation des amino alcools à partir des monoacétates optiquement actifs.

Malgré l'importance de la désymétrisation des composés σ -symétrique par les méthodes chimiques dans la création de plusieurs centres stéréogéniques avec une stéréochimie définie en une seule étape, peu de travaux sont décrits dans la littérature. L'application de cette technique asymétrique, dans la différenciation énantiotopique des anhydrides *bi-* et *tri-*cycliques *méso* par l'alcool (+)-(S)-**93** optiquement pur suivant un procédé stœchiométrique et en présence d'hexaméthylphosphorique triamide (HMPA), a conduit à de bons résultats dans le cas de **108a**. L'utilisation de l'alcool (+)-(S)-**93** dans ce genre de réaction constitue une nouvelle application de cet inducteur chiral. Cette transformation pourra être utilisée à l'avenir dans la synthèse des β -amino acides optiquement purs non naturels et de nouveaux ligands pour la catalyse asymétrique.

Nous avons également mis au point une nouvelle voie de synthèse des amino alcools optiquement actifs à partir des monoacétates synthétisés précédemment *via* le passage par des oxazolidin-2-ones. Ces dernières sont obtenues en soumettant les acide-acétates, résultants de l'oxydation des monoacétates correspondants au moyen du réactif de Jones et de PDC / DMF, à une réaction de dégradation d'Hofmann. Les meilleurs résultats sont obtenus à partir des substrats (+)-(S)-**136** et (+)-(S)-**140**. Cette méthode simple et reproductible permet d'accéder aisément à toute une série d'alkyles et d'aryles glycinol et autres amino alcools utiles pour un large éventail de transformations en synthèse organique.

Enfin, dans un dernier temps, notre étude a été consacrée à la synthèse de nouveaux acides de dérivatisation chiraux trifluoroacylés capables de fournir une mesure fiable des ee des alcools chiraux par RMN ¹⁹F. Pour cela, nous avons développé une synthèse simple d'un agent de dérivatisation chiral (ee=97%) à partir de l'hémiester (+)-(R)-**135**. Les analyses préliminaires n'ont pas donné les résultats escomptés à cause de la racémisation et de l'encombrement stérique. Nous préconisons, à l'avenir, d'utiliser les conditions d'estérification décrites par Yamaguchi et coll.. En effet, cette méthode fournit des esters d'alcools secondaires et tertiaires à température ambiante avec d'excellents rendements.

Prinzip der experimentellen Methode

Généralités

Les pièces de verrerie utilisées dans les réactions nécessitant des conditions anhydres sont séchées pendant une nuit à l'étuve, puis refroidies sous balayage d'azote.

L'avancement des réactions a été suivi par chromatographie sur couche mince (CCM) sur plaque Merck 60F 254, prête à l'emploi. La révélation a été effectuée selon les cas à la lumière ultraviolette (UV), à la vanilline (VA) (15 g de vanilline, 500 mL d'éthanol 95% et 2.5 mL d'acide sulfurique concentré), à l'acide phosphomolybdique dopé au cérium IV (AP) (6.2 g d'acide phosphomolybdique, 2.5 g de sulfate de cérium, 150 mL d'éthanol et 15 mL d'acide sulfurique), à la solution de KMnO_4 (3 g de permanganate de potassium, 20 g de carbonate de potassium, 0.25 mL d'acide acétique et 300 mL d'eau) ou au réactif de Kagi-Mosher (8 mL de *p*-anisaldéhyde, 16 mL d'acide sulfurique et 800 mL d'acide acétique glacial).

Les purifications par chromatographie sur colonne ont été effectuées sur gel de silice Macheray-Nagel (Kiesegel 60) et sous pression moyenne (1 à 2 bars).

Les points de fusion ont été mesurés à l'aide d'un microscope à platine chauffante Reichert.

Les pouvoirs rotatoires ont été mesurés à l'aide d'un micro-polarimètre Perkin-Elmer 243 :

$$[\alpha]_D^{t^{\circ}\text{C}} = \frac{\alpha_{\text{obs}}}{c \cdot l}$$

α_{obs} : rotation observée en millidegrés
 c : concentration en g/100 mL
 l : longueur de la cellule en cm

Les analyses élémentaires ont été effectuées au service de Microanalyse de l'Institut de Chimie des Substances Naturelles à Gif-sur-Yvette (France).

Les spectres infrarouge (IR) ont été enregistrés sur un appareil Genesis (Matteson). Les valeurs des bandes d'absorption les plus caractéristiques sont données en cm^{-1} .

Les spectres de résonance magnétique nucléaire (RMN) du proton (^1H) (400 MHz ou 200 MHz) et du carbone (^{13}C) (100.6 MHz ou 50.3 MHz) ont été enregistrés sur un appareil Bruker AC 400 ou DPX 200. Sauf indication contraire les spectres donnés ont été obtenus à partir de l'appareil Bruker AC 400. La référence interne est le tétraméthylsilane (TMS). Les déplacements chimiques (δ) sont indiqués en ppm.

Les chromatogrammes ayant permis la détermination des excès énantiomériques ont été obtenus à l'aide d'un appareil de chromatographie en phase gazeuse Hewlett Packard (5890 séries II) équipé d'une colonne chirale Resteck β -DEX sm (25 m x 0.25 mm). Les conditions d'expérience sont données au fur et à mesure.

Pour des raisons d'ordre pratique (meilleure lisibilité) la numérotation utilisée lors de la description des spectres RMN ^1H et ^{13}C n'est pas celle préconisée par la nomenclature systématique.

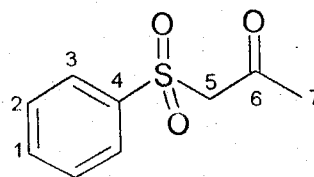
Partie expérimentale

Chapitre III

Phénylsulfonyl propan-2-one 62

Dans un ballon équipé d'une agitation magnétique et d'un réfrigérant, on introduit un mélange de benzène sulfinate de sodium (188 mmol, 30.78 g), de chloroacétone (125 mmol, 10 mL) et de l'iodure de *tétra-n*-butylammonium (9 mmol, 3.58 g) dans un mélange de solvants constitué d'eau (40 mL), de cyclohexane (30 mL) et d'acétone (30 mL). Après un chauffage entre 80-85°C pendant une nuit, on verse le mélange dans une ampoule à décanter contenant l'eau (100 mL) et l'éther (100 mL). La phase aqueuse est réextraite à l'éther (100 mL). Les phases organiques réunies sont séchées (Na₂SO₄) et évaporées sous PR pour obtenir un solide jaune qui est purifié par recristallisation dans l'éthanol pour donner la β -céto sulfone 62 attendue sous forme de plaquettes blanches (22.77 g, 92%).

Formule brute : C₉H₁₀O₃S
Masse molaire : 198.226 g mol⁻¹
Aspect : solide blanc
T_f = 56.7 °C



62

IR ν max (cm⁻¹) (KBr) : 3069 (CH=) ; 2969 ; 1724 (C=O) ; 1557 (C=C) ; 1295 ; 1151 (O=S=O) ; 1085 ; 739 ; 718 ; 688.

RMN ¹H (CDCl₃) δ_{ppm} : 2.40 (s, 3H, H-7) ; 4.18 (s, 2H, H-5) ; 7.58 (m, 2H, H-2) ; 7.70 (m, 1H, H-1) ; 7.90 (m, 2H, H-3).

RMN ¹³C (CDCl₃) δ_{ppm} : 31.43 (C-7) ; 67.58 (C-5) ; 128.12 (C-1) ; 129.32 (C-2) ; 134.28 (C-3) ; 138.55 (C-4) ; 195.85 (C-6).

3-(phénylsulfonyl)-1,1,1-(trifluoro) propan-2-one 69

- Avec LDA

Dans un ballon, muni d'une agitation magnétique, d'un thermomètre à basse température et placé sous argon, la diisopropylamine fraîchement distillée sur CaH₂ (30 mmol, 4.2 mL) est mise en solution dans le THF anhydre (30 mL). Une solution de *n*-BuLi 1.6M (30 mmol, 18.9 mL) dans l'hexane est ajoutée à une température de -50°C. L'agitation continue pendant ¼h suivie d'un refroidissement à une température de -78°C. La méthylphényl sulfone (20 mmol, 3.2 g) dans du THF (10 mL) est ensuite additionnée. Après 1h d'agitation à -78°C, le trifluoroacétate d'éthyle (20 mmol, 2.8 g, 2.4 mL) est ajouté goutte à goutte. L'agitation est poursuivie pendant 3h à -78°C. La réaction est stoppée par l'ajout d'une solution saturée en chlorure d'ammonium. Extraction avec de l'éther (3x50 mL), séchage (MgSO₄) et concentration sous PR conduisent à un mélange qui est purifié par chromatographie sur gel de silice (40/1, éluant : cyclohexane / acétate d'éthyle 5/1, rév. UV) pour donner la β -céto sulfone 69 désirée sous forme d'un solide blanc (1.51 g, 30%).

- Avec NaH

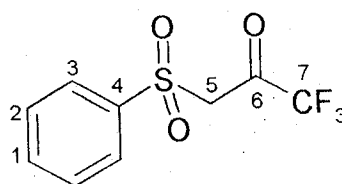
Dans un ballon, muni d'une agitation magnétique, d'une ampoule à addition, d'un thermomètre à basse température et d'une entrée d'argon, la méthylphényl sulfone (5 mmol, 781 mg) est mise en solution dans du THF anhydre (10 mL). L'hydruire de sodium (60% dans l'huile, 10 mmol, 400 mg, 2éq.) en solution dans le THF anhydre (10 mL) est additionné à une température de 0°C. la solution est agitée pendant 10min à 0°C puis le trifluoroacétate d'éthyle (10 mmol, 1.2 mL) est additionné goutte à goutte à la même température. Le mélange est reflué pendant 2h puis une solution de saumure (125 mL) est ajoutée. Après extraction à l'éther (4x100 mL), les phases organiques réunies sont séchées (MgSO₄) et évaporées sous PR. Le produit brut obtenu est purifié par chromatographie sur gel de silice (40/1, éluant : cyclohexane / acétate d'éthyle 5/1, rév. UV) pour conduire à la β-céto sulfone **69** sous forme d'un solide blanc (1.76 g, 70%).

Formule brute : C₉H₇F₃O₃S

Masse molaire : 252.205.mol⁻¹

Aspect : solide blanc

T_f=110.4°C (lit. T_f=108-109.5 °C)

**69**

IR ν max (cm⁻¹) (KBr) : 3068 (CH=) ; 2989 ; 1787 (C=O) ; 1557 (C=C) ; 1265 ; 1149 (O=S=O) ; 1012 ; 746 ; 680.

RMN ¹H (CDCl₃) δ_{ppm} : 3.61 (s, 1H, H-5) ; 7.56-7.99 (m, 5H, H-1, H-2 et H-3).

Phénylsulfonyléthène 90

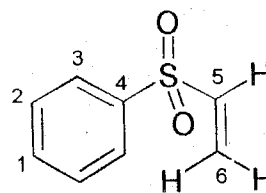
Dans un ballon équipé d'une agitation magnétique, on introduit le phénylsulfinyl éthène (10 mmol, 1.52 g, 1.34 mL) dans du CH₂Cl₂ anhydre (20 mL). A 0°C, une solution de *m*-CPBA à 85% (11.6 mmol, 2g) dans du CH₂Cl₂ anhydre (20 mL) est ajoutée en seule fois. La réaction est agitée une nuit à TA. On procède ensuite à un lavage avec une solution saturée en NaHCO₃ (4x30 mL) puis avec de la saumure (3x30 mL). La phase organique est séchée (MgSO₄) et évaporée sous PR. On obtient un composé brut qui est purifié par recristallisation dans un mélange Et₂O-éther de pétrole pour donner le produit désiré sous la forme d'un solide blanc (1.51 g, 89%).

Formule brute : C₈H₈O₂S

Masse molaire : 168.206 g.mol⁻¹

Aspect : solide blanc

T_f=66.5 °C

**90**

IR ν max (cm⁻¹) (KBr) : 3046 (CH=) ; 1604 (C=C) ; 1581 (C=C aromatique) ; 1307 ; 1145 (O=S=O) ; 1081 ; 973 ; 746 ; 700.

RMN ^1H (CDCl_3) δ_{ppm} : 6.05 (d, 1H, H-6, $J_{\text{H-6}/\text{H-5}}=9.84$ Hz) ; 6.47 (d, 1H, H-6', $J_{\text{H-6'}/\text{H-5}}=16.73$ Hz) ; 6.67 (dd, 1H, H-5, $J_{\text{H-5}/\text{H-6}}=16.73$ Hz, $J_{\text{H-5}/\text{H-6}}=9.84$ Hz) ; 7.56 (m, 2H, H-2) ; 7.65 (m, 1H, H-1) ; 7.90 (m, 1H, H-3).

RMN ^{13}C (CDCl_3) δ_{ppm} : 127.75 (C-6) ; 127.81 (C-1) ; 129.28 (C-2) ; 133.61 (C-3) ; 138.33 (C-4) ; 139.43 (C-5).

(±)-3-(phénylsulfonyl) but-3-ène-2-ol **91**

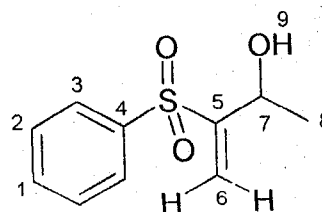
Dans un ballon équipé d'une agitation magnétique, on introduit la sulfone **90** (8.57 mmol, 1.44 g, 1 éq.) et l'acétaldéhyde (42.85 mmol, 2.4 mL, 5 éq.) fraîchement distillé. Le DABCO (0.857 mmol, 96.15 mg, 0.1 éq.) est ensuite additionné par petites portions. Le mélange réactionnel est agité pendant 10 jours à TA. Après évaporation de l'excès d'acétaldéhyde, on obtient une huile brute qui est purifiée par chromatographie sur gel de silice (40/1, éluant : toluène / acétate d'éthyle 6/1, rév. UV et sol. KMnO_4) pour donner le phényl sulfonyl éthène de départ et l'alcool attendu (±)-**91** sous forme d'une huile jaunâtre qui cristallise à -20°C (1.08 g, 59%).

Formule brute : $\text{C}_{10}\text{H}_{12}\text{O}_3\text{S}$

Masse molaire : $212.25 \text{ g}\cdot\text{mol}^{-1}$

Aspect : solide jaune

$T_f=37.3^\circ\text{C}$



91

IR ν max (cm^{-1}) (KBr) : 3489 (OH) ; 3054 (CH=) ; 2979 ; 1584 (C=C) ; 1447 ; 1303 ; 1149 (O=S=O) ; 1077 ; 962 ; 751 ; 689.

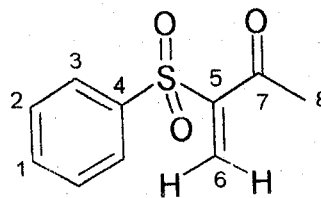
RMN ^1H (CDCl_3) δ_{ppm} : 1.31 (d, 3H, H-8, $J_{\text{H-8}/\text{H-7}}=6.40$ Hz) ; 3.07 (pic large, 1H, H-9) ; 4.52 (m, 1H, H-7) ; 6.13 (m, 1H, H-6) ; 6.40 (d, 1H, H-6', $J_{\text{H-6'}/\text{H-6}}=0.98$ Hz) ; 7.55 (m, 2H, H-2) ; 7.64 (m, 1H, H-1) ; 7.87 (m, 2H, H-3).

RMN ^{13}C (CDCl_3) δ_{ppm} : 22.23 (C-8) ; 64.45 (C-7) ; 124.22 (C-6) ; 127.94 (C-1) ; 129.19 (C-2) ; 133.63 (C-3) ; 138.94 (C-4) ; 153.92 (C-5).

3-(phénylsulfonyl) but-3-ène-2-one **92**

Dans un ballon sous atmosphère d'argon, équipé d'une agitation magnétique et d'un thermomètre à basse température, l'alcool (±)-**91** (4.98 mmol, 1.057 g) est mis en solution dans l'acétone (64.7 mL). A -78°C et sous vive agitation, le réactif de Jones (1.24 mL) est ajouté en une seule fois. L'agitation est poursuivie pendant 1h à la même température puis la solution est laissée pendant 2h revenir à 0°C . Les sels de Cr(III) sont filtrés sur fritté et lavés avec l'acétone. La phase organique est ensuite évaporée à basse température et sous PR pour donner un mélange hétérogène. L'extraction avec de l'éther (5x20 mL) et la concentration sous PR conduisent à une huile brute qui est purifiée par recristallisation dans l'éther (8 mL) à -20°C pendant une nuit. Une décantation suivie d'un séchage sous vide à 0°C donnent le produit attendu **92** sous forme d'un solide blanc (579 mg, 55%) qui se conserve à -20°C pendant plusieurs jours sans changement de structure.

Formule brute : $C_{10}H_{10}O_3S$
 Masse molaire : $210.25 \text{ g.mol}^{-1}$
 Aspect : solide blanc
 $T_f = 45.8^\circ\text{C}$



92

IR ν max (cm^{-1}) (KBr) : 3065 (CH=) ; 2978 ; 1692 (C=O) ; 1584 (C=C) ; 1443 ; 1380 ; 1360 ; 1314 ; 1266 ; 1144 (O=S=O) ; 1069 ; 1014 ; 751 ; 745 ; 687.

RMN ^1H (CDCl_3) δ_{ppm} : 2.37 (s, 3H, H-8) ; 6.82 (d, 1H, H-6, $J_{\text{H-6}/\text{H-6}'} = 1.01 \text{ Hz}$) ; 7.19 (d, 1H, H-6', $J_{\text{H-6}'/\text{H-6}} = 1.01 \text{ Hz}$) ; 7.58 (m, 2H, H-2) ; 7.64 (m, 1H, H-1) ; 7.97 (m, 2H, H-3).

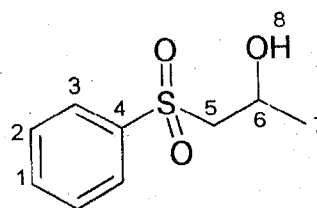
RMN ^{13}C (CDCl_3) δ_{ppm} : 27.79 (C-8) ; 128.76 (C-1) ; 128.92 (C-2) ; 133.77 (C-3) ; 135.62 (C-6) ; 139.26 (C-4) ; 149.74 (C-5) ; 191.78 (C-7).

(±)-1-(phénylsulfonyl) propan-2-ol 93

- Réduction par NaBH_4

Dans un ballon équipé d'une agitation magnétique, d'un réfrigérant et d'une entrée d'argon, on introduit la β -céto sulfone 62 (2 mmol, 400 mg) en solution dans le méthanol anhydre (10 mL). Le borohydrure de sodium (5 mmol, 189 mg, 2.5 éq.) est ajouté en une seule fois à une température de 0°C . Le mélange réactionnel est agité pendant une nuit à TA, puis de la saumure est ajoutée (40 mL) après refroidissement à 0°C . L'extraction avec de l'éther (4x40 mL), le séchage (MgSO_4) et la concentration sous PR conduisent à un produit solide qui est purifié par recristallisation dans Et_2O -éther de pétrole pour donner l'alcool (±)-93 sous forme de cristaux blancs (285 mg, 71%).

Formule brute : $C_9H_{12}O_3S$
 Masse molaire : $200.240 \text{ g.mol}^{-1}$
 Aspect : solide blanc
 $T_f = 42.7^\circ\text{C}$



93

IR ν max (cm^{-1}) (KBr) : 3507 (OH) ; 3069 (CH=) ; 2973 ; 1585 (C=C) ; 1293 ; 1147 (O=S=O) ; 1083 ; 748 ; 688.

RMN ^1H (CDCl_3) δ_{ppm} : 1.25 (d, 3H, H-7, $J_{\text{H-7}/\text{H-6}} = 6.50 \text{ Hz}$) ; 3.19-3.24 (m, 2H, H-5, $J_{\text{H-5}/\text{H-5}'} = 14.3 \text{ Hz}$, $J_{\text{H-5}/\text{H-6}} = 3.01 \text{ Hz}$, $J_{\text{H-5}'/\text{H-6}} = 8.28 \text{ Hz}$) ; 3.40-3.46 (pic large, 1H, H-8) ; 4.26-4.39 (m, 1H, H-6) ; 7.56-7.96 (m, 5H, H-1, H-2 et H-3).

RMN ^{13}C (CDCl_3) δ_{ppm} : 22.51 (C-7) ; 62.27 (C-5) ; 63.24 (C-6) ; 127.83 (C-1) ; 129.41 (C-2) ; 134.03 (C-3) ; 139.05 (C-4).

(±)-3-(phénylsulfonyl)-1,1,1-(trifluoro)propan-2-ol 94

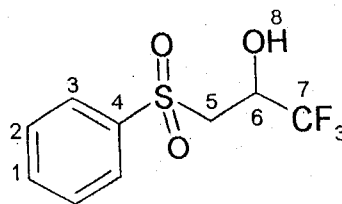
Dans un ballon équipé d'une agitation magnétique, d'un thermomètre et d'une entrée d'argon, on introduit la β -céto sulfone **69** (6.14 mmol, 1.55 g) en solution dans du méthanol anhydre (20 mL). A 0°C, le borohydrure de sodium (10 mmol, 379 mg) est ajouté par petites portions. La réaction est agitée pendant une nuit à TA. Après refroidissement à 0°C, le milieu réactionnel est versé dans la saumure (100 mL). La phase aqueuse est ensuite extraite avec de l'éther diéthylique (4x100 mL). Les phases étherées réunies sont séchées (MgSO₄) et évaporées sous PR. On recueille un produit solide qui est purifié par recristallisation dans un mélange Et₂O-éther de pétrole pour donner le composé (±)-**94** désiré sous forme de cristaux blancs (1.20 g, 78%).

Formule brute : C₉H₉F₃O₃S

Masse molaire : 254.219 g.mol⁻¹

Aspect : solide blanc

T_f = 76.8 °C



94

IR ν max (cm⁻¹) (KBr) : 3442 (OH) ; 3068 (CH=) ; 2989 ; 1585 (C=C) ; 1450 ; 1265 ; 1151 (O=S=O) ; 1012 ; 746 ; 680.

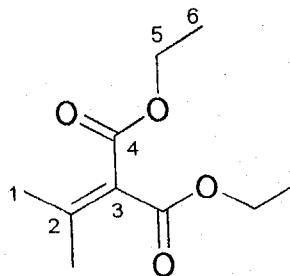
RMN ¹H (CDCl₃) δ_{ppm} : 3.35-3.51 (m, 2H, H-5, $J_{H-5/H-5'}=14.30$ Hz, $J_{H-5/H-6}=3.76$ Hz, $J_{H-5'/H-6}=7.78$ Hz) ; 3.60 (pic large, 1H, H-8) ; 4.59 (m, 1H, H-6) ; 7.58-7.99 (m, 5H, H-1, H-2 et H-3).

RMN ¹³C (CDCl₃) δ_{ppm} : 56.04 (C-5) ; 65.89 (q, $^2J_{C-6/F-7}=43.6$ Hz, C-6) ; 124.08 (q, $^1J_{C-7/F-7}=285.1$ Hz, C-7) ; 128.01 (C-1) ; 129.61 (C-2) ; 134.55 (C-3) ; 138.60 (C-4).

2-(isopropylidène) malonate de diéthyle 95

Dans un ballon équipé d'une agitation magnétique, surmonté d'un réfrigérant et d'une garde à silicagel, un mélange de malonate de diéthyle (625 mmol, 100 g, 94.8 mL), d'acétone (932 mmol, 54g, 68.3 mL), d'anhydride acétique (785 mmol, 80g, 73.9 mL) et de chlorure de zinc anhydre 98.9% (92 mmol, 12.5 g) est refluxé pendant 24h. Après refroidissement, le mélange réactionnel est dilué avec du benzène (80 mL). La solution noire résultante est ensuite lavée avec de l'eau (4x125 mL). Les phases aqueuses réunies sont extraites avec du benzène (2x25 mL) puis les phases organiques combinées sont évaporées sous PR. Un appareil à distiller est ensuite adapté et le malonate de diéthyle est éliminé sous PR (88°C / 10 mmHg). Lorsque celui-ci est éliminé, l'isopropylidènemalonate de diéthyle **95** distille à 110-116°C / 10 mmHg (53.7 g, 43%).

Formule brute : $C_{10}H_{16}O_4$
Masse molaire : $200.212 \text{ g.mol}^{-1}$
Aspect : huile incolore



95

IR ν max (cm^{-1}) (film) : 2983 ; 2938 ; 1725 (C=O) ; 1639 (C=C) ; 1446 ; 1369 ; 1241 (C-O) ; 1105 ; 1058 ; 784.

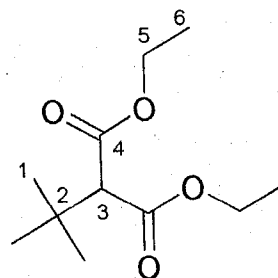
RMN ^1H (CDCl_3) δ_{ppm} : 1.29 (t, 6H, H-6, $J_{\text{H-6/H-5}}=6.89 \text{ Hz}$) ; 2.07 (s, 6H, H-1) ; 4.23 (q, 4H, H-5, $J_{\text{H-5/H-6}}=6.89 \text{ Hz}$).

RMN ^{13}C (CDCl_3) δ_{ppm} : 13.88 (C-6) ; 22.85 (C-1) ; 60.63 (C-5) ; 116.90 (C-3) ; 124.56 (C-2) ; 165.47 (C-4).

2-(*tert*-butyl) malonate de diéthyle 74

Dans un ballon équipé d'une agitation magnétique, d'un réfrigérant et d'une entrée d'argon, une solution d'iodure de méthyle (240 mmol, 34.08 g, 14.95 mL) dans l'éther (60 mL) est additionnée à de la tournure de magnésium (0.226 mmol, 5.49 g) sous vive agitation. La solution résultante d'iodure de méthyle magnésium est, ensuite, refroidie à une température comprise entre 0-5°C puis le bromure de cuivre (I) (3 mmol, 430 mg) est ajouté par petites portions. A -5°C, une solution du malonate **95** (150 mmol, 30 g, 29.4 mL) dans l'éther anhydre (30 mL) est additionnée goutte à goutte pendant 1h30min. On laisse réagir 1/2h à TA puis le milieu réactionnel est introduit dans un mélange de glace (200 g) et d'acide sulfurique 10% (120 mL). Après décantation, la phase aqueuse est extraite avec l'éther (3x60 mL). Les phases étherées sont réunies, lavées avec une solution saturée de thiosulfate de sodium, séchées (MgSO_4) et évaporées sous PR. L'huile obtenue est purifiée par distillation sous PR (137-140°C / 10 mmHg) conduisant au *tert*-butylmalonate de diéthyle sous forme d'un liquide incolore (27.6 g, 85%).

Formule brute : $C_{11}H_{20}O_4$
Masse molaire : $216.250 \text{ g.mol}^{-1}$
Aspect : huile incolore



74

IR ν max (cm^{-1}) (film) : 2983 ; 2875 ; 1745 (C=O) ; 1467 ; 1367 ; 1238 (C-O) ; 1141 ; 1047.

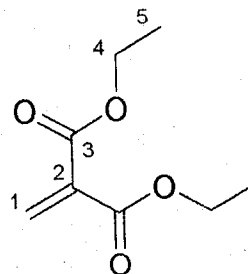
RMN ^1H (CDCl_3) δ_{ppm} : 1.13 (s, 9H, H-1) ; 1.27 (t, 6H, H-6, $J_{\text{H-6/H-5}}=6.89$ Hz) ; 3.22 (s, 1H, H-3) ; 4.18 (q, 4H, H-5, $J_{\text{H-5/H-6}}=6.89$ Hz).

RMN ^{13}C (CDCl_3) δ_{ppm} : 14.0 (C-6) ; 27.92 (C-1) ; 33.48 (C-2) ; 60.68 et 61.20 (C-3 et C-5) ; 168.29 (C-4).

2-(méthylène)malonate de diéthyle **82**

Dans un ballon équipé d'une agitation magnétique, surmonté d'un réfrigérant et d'une garde à silicagel, un mélange de malonate de diéthyle (0.25 mol, 40 g), de paraformaldéhyde (0.5 mol, 15 g), d'acétate de cuivre monohydraté (12.5 mmol, 2.5 g), d'acétate de potassium (25 mmol, 2.5 g) et d'acide acétique glacial (50 mL) est chauffé à 100°C pendant 2h. Un appareil à distiller est ensuite adapté et l'acide acétique est éliminé sous pression réduite (chauffage à 50°C/13 mm Hg). Lorsque celui-ci est éliminé, le méthylènemalonate de diéthyle, correspondant au produit d'élimination distille à 105-110°C / 13 mmHg (23.38 g, 54%). Il est immédiatement mis en solution dans l'éther anhydre pour éviter la polymérisation ou utilisé directement dans les étapes suivantes.

Formule brute : $\text{C}_8\text{H}_{12}\text{O}_4$
Masse molaire : 172.164 g.mol $^{-1}$
Aspect : huile incolore



82

IR ν max (cm^{-1}) (film) : 2981 ; 1735 (C=O) ; 1633 (C=C) ; 1234 (C-O) ; 1108 ; 1024.

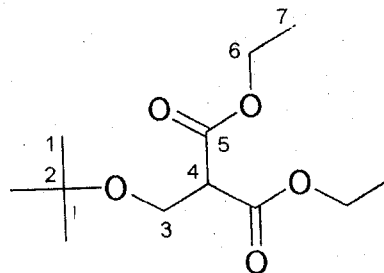
RMN ^1H (CDCl_3) δ_{ppm} : 1.24 (t, 6H, H-5, $J_{\text{H-5/H-4}}=6.89$ Hz) ; 4.20 (q, 4H, H-4, $J_{\text{H-4/H-5}}=6.89$ Hz) ; 6.43 (s, 2H, H-1).

RMN ^{13}C (CDCl_3) δ_{ppm} : 13.83 (C-5) ; 61.28 (C-4) ; 133.88 et 134.88 (C-1 et C-2) ; 163.77 (C-3).

2-(tert-butoxyméthyl)malonate de diéthyle **87**

Dans un ballon équipé d'une agitation magnétique, d'un réfrigérant et d'une garde à silicagel, on porte à reflux le méthylènemalonate de diéthyle **82** (29 mmol, 5.0 g), l'acide *p*-toluène sulfonique (0.87 mmol, 165 mg, 0.03 éq.) et le *tert*-butanol (62.5 mL) pendant 4h. Après refroidissement, le *tert*-butanol est éliminé sous PR. Le résidu est repris avec une solution d'hydrogénocarbonate de sodium à 10% (10 mL) et extrait avec de l'éther (3x50 mL). La phase organique est séchée (MgSO_4) et évaporée sous PR. Le méthylènemalonate n'ayant pas réagi est distillé sous PR (chauffage à 50°C / 0.05 mmHg), ce qui reste dans le bouilleur correspond au diester **87** pratiquement pur (5.44 g, 76%) qui est utilisé tel quel dans les étapes suivantes. Lorsque l'on essaye de chromatographier ce composé sur gel de silice, on récupère le diester **87** et un produit de double condensation **96**.

Formule brute : C₁₂H₂₂O₅
Masse molaire : 246.274 g.mol⁻¹
Aspect : huile incolore



87

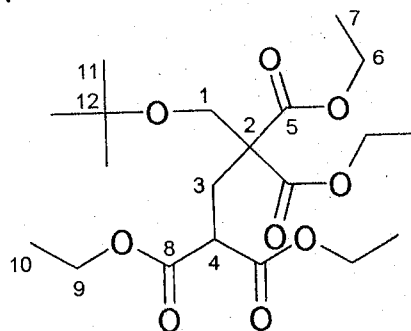
IR ν max (cm⁻¹) (film) : 2976 ; 2937 ; 1734 (C=O) ; 1366 ; 1247 (C-O) ; 1194 ; 1089 (C-O-C).

RMN ¹H (CDCl₃) δ_{ppm} : 1.17 (s, 9H, H-1) ; 1.27 (t, 6H, H-7, J_{H-7/H-6}=7.07 Hz) ; 3.60 (t, 1H, H-4, J_{H-4/H-3}=7.58 Hz) ; 3.81 (d, 2H, H-3, J_{H-3/H-4} 7.83 Hz) ; 4.21 (q, 4H, H-6, J_{H-6/H-7}=7.07 Hz).

RMN ¹³C (CDCl₃) δ_{ppm} : 13.96 (C-7) ; 27.21 (C-1) ; 53.26 (C-4) ; 59.87 (C-3) ; 61.18 (C-6) ; 73.31 (C-2) ; 167.80 (C-5).

4-(tert-butoxy)-1,1,3,3-butanetétracarboxylate de tétraéthyle 96

Formule brute : C₂₀H₃₄O₉
Masse molaire : 418.490 g.mol⁻¹
Aspect : huile incolore



96

IR ν max (cm⁻¹) (film) : 2979 ; 1752 (C=O) ; 1367 ; 1297 ; 1234 (C-O) ; 1195 ; 1095 (C-O-éther) ; 1076 ; 1025.

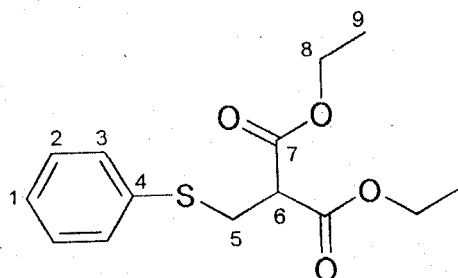
RMN ¹H (CDCl₃) δ_{ppm} : 1.11 (s, 9H, H-11) ; 1.24 (m, 12H, H-7 et H-10) ; 2.62 (d, 2H, H-3, J_{H-3/H-4}=5.87 Hz) ; 3.67 (t, 1H, H-4, J_{H-4/H-3}=5.87 Hz) ; 3.74 (s, 2H, H-1) ; 4.15 (m, 8H, H-6 et H-9).

RMN ¹³C (CDCl₃) δ_{ppm} : 13.91 et 14.12 (C-7 et C-10) ; 27.23 (C-11) ; 30.05 (C-3) ; 48.22 (C-4) ; 57.21 (C-2) ; 61.34 et 61.42 (C-6 et C-9) ; 62.83 (C-1) ; 73.20 (C-12) ; 169.41 et 169.70 (C-5 et C-8).

2-[(phénylesulfanyl)méthyl] malonate de diéthyle 97

Dans un ballon, muni d'une agitation magnétique, et placé sous argon, le méthylène malonate de diéthyle **82** (31.35 mmol, 5.39 g) est mis en solution dans le THF anhydre (10 mL). Le thiophénol (37.6 mmol, 3.85 mL, 1.2 éq.) en solution dans le THF anhydre (19 mL) est additionné. Le mélange réactionnel est laissé sous agitation 12h puis le THF est éliminé sous PR. Le résidu est repris dans l'éther (50 mL), on procède ensuite à des lavages avec une solution de soude 10% (25 mL) puis avec de l'eau (25 mL). La phase étherée est séchée (MgSO_4) et évaporée sous PR. On recueille une huile jaunâtre qui est purifiée par chromatographie sur gel de silice (40/1, éluant : cyclohexane / acétate d'éthyle 9/1, rév. UV et VA) pour conduire au malonate soufré **97** sous la forme d'une huile incolore (7.51 g, 85%).

Formule brute : $\text{C}_{14}\text{H}_{18}\text{O}_4\text{S}$
Masse molaire : $282.332 \text{ g}\cdot\text{mol}^{-1}$
Aspect : huile incolore



97

IR ν max (cm^{-1}) (film) : 3058 (CH=) ; 2981 ; 1733 (C=O) ; 1583 (C=C) ; 1438 ; 1367 ; 1253 ; 1222 ; 1151 ; 1025 ; 746 ; 692.

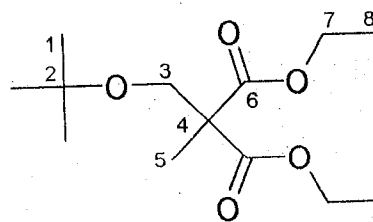
RMN ^1H (CDCl_3) δ_{ppm} : 1.26 (t, 6H, H-9, $J_{\text{H-9/H-8}}=7.28 \text{ Hz}$) ; 3.39 (d, 2H, H-5, $J_{\text{H-5/H-6}}=7.03 \text{ Hz}$) ; 3.55 (t, 1H, H-6, $J_{\text{H-6/H-5}}=7.03 \text{ Hz}$) ; 4.20 (q, 4H, H-8, $J_{\text{H-8/H-9}}=7.28 \text{ Hz}$) ; 7.26 (m, 1H, H-1) ; 7.32 (m, 2H, H-2) ; 7.41 (m, 2H, H-3).

RMN ^{13}C (CDCl_3) δ_{ppm} : 13.90 (C-9) ; 32.69 (C-5) ; 52.05 (C-6) ; 61.61 (C-8) ; 126.97 (C-1) ; 128.98 (C-2) ; 130.81 (C-3) ; 134.24 (C-4) ; 167.81 (C-7).

2-(tert-butoxy)-2-(méthyl) malonate de diéthyle 98

Dans un ballon équipé d'une ampoule à addition et d'une entrée d'argon, on lave plusieurs fois avec du cyclohexane, puis du THF anhydre, l'hydrure de sodium (60% dans l'huile, 32 mmol, 768 mg lavé, 1.28 g pesé, 1.1 éq.). A 0°C le malonate **87** (29.1 mmol, 7.17 g) en solution dans le THF anhydre (60 mL) est additionné. On laisse réagir 1h à TA puis l'iodométhane (34.92 mmol, 2.1 mL, 1.2 éq.) en solution dans le THF anhydre (70 mL) est additionné goutte à goutte. On laisse réagir 2h à TA puis le mélange réactionnel est hydrolysé avec de la saumure (90 mL). Le THF est éliminé sous PR, le résidu est extrait avec de l'éther (3x90 mL). La phase organique est séchée (MgSO_4) et évaporée sous PR. On obtient une huile qui est purifiée par chromatographie sur gel de silice (40/1, éluant : cyclohexane / acétate d'éthyle 7/3, rév. VA) pour donner le produit désiré sous forme d'une huile incolore (7.14 g, 94%).

Formule brute : $C_{13}H_{24}O_5$
Masse molaire : $260.298 \text{ g.mol}^{-1}$
Aspect : huile incolore



98

IR ν max (cm^{-1}) (film) : 2976 ; 2938 ; 1732 (C=O) ; 1255 (C-O acétate) ; 1083 (C-O éther) ; 1025.

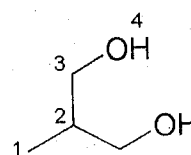
RMN ^1H (CDCl_3) δ_{ppm} : 1.14 (s, 9H, H-1) ; 1.25 (t, 6H, H-8, $J_{\text{H-9/H-7}}=6.89 \text{ Hz}$) ; 1.47 (s, 3H, H-5) ; 3.70 (s, 2H, H-3) ; 4.18 (q, 4H, H-7, $J_{\text{H-7/H-8}}=6.89 \text{ Hz}$).

RMN ^{13}C (CDCl_3) δ_{ppm} : 13.97 (C-8) ; 18.33 (C-5) ; 27.22 (C-1) ; 54.63 (C-4) ; 60.98 (C-7) ; 64.66 (C-3) ; 72.81 (C-2) ; 170.93 (C-6).

2-(méthyl) propan-1,3-diol 102

Dans un bicol équipé d'une agitation magnétique, d'un réfrigérant muni d'une entrée d'argon et d'une ampoule à addition, on ajoute goutte à goutte une solution de 2-(méthyl) malonate de diéthyle (68.9 mmol, 12 g) dans du THF anhydre (20 mL) à une suspension d'hydruure de lithium aluminium (172 mmol, 6.5 g, 2.5 éq.) dans du THF anhydre (250 mL). Après addition, le mélange est porté à reflux pendant 2h. Le milieu réactionnel est ensuite hydrolysé successivement avec de l'eau (10.2 mL), une solution de NaOH 15% (10.2 mL) et de l'eau (30.6 mL). Le précipité est filtré sur célite puis lavé avec de l'éther (200 mL). Le filtrat est ensuite évaporé et le résidu repris dans l'éther (100 mL). La phase organique est séchée (MgSO_4) et concentrée sous PR. Le diol **102** distille à $180\text{-}185^\circ\text{C}$ / 13 mmHg sous forme d'une huile incolore (4.65 g, 75%).

Formule brute : $C_4H_{10}O_2$
Masse molaire : $90.120 \text{ g.mol}^{-1}$
Aspect : huile incolore



102

IR ν max (cm^{-1}) (film) : 3343 (OH) ; 2960 ; 2879 ; 1467 ; 1361 ; 1089 ; 1031 (C-O).

RMN ^1H (CDCl_3) δ_{ppm} : 0.86 (d, 3H, H-1, $J_{\text{H-1/H-2}}=6.89 \text{ Hz}$) ; 1.96 (m, 1H, H-2) ; 2.80 (pic large, 2H, H-4) ; 3.56 (m, 4H, H-3).

RMN ^{13}C (CDCl_3) δ_{ppm} : 13.07 (C-1) ; 37.03 (C-2) ; 64.77 (C-3).

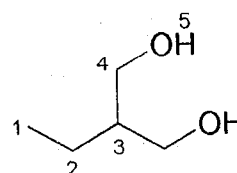
2-(éthyl) propan-1,3-diol 103

Même mode opératoire que 102. Une solution de 2-(éthyl) malonate de diéthyle (26.6 mmol, 5 g) dans du THF anhydre (50 mL) est ajoutée à une suspension d'hydrure de lithium aluminium (39.9 mmol, 1.5 g) dans du THF anhydre (50 mL). Après addition, on porte à reflux pendant 2h. Le milieu réactionnel est ensuite hydrolysé successivement avec l'eau (3 mL), une solution NaOH 15% (3 mL) et l'eau (3 mL), puis filtré sur fritté. Le solide est rincé plusieurs fois avec l'éther. La phase organique est séchée ($MgSO_4$) et évaporée sous PR. L'huile brute obtenue est purifiée par chromatographie sur gel de silice (40/1, éluant : cyclohexane / acétate d'éthyle 1/4, rév. VA) pour donner le diol attendu sous forme d'une huile incolore (2.38 g, 86%).

Formule brute : $C_5H_{12}O_2$

Masse molaire : $104.134 \text{ g}\cdot\text{mol}^{-1}$

Aspect : huile incolore

**103**

IR ν max (cm^{-1}) (film) : 3322 (OH) ; 2962 ; 2877 ; 1461 ; 1378 ; 1051 (C-O).

RMN ^1H (CDCl_3) δ_{ppm} : 0.94 (t, 3H, H-1, $J_{\text{H-1}/\text{H-2}}=7.63 \text{ Hz}$) ; 1.28 (m, 2H, H-2) ; 1.65 (m, 1H, H-3) ; 3.62 (dd, 2H, H-4, $J_{\text{H-4}/\text{H-4}'}=10.34 \text{ Hz}$, $J_{\text{H-4}/\text{H-3}}=7.63 \text{ Hz}$) ; 3.68 (pic large, 2H, H-5) ; 3.77 (dd, 2H, H-4', $J_{\text{H-4}'/\text{H-4}}=10.34 \text{ Hz}$, $J_{\text{H-4}'/\text{H-3}}=3.94 \text{ Hz}$).

RMN ^{13}C (CDCl_3) δ_{ppm} : 11.59 (C-1) ; 20.53 (C-2) ; 43.58 (C-3) ; 65.36 (C-4).

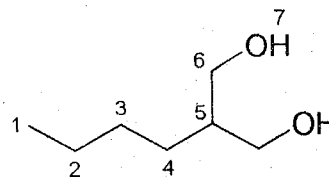
2-(butyl) propan-1,3-diol 104

Ce produit est préparé de la même manière que le diol 102. A une suspension d'hydrure de lithium aluminium (34.69 mmol, 1.31 g) dans du THF anhydre (40 mL), on ajoute goutte à goutte une solution de 2-(butyl) malonate de diéthyle (23.12 mmol, 5 g) dans du THF (30 mL). Après 2h de reflux puis traitement, la chromatographie sur gel de silice de l'huile obtenue conduit au diol désiré sous forme d'une huile incolore (2.77 g, 91%).

Formule brute : $C_7H_{16}O_2$

Masse molaire : $132.182 \text{ g}\cdot\text{mol}^{-1}$

Aspect : huile incolore

**104**

IR ν max (cm^{-1}) (film) : 3336 (OH) ; 2958 ; 2871 ; 1467 ; 1378 ; 1035 (C-O).

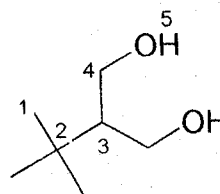
RMN ^1H (CDCl_3) δ_{ppm} : 0.90 (t, 3H, H-1, $J_{\text{H-1}/\text{H-2}}=6.89 \text{ Hz}$) ; 1.23 (m, 2H, H-2) ; 1.30 (m, 4H, H-3 et H-4) ; 1.72 (m, 1H, H-5) ; 3.25 (pic large, 2H, H-7) ; 3.62 (dd, 2H, H-6, $J_{\text{H-6}/\text{H-6}'}=10.79 \text{ Hz}$, $J_{\text{H-6}/\text{H-5}}=7.78 \text{ Hz}$) ; 3.79 (dd, 2H, H-6', $J_{\text{H-6}'/\text{H-6}}=10.79 \text{ Hz}$, $J_{\text{H-6}'/\text{H-5}}=3.51 \text{ Hz}$).

RMN ^{13}C (CDCl_3) δ_{ppm} : 13.88 (C-1) ; 22.85 (C-2) ; 27.37 (C-3) ; 29.30 (C-4) ; 41.86 (C-5) ; 65.70 (C-6).

2-(*tert*-butyl) propan-1,3-diol 105

Une solution de *tert*-butylmalonate de diéthyle (31.08 mmol, 6.72g, 6.63 mL) dans l'éther (40 mL) est additionnée à une suspension d'hydrure de lithium aluminium (46.64 mmol, 1.77g, 1.5 éq.) dans l'éther anhydre (100 mL). Le mélange est porté à ébullition pendant 2h puis agité une nuit à TA. Le milieu réactionnel est ensuite hydrolysé avec de l'eau (6 mL) et une solution d'acide sulfurique 10% (10 mL). L'élimination de l'éther sous PR conduit à un solide qui est solubilisé dans une quantité additionnelle d'acide sulfurique 10% (30 mL). Après extraction avec du chloroforme (3x200 mL), les phases organiques réunies sont lavées respectivement avec une solution saturée de bicarbonate de sodium (10 mL), eau (10 mL) puis séchées (MgSO_4) et évaporées sous PR. On obtient une huile brute qui est purifiée par recristallisation dans un mélange chloroforme-pentane, pour donner le diol désiré sous forme d'un solide blanc (3.34 g, 81%).

Formule brute : $\text{C}_7\text{H}_{16}\text{O}_2$
 Masse molaire : $132.182 \text{ g mol}^{-1}$
 Aspect : solide blanc
 $T_f = 56.1 \text{ }^\circ\text{C}$ (lit. $57\text{-}58 \text{ }^\circ\text{C}$)



105

IR ν_{max} (cm^{-1}) (KBr) : 3309 (OH) ; 2954 ; 2884 ; 1469 ; 1363 ; 1232 ; 1095 ; 1022 ; 717.

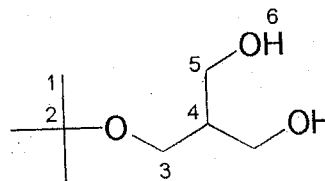
RMN ^1H (CDCl_3) δ_{ppm} : 0.92 (s, 9H, H-1) ; 1.61 (m, 1H, H-3) ; 3.75 (t, 2H, H-5, $J_{\text{H-5}/\text{H-4}} = 9.84 \text{ Hz}$) ; 3.92 (m, 4H, H-4).

RMN ^{13}C (CDCl_3) δ_{ppm} : 28.06 (C-1) ; 31.27 (C-2) ; 50.92 (C-3) ; 64.42 (C-4).

2-(*tert*-butoxyméthyl) propan-1,3-diol 106

Une solution de malonate **87** (16.24 mmol, 4g) dans du THF anhydre (9 mL) est additionnée goutte à goutte à une suspension d'hydrure de lithium aluminium (40.65 mmol, 1.53 g, 2.5 éq.) dans du THF anhydre (40 mL). Après addition, l'agitation est maintenue $\frac{1}{2}$ h à TA puis une nuit à reflux. A 0°C , le milieu réactionnel est ensuite hydrolysé successivement avec l'eau (1.6 mL), une solution NaOH 10% (1.6 mL) et l'eau (1.6 mL). La pâte récupérée est extraite avec du THF à l'aide d'un extracteur solide-liquide Soxhlet pendant 24h. Après évaporation des solvants, l'huile brute obtenue est purifiée par chromatographie sur gel de silice (40/1, éluant : cyclohexane / acétate d'éthyle 1/1, rév. VA) pour donner le diol désiré sous forme d'une huile incolore (1.93 g, 73%).

Formule brute : $C_8H_{18}O_3$
Masse molaire : $162.206 \text{ g.mol}^{-1}$
Aspect : huile incolore



106

IR ν max (cm^{-1}) (film) : 3409 (OH) ; 2967 ; 1367 ; 1195 ; 1076 et 1031.

RMN ^1H (CDCl_3) δ_{ppm} : 1.20 (s, 9H, H-1) ; 1.94 (m, 1H, H-4) ; 3.54 (d, 2H, H-3, $J_{\text{H-3/H-4}}=5.41$ Hz) ; 3.76 (m, 4H, H-5) ; 3.85 (pic large, 2H, H-6).

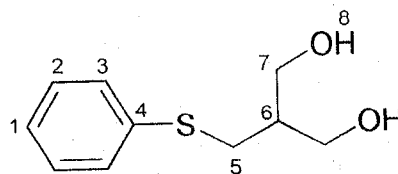
RMN ^{13}C (CDCl_3) δ_{ppm} : 27.23 (C-1) ; 42.72 (C-4) ; 62.78 et 62.91 (C-3 et C-5) ; 73.43 (C-2).

2-[(phénylsulfanyl)méthyl] propan-1,3-diol 107

- Réduction par AlH_3

Dans un ballon équipé d'une agitation magnétique, d'un réfrigérant muni d'une entrée d'argon et d'une ampoule à addition, on introduit l'hydruure de lithium aluminium (76.6 mmol, 2.91 g) et le chlorure d'aluminium (25.6 mmol, 3.40 g) dans l'éther anhydre (100 mL). Après agitation pendant $\frac{1}{2}$ h à TA, on ajoute goutte à goutte à 0°C le malonate 97 (11.60 mmol, 3.27 g) en solution dans l'éther anhydre (50 mL). L'agitation est maintenue 1h30min à TA. Le milieu réactionnel est ensuite hydrolysé avec le minimum d'eau puis les sels d'aluminium sont rassemblés à l'aide de MgSO_4 . Après filtration et rinçage avec l'éther, le filtrat est évaporé sous PR. L'huile brute obtenue est purifiée par chromatographie sur gel de silice (40/1, éluant : cyclohexane / acétate d'éthyle 1/1, rév. VA) pour donner le diol attendu sous forme de cristaux blancs (1.72 g, 75%).

Formule brute : $C_{10}H_{14}O_2\text{S}$
Masse molaire : $198.264 \text{ g.mol}^{-1}$
Aspect : solide blanc
 $T_f=44.3^\circ\text{C}$



107

IR ν max (cm^{-1}) (KBr) : 3434 (OH) ; 3058 (CH=) ; 2925 ; 2883 ; 1581 (C=C) ; 1479 ; 1434 ; 1033 ; 740 ; 690.

RMN ^1H (CDCl_3) δ_{ppm} : 1.91 (m, 1H, H-6) ; 2.95 (d, 2H, H-5, $J_{\text{H-5/H-6}}=7.38$ Hz) ; 3.35 (pic large, 2H, H-8) ; 3.76 (m, 4H, H-7) ; 7.16 (m, 1H, H-1) ; 7.26 (m, 2H, H-2) ; 7.32 (m, 2H, H-3).

RMN ^{13}C (CDCl_3) δ_{ppm} : 32.0 (C-5) ; 41.61 (C-6) ; 63.63 (C-7) ; 126.0 (C-1) ; 128.92 et 129.0 (C-2 et C-3) ; 136.08 (C-4).

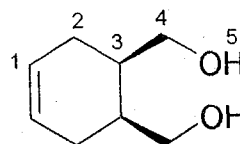
6-(hydroxyméthyl) cyclohex-3-ényl méthanol 109

L'anhydride *cis*-tétrahydrophthalique (20 mmol, 3.04 g) est additionné par petites portions à une suspension d'hydrure de lithium aluminium (80 mmol, 3.037 g, 4 éq.) dans du THF anhydre (150 mL) sous vive agitation à 0°C. L'agitation est maintenue ½ h à TA puis 21h à reflux. Après un refroidissement à 0°C, on procède à l'hydrolyse avec une solution KOH 2M (20 mL). Le mélange est agité pendant ¼ h, dilué avec l'éther (50 mL) puis filtré sur fritté. Le solide est rincé plusieurs fois avec l'éther (4x20 mL). La phase étherée est ensuite évaporée et le résidu repris avec du CH₂Cl₂ (50 mL). Le séchage (MgSO₄) et la concentration sous PR conduisent à une huile brute qui est purifiée par chromatographie sur gel de silice (40/1, éluant : CH₂Cl₂ / acétate d'éthyle 1/1, rév. VA et sol. KMnO₄) pour donner le diol désiré sous forme d'une huile incolore (2.52 g, 89%).

Formule brute : C₈H₁₄O₂

Masse molaire : 142.178 g.mol⁻¹

Aspect : huile incolore



109

IR ν max (cm⁻¹) (film) : 3457 (OH) ; 3021 (CH=) ; 2935 ; 1650 (C=C) ; 1436 ; 1336 ; 1251 (C-O) ; 1039 ; 977 ; 715.

RMN ¹H (CDCl₃) δ_{ppm} : 2.05 (m, 6H, H-2 et H-3) ; 3.53 (dd, 2H, H-4, J_{H-4/H-4'}=11.32 Hz, J_{H-4/H-3}=3.45 Hz) ; 3.67 (dd, 2H, H-4', J_{H-4'/H-4} 10.83 Hz, J_{H-4'/H-3} 6.40 Hz) ; 4.69 (pic large, 2H, H-5) ; 5.61 (m, 2H, H-1).

RMN ¹³C (CDCl₃) δ_{ppm} : 26.74 (C-2) ; 37.63 (C-1) ; 63.37 (C-4) ; 125.42 (C-3).

Chapitre IV

(S)-(+)-1-(phénylsulfonyl) propan-2-ol 93

- Réduction par la levure de boulanger

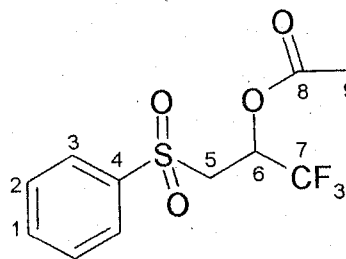
Dans un ballon équipé d'une agitation magnétique et d'un réfrigérant, on agite un mélange de la levure de boulanger (6 g/mmol), de saccharose (6 g/mmol) et d'eau (3 mL/g de levure) pendant 1/2h à 37°C. Après addition de la β -céto sulfone **62**, le mélange est laissé sous agitation en milieu anaérobie pendant 24h à TA. Le dégagement de dioxyde de carbone est observé grâce à une canule trempant dans l'eau. L'addition supplémentaire de saccharose se fait suivant les variations du dégagement gazeux. La réaction est stoppée par ajout de célite sous forte agitation suivie d'une filtration sur célite. La phase aqueuse est extraite au CH₂Cl₂ ou à l'éther en continu. La phase organique est ensuite séchée (Na₂SO₄) et évaporée sous PR. On obtient une huile qui est purifiée par chromatographie sur gel de silice (40/1, éluant : cyclohexane / acétate d'éthyle 3/2, rév. VA) pour donner l'alcool (+)-(S)-**93** sous forme de cristaux blancs (760 mg, 98%). ee >95% (mesuré par RMN ¹H avec le réactif décalant Eu(tfc)₃), [α]_D²⁰ +15.8° (c 1, CHCl₃).

Caractéristiques spectrales : voir alcool racémique (\pm)-**93**.

(\pm)-1-(phénylsulfonylméthyl)-2,2,2-(trifluoro) éthyl acétate 131

Dans un ballon, muni d'une agitation magnétique et d'une entrée d'argon, un mélange d'alcool (\pm)-**94** (0.52 mmol, 132 mg), d'anhydride acétique (0.52 mmol, 43 μ L) et de pyridine (0.52 mmol, 42 μ L) dans du CH₂Cl₂ (2 mL), est agité pendant 3h à TA. Une solution saturée de NaHCO₃ (1 mL) est, ensuite, ajoutée. Le mélange est extrait avec du CH₂Cl₂ (3x5 mL), les phases organiques réunies sont lavées avec une solution d'HCl 10% (5 mL), de l'eau (5 mL) et de la saumure (5 mL). La phase organique est séchée (MgSO₄) puis concentrée sous PR. L'huile brute obtenue est purifiée par chromatographie sur gel de silice (40/1, éluant : cyclohexane / éther 5/1, rév. UV) pour donner l'acétate (\pm)-**131** désiré sous forme d'un solide blanc (103 mg, 67%).

Formule brute : C₁₁H₁₁F₃O₄S
Masse molaire : 296.253 g.mol⁻¹
Aspect : solide blanc
 T_f = 86.8 °C



131

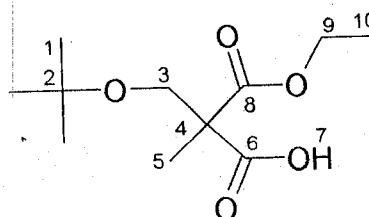
IR ν max (cm⁻¹) (KBr) : 3068 (CH=) ; 2989 ; 1760 (C=O acétate) ; 1585 (C=C) ; 1380 ; 1205 (C-O acétate) ; 1148 (O=S=O) ; 1076 ; 754 ; 684.

RMN ^1H (CDCl_3) δ_{ppm} : 1.96 (s, 3H, H-9) ; 3.39-3.64 (m, 2H, H-5, $J_{\text{H-5}/\text{H-5}'}=14.81$ Hz, $J_{\text{H-5}/\text{H-6}}=2.26$ Hz, $J_{\text{H-5}'/\text{H-6}}=7.28$ Hz) ; 5.81 (m, 1H, H-6) ; 7.59-8.01 (m, 5H, H-1, H-2 et H-3).
RMN ^{13}C (CDCl_3) δ_{ppm} : 20.01 (C-9) ; 53.76 (C-5) ; 64.21 (q, $^2J_{\text{C-6}/\text{F-7}}=44.2$ Hz, C-6) ; 122.35 (q, $^1J_{\text{C-7}/\text{F-7}}=285.2$ Hz, C-7) ; 128.21 (C-1) ; 129.59 (C-2) ; 134.45 (C-3) ; 138.29 (C-4) ; 168.16 (C-8).

Acide (\pm)-2-(*tert*-butoxyméthyl)-3-(éthoxy)-2-(méthyl)-3-(oxo) propanoïque 135

A une solution de malonate **98** (8.07 mmol, 2.1 g) dans l'éthanol (5.4 mL), on additionne une solution de soude 1M (8.85 mL, 1.3 éq.). Le mélange réactionnel est agité pendant 18h, puis l'éthanol est évaporé. La phase aqueuse est extraite avec de l'éther (2x25 mL) puis acidifiée avec une solution d'HCl 10% et de nouveau extraite avec l'éther (3x25 mL). Ces dernières phases organiques sont séchées (MgSO_4) puis évaporées sous PR pour conduire à l'hémiester racémique (\pm)-**135** désiré sous forme d'une huile incolore (1.61 g, 86%).

Formule brute : $\text{C}_{11}\text{H}_{20}\text{O}_5$
Masse molaire : 232.250 $\text{g}\cdot\text{mol}^{-1}$
Aspect : huile incolore



135

IR ν max (cm^{-1}) (film) : 3500-2500 (OH) ; 2976 ; 2939 ; 1747 (C=O) ; 1715 (acide) ; 1366 ; 1300 ; 1257 (C-O) ; 1194 ; 1086 (C-O éther) ; 1023.

RMN ^1H (CDCl_3) δ_{ppm} : 1.18 (s, 9H, H-1) ; 1.28 (t, 3H, H-10, $J_{\text{H-10}/\text{H-9}}=6.89$ Hz) ; 1.48 (s, 3H, H-5) ; 3.68 (d, 1H, H-3, $J_{\text{H-3}/\text{H-3}'}=8.37$ Hz) ; 3.76 (d, 1H, H-3', $J_{\text{H-3}'/\text{H-3}}=8.37$ Hz) ; 4.22 (q, 2H, H-8, $J_{\text{H-9}/\text{H-10}}=6.89$ Hz) ; 10-11 (pic large, 1H, H-7).

RMN ^{13}C (CDCl_3) δ_{ppm} : 13.90 (C-10) ; 18.27 (C-5) ; 27.12 (C-1) ; 54.49 (C-4) ; 61.66 (C-9) ; 65.0 (C-3) ; 74.0 (C-2) ; 171.23 (C-8) ; 175.0 (C-6).

Acide (+)-(R)-2-(*tert*-butoxyméthyl)-3-(éthoxy)-2-(méthyl)-3-(oxo) propanoïque 135

- Hydrolyse avec PLE

Dans un bécher, une solution tampon phosphate (85 mL, pH 7 ; KH_2PO_4 0.1M) est maintenue à 38°C à l'aide d'un bain thermostaté. Le malonate **98** (7.08 mmol, 1.84 g) est ajouté et le pH est ajusté à 7.2 par addition de soude 1M ($V_{\text{aj}}=874$ μL). On additionne ensuite la *Pig liver esterase* (565 μL). Le pH est maintenu à 7.2 par addition d'une solution de soude 1M ($V_{\text{aj}}=9.679$ mL) à l'aide d'un pH-stat. Après 64h30min la réaction s'arrête. Le mélange réactionnel est extrait avec de l'éther (2x60 mL) puis la phase aqueuse est acidifiée à pH 1-2 avec une solution d'HCl 10%. La phase aqueuse est extraite à nouveau avec de l'éther (3x90 mL). Les phases organiques réunies sont séchées (MgSO_4) et évaporées sous PR. L'huile incolore obtenue correspond à l'hémiester (+)-(R)-**135** désiré pratiquement pur (1.34 g, 82%). $ee=85\%$, $[\alpha]_{\text{D}}^{20} +4.7^\circ$ (c 1.1, CHCl_3).

Un second essai dans les mêmes conditions permet d'obtenir l'hémiester (+)-(R)-135 avec un meilleur excès énantiomérique. $ee=90\%$, $[\alpha]_D^{20} +5.3^\circ$ (c 1.12, CHCl_3).

CPG (phase chirale)

$T_{inj}=225^\circ\text{C}$

$T_{det}=275^\circ\text{C}$

70°C/1min — 2°C/min — 180°C/1min

Composés : (+)-(R)-135 (-)-(S)-135 R=2.47
 t_R : $t=47.43$ min $t=47.87$ min

Caractéristiques spectrales : voir hémiester racémique (\pm)-135

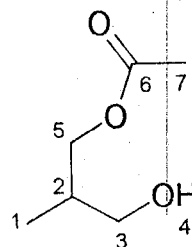
(\pm)-2-(hydroxyméthyl) propyl acétate 136

Dans un ballon muni d'une agitation magnétique, un mélange de diol **102** (71.03 mmol, 6.40 g), d'anhydride acétique (71.03 mmol, 6.73 mL) et de pyridine (71.03 mmol, 5.79 mL), est agité, sous argon, pendant 3h à TA. Une solution saturée de NaHCO_3 (200 mL) est, ensuite, ajoutée. Le mélange est extrait avec du CH_2Cl_2 (3x200 mL), les phases organiques réunies sont lavées avec une solution d'HCl 10% (200 mL), de l'eau (200 mL) et de la saumure (200 mL). La phase organique est séchée (MgSO_4) puis concentrée sous PR. L'huile obtenue est purifiée par chromatographie sur gel de silice (40/1, éluant : cyclohexane / éther 3/2, rév. sol. KMnO_4), on obtient le diacétate **142** sous forme d'une huile incolore (3.42 g, 28%), le monoacétate désiré (\pm)-**136** sous forme d'une huile incolore (2.94 g, 31%) et le diol **102** de départ (682 mg, 11%).

Formule brute : $\text{C}_6\text{H}_{12}\text{O}_3$

Masse molaire : 132.120 $\text{g}\cdot\text{mol}^{-1}$

Aspect : huile incolore

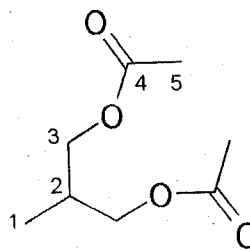


136

IR ν max (cm^{-1}) (film) : 3436 (OH) ; 2965 ; 2881 ; 1741 (C=O acétate) ; 1469 ; 1367 ; 1245 (C-O acétate) ; 1035.

RMN ^1H (CDCl_3) δ_{ppm} : 0.95 (d, 3H, H-1, $J_{H-1/H-2}=7.38$ Hz) ; 1.96 (m, 1H, H-2) ; 2.06 (s, 3H, H-7) ; 2.09 (pic large, 1H, H-4) ; 3.47 (dd, 1H, H-3, $J_{H-3/H-3'}=10.83$ Hz, $J_{H-3/H-2}=6.40$ Hz) ; 3.53 (dd, 1H, H-3', $J_{H-3'/H-3}=10.83$ Hz, $J_{H-3'/H-2}=5.41$ Hz) ; 4.03 (dd, 1H, H-5, $J_{H-5/H-5'}=11.07$ Hz, $J_{H-5/H-2}=6.40$ Hz) ; 4.09 (dd, 1H, H-5', $J_{H-5'/H-5}=11.07$ Hz, $J_{H-5'/H-2}=5.17$ Hz).

RMN ^{13}C (CDCl_3) δ_{ppm} : 13.45 (C-1) ; 20.85 (C-7) ; 35.37 (C-2) ; 64.40 (C-3) ; 66.14 (C-5) ; 171.61 (C-6).

3-(acétyloxy)-2-(méthyl) propyl acétate 142Formule brute : C₈H₁₄O₄Masse molaire : 174.178 g mol⁻¹Aspect : huile incolore**142**

IR ν max (cm⁻¹) (film) : 2967 ; 2898 ; 1739 (C=O acétate) ; 1467 ; 1367 ; 1226 (C-O acétate) ; 1039.

RMN ¹H (CDCl₃) δ_{ppm} : 0.98 (d, 3H, H-1, J_{H-1/H-2}=6.89 Hz) ; 2.07 (s, 6H, H-5) ; 2.17 (m, 1H, H-2) ; 4.01 (d, 4H, H-3, J_{H-3/H-2}=6.40 Hz).

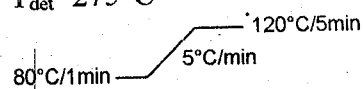
RMN ¹³C (CDCl₃) δ_{ppm} : 13.69 (C-1) ; 20.74 (C-5) ; 32.19 (C-2) ; 65.70 (C-3) ; 170.93 (C-4).

(+)-(S)-2-(hydroxyméthyl) propyl acétate 136- Acylation PFL (1^{er} essai)

Dans un ballon, on agite à TA une solution de diol **102** (5 mmol, 450 mg) et de lipase de *Pseudomonas fluorescens* (100 mg) dans l'acétate de vinyle (10 mL). Après 3h de réaction, l'enzyme est éliminée par filtration sur fritté et lavée avec de l'acétate de vinyle (10 mL). Le filtrat est concentré sous PR et le résidu est purifié par chromatographie sur gel de silice (40/1, éluant : cyclohexane / éther 3/2, rév. sol. KMnO₄) pour donner le diacétate **142** (408 mg, 47%) et le monoacétate (+)-(S)-**136** sous forme d'une huile incolore (337 mg, 51%). ee=85%, $[\alpha]_D^{20} +8.6^\circ$ (c 2, EtOH).

- Acylation PFL (2^{ème} essai)

Même mode opératoire que ci-dessus. Le diol **102** (22.19 mmol, 2 g) et la lipase de *Pseudomonas fluorescens* (400 mg) dans l'acétate de vinyle (20 mL) sont agités pendant 3h25min à TA. Après traitement et purification, on obtient le diacétate **142** (2.28 g, 59%) et le monoacétate (+)-(S)-**136** sous forme d'une huile incolore (1.13 g, 38%). ee=97%, $[\alpha]_D^{20} +9.8^\circ$ (c 2, EtOH).

CPG (phase normale)T_{inj}=225°CT_{dét}=275°C

Composés :	102	136	142
t _R :	t=5.10 min	t=7.54 min	t=11.14 min

CPG (phase chirale)T_{inj}=225°CT_{dét}=275°C

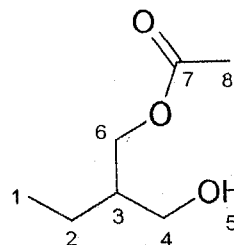
80°C/1min ——— 0.05°C/min ——— 90°C/1min

Composés : (+)-(R)-136 (-)-(S)-136 R=2.88
 t_R : t=50.92 min t=51.92 min

Caractéristiques spectrales : voir monoacétate racémique (±)-136 et diacétate 142.

(±)-2-(hydroxyméthyl) butyl acétate 137

Même mode opératoire que pour le (±)-136. Le diol 103 (14.40 mmol, 1.5 g), la triéthylamine (27.28 mmol, 3.75 mL), la DMAP (100 mg) et l'anhydride acétique (14.40 mmol, 1.37 mL) dans le CH₂Cl₂ (10 mL), sont agités, sous argon, pendant 6h à TA. Après traitement et purification par chromatographie sur gel de silice (40/1, éluant : cyclohexane / éther 3/2, rév. sol. KMnO₄), on obtient le diacétate 143 sous forme d'une huile incolore (640 mg, 24%), le monoacétate (±)-137 désiré sous forme d'une huile incolore (891 mg, 42%) et le diol de départ (32 mg, 2%).

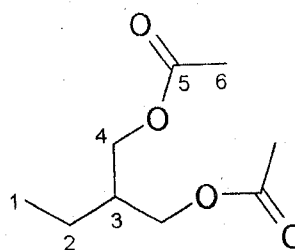
Formule brute : C₇H₁₄O₃Masse molaire : 146.168 g.mol⁻¹Aspect : huile incolore

137

IR ν max (cm⁻¹) (film) : 3446 (OH) ; 2964 ; 2881 ; 1739 (C=O acétate) ; 1461 ; 1365 ; 1245 (C-O acétate) ; 1039.

RMN ¹H (CDCl₃) δ_{ppm} : 0.94 (t, 3H, H-1, J_{H-1/H-2}=7.38 Hz) ; 1.35 (m, 1H, H-2) ; 1.39 (m, 1H, H-2') ; 1.71 (m, 1H, H-3) ; 2.05 (s, 3H, H-8) ; 2.17 (pic large, 1H, H-5) ; 3.51 (dd, 1H, H-4, J_{H-4/H-4'}=10.34 Hz, J_{H-4/H-3}=7.63 Hz) ; 3.59 (dd, 1H, H-4', J_{H-4'/H-4}=10.34 Hz, J_{H-4'/H-3}=3.94 Hz) ; 4.08 (dd, 1H, H-6, J_{H-6/H-6'}=11.07 Hz, J_{H-6/H-3}=6.40 Hz) ; 4.17 (dd, 1H, H-6', J_{H-6'/H-6}=11.07 Hz, J_{H-6'/H-3}=4.67 Hz).

RMN ¹³C (CDCl₃) δ_{ppm} : 11.37 (C-1) ; 20.63 et 20.85 (C-2 et C-8) ; 42.04 (C-3) ; 62.32 (C-4) ; 64.38 (C-6) ; 171.66 (C-7).

2-(acétyloxyméthyl) butyl acétate 143Formule brute : C₉H₁₆O₄Masse molaire : 188.202 g.mol⁻¹Aspect : huile incolore**143**

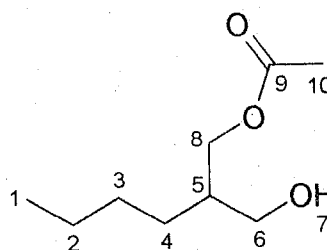
IR ν max (cm⁻¹) (film) : 2964 ; 2879 ; 1739 (C=O acétate) ; 1465 ; 1365 ; 1220 (C-O acétate) ; 1047.

RMN ¹H (CDCl₃) δ_{ppm} : 0.95 (t, 3H, H-1, J_{H-1/H-2}=7.38 Hz) ; 1.42 (quintuplet, 2H, H-2) ; 1.92 (m, 1H, H-3) ; 2.06 (s, 6H, H-6) ; 4.05 (dd, 2H, H-4, J_{H-4/H-4'}=11.07 Hz, J_{H-4/H-3}=6.40 Hz) ; 4.10 (dd, 2H, H-4', J_{H-4'/H-4}=11.07 Hz, J_{H-4'/H-3}=5.41 Hz).

RMN ¹³C (CDCl₃) δ_{ppm} : 11.08 (C-1) ; 20.72 et 20.91 (C-2 et C-6) ; 38.65 (C-3) ; 63.83 (C-4) ; 170.92 (C-5).

(±)-2-(hydroxyméthyl) hexyl acétate 138

Même mode opératoire que pour le composé (±)-136. Le diol **104** (3.78 mmol, 500 mg), la triéthylamine (7.16 mmol, 0.98 mL), la DMAP (35 mg) et l'anhydride acétique (3.78 mmol, 361 μ L) dans le CH₂Cl₂ (3 mL), sont agités, sous argon, pendant 6h à TA. Après traitement, l'huile brute est purifiée par chromatographie sur gel de silice (40/1, éluant : cyclohexane / éther 3/2, rév. sol. KMnO₄). On obtient le diacétate **144** sous forme d'une huile incolore (291 mg, 35%), le monoacétate (±)-**138** attendu (151 mg, 23%) et le diol de départ (203 mg, 41%).

Formule brute : C₉H₁₈O₃Masse molaire : 174.216 g.mol⁻¹Aspect : huile incolore**138**

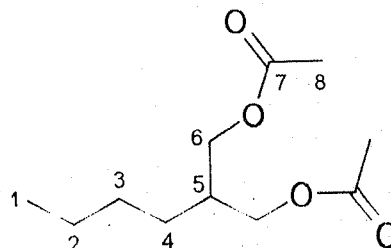
IR ν max (cm⁻¹) (film) : 3413 (OH) ; 2958 ; 2861 ; 1739 (C=O acétate) ; 1465 ; 1367 ; 1241 (C-O acétate) ; 1035.

RMN ¹H (CDCl₃) δ_{ppm} : 0.90 (t, 3H, H-1, J_{H-1/H-2}=6.89 Hz) ; 1.33 (m, 6H, H-2, H-3 et H-4) ; 1.80 (m, 1H, H-5) ; 2.07 (s, 3H, H-10) ; 2.32 (pic large, 1H, H-7) ; 3.52 (dd, 1H, H-6, J_{H-6/H-6'}=11.07 Hz, J_{H-6/H-5}=6.40 Hz) ; 3.60 (dd, 1H, H-6', J_{H-6'/H-6}=11.07 Hz, J_{H-6'/H-5}=4.92 Hz) ; 4.09 (dd, 1H, H-8, J_{H-8/H-8'}=11.32 Hz, J_{H-8/H-5}=6.89 Hz) ; 4.19 (dd, 1H, H-8', J_{H-8'/H-8}=11.32 Hz, J_{H-8'/H-5}=4.92 Hz).

RMN ^{13}C (CDCl_3) δ_{ppm} : 13.86 (C-1) ; 20.82 (C-10) ; 22.76 (C-2) ; 27.43 (C-3) ; 29.04 (C-4) ; 40.33 (C-5) ; 62.56 (C-6) ; 64.64 (C-8) ; 171.67 (C-9).

2-(acétyloxyméthyl) hexyl acétate 144

Formule brute : $\text{C}_{11}\text{H}_{20}\text{O}_4$
 Masse molaire : 216.250 $\text{g}\cdot\text{mol}^{-1}$
 Aspect : huile incolore



144

IR ν max (cm^{-1}) (film) : 2958 ; 2861 ; 1739 (C=O acétate) ; 1467 ; 1365 ; 1226 (C-O acétate) ; 1033.

RMN ^1H (CDCl_3) δ_{ppm} : 0.90 (t, 3H, H-1, $J_{\text{H-1}/\text{H-2}}=6.89$ Hz) ; 1.33 (m, 6H, H-2, H-3 et H-4) ; 1.98 (m, 1H, H-5) ; 2.06 (s, 6H, H-8) ; 4.03 (dd, 1H, H-6, $J_{\text{H-6}/\text{H-6}'}=11.32$ Hz, $J_{\text{H-6}/\text{H-5}}=6.40$ Hz) ; 4.09 (dd, 1H, H-6', $J_{\text{H-6}'/\text{H-6}}=11.32$ Hz, $J_{\text{H-6}'/\text{H-5}}=4.92$ Hz).

RMN ^{13}C (CDCl_3) δ_{ppm} : 13.78 (C-1) ; 20.73 (C-8) ; 22.63 (C-2) ; 27.72 (C-3) ; 28.79 (C-4) ; 37.08 (C-5) ; 64.17 (C-6) ; 170.91 (C-7).

(+)-(R)-2-(hydroxyméthyl) hexyl acétate 138

- Acylation PFL (20°C)

Dans un ballon, sous argon, on agite à 20°C une solution de diol 104 (1.25 mmol, 165 mg) et de lipase de *Pseudomonas fluorescens* (25 mg) dans de l'acétate de vinyle (2.5 mL). Après 1h55min de réaction, l'enzyme est éliminée par filtration sur fritté et lavée avec de l'acétate de vinyle (2.5 mL). Le filtrat est concentré sous PR et le résidu est purifié par chromatographie sur gel de silice (éluant : cyclohexane / éther 2/3, rév. sol. KMnO_4) pour donner le monoacétate (+)-(R)-138 sous forme d'une huile incolore (159 mg, 73%), et du diol de départ (36 mg, 22%). ee=65%, $[\alpha]_D^{20} +1.1^\circ$ (c 1, EtOH).

CPG (phase chirale)

$T_{\text{inj}}=225^\circ\text{C}$

$T_{\text{dét}}=275^\circ\text{C}$

70°C/5min — 2°C/min — 180°C/1min

Composés :	(+)-(R)-138	(-)-(S)-138	R=2.14
t_R :	t=188.57 min	t=189.23 min	

Caractéristiques spectrales : voir monoacétate racémique (\pm)-138.

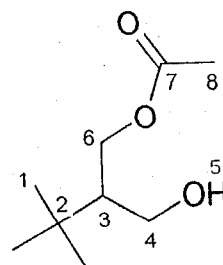
(±)-2-(hydroxyméthyl)-3,3-(diméthyl) butyl acétate 139

Même mode opératoire que pour le composé (±)-136. Un mélange de diol **105** (11.35 mmol, 1.5 g), d'anhydride acétique (11.35 mmol, 1.08 mL), de triéthylamine (21.5 mmol, 2.96 mL) et de la DMAP (100 mg), en solution dans le CH₂Cl₂ (5 mL), est agité, sous argon, pendant 6h à TA. Après traitement et purification sur gel de silice (40/1, éluant : cyclohexane / acétate d'éthyle 3/2, rév. VA), on obtient le diacétate **145** sous forme d'une huile incolore (710 mg, 29%), le monoacétate (±)-**139** sous forme d'une huile incolore (873 mg, 44%) et le diol **105** (247 mg, 16%).

Formule brute : C₉H₁₈O₃

Masse molaire : 174.216 g.mol⁻¹

Aspect : huile incolore

**139**

IR ν max (cm⁻¹) (film) : 3457 (OH) ; 2958 ; 2873 ; 1741 (C=O acétate) ; 1475 ; 1367 ; 1247 (C-O acétate) ; 1031.

RMN ¹H (CDCl₃) δ_{ppm} : 0.97 (s, 9H, H-1) ; 1.56 (m, 1H, H-3) ; 2.07 (s, 3H, H-8) ; 2.28 (pic large, 1H, H-5) ; 3.62 (dd, 1H, H-4, $J_{H-4/H-4'}=11.32$ Hz, $J_{H-4/H-3}=7.38$ Hz) ; 3.79 (dd, 1H, H-4', $J_{H-4'/H-4}=11.32$ Hz, $J_{H-4'/H-3}=3.69$ Hz) ; 4.21 (dd, 1H, H-6, $J_{H-6/H-6'}=11.32$ Hz, $J_{H-6/H-3}=6.40$ Hz) ; 4.39 (dd, 1H, H-6', $J_{H-6'/H-6}=11.32$ Hz, $J_{H-6'/H-3}=4.18$ Hz).

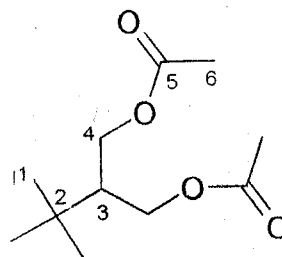
RMN ¹³C (CDCl₃) δ_{ppm} : 21.0 (C-8) ; 28.34 (C-1) ; 31.82 (C-2) ; 49.80 (C-3) ; 60.73 et 63.35 (C-4 et C-6) ; 171.61 (C-7).

2-(acétyloxyméthyl)-3,3-(diméthyl) butyl acétate 145

Formule brute : C₁₁H₂₀O₄

Masse molaire : 216.250 g.mol⁻¹

Aspect : huile incolore

**145**

IR ν max (cm⁻¹) (film) : 2964 ; 2875 ; 1739 (C=O acétate) ; 1473 ; 1365 ; 1228 (C-O acétate) ; 1029 ; 732.

RMN ^1H (CDCl_3) δ_{ppm} : 0.97 (s, 9H, H-1) ; 1.73 (m, 1H, H-3) ; 2.05 (s, 6H, H-6) ; 4.10 (dd, 2H, H-4, $J_{\text{H-4}/\text{H-4}'}=11.29$ Hz, $J_{\text{H-4}/\text{H-3}}=6.52$ Hz) ; 4.27 (dd, 2H, H-4', $J_{\text{H-4}'/\text{H-4}}=11.29$ Hz, $J_{\text{H-4}'/\text{H-3}}=4.27$ Hz).

RMN ^{13}C (CDCl_3) δ_{ppm} : 20.98 (C-6) ; 28.25 (C-1) ; 31.97 (C-2) ; 46.19 (C-3) ; 62.48 (C-4) ; 171.06 (C-5).

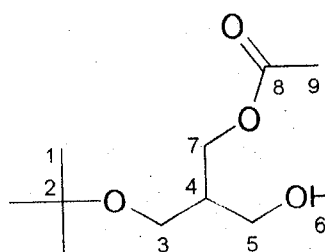
(±)-3-(*tert*-butoxy)-2-(hydroxyméthyl) propyl acétate 140

Ce produit est préparé de la même manière que (±)-136. Un mélange de diol 106 (30 mmol, 5.83 g), d'anhydride acétique (30 mmol, 2.88 mL) et de pyridine (30 mmol, 2.42 mL), est agité, sous argon, pendant 3h à TA. Après traitement, l'huile brute est purifiée par chromatographie sur gel de silice (40/1, éluant : cyclohexane / acétate d'éthyle 7/3, rév. VA). On obtient le diacétate 146 sous forme d'une huile incolore (2.44 g, 33%) et le monoacétate (±)-140 désiré sous forme d'une huile incolore (3.22 g, 52%).

Formule brute : $\text{C}_{10}\text{H}_{20}\text{O}_4$

Masse molaire : $204.240 \text{ g}\cdot\text{mol}^{-1}$

Aspect : huile incolore



140

IR ν max (cm^{-1}) (film) : 3463 (OH) ; 2973 ; 1739 (C=O) ; 1240 (C-O acétate) ; 1078 (C-O éther) ; 1037.

RMN ^1H (CDCl_3) δ_{ppm} : 1.16 (s, 9H, H-1) ; 2.03 (s, 3H, H-9) ; 2.03 (m, 1H, H-4) ; 2.90 (pic large, 1H, H-6) ; 3.45 (dd, 1H, H-3, $J_{\text{H-3}/\text{H-3}'}=8.86$ Hz, $J_{\text{H-3}/\text{H-4}}=5.91$ Hz) ; 3.52 (dd, 1H, H-3', $J_{\text{H-3}'/\text{H-3}}=8.86$ Hz, $J_{\text{H-3}'/\text{H-4}}=4.92$ Hz) ; 3.70 (m, 2H, H-5) ; 4.13 (d, 2H, H-7, $J_{\text{H-7}/\text{H-4}}=6.89$ Hz).

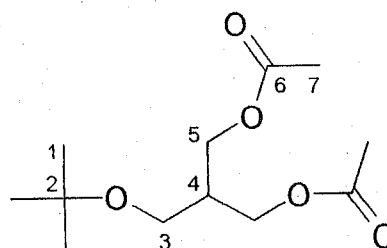
RMN ^{13}C (CDCl_3) δ_{ppm} : 20.82 (C-9) ; 27.21 (C-1) ; 40.43 (C-4) ; 62.07, 62.72 et 63.08 (C-3, C-5 et C-7) ; 73.42 (C-2) ; 171.30 (C-8).

3-(acétyloxy)-2-(*tert*-butoxyméthyl) propyl acétate 146

Formule brute : $\text{C}_{12}\text{H}_{22}\text{O}_5$

Masse molaire : $246.274 \text{ g}\cdot\text{mol}^{-1}$

Aspect : huile incolore



146

IR ν max (cm^{-1}) (film) : 2971 ; 1741 (C=O) ; 1365 ; 1232 (C-O acétate) ; 1081 (C-O éther) ; 1039.

RMN ^1H (CDCl_3) δ_{ppm} : 1.13 (s, 9H, H-1) ; 2.03 (s, 6H, H-7) ; 2.19 (m, 1H, H-4) ; 3.35 (d, 2H, H-3, $J_{\text{H-3}/\text{H-4}}=5.77$ Hz) ; 4.10 (dd, 1H, H-5, $J_{\text{H-5}/\text{H-5}'}=11.04$ Hz, $J_{\text{H-5}/\text{H-4}}=6.02$ Hz) ; 4.15 (dd, 1H, H-5, $J_{\text{H-5}'}/\text{H-5}=11.04$ Hz, $J_{\text{H-5}'}/\text{H-4}=6.02$ Hz).

RMN ^{13}C (CDCl_3) δ_{ppm} : 20.81 (C-7) ; 27.25 (C-1) ; 38.51 (C-4) ; 59.0 (C-3) ; 62.55 (C-5) ; 72.78 (C-2) ; 170.94 (C-6).

(+)-(S)-3-(tert-butoxy)-2-(hydroxyméthyl) propyl acétate 140

- Acylation PFL

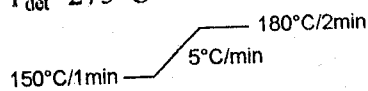
Dans un ballon, on agite à TA (22°C), une solution de diol **106** (13.64 mmol, 2.65 g) et de lipase de *Pseudomonas fluorescens* (354 mg) dans l'acétate de vinyle (43 mL). Après 2h30min de réaction, l'enzyme est éliminée par filtration sur fritté et lavée avec de l'acétate de vinyle (43 mL). Le filtrat est concentré sous PR et le résidu est purifié par chromatographie sur gel de silice (éluant : cyclohexane / acétate d'éthyle 1/1, rév. VA) pour donner le (+)-(S)-**140** sous forme d'une huile incolore (2.65 g, 95%). ee 87%, $[\alpha]_{\text{D}}^{20} +1.5^\circ$ (c 1, CHCl_3).

Caractéristiques spectrales : voir monoacétate racémique (\pm)-**140**.

CPG (phase normale)

$T_{\text{inj}}=225^\circ\text{C}$

$T_{\text{dét}}=275^\circ\text{C}$

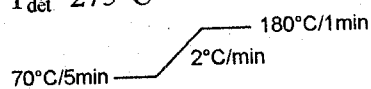


Composés :	106	140	146
t_{R} :	$t=3.90$ min	$t=5.28$ min	$t=6.88$ min

CPG (phase chirale)

$T_{\text{inj}}=225^\circ\text{C}$

$T_{\text{dét}}=275^\circ\text{C}$

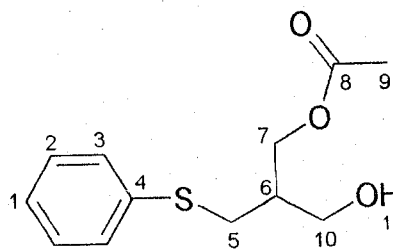


Composés :	(-)-(R)-140	(+)-(S)-140	$R=3.14$
t_{R} :	$t=40.31$ min	$t=40.58$ min	

(\pm)-3-(hydroxy)-2-[(phénylsulfanyl)méthyl] propyl acétate 141

Même mode opératoire que pour le composé (\pm)-**136**. Le diol **107** (9.45 mmol, 1.87 g), l'anhydride acétique (9.45 mmol, 900 μL) et la pyridine (9.45 mmol, 765 μL) en solution dans du CH_2Cl_2 (15 mL) sont agités, sous argon, pendant 3h à TA. Après traitement et purification sur gel de silice (éluant : cyclohexane / acétate d'éthyle 3/2, rév. UV), on obtient le diacétate **147** sous forme d'une huile (915 mg, 34%) et le monoacétate désiré (\pm)-**141** sous forme d'une huile jaunâtre (750 mg, 33%).

Formule brute : $C_{12}H_{16}O_3S$
Masse molaire : 240.298 $g \cdot mol^{-1}$
Aspect : huile jaunâtre



141

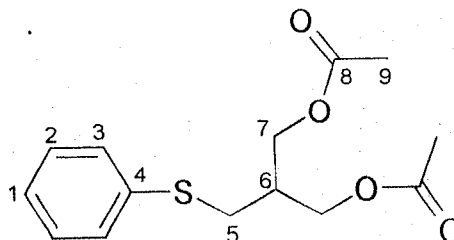
IR ν max (cm^{-1}) (film) : 3434 (OH) ; 3056 (CH=) ; 2954 ; 2896 ; 1741 (C=O acétate) ; 1581 (C=C) ; 1481 ; 1438 ; 1240 (C-O acétate) ; 1037 ; 740 ; 692.

RMN 1H ($CDCl_3$) δ_{ppm} : 2.04 (s, 3H, H-9) ; 2.08 (m, 1H, H-6) ; 2.56 (pic large, 1H, H-11) ; 2.95 (dd, 1H, H-5, $J_{H-5/H-5'}=13.29$ Hz, $J_{H-5/H-6}=6.89$ Hz) ; 3.01 (dd, 1H, H-5', $J_{H-5'/H-5}=13.29$ Hz, $J_{H-5'/H-6}=7.38$ Hz) ; 3.67 (m, 2H, H-10) ; 4.22 (d, 2H, H-7, $J_{H-7/H-6}=5.91$ Hz) ; 7.18 (m, 1H, H-1) ; 7.28 (m, 2H, H-2) ; 7.35 (m, 2H, H-3).

RMN ^{13}C ($CDCl_3$) δ_{ppm} : 20.73 (C-9) ; 32.04 (C-5) ; 40.10 (C-6) ; 61.44 et 63.45 (C-7 et C-10) ; 126.11 (C-1) ; 128.89 (C-2) ; 129.17 (C-3) ; 135.82 (C-4) ; 171.41 (C-8).

3-(acétyloxy)-2-[(phénylesulfanyl)méthyl] propyl acétate 147

Formule brute : $C_{14}H_{18}O_4S$
Masse molaire : 282.332 $g \cdot mol^{-1}$
Aspect : huile jaunâtre



147

IR ν max (cm^{-1}) (film) : 3054 (CH=) ; 2956 ; 1739 (C=O acétate) ; 1583 (C=C) ; 1365 ; 1232 (C-O acétate) ; 1041 ; 742 ; 692.

RMN 1H ($CDCl_3$) δ_{ppm} : 2.04 (s, 6H, H-9) ; 2.25 (m, 1H, H-6) ; 2.99 (d, 2H, H-5, $J_{H-5/H-6}=6.89$ Hz) ; 4.17 (d, 4H, H-7, $J_{H-7/H-6}=5.41$ Hz) ; 7.21 (m, 1H, H-1) ; 7.29 (m, 2H, H-2) ; 7.38 (m, 2H, H-3).

RMN ^{13}C ($CDCl_3$) δ_{ppm} : 20.77 (C-9) ; 32.56 (C-5) ; 37.44 (C-6) ; 63.20 (C-7) ; 126.49 (C-1) ; 129.04 (C-2) ; 129.71 (C-3) ; 135.63 (C-4) ; 170.78 (C-8).

(+)-(R)-3-(hydroxy)-2-[(phénylesulfanyl)méthyl] propyl acétate 141

- Acylation PFL (à 6 °C)

Dans un ballon, sous argon, on agite à 6°C une solution de diol **107** (2.12 mmol, 420 mg) et de lipase de *Pseudomonas fluorescens* (40 mg) dans de l'acétate de vinyle (8 mL). Après 3h5min de réaction, l'enzyme est éliminée par filtration sur fritté et lavée avec de l'acétate de vinyle (20 mL). Le filtrat est concentré sous PR et le résidu est purifié par

chromatographie sur gel de silice (éluant : cyclohexane / acétate d'éthyle 2/3, rév. UV) pour donner le diol **107** de départ (67 mg, 16%), le diacétate (14 mg, 2%) et le monoacétate (+)-(R)-**141** désiré sous forme d'une huile jaunâtre (402 mg, 79%). $ee=88\%$, $[\alpha]_D^{20} +14.4^\circ$ (c 5.1, $CHCl_3$).

Caractéristiques spectrales : voir monoacétate racémique (\pm)-**141**.

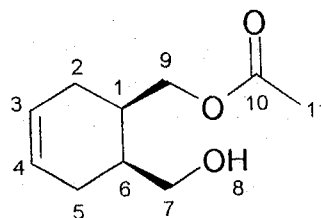
(\pm)-6-(hydroxyméthyl) cyclohex-3-ényl méthyl acétate **148**

Ce produit est préparé de la même manière que le composé (\pm)-**136**. Le diol **109** (6 mmol, 853 mg), l'anhydride acétique (6 mmol, 577 μ L) et de la pyridine (6 mmol, 485 μ L) en solution dans le CH_2Cl_2 (5 mL) sont agités, sous argon, pendant 3h à TA. Après traitement et purification sur gel de silice (40/1, éluant : cyclohexane / éther 3/2, rév. VA et sol. $KMnO_4$), on obtient le diacétate **149** sous forme d'une huile incolore (317 mg, 23%), le monoacétate (\pm)-**148** désiré sous forme d'une huile incolore (500 mg, 45%) et le diol de départ (177 mg, 21%).

Formule brute : $C_{10}H_{16}O_3$

Masse molaire : 184.212 $g \cdot mol^{-1}$

Aspect : huile incolore



148

IR ν max (cm^{-1}) (film) : 3440 (OH) ; 3023 (CH-) ; 2896 ; 1741 (C=O acétate) ; 1652 (C=C) ; 1438 ; 1373 ; 1247 (C-O acétate) ; 1033 ; 917 ; 732.

RMN 1H ($CDCl_3$) δ_{ppm} : 1.94 (m, 2H, H-1 et H-6) ; 2.07 (s, 3H, H-11) ; 2.20 (m, 4H, H-2 et H-5) ; 3.59 (dd, 1H, H-7, $J_{H-7/H-7'}=10.83$ Hz, $J_{H-7/H-1}=6.89$ Hz) ; 3.67 (dd, 1H, H-7', $J_{H-7'/H-7}=10.83$ Hz, $J_{H-7'/H-1}=6.89$ Hz) ; 3.96 (dd, 1H, H-9, $J_{H-9/H-9'}=10.83$ Hz, $J_{H-9/H-6}=8.37$ Hz) ; 4.20 (dd, 1H, H-9', $J_{H-9'/H-9}=10.83$ Hz, $J_{H-9'/H-6}=5.91$ Hz) ; 5.65 (m, 2H, H-3 et H-4).

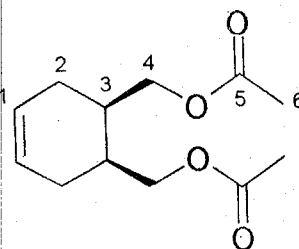
RMN ^{13}C ($CDCl_3$) δ_{ppm} : 21.0 (C-11) ; 25.93 (C-5) ; 27.0 (C-2) ; 33.13 (C-6) ; 37.18 (C-1) ; 63.57 (C-7) ; 64.92 (C-9) ; 125.05 ; 125.57 (C-3 et C-4) ; 171.42 (C-10).

6-(acétyloxyméthyl) cyclohex-3-ényl méthyl acétate **149**

Formule brute : $C_{12}H_{18}O_4$

Masse molaire : 226.246 $g \cdot mol^{-1}$

Aspect : huile incolore



149

IR ν max (cm⁻¹) (film) : 3027 (CH=) ; 2958 ; 1747 (C=O acétate) ; 1654 (C=C) ; 1438 ; 1367 ; 1234 (C-O acétate) ; 1037 ; 916 ; 735.

RMN ¹H (CDCl₃) δ_{ppm} : 1.93 (m, 2H, H-3) ; 2.06 (s, 6H, H-6) ; 2.20 (m, 4H, H-2) ; 4.02 (dd, 2H, H-4, $J_{H-4/H-4'}=10.83$ Hz, $J_{H-4/H-3}=7.38$ Hz) ; 4.11 (dd, 2H, H-4', $J_{H-4'/H-4}=10.83$ Hz, $J_{H-4'/H-3}=6.40$ Hz) ; 5.64 (m, 2H, H-1).

RMN ¹³C (CDCl₃) δ_{ppm} : 20.85 (C-6) ; 26.43 (C-2) ; 33.53 (C-3) ; 64.93 (C-4) ; 125.0 (C-1) ; 170.96 (C-5).

(+)-(1S,2R)-6-(hydroxyméthyl) cyclohex-3-ényl méthyl acétate 148

- Acylation en présence de la PFL

Dans un ballon, on agite à TA (22 °C) une solution du 1,4-diol *méso* **109** (0.53 mmol, 75 mg), de lipase de *Pseudomonas fluorescens* (5 mg) et des traces de triéthylamine dans l'acétate de vinyle (1.2 mL). Après 22h de réaction, l'enzyme est éliminée par filtration sur fritté et lavée avec de l'acétate de vinyle (1.5 mL). Le filtrat est concentré sous PR et le résidu est purifié par chromatographie sur gel de silice (éluant : cyclohexane / acétate d'éthyle 2/3, rév. VA et sol. KMnO₄) pour donner le (+)-(1S,2R)-**148** sous forme d'une huile incolore (44 mg, 45%) et du diol de départ (37 mg, 49%). ee=14%, $[\alpha]_D^{20} +7.4^\circ$ (c 1, CHCl₃).

- Acylation en présence de la PPL

Dans un ballon, on agite à TA (20 °C), une solution du 1,4-diol *méso* **109** (0.70 mmol, 100 mg) et de PPL (455 mg) dans l'acétate d'éthyle (10 mL). Après 14h40min de réaction, l'enzyme est éliminée par filtration sur fritté et lavée avec de l'acétate d'éthyle (10 mL). Le filtrat est concentré sous PR et le résidu est purifié par chromatographie sur gel de silice (éluant : cyclohexane / acétate d'éthyle 2/3, rév. VA et sol. KMnO₄) pour donner le (+)-(1S,2R)-**148** sous forme d'une huile incolore (60 mg, 47%) et du diol **109** (49 mg, 49%). ee=52%, $[\alpha]_D^{20} +14.7^\circ$ (c 1, CHCl₃).

CPG (phase normale)

$T_{inj}=250^\circ\text{C}$

$T_{det}=275^\circ\text{C}$

150°C/1min — 20°C/min — 230°C/5min

Composés :	109	148	149
t_R :	t=4.09 min	t=4.66 min	t=5.30 min

CPG (phase chirale)

$T_{inj}=250^\circ\text{C}$

$T_{det}=275^\circ\text{C}$

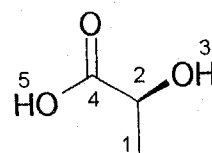
100°C/1min — 0.05°C/min — 200°C/1min

Composés :	(+)-(1S,2R)- 148	(-)-(1R,2S)- 148	R=3.65
t_R :	t=209.72 min	t=213.33 min	

Caractéristiques spectrales : voir monoacétate racémique (\pm)-**148**.

Détermination de l'excès énantiomérique de (+)-(R)-141- Préparation du réactif chiral¹¹²**Acide (+)-(S)-2-(hydroxy) propanoïque (acide lactique) 151**

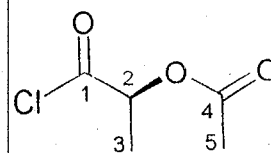
Dans un ballon, on introduit le lactate de lithium (156 mmol, 15 g) et une solution d'acide chlorhydrique 15% (65 mL) à 0°C. Après 1h d'agitation, la solution est extraite avec de l'éther (8x100 mL). Les phases organiques sont réunies, séchées (MgSO₄) et évaporées sous PR. L'acide lactique (+)-(S)-151 est obtenu sous forme d'une huile incolore (12.35 g, 88%). $[\alpha]_D^{20} -13.1^\circ$ (c 2.5, NaOH aq. 1.5N).

Formule brute : C₃H₆O₃Masse molaire : 90.08 g.mol⁻¹Aspect : huile incolore**151**

RMN ¹H (D₂O) δ_{ppm} : 1.55 (d, 3H, H-1, $J_{H-1/H-2}=6.86$ Hz) ; 4.52 (q, 1H, H-2, $J_{H-2/H-1}=6.86$ Hz).

(S)-acétate de 2-chloro-1-méthyl-2-oxo éthyle (chlorure de l'acide (S)-acétyllactique) 152¹¹²

Dans un ballon sous atmosphère d'azote, on introduit l'acide lactique (S)-151 (20 mmol, 1.80 g) puis le chlorure d'acétyl (40 mmol, 2.84 mL, 2 éq.). Le milieu réactionnel est agité pendant 10min à TA puis l'excès du chlorure d'acétyl est éliminé sous PR. A pression atmosphérique et sous atmosphère d'azote, on additionne ensuite le chlorure de thionyle (100 mmol, 26 mL, 5 éq.). Après 14h à TA, on élimine le reste du chlorure de thionyle puis l'huile résiduelle est distillée sous PR (81-83 °C / 10 mmHg). On obtient le chlorure d'acide (S)-152 (1.87 g, 62%) sous forme d'un liquide incolore qui est conservé sous atmosphère inerte.

Formule brute : C₅H₇ClO₃Masse molaire : 150.560 g.mol⁻¹Aspect : liquide incolore**152**

IR v max (cm⁻¹) (film) : 2997 ; 2945 ; 1796 ; 1751 ; 1373 ; 1224 ; 1051 ; 912 ; 863 ; 750.

RMN ¹H (CDCl₃) δ_{ppm} : 1.62 (d, 3H, H-3, $J_{H-3/H-2}=7.07$ Hz) ; 2.14 (s, 3H, H-5) ; 5.21 (q, 1H, H-2, $J_{H-2/H-3}=7.07$ Hz).

RMN ¹³C (CDCl₃) δ_{ppm} : 16.25 (C-3) ; 20.33 (C-5) ; 74.91 (C-2) ; 169.97 (C-4) ; 172.70 (C-1).

- Préparation des diastéréoisomères

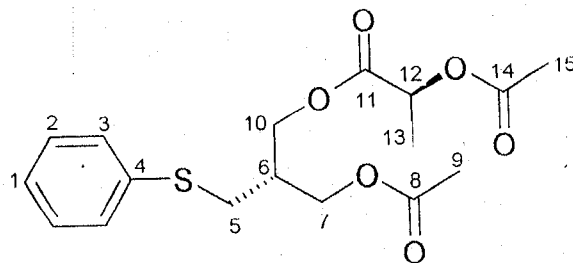
3-[2'-(acétyloxy) propanoyl]-2-[(phénylesulfanyl)méthyl] propyl acétate 153- Avec l'alcool racémique (\pm)-141

Dans un ballon sous atmosphère d'azote, on introduit le monoacétate (\pm)-141 (0.34 mmol, 81 mg), la triéthylamine (0.68 mmol, 93 μ L, 2 éq.) et quelques cristaux de DMAP en solution dans le CH_2Cl_2 anhydre (1.5 mL). Le chlorure d'acide (S)-152 (0.51 mmol, 60 μ L, 1.5 éq.) est ensuite introduit goutte à goutte. Le milieu réactionnel est laissé sous agitation à TA pendant une nuit (16h) puis les solvants sont évaporés sous PR. L'huile résultante est filtrée sur gel de silice (40/1, éluant : cyclohexane / acétate d'éthyle 7/3, rév. UV) pour donner l'ester désiré 153 sous forme d'une huile incolore (113 mg, 94%).

- Avec l'alcool optiquement actif (+)-(R)-141

Même mode opératoire que pour l'alcool racémique. Le (+)-(R)-141 (0.224 mmol, 54 mg) conduit à l'ester 153 attendu (73 mg, 92%).

Formule brute : $\text{C}_{17}\text{H}_{22}\text{O}_6\text{S}$
 Masse molaire : 354.430 $\text{g}\cdot\text{mol}^{-1}$
 Aspect : liquide incolore



153

IR ν max (cm^{-1}) (film) : 3058 ; 2991 ; 1741 ; 1581 ; 1373 ; 1238 ; 1099 ; 1047 ; 740 ; 692.

Dia majoritaire :

RMN ^1H (CDCl_3) δ_{ppm} : 1.47 (d, 3H, H-13, $J_{\text{H-13/H-12}}=7.05$ Hz) ; 2.04 et 2.13 (2s, 6H, H-9 et H-15) ; 2.27 (m, 1H, H-6) ; 2.99 (d, 2H, H-5, $J_{\text{H-5/H-6}}=6.89$ Hz) ; 4.17 (d, 2H, H-7 ou H-10, $J_{\text{H-7/H-6}}$ ou $J_{\text{H-10/H-6}}=5.6$ Hz) ; 4.28 (d, 2H, H-7 ou H-10, $J_{\text{H-7/H-6}}$ ou $J_{\text{H-10/H-6}}=5.6$ Hz) ; 5.121 (q, 1H, H-12, $J_{\text{H-12/H-13}}=7.05$ Hz) ; 7.21 (m, 1H, H-1) ; 7.30 (m, 2H, H-2) ; 7.36 (m, 2H, H-3).

Dia minoritaire :

RMN ^1H (CDCl_3) δ_{ppm} : 1.46 (d, 3H, H-13, $J_{\text{H-13/H-12}}=7.05$ Hz) ; 2.04 et 2.12 (2s, 6H, H-9 et H-15) ; 2.27 (m, 1H, H-6) ; 2.97 (d, 2H, H-5, $J_{\text{H-5/H-6}}=6.89$ Hz) ; 4.16 (d, 2H, H-7 ou H-10, $J_{\text{H-7/H-6}}$ ou $J_{\text{H-10/H-6}}=5.9$ Hz) ; 4.27 (m, 2H, H-7 ou H-10) ; 5.117 (q, 1H, H-12, $J_{\text{H-12/H-13}}=7.05$ Hz) ; 7.21 (m, 1H, H-1) ; 7.30 (m, 2H, H-2) ; 7.36 (m, 2H, H-3).

RMN ^{13}C (CDCl_3) δ_{ppm} : 16.82 (C-13) ; 20.58 et 20.75 (C-9 et C-15) ; 32.47 (C-5) ; 37.42 (C-6) ; 62.91 et 63.92 (C-7 et C-10) ; 68.50 (C-12) ; 126.46 (C-1) ; 129.06 (C-2) ; 129.76 (C-3) ; 135.59 (C-4) ; 170.10, 170.36 et 170.67 (C-8, C-11, C-14).

Chapitre V

Acides (1S,2R)- et (1R,2S)-*cis*-{6-[(1-phénylsulfonyl-propan-2-yl)oxycarbonyl]cyclohex-3-ène} carboxylique **163a** et **163b**

Méthode A :

Dans un ballon équipé d'une agitation magnétique et d'un réfrigérant muni d'une entrée d'argon, une solution d'anhydride *cis*-tétrahydrophthalique **108a** (0.66 mmol, 100 mg), de la DMAP (0.17 mmol, 21 mg) et du (S)-(+)-1-(phénylsulfonyl) propan-2-ol **93** (0.69 mmol, 138 mg, 1.05 éq.) dans le CH₂Cl₂ anhydre (2.5 mL) est portée à reflux pendant 24h. Après refroidissement, le mélange réactionnel est dilué avec du CH₂Cl₂ (10 mL), puis lavé avec une solution HCl 2N (2.5 mL) et de la saumure (2.5 mL). Les phases organiques réunies sont séchées (MgSO₄) puis évaporées sous PR. L'huile visqueuse obtenue est purifiée par chromatographie sur gel de silice (40/1, éluant : cyclohexane / acétate d'éthyle 7/3, rév. VA) pour donner les hémiesters **163a** et **163b** sous forme d'une pâte (121 mg, 52%). Le rapport des 2 stéréoisomères **163a** et **163b** est de 16.9/83.1 (ed=66.2%), d'après l'intégration en RMN ¹H des signaux du méthyle qui apparaissent à 1.29 et 1.32 ppm. L'analyse RMN ¹H permet de distinguer les 2 isomères sans possibilité d'attribution des structures correspondantes.

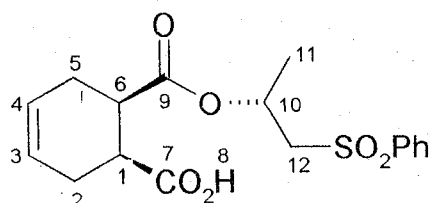
Méthode B :

Dans un ballon placé sous argon, muni d'une agitation magnétique, d'un réfrigérant, d'une ampoule à addition et d'un thermomètre à basse température, une solution de (S)-(+)-1-(phénylsulfonyl) propan-2-ol **94** (0.55 mmol, 110 mg) dans du THF anhydre (1 mL) est introduite. Le *n*-BuLi 1.6M dans l'hexane (344 µL) est ensuite ajouté à -78°C. Après ½h d'agitation à -78°C, on introduit goutte à goutte un mélange d'anhydride **108a** (0.55 mmol, 84 mg) et du HMPA (478 µL) dans du THF anhydre (2 mL). Le mélange réactionnel est agité pendant 2h à la même température. Après acidification avec HCl 10% (0.5 mL), les solvants sont évaporés sous PR. Le résidu est ensuite repris dans l'éther (10 mL) et HCl 10% (2 mL). La phase étherée est lavée avec HCl 10% (2x2 mL) puis séchée (MgSO₄) et concentrée sous PR. On obtient une huile visqueuse qui est purifiée par chromatographie sur gel de silice (40/1, éluant : cyclohexane / acétate d'éthyle 7/3, rév. VA) pour donner les hémiesters **163a** et **163b** sous forme d'une pâte (132 mg, 68%). D'après le spectre RMN ¹H du produit pur, le rapport des deux hémiesters **163a** et **163b** est de 4.3/95.7 (ed=91.4%).

Formule brute : C₁₇H₂₀O₆S

Masse molaire : 352.39 g.mol⁻¹

Aspect : pâte



163a

IR ν max (cm⁻¹) (KBr) : 3074-2576 (CO₂H) ; 1737 (C=O ester) ; 1712 (C=O acide) ; 1584 (C=C) ; 1448 ; 1379 ; 1284 (C-O acide) ; 1259 ; 1157 (C-O ester) ; 763 ; 677.

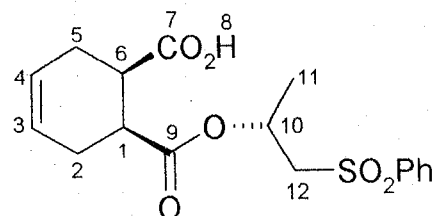
RMN ^1H (CDCl_3) δ_{ppm} : 1.29 (d, 3H, H-11, $J_{\text{H-11}/\text{H-10}}=6.40$ Hz) ; 2.23 (m, 1H, H-6) ; 2.42 (m, 3H, H-2 et H-5) ; 2.65 (m, 1H, H-2) ; 2.88 (m, 1H, H-1) ; 3.22 (dd, 1H, H-12, $J_{\text{H-12}/\text{H-12}'}=14.76$ Hz, $J_{\text{H-12}/\text{H-10}}=3.94$ Hz) ; 3.49 (dd, 1H, H-12', $J_{\text{H-12}'/\text{H-12}}=14.76$ Hz, $J_{\text{H-12}'/\text{H-10}}=7.87$ Hz) ; 5.28 (m, 1H, H-10) ; 5.65 (m, 2H, H-3 et H-4) ; 6.98 (pic large, 1H, H-8) ; 7.57-7.90 (m, 5H, Ph).

RMN ^{13}C (CDCl_3) δ_{ppm} : 22.26 (C-11) ; 25.11 et 25.38 (C-2 et C-5) ; 32.96 (C-6) ; 39.23 (C-1) ; 60.41 (C-12) ; 65.57 (C-10) ; 124.87 et 125.10 (C-3 et C-4) ; 127.98, 129.26, 133.75 et 139.37 (Ph) ; 171.56 (C-9) ; 179.09 (C-7).

Formule brute : $\text{C}_{17}\text{H}_{20}\text{O}_6\text{S}$

Masse molaire : $352.39 \text{ g}\cdot\text{mol}^{-1}$

Aspect : pâte



163b

RMN ^1H (CDCl_3) δ_{ppm} : 1.32 (d, 3H, H-11, $J_{\text{H-11}/\text{H-10}}=6.40$ Hz) ; 2.27 (m, 1H, H-6) ; 2.47 (m, 2H, H-2 et H-5) ; 2.74 (m, 1H, H-2) ; 3.03 (m, 1H, H-1) ; 3.23 (dd, 1H, H-12, $J_{\text{H-12}/\text{H-12}'}=14.76$ Hz, $J_{\text{H-12}/\text{H-10}}=4.92$ Hz) ; 3.52 (dd, 1H, H-12', $J_{\text{H-12}'/\text{H-12}}=14.76$ Hz, $J_{\text{H-12}'/\text{H-10}}=7.14$ Hz) ; 5.30 (m, 1H, H-10) ; 5.68 (m, 2H, H-3 et H-4) ; 6.69 (pic large, 1H, H-8) ; 7.57-7.90 (m, 5H, Ph).

RMN ^{13}C (CDCl_3) δ_{ppm} : 22.47 (C-11) ; 25.28 et 25.51 (C-2 et C-5) ; 33.09 (C-6) ; 39.39 (C-1) ; 60.50 (C-12) ; 65.45 (C-10) ; 124.96 et 125.18 (C-3 et C-4) ; 128.04, 129.31, 133.81 et 139.57 (Ph) ; 171.65 (C-9) ; 179.17 (C-7).

Acides (2S,3R)- et (2R,3S)-exo-{3-[(1-phénylsulfonyl-propan-2-yl) oxycarbonyl] bicyclo [2.2.1]-hept-5-ène}-2-carboxylique 164a et 164b

Méthode A :

Même mode opératoire que pour le composé **163**. Un mélange d'anhydride *exo*-bicyclo[2.2.1]-hept-5-ène-2,3-dicarboxylique **108c** (0.71 mmol, 117 mg), de la DMAP (0.18 mmol, 22 mg) et du (S)-(+)-1-(phénylsulfonyl) propan-2-ol **93** (0.75 mmol, 150 mg, 1.05 éq.) en solution dans le CH_2Cl_2 anhydre (2.5 mL) est porté à reflux pendant 24h. Après traitement et purification, on obtient les hémiesters **164a** et **164b** sous forme d'une pâte (145 mg, 56%). L'excès diastéréoisomérique est de 20.6%, déterminé par RMN ^1H par intégration des signaux du méthyle à 1.26 et 1.32 ppm. L'analyse RMN ^1H permet de distinguer les 2 isomères sans possibilité d'attribution des structures correspondantes.

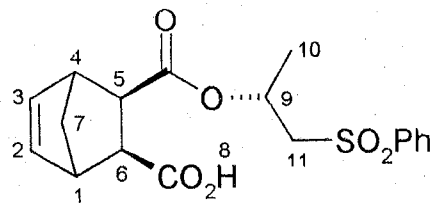
Méthode B :

Même mode opératoire que pour le composé **163**. A -78°C , le *n*-BuLi 1.6M dans l'hexane (325 μL) est additionné à une solution du (S)-(+)-1-(phénylsulfonyl) propan-2-ol **93** (0.52 mmol, 105 mg) dans du THF anhydre (1 mL). Après $\frac{1}{2}$ h d'agitation à -78°C , on introduit goutte à goutte un mélange d'anhydride **108c** (0.52 mmol, 85 mg) et du HMPA (451 μL) dans du THF anhydre (2 mL). Le mélange réactionnel est agité pendant 2h à la même température. Après traitement et purification, les hémiesters **164a** et **164b** sont obtenus (ed=35.4%) sous forme d'une pâte (116 mg, 61 %).

Formule brute : $C_{18}H_{20}O_6S$

Masse molaire : $364.40 \text{ g.mol}^{-1}$

Aspect : pâte



164a

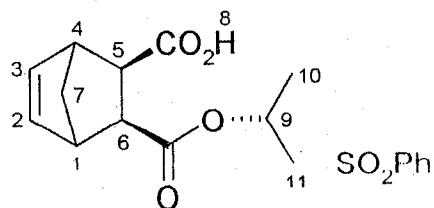
IR ν max (cm^{-1}) (KBr) : 1718 (C=O) ; 1586 (C=C) ; 1149 (O=S=O).

RMN ^1H (CDCl_3) δ_{ppm} : 1.26 (d, 3H, H-10, $J_{\text{H-10/H-9}}=6.52 \text{ Hz}$) ; 1.41 (m, 2H, H-7) ; 2.78 (m, 2H, H-1 et H-4) ; 3.17 (m, 2H, H-11) ; 3.56 (m, 2H, H-5 et H-6) ; 5.16 (m, 1H, H-9) ; 6.12 (d, 1H, H-2 ou H-3, $J_{\text{H-2/H-3}}=2.65 \text{ Hz}$) ; 6.20 (d, 1H, H-2 ou H-3, $J_{\text{H-3/H-2}}=2.65 \text{ Hz}$) ; 7.54-7.97 (m, 5H, Ph) ; 8.30 (pic large, 1H, H-8).

Formule brute : $C_{18}H_{20}O_6S$

Masse molaire : $364.40 \text{ g.mol}^{-1}$

Aspect : pâte



164b

RMN ^1H (CDCl_3) δ_{ppm} : 1.32 (d, 3H, H-10, $J_{\text{H-10/H-9}}=6.52 \text{ Hz}$) ; 1.45 (m, 2H, H-7) ; 2.83 (m, 2H, H-1 et H-4) ; 3.25 (m, 2H, H-11) ; 3.58 (m, 2H, H-5 et H-6) ; 5.23 (m, 1H, H-9) ; 6.14 (d, 1H, H-2 ou H-3, $J_{\text{H-2/H-3}}=2.65 \text{ Hz}$) ; 6.23 (d, 1H, H-2 ou H-3, $J_{\text{H-3/H-2}}=2.65 \text{ Hz}$) ; 7.54-7.97 (m, 5H, Ph) ; 8.80 (pic large, 1H, H-8).

Acides (2S,3R)- et (2R,3S)-*exo*-{3-[(1-phénylsulfonyl-propan-2-yl) oxycarbonyl]-7-oxa bicyclo[2.2.1]-hept-5-ène}-2-carboxylique 165a et 165b

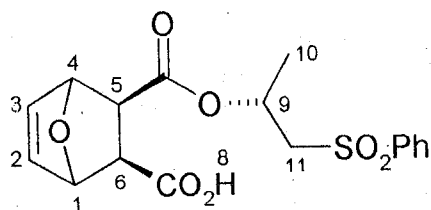
Méthode A :

Même mode opératoire que pour le composé **163**. Une solution d'anhydride *exo*-7-oxabicyclo [2.2.1]-hept-5-ène-2,3-dicarboxylique **108I** (0.66 mmol, 110 mg), de la DMAP (0.17 mmol, 21 mg) et du (S)-(+)-1-(phénylsulfonyl) propan-2-ol **93** (0.69 mmol, 138 mg, 1.05 éq.) dans le CH_2Cl_2 anhydre (2.5 mL) est portée à reflux pendant 24h. Après traitement, on retrouve les réactifs de départ.

Méthode B :

Même mode opératoire que pour le composé **163**. A une solution de (S)-(+)-1-(phénylsulfonyl) propan-2-ol **93** (0.50 mmol, 100 mg) dans du THF anhydre (1 mL), on ajoute le *n*-BuLi 1.6M dans l'hexane (312 μL) à -78°C . Après $\frac{1}{2}$ h d'agitation à -78°C , on introduit goutte à goutte un mélange d'anhydride **108I** (0.50 mmol, 83 mg) et du HMPA (434 μL) dans du THF anhydre (2 mL). Le mélange réactionnel est agité pendant 2h à la même température. Après traitement, on obtient les hémiesters **165a** et **165b** sous forme d'une pâte (28 mg, 15%). ed=n.d.

Formule brute : $C_{17}H_{18}O_7S$
Masse molaire : $366.37 \text{ g.mol}^{-1}$
Aspect : pâte

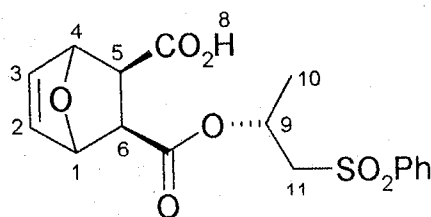


165a

IR ν max (cm^{-1}) (KBr) : 1692 (C=O) ; 1584 (C=C) ; 1144 (O=S=O).

RMN ^1H (CDCl_3) δ_{ppm} : 1.28 (d, 3H, H-9, $J_{\text{H-9/H-8}}=6.50 \text{ Hz}$) ; 2.65 (m, 2H, H-1 et H-4) ; 3.29 (m, 2H, H-10) ; 3.58 (m, 2H, H-5 et H-6) ; 5.19 (m, 1H, H-8) ; 6.40 (d, 2H, H-2 et H-3) ; 7.60-7.96 (m, 5H, Ph) ; 8.63 (pic large, 1H, H-7).

Formule brute : $C_{17}H_{18}O_7S$
Masse molaire : $366.37 \text{ g.mol}^{-1}$
Aspect : pâte



165b

RMN ^1H (CDCl_3) δ_{ppm} : 1.34 (d, 3H, H-9, $J_{\text{H-9/H-8}}=6.50 \text{ Hz}$) ; 2.72 (m, 2H, H-1 et H-4) ; 3.32 (m, 2H, H-10) ; 3.65 (m, 2H, H-5 et H-6) ; 5.25 (m, 1H, H-8) ; 6.46 (d, 2H, H-2 et H-3) ; 7.60-7.96 (m, 5H, Ph) ; 8.85 (pic large, 1H, H-7).

Chapitre VI

Acide (±)-3-(acétyloxy)-2-(méthyl) propanoïque 174

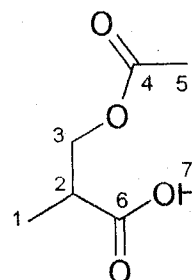
- Oxydation par le réactif de Jones (addition inverse)

Dans un erlen muni d'une agitation magnétique, le réactif de Jones (26.6 g de CrO_3 , 23 mL de H_2SO_4 , 48 mL de H_2O complété à 100 mL) en solution dans l'acétone (20 mL) est refroidi à 0°C sous vive agitation. Le monoacétate racémique (+)-**136** (21.95 mmol, 2.90 g) en solution dans l'acétone (45 mL) est additionné goutte à goutte. Le mélange réactionnel est agité pendant 3h à TA. L'isopropanol et le $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_5$ sont ensuite ajoutés par petites portions jusqu'à consommation totale de l'excès du réactif oxydant. Après filtration sur célite, le filtrat est concentré sous PR. Le résidu est repris avec de l'acétate d'éthyle (25 mL), séché (MgSO_4) et évaporé sous PR. On obtient une huile brute qui est purifiée par chromatographie sur gel de silice (40/1, éluant : cyclohexane / acétate d'éthyle 2/3, rév. VA) pour donner l'acide (±)-**174** sous forme d'une huile incolore (2.38 g, 74%).

Formule brute : $\text{C}_6\text{H}_{10}\text{O}_4$

Masse molaire : $146.130 \text{ g}\cdot\text{mol}^{-1}$

Aspect : huile incolore



174

IR ν max (cm^{-1}) (film) : 3500-2500 (OH) ; 2975 ; 1739 (C=O acétate) ; 1714 (C=O acide) ; 1465 ; 1371 ; 1236 (C-O acétate) ; 1039.

RMN ^1H (CDCl_3) δ_{ppm} : 1.25 (d, 3H, H-1, $J_{\text{H-1/H-2}}=6.89 \text{ Hz}$) ; 2.07 (s, 3H, H-5) ; 2.84 (m, 1H, H-2) ; 4.19 (dd, 1H, H-3, $J_{\text{H-3/H-3'}}=10.83 \text{ Hz}$, $J_{\text{H-3/H-2}}=5.41 \text{ Hz}$) ; 4.25 (dd, 1H, H-3', $J_{\text{H-3'/H-3}}=10.83 \text{ Hz}$, $J_{\text{H-3'/H-2}}=7.38 \text{ Hz}$) ; 8-9 (pic large, 1H, H-7).

RMN ^{13}C (CDCl_3) δ_{ppm} : 13.59 (C-1) ; 20.75 (C-5) ; 38.85 (C-2) ; 65.23 (C-3) ; 170.97 (C-4) ; 179.65 (C-6).

Acide (-)-(R)-3-(acétyloxy)-2-(méthyl) propanoïque 174

- Oxydation avec le réactif de Jones (addition inverse)

A une solution du réactif de Jones dans l'acétone refroidie à -10°C , on ajoute le monoacétate (+)-(S)-**136** (8.32 mmol, 1.1 g) en solution dans l'acétone (15 mL) goutte à goutte. L'agitation est poursuivie pendant 3h à TA. Le traitement et la purification conduisent à l'acide attendu (-)-(R)-**174** sous forme d'une huile incolore (837 mg, 69%). ee=88%, $[\alpha]_{\text{D}}^{20} -9.4^\circ$ (c 1.0, CHCl_3).

- Oxydation par le PDC -

Dans un ballon sous argon et équipé d'une agitation magnétique, on introduit le monoacétate (+)-(S)-136 (11.72 mmol, 1.55 g) et du DMF anhydre (30.6 mL). Le dichromate de pyridinium (41.01 mmol, 15.33 g, 3.5 éq.) est ensuite ajouté par petites portions. On laisse réagir pendant 24h à TA. De l'eau (60 mL) est ensuite introduite et le mélange est extrait avec de l'éther (3x120 mL). Les phases organiques sont réunies, séchées (MgSO₄) et évaporées sous PR. On obtient une huile brute qui est purifiée par chromatographie sur gel de silice (40/1, éluant : cyclohexane / acétate d'éthyle 2/3, rév. VA) pour donner un produit d'estérification secondaire **180** (207 mg, 7%) et l'acide désiré (-)-(R)-174 sous forme d'une huile incolore (774 mg, 45%). ee=95%, $[\alpha]_D^{20}$ -17.3° (c 1.07, CHCl₃).

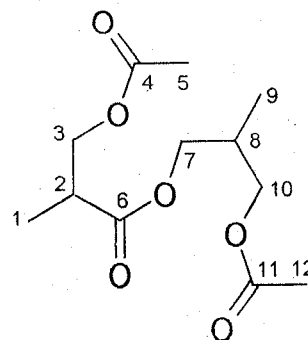
CPG (phase chirale)T_{inj}=250°CT_{dét}=275°C

93°C/1min — 0.05°C/min — 120°C/1min

Composés : (-)-(R)-174 (+)-(S)-174 R=1.95

t_R : t=170.44 min t=171.85 min

Caractéristiques spectrales : voir acide racémique (±)-174.

3-(acétyloxy)-2-(méthyl) propyl-3-(acétyloxy)-2-(méthyl) propanoate 180Formule brute : C₁₂H₂₀O₆Masse molaire : 260.260 g.mol⁻¹Aspect : huile incolore**180****Analyse élémentaire** : Calc. : C 55.37 % ; H 7.74 %

Tr. : C 55.25 % ; H 7.81 %

IR v max (cm⁻¹) (film) : 2973 ; 2899 ; 1739 (C=O) ; 1371 ; 1232 (C-O) ; 1187 ; 1039.

RMN ¹H (CDCl₃) δ_{ppm} : 0.94 et 1.15 (2d, 6H, H-9 et H-1, J_{H-9/H-8} = 6.89 Hz, J_{H-1/H-2} = 6.89 Hz) ; 1.98 et 2.02 (2s, 6H, H-5 et H-12) ; 2.14 (m, 1H, H-8) ; 2.75 (m, 1H, H-2) ; 3.94 (d, 2H, H-7 ou H-10, J_{H-7/H-8} = J_{H-10/H-8} = 5.8 Hz) ; 4.02 (d, 2H, H-7 ou H-10, J_{H-10/H-8} = J_{H-7/H-8} = 5.8 Hz) ; 4.19 (m, 2H, H-3).

RMN ¹³C (CDCl₃) δ_{ppm} : 13.55 et 13.59 (C-1 et C-9) ; 20.55 et 20.62 (C-5 et C-12) ; 32.21 (C-8) ; 38.94 (C-2) ; 65.34, 65.51 et 65.81 (C-3, C-7 et C-10) ; 170.62, 170.86 et 173.58 (C-4, C-6 et C-11).

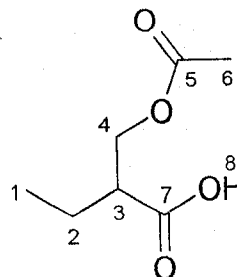
Acide (±)-2-(acétyloxyméthyl) butanoïque 175

Ce produit est préparé de la même manière que l'acide (±)-174. Le monoacétate (+)-137 (5.54 mmol, 810 mg) en solution dans l'acétone (10 mL) est additionné goutte à goutte à une solution du réactif de Jones dans l'acétone (5 mL) préalablement mise sous agitation et refroidie à 0°C. On laisse réagir pendant 3h à TA. Après traitement et purification par chromatographie sur gel de silice (40/1, éluant : cyclohexane / acétate d'éthyle 2/3, rév. sol. KMnO₄), on obtient l'acide (±)-175 sous forme d'une huile incolore (687 mg, 77%).

Formule brute : C₇H₁₂O₄

Masse molaire : 160.154 g.mol⁻¹

Aspect : huile incolore



175

IR ν max (cm⁻¹) (film) : 3500-2500 (OH) ; 2969 ; 2881 ; 1739 (C=O acétate) ; 1716 (C=O acide) ; 1461 ; 1384 ; 1226 (C-O) ; 1043.

RMN ¹H (CDCl₃) δ_{ppm} : 0.99 (t, 3H, H-1, J_{H-1/H-2}=7.38 Hz) ; 1.63 (m, 1H, H-2) ; 1.71 (m, 1H, H-2') ; 2.07 (s, 3H, H-6) ; 2.68 (m, 1H, H-3) ; 4.24 (d, 2H, H-4, J_{H-4/H-3}=7.87 Hz) ; 9-10 (pic large, 1H, H-8).

RMN ¹³C (CDCl₃) δ_{ppm} : 11.28 (C-1) ; 20.74 et 21.75 (C-2 et C-6) ; 46.0 (C-3) ; 63.92 (C-4) ; 170.96 (C-5) ; 179.49 (C-7).

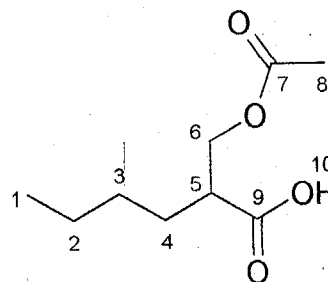
Acide (±)-2-(acétyloxyméthyl) hexanoïque 176

Même mode opératoire que (±)-174. Le réactif de Jones est mis en solution dans l'acétone (2.5 mL) à une température de 0°C sous vive agitation. Le monoacétate (±)-138 (1.88 mmol, 327 mg) en solution dans l'acétone (5 mL) est ajouté goutte à goutte. On laisse réagir pendant 3h à TA. Après traitement et purification par chromatographie sur gel de silice (40/1, éluant : cyclohexane / acétate d'éthyle 2/3, rév. sol. KMnO₄ et sol. Kagi-Mosher), on obtient l'acide (±)-176 désiré sous forme d'une huile incolore (255 mg, 72%).

Formule brute : C₉H₁₆O₄

Masse molaire : 188.202 g.mol⁻¹

Aspect : huile incolore



176

Analyse élémentaire : Calc. : C 57.43 % ; H 8.56 %

Tr. : C 57.33 % ; H 8.64 %

IR ν max (cm^{-1}) (film) : 3500-2500 (OH) ; 2931 ; 2869 ; 1751 (C=O acétate) ; 1710 (C=O acide) ; 1461 ; 1367 ; 1240 (C-O) ; 1039 ; 730.

RMN ^1H (CDCl_3) δ_{ppm} : 0.91 (t, 3H, H-1, $J_{\text{H-1}/\text{H-2}}=6.89$ Hz) ; 1.34 (m, 4H, H-2 et H-3) ; 1.56 (m, 1H, H-4) ; 1.67 (m, 1H, H-4') ; 2.07 (s, 3H, H-8) ; 2.73 (m, 1H, H-5) ; 4.21 (dd, 1H, H-6, $J_{\text{H-6}/\text{H-6}'}=10.83$ Hz, $J_{\text{H-6}/\text{H-5}}=7.87$ Hz) ; 4.25 (dd, 1H, H-6', $J_{\text{H-6}'/\text{H-6}}=10.83$ Hz, $J_{\text{H-6}'/\text{H-5}}=5.41$ Hz) ; 10-11 (pic large, 1H, H-10).

RMN ^{13}C (CDCl_3) δ_{ppm} : 13.72 (C-1) ; 20.75 (C-8) ; 22.41 (C-2) ; 28.24 (C-3) ; 28.97 (C-4) ; 44.60 (C-5) ; 64.26 (C-6) ; 170.92 (C-7) ; 179.77 (C-9).

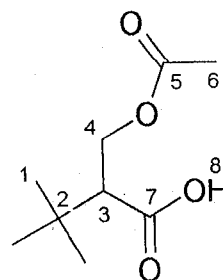
Acide (\pm)-2-(acétyloxyméthyl)-3,3-(diméthyl) butanoïque 177

Le monoacétate (\pm)-139 (4.60 mmol, 800 mg) en solution dans l'acétone (10 mL) est additionné goutte à goutte à une solution du réactif de Jones dans l'acétone (5 mL) préalablement mise sous agitation et refroidie à 0°C . Après agitation pendant 3h à TA, traitement et purification par chromatographie sur gel de silice (40/1, éluant : cyclohexane / acétate d'éthyle 2/3, rév. sol. Kagi-Mosher) conduisent à l'acide attendu (\pm)-177 sous forme d'une huile jaune (596 mg, 69%).

Formule brute : $\text{C}_9\text{H}_{16}\text{O}_4$

Masse molaire : $188.202 \text{ g mol}^{-1}$

Aspect : huile jaune



177

Analyse élémentaire : Calc. : C 57.43 % ; H 8.56 %

Tr. : C 57.36 % ; H 8.58 %

IR ν max (cm^{-1}) (film) : 3500-2600 (OH) ; 2969 ; 1741 (C=O acétate) ; 1710 (C=O acide) ; 1475 ; 1367 ; 1225 (C-O) ; 1043.

RMN ^1H (CDCl_3) δ_{ppm} : 1.02 (s, 9H, H-1) ; 2.05 (s, 3H, H-6) ; 2.53 (2d, 1H, H-3, $J_{\text{H-3}/\text{H-4}}=J_{\text{H-3}/\text{H-4}'}=3.94$ Hz) ; 4.24 (t, 1H, H-4, $J_{\text{H-4}/\text{H-4}'}=10.83$ Hz) ; 4.34 (dd, 1H, H-4', $J_{\text{H-4}'/\text{H-4}}=10.83$ Hz, $J_{\text{H-4}'/\text{H-3}}=3.94$ Hz)

RMN ^{13}C (CDCl_3) δ_{ppm} : 20.80 (C-6) ; 27.97 (C-1) ; 32.14 (C-2) ; 54.66 (C-3) ; 63.15 (C-4) ; 171.08 (C-5) ; 179.06 (C-7).

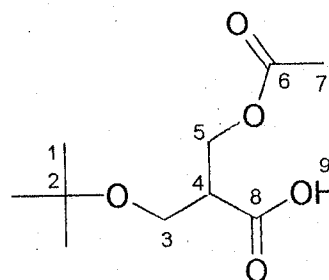
Acide (±)-3-(acétyloxy)-2-(tert-butoxyméthyl) propanoïque 178*- Oxydation par le réactif de Jones (addition inverse)*

Ce produit est préparé de la même manière que (+)-174. Le monoacétate racémique (±)-140 (16.65 mmol, 3.40 g) dissout dans l'acétone (45 mL) est additionné goutte à goutte à une solution du réactif de Jones dans l'acétone préalablement refroidie à 0°C. Le mélange réactionnel est agité pendant 3h à TA. Traitement et purification par chromatographie sur gel de silice (40/1, éluant : cyclohexane / acétate d'éthyle 2/3, rév. VA) conduisent à l'acide (±)-178 sous forme d'une huile incolore (2.51 g, 69%).

- Oxydation par le PDC

Même mode opératoire que pour le composé (-)-(R)-174. Le dichromate de pyridinium (53.13 mmol, 19.37 g, 3.5 éq.) est ajouté par petites portions à une solution du monoacétate (±)-140 (15.18 mmol, 3.10 g) dans du DMF anhydre (39 mL). Après 24h d'agitation à TA, la purification de l'huile brute résultante par chromatographie sur gel de silice (40/1, éluant : cyclohexane / acétate d'éthyle 2/3, rév. VA) donne un produit d'estérification secondaire 181 (186 mg, 3%) et l'acide désiré (±)-178 sous forme d'une huile incolore (1.57 g, 47%).

Formule brute : C₁₀H₁₈O₅
Masse molaire : 218.226 g.mol⁻¹
Aspect : huile incolore



178

Analyse élémentaire : Calc. : C 55.03 % ; H 8.31 %
 Tr. : C 54.94 % ; H 8.41 %

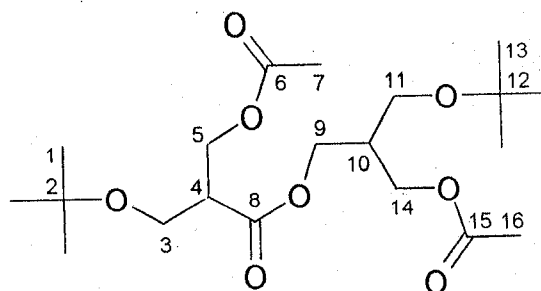
IR ν max (cm⁻¹) (film) : 3500-2600 (OH) ; 2974 ; 1743 (C=O acétate) ; 1714 (C=O acide) ; 1464 ; 1366 ; 1237 et 1193 (C-O) ; 1040.

RMN ¹H (CDCl₃) δ_{ppm} : 1.19 (s, 9H, H-1) ; 2.07 (s, 3H, H-7) ; 2.92 (m, 1H, H-4) ; 3.62 (dd, 1H, H-3, $J_{H-3/H-3'}=9.60$ Hz, $J_{H-3/H-4}=6.40$ Hz) ; 3.66 (dd, 1H, H-3', $J_{H-3'/H-3}=9.60$ Hz, $J_{H-3'/H-4}=5.91$ Hz) ; 4.33 (dd, 1H, H-5, $J_{H-5/H-5'}=11.32$ Hz, $J_{H-5/H-4}=5.41$ Hz) ; 4.38 (dd, 1H, H-5', $J_{H-5'/H-5}=11.32$ Hz, $J_{H-5'/H-4}=6.40$ Hz) ; 10-11 (pic large, 1H, H-9).

RMN ¹³C (CDCl₃) δ_{ppm} : 20.74 (C-7) ; 27.16 (C-1) ; 45.28 (C-4) ; 58.95 et 61.72 (C-3 et C-5) ; 73.65 (C-2) ; 170.87 (C-6) ; 176.72 (C-8).

3-(acétyloxy)-2-(*tert*-butoxyméthyl)propyl-3-(acétyloxy)-2-(*tert*-butoxyméthyl)propanoate 181

Formule brute : $C_{20}H_{36}O_8$
 Masse molaire : $404.510 \text{ g}\cdot\text{mol}^{-1}$
 Aspect : huile incolore



181

IR ν max (cm^{-1}) (film) : 2973 ; 2878 ; 1743 (C=O) ; 1468 ; 1366 ; 1239 et 1195 (C-O) ; 1083 ; 1039.

RMN ^1H (CDCl_3) δ_{ppm} : 1.15 et 1.16 (2s, 18H, H-1 et H-13) ; 2.04 et 2.05 (2s, 6H, H-7 et H-16) ; 2.23 (m, 1H, H-10) ; 2.88 (m, 1H, H-4) ; 3.38 (d, 2H, H-11, $J_{\text{H-11}/\text{H-10}}=5.91 \text{ Hz}$) ; 3.56 (dd, 1H, H-3, $J_{\text{H-3}/\text{H-3}'}=8.86 \text{ Hz}$, $J_{\text{H-3}/\text{H-4}}=6.40 \text{ Hz}$) ; 3.61 (dd, 1H, H-3', $J_{\text{H-3'}/\text{H-3}}=8.86 \text{ Hz}$, $J_{\text{H-3'}/\text{H-4}}=5.41 \text{ Hz}$) ; 4.13 (m, 2H, H-9 ou H-14) ; 4.20 (m, 2H, H-9 ou H-14) ; 4.32 (m, 2H, H-5).

RMN ^{13}C (CDCl_3) δ_{ppm} : 20.72 et 20.78 (C-16 et C-7) ; 27.21 et 27.26 (C-1 et C-13) ; 38.61 (C-10) ; 45.72 (C-4) ; 58.59, 59.15, 62.0, 62.43 et 62.72 (C-3, C-5, C-9, C-11 et C-14) ; 72.78 et 73.13 (C-2 et C-12) ; 170.66, 170.85 et 171.56 (C-6, C-8 et C-15).

Acide (+)-(S)-3-(acétyloxy)-2-(*tert*-butoxyméthyl) propanoïque 178

- Oxydation par le réactif de Jones (addition inverse)

Une solution de monoacétate (+)-(S)-140 (3.92 mmol, 800 mg) dans l'acétone (5 mL) est additionnée goutte à goutte à une solution du réactif de Jones dans l'acétone à 0°C . Le mélange réactionnel est ensuite agité pendant 3h à TA. On obtient après traitement et purification l'acide (+)-(S)-178 sous forme d'une huile incolore (570 mg, 67%). ee=7%, $[\alpha]_D^{20}$ non mesuré.

- Oxydation par le PDC

Même mode opératoire que pour le racémique (-)-(R)-174. Le monoacétate (+)-(S)-140 (0.88 mmol, 180 mg) est mis en solution dans le DMF anhydre (2.3 mL). Le dichromate de pyridinium (3.08 mmol, 1.16 g, 3.5 équ.) est ensuite ajouté par petites portions. On laisse réagir pendant 24h à TA. Traitement et purification conduisent à un produit d'estérification secondaire 181 (25 mg, 7%) et à l'acide attendu (+)-(S)-178 sous forme d'une huile incolore (83 mg, 43%). ee=87%, $[\alpha]_D^{20} +1.1$ (c 2.0, CHCl_3).

CPG (phase chirale)

$T_{\text{inj}}=225^\circ\text{C}$

$T_{\text{dét}}=275^\circ\text{C}$

70°C/5min — 2°C/min — 180°C/1min

Composés : (-)-(R)-178 (+)-(S)-178 R=1.54
 t_R : t=55.86 min t=56.08 min

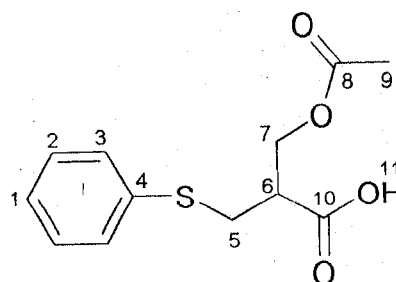
Caractéristiques spectrales : voir acide racémique (±)-178.

Acide (±)-3-(acétyloxy)-2-[(phénylesulfanyl)méthyl] propanoïque 179

- Oxydation avec le réactif de Jones (addition inverse)

Le monoacétate (±)-141 (2.10 mmol, 505 mg) en solution dans l'acétone (6 mL) est additionné, sous vive agitation, à une solution du réactif de Jones dans l'acétone refroidie à 0°C. Après 3h d'agitation à TA, traitement et purification sur gel de silice (40/1, éluant : cyclohexane / acétate d'éthyle 2/3, rév. UV) donnent l'acide désiré (±)-179 sous forme d'un solide blanc (414 mg, 78%).

Formule brute : C₁₂H₁₄O₄S
Masse molaire : 254.310 g.mol⁻¹
Aspect : solide blanc
 T_f = 105.9 °C



179

IR ν max (cm⁻¹) (film) : 3500-2600 (OH) ; 2987 ; 1722 (C=O acétate) ; 1701 (C=O acide) ; 1584 (C=C) ; 1448 ; 1371 ; 1242 et 1144 (C-O) ; 1040 ; 737 ; 686.

RMN ¹H (CDCl₃) δ_{ppm} : 2.02 (s, 3H, H-9) ; 3.29 (m, 1H, H-6) ; 3.36 (dd, 1H, H-5, J_{H-5/H-5'}=14.50 Hz, J_{H-5/H-6}=5.41 Hz) ; 3.73 (dd, 1H, H-5', J_{H-5'/H-5}=14.50 Hz, J_{H-5'/H-6}=6.40 Hz) ; 4.35 (dd, 1H, H-7, J_{H-7/H-7'}=11.07 Hz, J_{H-7/H-6}=5.41 Hz) ; 4.41 (dd, 1H, H-7', J_{H-7'/H-7}=11.07 Hz, J_{H-7'/H-6}=4.92 Hz) ; 7.59 (m, 2H, H-2) ; 7.69 (m, 1H, H-1) ; 7.93 (m, 2H, H-3) ; 9-10 (pic large, 1H, H-11).

RMN ¹³C (CDCl₃) δ_{ppm} : 20.40 (C-9) ; 39.40 (C-5) ; 53.64 (C-6) ; 62.96 (C-7) ; 127.87 (C-1) ; 129.09 (C-2) ; 129.33 (C-3) ; 134.08 (C-4) ; 170.58 (C-8) ; 178.43 (C-10).

Acide (-)-(R)-3-(acétyloxy)-2-[(phénylesulfanyl)méthyl] propanoïque 179

- Oxydation par le PDC

Même mode opératoire que pour le racémique (-)-(R)-174. Le monoacétate (+)-(R)-141 (1.25 mmol, 300 mg) est mis en solution dans le DMF anhydre (5 mL). Le dichromate de pyridinium (4.38 mmol, 1.60 mg, 3.5 éq.) est ajouté par petites portions. On laisse réagir pendant 24h à TA. Traitement et purification conduisent à un produit d'estérification secondaire 182 (28 mg, 6%) et à l'acide attendu (-)-(R)-179 sous forme d'un solide blanc (143 mg, 45%). ee=n.d., [α]_D²⁰ -2.1° (c 2.5, CHCl₃).

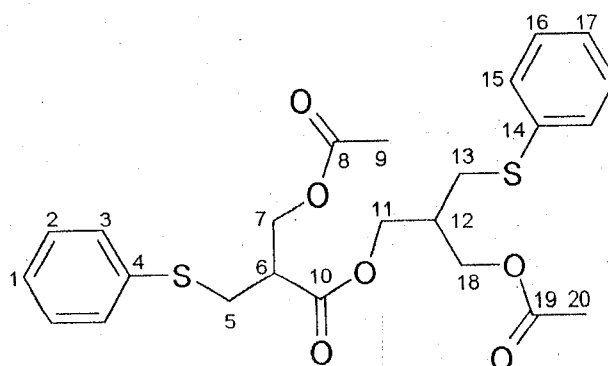
Caractéristiques spectrales : voir acide racémique (±)-179.

3-(acétyloxy)-2-[(phénylesulfanyl)méthyl]propyl-3-(acétyloxy)-2-[(phénylesulfanyl)méthyl]propanoate 182

Formule brute : $C_{24}H_{28}O_6S_2$

Masse molaire : $476.620 \text{ g.mol}^{-1}$

Aspect : huile jaunâtre



182

IR ν max (cm^{-1}) (film) : 2973 ; 2878 ; 1743 (C=O) ; 1583 (C=C) ; 1239 (C-O) ; 1083 ; 1039 ; 737 ; 686.

RMN ^1H (CDCl_3) δ_{ppm} : 2.05 et 2.08 (2s, 6H, H-9 et H-20) ; 2.25 (m, 1H, H-12) ; 2.96 (m, 1H, H-6) ; 3.71 (d, 2H, H-13, $J_{\text{H-13/H-12}}=5.91 \text{ Hz}$) ; 4.15 (dd, 1H, H-5, $J_{\text{H-5/H-5'}}=14.50 \text{ Hz}$, $J_{\text{H-5/H-6}}=5.56 \text{ Hz}$) ; 3.61 (dd, 1H, H-5', $J_{\text{H-5'/H-5}}=14.50 \text{ Hz}$, $J_{\text{H-5'/H-6}}=5.60 \text{ Hz}$) ; 4.23 (m, 2H, H-11 ou H-18) ; 4.31 (m, 2H, H-11 ou H-18) ; 4.36 (m, 2H, H-7) ; 7.24 (m, 2H, H-1 et H-17) ; 7.30 (m, 4H, H-2 et H-16) ; 7.37 (m, 4H, H-3 et H-15).

(±)-2-(carbamoyl) propyl acétate 183

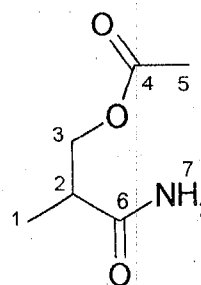
Dans un ballon équipé d'une agitation magnétique, d'un thermomètre et d'une entrée d'argon, l'acide (±)-174 (5.81 mmol, 850 mg) est mis en solution dans du THF anhydre (30 mL). La triéthylamine (6.72 mmol, 817 μL) et le chloroformiate de méthyle (6.72 mmol, 519 μL) sont ajoutés respectivement goutte à goutte à une température de -5°C . La réaction est agitée $\frac{1}{2}\text{h}$ à cette température puis on introduit une solution de THF saturée en ammoniac (35 mL). L'agitation est poursuivie $\frac{1}{2}\text{h}$ à -5°C puis pendant 1h à TA. Après filtration sur büchner de la suspension, le THF est évaporé sous PR. On obtient une huile qui est purifiée par chromatographie sur gel de silice (40/1; éluant : cyclohexane / acétate d'éthyle 1/4, rév. VA) pour donner le carboxamide (±)-183 attendu sous forme d'un solide blanc (690 mg, 82%).

Formule brute : $C_6H_{11}NO_3$

Masse molaire : $145.145 \text{ g.mol}^{-1}$

Aspect : solide blanc

$T_f=56.1^\circ\text{C}$



183

Analyse élémentaire : Calc. : C 49.64 % ; H 7.63 %

Tr. : C 49.73 % ; H 7.71 %

IR ν max (cm⁻¹) (KBr) : 3363 et 3185 (NH₂) ; 2987 ; 1731 (C=O acétate) ; 1649 (C=O amide) ; 1409 ; 1375 ; 1255 (C-O acétate) ; 1141 ; 1035.

RMN ¹H (CDCl₃) δ_{ppm} : 1.20 (d, 3H, H-1, $J_{H-1/H-2}=6.89$ Hz) ; 2.07 (s, 3H, H-5) ; 2.67 (m, 1H, H-2) ; 4.13 (dd, 1H, H-3, $J_{H-3/H-3'}=10.83$ Hz, $J_{H-3/H-2}=5.41$ Hz) ; 4.21 (dd, 1H, H-3', $J_{H-3'/H-3}=10.83$ Hz, $J_{H-3'/H-2}=8.37$ Hz) ; 5.90 et 6.24 (2 pics larges, 2H, H-7).

RMN ¹³C (CDCl₃) δ_{ppm} : 14.18 (C-1) ; 20.82 (C-5) ; 39.73 (C-2) ; 65.97 (C-3) ; 170.83 (C-4) ; 176.28 (C-6).

(-)-(R)-2-(carbamoyl) propyl acétate 183

Même mode opératoire que pour l'obtention du carboxamide (\pm)-183. A -5°C, la triéthylamine (4.747 mmol, 577 μ L) et le chloroformiate de méthyle (4.747 mmol, 367 μ L) sont ajoutés respectivement goutte à goutte à une solution d'acide (-)-(R)-174 (4.106 mmol, 600 mg) dans du THF anhydre (20 mL). Après ½h d'agitation à cette température, on introduit une solution de THF saturée en ammoniac (25 mL). La réaction est poursuivie ½h à -5°C puis pendant 1h à TA. Traitement et purification par chromatographie sur gel de silice fournissent le carboxamide (-)-(R)-183 désiré sous forme d'un solide blanc (468 mg, 79%). ee=n.d., $[\alpha]_D^{20}$ -26.7° (c 1.0, CHCl₃).

Caractéristiques spectrales : voir carboxamide racémique (\pm)-183.

(\pm)-2-(carbamoyl) butyl acétate 184

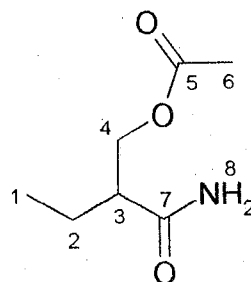
Ce produit est préparé de la même manière que le carboxamide (\pm)-183. A une solution d'acide (\pm)-175 (3.81 mmol, 610 mg) dans du THF anhydre (15 mL), on ajoute la triéthylamine (4.39 mmol, 534 μ L) puis le chloroformiate de méthyle (4.39 mmol, 340 μ L) goutte à goutte à une température de -5°C. Après introduction d'une solution de THF saturée en ammoniac (20 mL), l'agitation est poursuivie ½h à -5°C puis 1h à TA. Traitement et purification par chromatographie sur gel de silice (40/1, éluant : cyclohexane / acétate d'éthyle 1/4, rév. VA et sol. KMnO₄) donnent le carboxamide (\pm)-184 sous forme d'un solide blanc (404 mg, 67%).

Formule brute : C₇H₁₃NO₃

Masse molaire : 159.169 g.mol⁻¹

Aspect : solide blanc

T_f=75.8 °C



184

Analyse élémentaire : Calc. : C 52.81 % ; H 8.23 %

Tr. : C 52.86 % ; H 8.21 %

IR ν max (cm⁻¹) (KBr) : 3394 et 3208 (NH₂) ; 2967 ; 1741 (C=O acétate) ; 1658 (C=O amide) ; 1471 ; 1359 ; 1261 (C-O) ; 1039.

RMN ¹H (CDCl₃) δ_{ppm} : 0.98 (t, 3H, H-1, $J_{H-1/H-2}=7.38$ Hz) ; 1.55 (m, 1H, H-2) ; 1.67 (m, 1H, H-2') ; 2.06 (s, 3H, H-6) ; 2.46 (m, 1H, H-3) ; 4.20 (d, 2H, H-4, $J_{H-4/H-3}=7.87$ Hz) ; 5.67 et 5.80 (2 pics larges, 2H, H-8).

RMN ¹³C (CDCl₃) δ_{ppm} : 11.61 (C-1) ; 20.87 et 22.25 (C-2 et C-6) ; 47.42 (C-3) ; 65.0 (C-4) ; 170.83 (C-5) ; 175.38 (C-7).

(±)-2-(carbamoyl) hexyl acétate 185

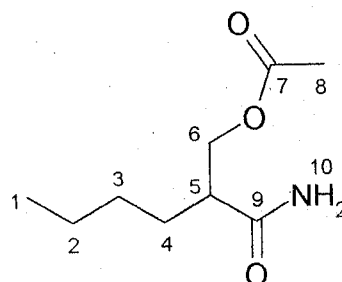
Même mode opératoire que (±)-183. La triéthylamine (1.09 mmol, 132 μ L) puis le chloroformate de méthyle (1.09 mmol, 85 μ L) sont ajoutés goutte à goutte à -5°C à une solution d'acide (±)-176 (0.95 mmol, 178 mg) dans du THF anhydre (5 mL). Après introduction d'une solution de THF saturée en ammoniac (5 mL), l'agitation est poursuivie ½h à -5°C puis 1h à TA. La purification de l'huile brute résultante par chromatographie fournit le carboxamide désiré (±)-185 sous forme d'un solide blanc (144 mg, 81%).

Formule brute : C₉H₁₇NO₃

Masse molaire : 187.217 g.mol⁻¹

Aspect : solide blanc

T_f = 84.6 °C



185

Analyse élémentaire : Calc. : C 57.73 % ; H 9.14 %
Tr. : C 57.74 % ; H 9.17 %

IR ν max (cm⁻¹) (KBr) : 3378 et 3195 (NH₂) ; 2931 ; 2858 ; 1737 (C=O acétate) ; 1658 (C=O amide) ; 1461 ; 1382 ; 1245 (C-O) ; 1039.

RMN ¹H (CDCl₃) δ_{ppm} : 0.90 (t, 3H, H-1, $J_{H-1/H-2}=6.89$ Hz) ; 1.33 (m, 4H, H-2 et H-3) ; 1.51 (m, 1H, H-4) ; 1.63 (m, 1H, H-4') ; 2.06 (s, 3H, H-8) ; 2.51 (m, 1H, H-5) ; 4.19 (d, 2H, H-6, $J_{H-6/H-5}=7.87$ Hz) ; 5.41 et 5.53 (2 pics larges, 2H, H-10).

RMN ¹³C (CDCl₃) δ_{ppm} : 13.85 (C-1) ; 20.89 (C-8) ; 22.60 (C-2) ; 28.75 (C-3) ; 29.31 (C-4) ; 45.89 (C-5) ; 65.23 (C-6) ; 170.86 (C-7) ; 175.54 (C-9).

(±)-3-(tert-butoxy)-2-(carbamoyl) propyl acétate 187

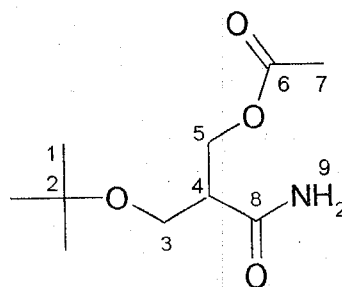
Ce produit est préparé de la même manière que (±)-183. Dans un tricol, on introduit l'acide (±)-178 (10 mmol, 2.18 g) en solution dans du THF anhydre (50 mL). A -5°C, on ajoute d'abord la triéthylamine (11.56 mmol, 1.40 mL) puis le chloroformiate de méthyle (11.56 mmol, 893 µL) goutte à goutte. On laisse ½h à cette température puis on introduit une solution de THF saturée en ammoniac (60 mL). L'agitation est poursuivie ½h à -5°C puis 1h à TA. Après traitement et purification par chromatographie sur gel de silice (40/1, éluant : cyclohexane / acétate d'éthyle 2/3, rév. sol. KMnO₄), on obtient le carboxamide (±)-187 attendu sous forme d'un solide blanc après sublimation (1.63 g, 75%).

Formule brute : C₁₀H₁₉NO₄

Masse molaire : 217.270 g.mol⁻¹

Aspect : solide blanc

T_f = 52.9 °C



187

Analyse élémentaire : Calc. : C 55.28 % ; H 8.81 %

Tr. : C 55.21 % ; H 8.86 %

IR ν max (cm⁻¹) (KBr) : 3335 et 3204 (NH₂) ; 2972 ; 2876 ; 1740 (C=O acétate) ; 1692 (C=O amide) ; 1464 ; 1368 ; 1237 et 1196 (C-O) ; 1079 ; 1040.

RMN ¹H (CDCl₃) δ_{ppm} : 1.20 (s, 9H, H-1) ; 2.06 (s, 3H, H-7) ; 2.76 (m, 1H, H-4) ; 3.57 (d, 2H, H-3, J_{H-3/H-4} = 6.40 Hz) ; 4.28 (dd, 1H, H-5, J_{H-5/H-5'} = 10.83 Hz, J_{H-5/H-4} = 6.4 Hz) ; 4.33 (dd, 1H, H-5', J_{H-5'/H-5} = 10.83 Hz, J_{H-5'/H-4} = 6.89 Hz) ; 6.34 et 6.67 (2 pics larges, 2H, H-9).

RMN ¹³C (CDCl₃) δ_{ppm} : 20.73 (C-7) ; 27.18 (C-1) ; 45.90 (C-4) ; 59.62 (C-3) ; 62.47 (C-5) ; 73.67 (C-2) ; 170.70 (C-6) ; 174.40 (C-8).

(-)-(S)-3-(tert-butoxy)-2-(carbamoyl) propyl acétate 187

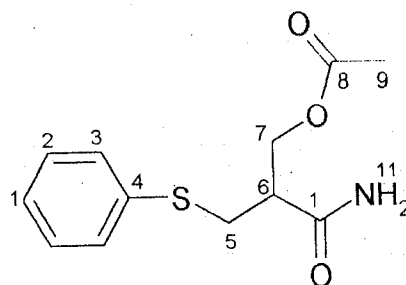
Même mode opératoire que pour le (±)-183. A -5°C, on ajoute la triéthylamine (6.36 mmol, 884 µL) puis le chloroformiate de méthyle (6.36 mmol, 491 µL) à une solution d'acide (+)-(S)-178 (5.50 mmol, 1.20 g) dans du THF anhydre (25 mL). Après ½h à cette température, on introduit une solution de THF saturée en ammoniac (35 mL). L'agitation est poursuivie ½h à -5°C puis 1h à TA. Traitement et purification conduisent au carboxamide (-)-(S)-187 désiré (933 mg, 78%). ee = n.d., [α]_D²⁰ -3.60° (c 1.5, CHCl₃).

Caractéristiques spectrales : voir carboxamide racémique (±)-187.

(±)-3-(phénylesulfanyl)-2-(carbamoyl) propyl acétate 188

L'acide (±)-179 (1.23 mmol, 315 mg) dissout dans du méthanol anhydre (10 mL) est refroidi à -5°C. La triéthylamine (1.41 mmol, 171 µL) puis le chloroformiate de méthyle (1.41 mmol, 108 µL) sont ensuite ajoutés goutte à goutte. Après ½h à cette même température, on introduit une solution de méthanol saturée en ammoniac (8 mL). L'agitation est poursuivie ½h à -5°C puis 1h à TA. Traitement et purification par chromatographie sur gel de silice (40/1, éluant : cyclohexane / acétate d'éthyle 3/7, rév. UV) conduisent au carboxamide (±)-188 désiré sous forme d'un solide blanc (193 mg, 62%).

Formule brute : C₁₂H₁₅NO₃S
Masse molaire : 253.320 g.mol⁻¹
Aspect : solide blanc
 T_f = 103.5 °C



188

IR ν max (cm⁻¹) (KBr) : 3358 et 3216 (NH₂) ; 2964 ; 1748 (C=O acétate) ; 1694 (C=O amide) ; 1587 (C=C) ; 1450 ; 1348 ; 1251 et 1184 (C-O) ; 1086 ; 1047 ; 755 ; 692.

RMN ¹H (CDCl₃) δ_{ppm} : 2.02 (s, 3H, H-9) ; 3.25 (dd, 1H, H-5, J_{H-5/H-6} = 13.78 Hz, J_{H-5/H-7} = 5.90 Hz) ; 3.32 (m, 1H, H-6) ; 3.74 (dd, 1H, H-5', J_{H-5'/H-5} = 13.78 Hz, J_{H-5'/H-6} = 5.90 Hz) ; 4.24 (dd, 1H, H-7, J_{H-7/H-7'} = 11.07 Hz, J_{H-7/H-6} = 6.40 Hz) ; 4.30 (dd, 1H, H-7', J_{H-7'/H-7} = 11.07 Hz, J_{H-7'/H-6} = 6.89 Hz) ; 6.14 et 6.61 (2 pics larges, 2H, H-11) ; 7.58 (m, 2H, H-2) ; 7.68 (m, 1H, H-1) ; 7.94 (m, 2H, H-3).

RMN ¹³C (CDCl₃) δ_{ppm} : 20.67 (C-9) ; 39.49 (C-5) ; 54.53 (C-6) ; 63.80 (C-7) ; 127.91 (C-1) ; 129.04 (C-2) ; 129.38 (C-3) ; 134.10 (C-4) ; 170.54 (C-8) ; 173.97 (C-10).

(-)-(R)-3-(phénylesulfanyl)-2-(carbamoyl) propyl acétate 188

A -5°C, on ajoute la triéthylamine (0.54 mmol, 66 µL) puis le chloroformiate de méthyle (0.54 mmol, 42 µL) à une solution d'acide (-)-(R)-179 (0.47 mmol, 120 mg) dans du méthanol anhydre (5 mL). Après ½h à cette température, on introduit une solution de méthanol saturée en ammoniac (4 mL). L'agitation est poursuivie ½h à -5°C puis 1h à TA. Traitement et purification conduisent au carboxamide (-)-(R)-188 (83 mg, 69%). ee=n.d., $[\alpha]_D^{20}$ -8.7° (c 2.5, CHCl₃).

Caractéristiques spectrales : voir carboxamide racémique (±)-188.

(±)-4-(méthyl) oxazolidin-2-one 195

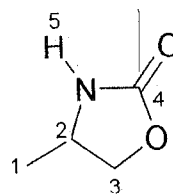
Dans un ballon équipé d'une agitation magnétique et d'un thermomètre, le carboxamide (±)-**183** (4.48 mmol, 650 mg) est ajouté à une solution d'hydroxyde de potassium (11.20 mmol, 627 mg, 2.5 éq.) dans le méthanol (30 mL) sous vive agitation. Le di(acétoxy)iodobenzène (4.48 mmol, 1.44 g) est additionné ensuite par petites portions à une température de 5°C. L'agitation est maintenue 1/2h dans un bain de glace puis 2h à TA. Le méthanol est évaporé sous PR et le résidu dissout dans un mélange eau / CH₂Cl₂ : 7/3 (100 mL). La phase aqueuse est extraite avec du CH₂Cl₂ (2x30 mL). Les phases organiques réunies sont lavées successivement avec l'eau (30 mL) et la saumure (30 mL), puis séchées (MgSO₄) et concentrées sous PR. L'huile brute obtenue est purifiée par chromatographie sur gel de silice (40/1, éluant : cyclohexane / acétate d'éthyle 2/3, rév. sol. KMnO₄) pour donner le produit (±)-**195** attendu sous forme d'un solide blanc (380 mg, 84%).

Formule brute : C₄H₇NO₂

Masse molaire : 101.097 g.mol⁻¹

Aspect : solide blanc

T_f = 45.9°C



195

IR ν max (cm⁻¹) (KBr) : 3292 (NH) ; 2975 ; 1745 (C=O carbamate) ; 1481 ; 1405 ; 1348 ; 1241 (C-O) ; 1149 ; 1031 ; 937.

RMN ¹H (CDCl₃) δ_{ppm} : 1.24 (d, 3H, H-1, J_{H-1/H-2}=5.91 Hz) ; 3.89 (dd, 1H, H-3, J_{H-3/H-3'}=8.37 Hz, J_{H-3/H-2}=6.40 Hz) ; 3.97 (m, 1H, H-2) ; 4.45 (t, 1H, H-3', J_{H-3'/H-2}=8.37 Hz) ; 6.69 (pic large, 1H, H-5).

RMN ¹³C (CDCl₃) δ_{ppm} : 20.60 (C-1) ; 48.15 (C-2) ; 71.54 (C-3) ; 160.18 (C-4).

(-)-(R)-4-(méthyl) oxazolidin-2-one 195

Ce produit est préparé de la même manière que (±)-**195**. Le carboxamide (-)-(R)-**183** (2.82 mmol, 409 mg) est ajouté à une solution d'hydroxyde de potassium (7.04 mmol, 394 mg, 2.5 éq.) dans le méthanol (20 mL). A 5°C, le di(acétoxy)iodobenzène (2.82 mmol, 907 mg) est additionné par petites portions. Le mélange réactionnel est agité 2h à TA. Après traitement et purification par chromatographie, on obtient le produit (-)-(R)-**195** sous forme d'un solide blanc (254 mg, 89%). ee=94%, [α]_D²⁰ -8.1° (c 2.0, CHCl₃).

L'acide (-)-(R)-**174** (ee=88%) soumis aux mêmes conditions de dégradation conduit à l'oxazolidin-2-one (-)-(R)-**195**. ee=86%, [α]_D²⁰ -6.2° (c 2.0, CHCl₃).

CPG (phase chirale)

T_{inj} = 250°C

T_{dét} = 275°C

150°C/1min — 2°C/min — 200°C/10min

Composés :	(-)-(R)- 195	(+)-(S)- 195	R=2.61
t _R :	t=26.84 min	t=27.30 min	

Caractéristiques spectrales : voir oxazolidin-2-one racémique (±)-**195**.

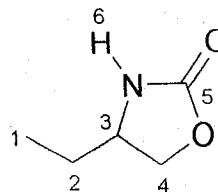
(±)-4-(éthyl) oxazolidin-2-one 196

Même mode opératoire que (±)-195. A une solution d'hydroxyde de potassium (5.62 mmol, 315 mg, 2.5 éq.) dans le méthanol (15 mL), on ajoute le carboxamide (±)-184 (2.25 mmol, 359 mg). Le di(acétoxy)iodobenzène (2.25 mmol, 731 mg) est ensuite additionné par petites fractions à une température de 5°C. L'agitation est maintenue ¼h dans un bain de glace puis 2h à TA. Après traitement et purification, on obtient le produit désiré (±)-196 sous forme d'une huile incolore (214 mg, 83%).

Formule brute : C₅H₉NO₂

Masse molaire : 115.121 g.mol⁻¹

Aspect : huile incolore



196

IR ν max (cm⁻¹) (film) : 3289 (NH) ; 2967 ; 2879 ; 1745 (C=O carbamate) ; 1481 ; 1405 ; 1236 (C-O) ; 1051 ; 1016 ; 927 ; 769 ; 705.

RMN ¹H (CDCl₃) δ_{ppm} : 0.95 (t, 3H, H-1, J_{H-1/H-2}=7.38 Hz) ; 1.60 (m, 2H, H-2) ; 3.83 (m, 1H, H-3) ; 4.02 (dd, 1H, H-4, J_{H-4/H-4'}=8.37 Hz, J_{H-4/H-3} 5.91 Hz) ; 4.48 (t, 1H, H-4', J_{H-4'/H-3} 8.37 Hz) ; 7.10 (pic large, 1H, H-6).

RMN ¹³C (CDCl₃) δ_{ppm} : 9.05 (C-1) ; 27.96 (C-2) ; 53.71 (C-3) ; 69.85 (C-4) ; 160.42 (C-5).

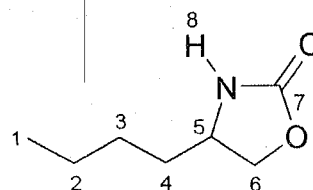
(±)-4-(butyl) oxazolidin-2-one 197

Même mode opératoire que pour le produit (±)-195. Le carboxamide (±)-185 (0.54 mmol, 102 mg) est ajouté à une solution d'hydroxyde de potassium (1.37 mmol, 77 mg, 2.5 éq.) dans le méthanol (5 mL) sous vive agitation. Le di(acétoxy)iodobenzène (0.54 mmol, 176 mg) est ensuite additionné à une température de 5°C. Après ¼h d'agitation dans un bain de glace puis 2h à TA, l'huile brute résultante est purifiée par chromatographie sur gel de silice (40/1, éluant : cyclohexane / acétate d'éthyle 1/1, rév. sol. KMnO₄) et conduit à l'oxazolidin-2-one (±)-197 attendue sous forme d'une huile incolore (61 mg, 77%).

Formule brute : C₇H₁₃NO₂

Masse molaire : 143.169 g.mol⁻¹

Aspect : huile incolore



197

IR ν max (cm⁻¹) (film) : 3286 (NH) ; 2931 ; 2861 ; 1749 (C=O carbamate) ; 1481 ; 1405 ; 1240 (C-O) ; 1027 ; 937 ; 771.

RMN ^1H (CDCl_3) δ_{ppm} : 0.91 (t, 3H, H-1, $J_{\text{H-1}/\text{H-2}}=6.89$ Hz) ; 1.34 (m, 4H, H-2 et H-3) ; 1.58 (m, 2H, H-4) ; 3.86 (m, 1H, H-5) ; 4.01 (dd, 1H, H-6, $J_{\text{H-6}/\text{H-6}'}=8.37$ Hz, $J_{\text{H-6}/\text{H-5}}=6.34$ Hz) ; 4.49 (t, 1H, H-6', $J_{\text{H-6}'/\text{H-6}}=8.37$ Hz) ; 6.67 (pic large, 1H, H-8).

RMN ^{13}C (CDCl_3) δ_{ppm} : 13.78 (C-1) ; 22.34 (C-2) ; 27.19 (C-3) ; 34.93 (C-4) ; 52.62 (C-5) ; 70.30 (C-6) ; 160.26 (C-7).

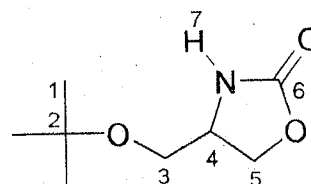
(±)-4-(*tert*-butoxyméthyl) oxazolidin-2-one 198

Ce produit est préparé de la même manière que (±)-195. A une solution d'hydroxyde de potassium (9.98 mmol, 560 mg, 2.5 éq.) dans le méthanol (30 mL), le carboxamide (±)-187 (4.0 mmol, 869 mg) est ajouté sous vive agitation. Le di(acétoxy)iodobenzène (4 mmol, 1.30 g) est ensuite additionné à 5°C. L'agitation est maintenue ¼h dans un bain de glace puis 2h à TA. L'huile brute résultante est purifiée par chromatographie sur gel de silice (40/1, éluant : cyclohexane / acétate d'éthyle 2/3, rév. VA et sol. KMnO_4) et conduit à l'oxazolidin-2-one (±)-198 désirée sous forme d'une huile incolore (498 mg, 72%).

Formule brute : $\text{C}_8\text{H}_{15}\text{NO}_3$

Masse molaire : 173.193 $\text{g}\cdot\text{mol}^{-1}$

Aspect : huile incolore



198

Analyse élémentaire : Calc. : C 55.47 % ; H 8.72 %
Tr. : C 55.35 % ; H 8.65 %

IR ν max (cm^{-1}) (film) : 3304 (NH) ; 2972 ; 1747 (C=O carbamate) ; 1478 ; 1408 ; 1365 ; 1241 (C-O) ; 1195 ; 1090 ; 935 ; 769.

RMN ^1H (CDCl_3) δ_{ppm} : 1.18 (s, 9H, H-1) ; 3.36 (dd, 1H, H-3, $J_{\text{H-3}/\text{H-3}'}=8.86$ Hz, $J_{\text{H-3}/\text{H-4}}=5.91$ Hz) ; 3.40 (dd, 1H, H-3', $J_{\text{H-3}'/\text{H-3}}=8.86$ Hz, $J_{\text{H-3}'/\text{H-4}}=6.40$ Hz) ; 3.95 (m, 1H, H-4) ; 4.16 (dd, 1H, H-5, $J_{\text{H-5}/\text{H-5}'}=8.86$ Hz, $J_{\text{H-5}/\text{H-4}}=4.92$ Hz) ; 4.46 (t, 1H, H-5', $J_{\text{H-5}'/\text{H-5}}=8.86$ Hz) ; 6.58 (pic large, 1H, H-7).

RMN ^{13}C (CDCl_3) δ_{ppm} : 27.16 (C-1) ; 52.25 (C-4) ; 63.58 (C-3) ; 67.48 (C-5) ; 73.33 (C-2) ; 159.98 (C-6).

(-)-(S)-4-(*tert*-butoxyméthyl) oxazolidin-2-one 198

Même mode opératoire que pour le racémique (±)-195. Le carboxamide (-)-(S)-187 (3.41 mmol, 740 mg) est ajouté, sous vive agitation, à une solution d'hydroxyde de potassium (8.51 mmol, 477 mg, 2.5 éq.) dans le méthanol (25 mL). Le di(acétoxy)iodobenzène (3.41 mmol, 1.11 g) est ensuite additionné à 5°C. On maintient l'agitation ¼h à 0°C puis 2h à TA. Après traitement est purification, on obtient le produit désiré (-)-(S)-198 sous forme d'une huile incolore (436 mg, 74%). ee=80%, $[\alpha]_{\text{D}}^{20} -55.9^\circ$ (c 2.0, CHCl_3).

CPG (phase chirale) $T_{inj}=225^{\circ}\text{C}$ $T_{det}=275^{\circ}\text{C}$

70°C/5min — 1°C/min — 180°C/1min

Composés : (+)-(R)-198 (-)-(S)-198 R=2.27
 t_R : $t=74.94$ min $t=75.71$ min

Caractéristiques spectrales : voir oxazolidin-2-one racémique (\pm)-198.

(\pm)-4-[(phénylsulfanyl)méthyl] oxazolidin-2-one 199

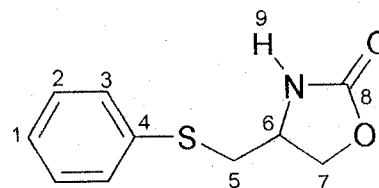
Le carboxamide (\pm)-188 (0.59 mmol, 150 mg) est ajouté à une solution d'hydroxyde de potassium (1.47 mmol, 82 mg, 2.5 éq.) dans le méthanol (3 mL). Le di(acétoxy)iodobenzène (0.59 mmol, 190 mg) est ensuite additionné. L'agitation est poursuivie ¼h dans un bain de glace puis 2h à TA. Traitement et purification sur gel de silice (40/1, éluant : cyclohexane / acétate d'éthyle 1/4, rév. UV) conduisent à l'oxazolidin-2-one (\pm)-199 sous forme d'un solide blanc (106 mg, 86%).

Formule brute : $\text{C}_{10}\text{H}_{11}\text{NO}_2\text{S}$

Masse molaire : $209.270 \text{ g}\cdot\text{mol}^{-1}$

Aspect : solide blanc

$T_f=158.5^{\circ}\text{C}$



199

IR ν max (cm^{-1}) (film) : 3293 (NH) ; 1749 (C=O carbamate) ; 1581 (C=C) ; 1365 ; 1243 (C-O) ; 1197 ; 1089 ; 745 ; 690.

RMN ^1H (CDCl_3) δ_{ppm} : 3.26 (dd, 1H, H-5, $J_{\text{H-5}/\text{H-5}'}=13.78$ Hz, $J_{\text{H-5}/\text{H-6}}=3.94$ Hz) ; 3.35 (dd, 1H, H-5', $J_{\text{H-5}'/\text{H-5}}=13.78$ Hz, $J_{\text{H-5}'/\text{H-6}}=8.61$ Hz) ; 4.08 (dd, 1H, H-7, $J_{\text{H-7}/\text{H-7}'}=8.86$ Hz, $J_{\text{H-7}/\text{H-6}}=5.41$ Hz) ; 4.41 (m, 1H, H-6) ; 4.56 (t, 1H, H-7', $J_{\text{H-7}'/\text{H-7}}=8.86$ Hz) ; 5.74 (pic large, 1H, H-9) ; 7.62 (m, 2H, H-2) ; 7.73 (m, 1H, H-1) ; 7.93 (m, 2H, H-3).

RMN ^{13}C (CDCl_3) δ_{ppm} : 47.25 (C-5) ; 60.28 (C-6) ; 68.57 (C-7) ; 127.96 (C-1) ; 129.82 (C-2) ; 130.02 (C-3) ; 134.61 (C-4) ; 160.68 (C-8).

(-)-(R)-4-[(phénylsulfanyl)méthyl] oxazolidin-2-one 199

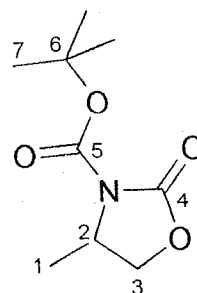
A une solution d'hydroxyde de potassium (0.80 mmol, 45 mg, 2.5 éq.) dans le méthanol (1 mL), on ajoute le carboxamide (-)-(R)-188 (0.32 mmol, 80 mg) sous vive agitation. Après refroidissement dans un bain de glace, le di(acétoxy)iodobenzène (0.32 mmol, 103 mg) est additionné. Le mélange réactionnel est ensuite agité ¼h à la même température puis 2h à TA. Traitement et purification fournissent le produit désiré (-)-(R)-199 sous forme d'un solide blanc (54 mg, 81%). ee=n.d., $[\alpha]_D^{20} -35.2^{\circ}$ (c 1.5, CHCl_3).

Caractéristiques spectrales : voir oxazolidin-2-one racémique (\pm)-199.

(±)-N-*tert*-butoxycarbonyl-4-(méthyl) oxazolidin-2-one 200

Dans un tricol équipé d'une agitation magnétique, d'une ampoule à addition, d'un thermomètre et d'une entrée d'argon, la triéthylamine (5.43 mmol, 758 μ L, 1.1 éq.) et la DMAP (0.49 mmol, 60.9 mg, 0.1 éq.) sont ajoutées à une solution d'oxazolidin-2-one (±)-**195** (4.94 mmol, 500 mg) dans le THF anhydre (3 mL). A 0°C, une solution de di-*tert*-butyldicarbonate (5.43 mmol, 944 mg, 1.1 éq.) dans du THF (3 mL) est additionnée goutte à goutte. La réaction est agitée 2h à TA. Après concentration de la solution sous PR, le résidu est repris avec du CH₂Cl₂ (15 mL). La phase organique est ensuite lavée successivement avec une solution KHSO₄ 0.3M (2x5 mL), de l'eau (5 mL) et de la saumure (10 mL) puis séchée (MgSO₄) et évaporée sous PR. Le solide brut obtenu est purifié par recristallisation dans un mélange Et₂O-éther de pétrole pour conduire au composé (±)-**200** attendu sous forme d'un solide blanc (944 mg, 95%).

Formule brute : C₉H₁₅NO₄
Masse molaire : 201.203 g.mol⁻¹
Aspect : solide blanc
T_f = 90.8 °C

**200**

IR ν max (cm⁻¹) (KBr) : 2985 ; 2936 ; 1779 et 1722 (C=O carbamate); 1454 ; 1317 ; 1234 et 1154 (C-O) ; 1087.

RMN ¹H (CDCl₃) δ_{ppm} : 1.43 (d, 3H, H-1, J_{H-1/H-2}=6.40 Hz) ; 1.55 (s, 9H, H-7) ; 3.89 (m, 1H, H-2) ; 4.33 (dd, 1H, H-3, J_{H-3/H-3'}=8.37 Hz, J_{H-3/H-2}=3.44 Hz) ; 4.36 (t, 1H, H-3', J_{H-3'/H-3}=8.37 Hz).

RMN ¹³C (CDCl₃) δ_{ppm} : 19.61 (C-1) ; 27.90 (C-7) ; 51.09 (C-2) ; 68.15 (C-3) ; 83.64 (C-6) ; 149.20 et 152.10 (C-4 et C-5).

(-)-(R)-N-*tert*-butoxycarbonyl-4-(méthyl) oxazolidin-2-one 200

Ce produit est préparé de la même manière que (±)-**200**. A une solution d'oxazolidin-2-one (-)-(R)-**195** (2.08 mmol, 210 mg) dans du THF anhydre (1.4 mL), on ajoute la triéthylamine (2.28 mmol, 319 μ L, 1.1 éq.) et la DMAP (0.208 mmol, 25.6 mg, 0.1 éq.). Une solution de di-*tert*-butyldicarbonate (3.12 mmol, 542 mg, 1.5 éq.) dans du THF (1.4 mL) est additionnée à 0°C. La réaction est agitée 2h à TA. Après traitement et purification, on obtient le produit (-)-(R)-**200** sous forme d'un solide blanc (406 mg, 97%). ee=94%, $[\alpha]_D^{20}$ -32.6° (c 1.0, CHCl₃).

L'oxazolidin-2-one (-)-(R)-**195** (ee=86%) soumise aux mêmes conditions fournit (-)-(R)-**200**. ee=83%, $[\alpha]_D^{20}$ -27.2° (c 1.0, CHCl₃).

CPG (phase chirale) $T_{inj}=250^{\circ}\text{C}$ $T_{dét}=275^{\circ}\text{C}$

80°C/1min — 2°C/min — 200°C/10min

Composés : (-)-(R)-200 (+)-(S)-200 R=2.06
 t_R : t=39.02 min t=39.30 min

Caractéristiques spectrales : voir oxazolidin-2-one N-*tert*-butoxycarbonylée (\pm)-200.

(\pm)-N-*tert*-butoxycarbonyl-4-(*tert*-butoxyméthyl) oxazolidin-2-one 201

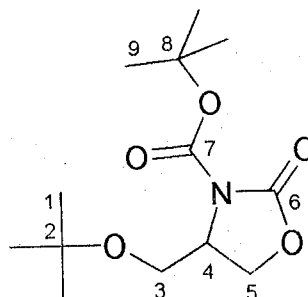
Ce produit est préparé de la même manière que (\pm)-200. Un mélange de triéthylamine (3.17 mmol, 443 μL , 1.1 éq.) et de DMAP (0.29 mmol, 35.6 mg, 0.1 éq.) est ajouté à une solution d'oxazolidin-2-one (\pm)-198 (2.89 mmol, 500 mg) dans le THF anhydre (3 mL). Le mélange est refroidi à 0°C avant addition goutte à goutte d'une solution de di-*tert*-butyldicarbonate (3.17 mmol, 551 mg, 1.1 éq.) dans du THF (3 mL). Après agitation 2h à TA, traitement et purification par chromatographie sur gel de silice (40/1, éluant : cyclohexane / acétate d'éthyle 3/2, rév. sol. KMnO_4) donnent le produit désiré sous forme d'un solide blanc (694 mg, 88%).

Formule brute : $\text{C}_{13}\text{H}_{23}\text{NO}_5$

Masse molaire : 273.330 $\text{g}\cdot\text{mol}^{-1}$

Aspect : solide blanc

$T_f=76.5^{\circ}\text{C}$



201

Analyse élémentaire : Calc. : C 57.12 % ; H 8.47 %
 Tr. : C 56.96 % ; H 8.52 %

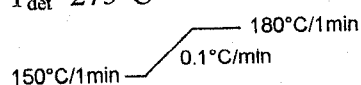
IR ν max (cm^{-1}) (KBr) : 2965 ; 2928 ; 1794 et 1711 (C=O carbamate) ; 1475 ; 1365 ; 1254 et 1195 (C-O) ; 1068.

RMN ^1H (CDCl_3) δ_{ppm} : 1.18 (s, 9H, H-1) ; 1.55 (s, 9H, H-9) ; 3.53 (dd, 1H, H-3, $J_{H-3/H-3'}=8.86$ Hz, $J_{H-3/H-4}=5.41$ Hz) ; 3.58 (dd, 1H, H-3', $J_{H-3'/H-3}=8.86$ Hz, $J_{H-3'/H-4}=6.40$ Hz) ; 4.28 (m, 1H, H-4) ; 4.31 (d, 2H, H-5, $J_{H-5/H-4}=7.38$ Hz).

RMN ^{13}C (CDCl_3) δ_{ppm} : 27.27 (C-1) ; 27.93 (C-9) ; 54.68 (C-4) ; 60.59 (C-3) ; 64.73 (C-5) ; 73.50 (C-2) ; 83.64 (C-8) ; 149.29 et 152.34 (C-6 et C-7).

(+)-(S)-N-tert-butoxycarbonyl-4-(tert-butoxyméthyl) oxazolidin-2-one 201

Même mode opératoire que pour (+)-200. La triéthylamine (2.61 mmol, 364 μ L) et la DMAP (0.24 mmol, 29.2 mg) sont ajoutées à une solution d'oxazolidin-2-one (-)-(S)-198 (2.37 mmol, 410 mg) dans le THF anhydre (2 mL). A 0°C, on additionne goutte à goutte une solution de di-tert-butylcarbonate (3.55 mmol, 618 mg) dans du THF (2 mL). La réaction est agitée 2h à TA. Après traitement et purification, le produit attendu (+)-(S)-201 est obtenu sous forme d'un solide blanc (550 mg, 85%). ee=79%, $[\alpha]_D^{20} +43.2^\circ$ (c 1.0, CHCl₃).

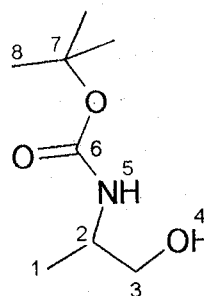
CPG (phase chirale)T_{inj}=225°CT_{dét}=275°C

Composés : (+)-(R)-201 (-)-(S)-201 R=1.53
 t_R : t=33.11 min t=33.96 min

Caractéristiques spectrales : voir oxazolidin-2-one N-tert-butoxycarbonylée (\pm)-201.

(\pm)-N-tert-butoxycarbonyl-(1-méthyl-2-hydroxy) éthylamine 202

Dans un ballon équipé d'une agitation magnétique et d'un thermomètre, l'hydroxyde de lithium (9.95 mmol, 416 mg, 5 ϵ q.) est ajouté, par petites portions, à une suspension d'oxazolidin-2-one bloquée (\pm)-200 (1.99 mmol, 400 mg) dissoute dans un mélange eau / MeOH (1:1) (10 mL) à une température de -10°C. La réaction est agitée 1h30min à cette même température. Le mélange réactionnel est ensuite acidifié avec de l'acide acétique glacial (5 mL) à 0°C. Après évaporation du méthanol sous PR, la phase aqueuse est extraite avec de l'acétate d'éthyle (4x10 mL). Les phases organiques sont réunies, séchées (MgSO₄) et évaporées sous PR. On obtient une huile qui est purifiée par chromatographie sur gel de silice (40/1, éluant : cyclohexane / acétate d'éthyle 3/2, rév. sol. KMnO₄) pour donner le carbamate-alcool (\pm)-202 attendu sous forme d'un solide blanc (276 mg, 79%).

Formule brute : C₈H₁₇NO₃Masse molaire : 175.207 g.mol⁻¹Aspect : solide blancT_f=54.9°C

202

IR v max (cm⁻¹) (KBr) : 3389 (bande large OH et NH) ; 2977 ; 2878 ; 1691 (C=O carbamate) ; 1512 (NH) ; 1454 ; 1367 ; 1251 et 1169 (C-O) ; 1047 (OH) ; 915 ; 733.

RMN ¹H (CDCl₃) δ_{ppm} : 1.14 (d, 3H, H-1, J_{H-1/H-2}=6.89 Hz) ; 1.45 (s, 9H, H-8) ; 3.15 (pic large, 1H, H-4) ; 3.50 (dd, 1H, H-3, J_{H-3/H-3'}=11.07 Hz, J_{H-3/H-2}=5.91 Hz) ; 3.62 (dd, 1H, H-3', J_{H-3'/H-3}=11.07 Hz, J_{H-3'/H-2}=3.94 Hz) ; 3.76 (m, 1H, H-2) ; 4.83 (pic large, 1H, H-5).

RMN ^{13}C (CDCl_3) δ_{ppm} : 17.24 (C-1) ; 28.31 (C-8) ; 48.44 (C-2) ; 67.06 (C-3) ; 79.60 (C-7) ; 156.32 (C-6).

(+)-(R)-N-tert-butoxycarbonyl-(1-méthyl-2-hydroxy) éthylamine 202

Ce produit est préparé de la même manière que (\pm)-202. A -10°C , l'hydroxyde de lithium (5.22 mmol, 219 mg) est additionné à une suspension d'oxazolidin-2-one bloquée (-)-(R)-200 (1.04 mmol, 210 mg) dissoute dans un mélange eau / MeOH (1:1) (5 mL). La réaction est agitée 1h30min à la même température. Après acidification à 0°C et traitement, la purification sur gel de silice fournit le carbamate-alcool (+)-(R)-202 désiré sous forme d'un solide blanc (152 mg, 83%). ee=n.d., $[\alpha]_{\text{D}}^{20} +21.1^\circ$ (c 2.0, CHCl_3).

Caractéristiques spectrales : voir carbamate-alcool (\pm)-202.

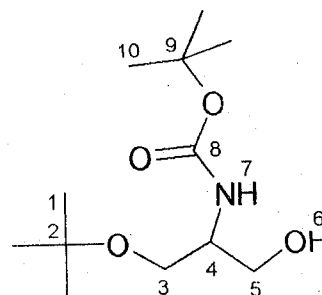
(\pm)-N-tert-butoxycarbonyl-(1-tert-butoxyméthyl-2-hydroxy) éthylamine 203

Même mode opératoire que pour (\pm)-202. Dans un ballon, l'oxazolidin-2-one bloquée (\pm)-201 (1.83 mmol, 500 mg) est introduite dans un mélange eau / MeOH (1:1) (10 mL). L'hydroxyde de lithium (9.15 mmol, 383 mg, 5éq.) est ensuite ajouté à -10°C . Après agitation pendant 1h30min, traitement et purification par chromatographie sur gel de silice (40/1, éluant : cyclohexane / acétate d'éthyle 7/3, rév. sol. KMnO_4) donnent le carbamate-alcool attendu (\pm)-203 sous forme d'une huile incolore (369 mg, 82%).

Formule brute : $\text{C}_{12}\text{H}_{25}\text{NO}_4$

Masse molaire : $247.340 \text{ g}\cdot\text{mol}^{-1}$

Aspect : huile incolore



203

Analyse élémentaire : Calc. : C 58.27 % ; H 10.17 %
Tr. : C 58.36 % ; H 10.16 %

IR ν_{max} (cm^{-1}) (film) : 3450 (bande large OH et NH) ; 2974 ; 2875 ; 1694 (C=O carbamate) ; 1532 (NH) ; 1365 ; 1246 et 1171 (C-O) ; 1086 ; 1054 (OH).

RMN ^1H (CDCl_3) δ_{ppm} : 1.19 (s, 9H, H-1) ; 1.45 (s, 9H, H-10) ; 2.97 (pic large, 1H, H-6) ; 3.57 (d, 2H, H-3, $J_{\text{H-3/H-4}}=3.45 \text{ Hz}$) ; 3.68 (m, 2H, H-5) ; 3.82 (m, 1H, H-4) ; 5.24 (pic large, 1H, H-7).

RMN ^{13}C (CDCl_3) δ_{ppm} : 27.30 (C-1) ; 28.36 (C-10) ; 51.35 (C-4) ; 63.48 (C-3) ; 64.78 (C-5) ; 73.64 (C-2) ; 79.44 (C-9) ; 155.98 (C-8).

(+)-(R)-N-tert-butoxycarbonyl-(1-tert-butoxyméthyl-2-hydroxy) éthylamine 203

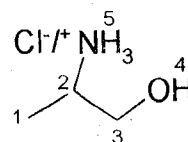
Ce produit est préparé de la même manière que (\pm)-202. A $-10\text{ }^{\circ}\text{C}$, l'hydroxyde de lithium (6.77 mmol, 283 mg) est ajouté à une solution d'oxazolidin-2-one bloquée (+)-(S)-201 (1.35 mmol, 370 mg) dissoute dans un mélange eau / MeOH (1:1) (8 mL). Le mélange réactionnel est agité 1h30min à cette même température, puis acidifié à 0°C . Après purification par chromatographie, on obtient le carbamate-alcool désiré (+)-(R)-203 sous forme d'une huile incolore (272 mg, 81%). ee=n.d., $[\alpha]_{\text{D}}^{20} +10.6^{\circ}$ (c 1.0, CHCl_3).

Caractéristiques spectrales : voir carbamate-alcool (\pm)-203.

(\pm)-Chlorhydrate de 1-(hydroxyméthyl) éthylamine 204

Dans un ballon équipé d'une agitation magnétique et d'un thermomètre, le carbamate-alcool (\pm)-202 (1.52 mmol, 267 mg) est additionné à une solution de chlorure d'hydrogène 2M dans le méthanol (30 mL). Le milieu réactionnel est agité 4h à une température comprise entre -5 et 15°C . Après barbotage d'argon, la solution est concentrée sous PR puis diluée plusieurs fois avec de l'éther (5x20 ml). Evaporation sous PR et séchage sous vide (P_2O_5) conduisent à un solide qui est purifié par recristallisation dans un mélange EtOH-Et₂O (1:1) pour donner le chlorhydrate (\pm)-204 désiré sous forme d'un solide blanc hygroscopique (169 mg, 99%).

Formule brute : $\text{C}_3\text{H}_{10}\text{ClNO}$
Masse molaire : $111.565\text{ g}\cdot\text{mol}^{-1}$
Aspect : solide blanc



204

IR ν max (cm^{-1}) (KBr) : 3470-2514 (OH et NH_3^+) ; 1623 et 1592 (NH_3^+) ; 1460 ; 1386 ; 1270 (OH) ; 1196 ; 1127 ; 1038.

RMN ^1H (D_2O) δ_{ppm} : 1.26 (d, 3H, H-1, $J_{\text{H-1}/\text{H-2}}=6.40\text{ Hz}$) ; 3.49 (m, 1H, H-2) ; 3.56 (dd, 1H, H-3, $J_{\text{H-3}/\text{H-3}'}=12.30\text{ Hz}$, $J_{\text{H-3}/\text{H-2}}=7.38\text{ Hz}$) ; 3.77 (dd, 1H, H-3', $J_{\text{H-3}'/\text{H-3}}=12.30\text{ Hz}$, $J_{\text{H-3}'/\text{H-2}}=3.94\text{ Hz}$).

RMN ^{13}C (D_2O) δ_{ppm} : 16.74 (C-1) ; 51.71 (C-2) ; 65.21 (C-3).

(-)-(R)-Chlorhydrate de 1-(hydroxyméthyl) éthylamine 204

Même mode opératoire que pour le composé (\pm)-204. A une solution de chlorure d'hydrogène 2M dans le méthanol (8 mL), on ajoute le carbamate-alcool (+)-(R)-202 (0.44 mmol, 78 mg). Traitement et recristallisation conduisent au chlorhydrate (-)-(R)-204 désiré sous forme d'un solide blanc (48 mg, 98%). ee=n.d., $[\alpha]_{\text{D}}^{20} -22.6^{\circ}$ (c 1.75, H_2O).

Caractéristiques spectrales : voir chlorhydrate racémique (\pm)-204.

Chlorhydrate de 1-(hydroxyméthyl)-2-(hydroxy) éthylamine 205

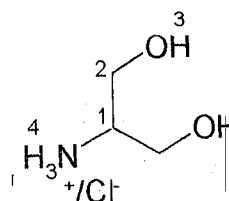
Dans un ballon équipé d'une agitation magnétique et d'un thermomètre, le carbamate-alcool (\pm)-**203** (0.93 mmol, 230 mg) est ajouté à une solution d'HCl 2M dans le méthanol (25 mL). Le mélange réactionnel est agité pendant 4h à une température comprise entre -5 et 15°C. Après barbotage d'argon, la solution est ensuite concentrée sous PR puis diluée plusieurs fois avec de l'éther (5x20 mL). La phase étherée est évaporée sous PR et le résidu séché (P₂O₅) sous vide. On recueille un produit brut qui est purifié par recristallisation dans un mélange EtOH-Et₂O (1:1) pour conduire à un solide blanc (115 mg, 97%).

Formule brute : C₃H₁₀ClNO₂

Masse molaire : 127.570g.mol⁻¹

Aspect : solide blanc

T_f = 98.4°C

**205**

IR ν max (cm⁻¹) (KBr) : 3515-2500 (OH et NH₃⁺) ; 1612 et 1591 (NH₃⁺) ; 1460 ; 1378 ; 1266 (OH) ; 1092 ; 1050.

RMN ¹H (D₂O) δ_{ppm} : 3.43 (m, 1H, H-1) ; 3.72 (dd, 2H, H-2, J_{H-2/H1-2}=12.30 Hz, J_{H-2/H1-1}=6.89 Hz) ; 3.83 (dd, 2H, H-2', J_{H1-2'/H1-2}=12.30 Hz, J_{H1-2'/H1-1}=4.43 Hz).

RMN ¹³C (D₂O) δ_{ppm} : 53.68 (C-1) ; 61.31 (C-2).

Tentative de déprotection sous l'action du TBAF

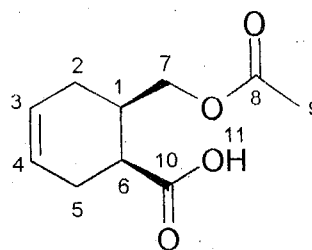
Dans un ballon équipé d'une agitation magnétique, d'un réfrigérant et d'une entrée d'argon, le carbamate-alcool (+)-(R)-**203** (0.70 mmol, 173 mg) est mis en solution dans du THF anhydre (6 mL). Une solution de Bu₄NF 1M (3.50 mmol, 3.5 mL, 5éq.) dans le THF est ensuite additionnée. Le mélange réactionnel est porté à reflux pendant 8h puis l'eau (20 mL) est ajoutée à TA. Après extraction avec l'acétate d'éthyle (2x20 mL), la phase organique est lavée avec de la saumure (10 mL), séchée (MgSO₄) et évaporée sous PR. L'huile brute obtenue est purifiée par chromatographie sur gel de silice (40/1, éluant : cyclohexane / acétate d'éthyle 2/3, rév. VA et sol. KMnO₄) pour donner l'oxazolidin-2-one (-)-(S)-**198** sous forme d'une huile incolore (119 mg, 98%). ee=78%, $[\alpha]_D^{20}$ -55.1° (c 2.0, CHCl₃).

Caractéristiques spectrales : voir oxazolidin-2-one racémique (\pm)-**198**.

Acide (±)-(6-[acétyloxyméthyl]cyclohex-3-ène) carboxylique 207

- Réactif de Jones (addition inverse)

Ce composé est obtenu de la même manière que (±)-174. Dans un erlen, on introduit le réactif de Jones en solution dans l'acétone (10 mL) à une température de 0°C. Le monoacétate (±)-148 (2.98 mmol, 550 mg) en solution dans l'acétone (5 mL) est additionné goutte à goutte à la même température. La réaction est ensuite agitée pendant 3h à TA. Après traitement, l'huile brute obtenue est purifiée par chromatographie sur gel de silice (40/1, éluant : cyclohexane / acétate d'éthyle 2/3, rév. sol. KMnO₄) pour donner l'acide (±)-207 attendu sous forme d'un solide blanc (312 mg, 53%).

Formule brute : C₁₀H₁₄O₄Masse molaire : 198.198 g.mol⁻¹Aspect : solide blancT_f = 73.6 °C

207

Analyse élémentaire : Calc. : C 60.59 % ; H 7.11 %

Tr. : C 60.68 % ; H 7.16 %

IR v max (cm⁻¹) (KBr) : 3500-2500 (OH) ; 3027 (CH=) ; 1747 (C=O acétate) ; 1697 (C=O acide) ; 1654 (C=C) ; 1442 ; 1371 ; 1232 (C-O acétate) ; 1041 ; 918 ; 732.

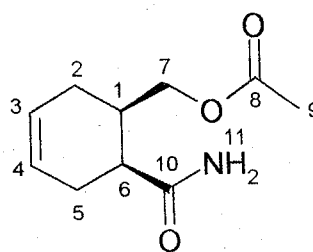
RMN ¹H (CDCl₃) δ_{ppm} : 2.02 (s, 3H, H-9) ; 2.08 (m, 1H, H-6) ; 2.30 (m, 3H, H-2 et H-5) ; 2.60 (m, 1H, H-2') ; 2.83 (m, 1H, H-1) ; 4.10 (dd, 1H, H-7, J_{H-7/H-7'}=10.83 Hz, J_{H-7/H-6}=7.38 Hz) ; 4.13 (dd, 1H, H-7', J_{H-7'/H-7}=10.83 Hz, J_{H-7'/H-6}=7.87 Hz) ; 5.66 (m, 2H, H-3 et H-4) ; 10-11 (pic large, 1H, H-11).

RMN ¹³C (CDCl₃) δ_{ppm} : 20.66 (C-9) ; 24.27 (C-5) ; 26.84 (C-2) ; 33.32 (C-6) ; 39.70 (C-1) ; 64.45 (C-7) ; 124.78 ; 124.83 (C-3 et C-4) ; 171.02 (C-8) ; 180.42 (C-10).

(±)-(6-[carbamoyl]cyclohex-3-ényl) méthyl acétate 208

Même mode opératoire que pour (±)-183. L'acide (±)-207 (1.76 mmol, 350 mg) est mis en solution dans du THF anhydre (10 mL). A -5°C, on additionne la triéthylamine (2.35 mmol, 286 µL) et le chloroformiate de méthyle (2.35 mmol, 182 µL). Après agitation ½h à cette température, on ajoute une solution de THF saturée en ammoniac (10 mL). L'agitation est poursuivie ½h à -5°C puis pendant 1h à TA. Traitement et purification par chromatographie sur gel de silice (40/1, éluant : cyclohexane / acétate d'éthyle 2/3, rév. sol. KMnO₄) donnent le carboxamide (±)-208 désiré sous forme d'un solide blanc (264 mg, 76%).

Formule brute : $C_{10}H_{15}NO_3$
Masse molaire : $197.213 \text{ g.mol}^{-1}$
Aspect : solide blanc
 $T_f = 81.3 \text{ }^\circ\text{C}$



208

Analyse élémentaire : Calc. : C 60.89 % ; H 7.66 %
 Tr. : C 60.81 % ; H 7.67 %

IR v max (cm^{-1}) (KBr) : 3429 et 3187 (NH_2) ; 3030 ($\text{CH}=\text{}$) ; 2921 ; 1731 ($\text{C}=\text{O}$ acétate) ; 1679 ($\text{C}=\text{O}$ amide) ; 1646 ($\text{C}=\text{C}$) ; 1409 ; 1369 ; 1247 ($\text{C}-\text{O}$ acétate) ; 1041 ; 916 ; 761.

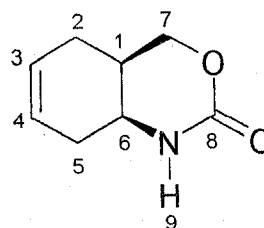
RMN ^1H (CDCl_3) δ_{ppm} : 2.05 (s, 3H, H-9) ; 2.09 (m, 1H, H-6) ; 2.25 (m, 3H, H-2 et H-5) ; 2.43 (m, 1H, H-2') ; 2.71 (m, 1H, H-1) ; 4.05 (dd, 1H, H-7, $J_{\text{H-7}/\text{H-7}'} = 11.07 \text{ Hz}$, $J_{\text{H-7}/\text{H-6}} = 8.12 \text{ Hz}$) ; 4.16 (dd, 1H, H-7', $J_{\text{H-7}'/\text{H-7}} = 11.32 \text{ Hz}$, $J_{\text{H-7}'/\text{H-6}} = 6.40 \text{ Hz}$) ; 5.72 (m, 2H, H-3 et H-4) ; 6.13 et 6.60 (2 pics larges, 2H, H-11).

RMN ^{13}C (CDCl_3) δ_{ppm} : 20.70 (C-9) ; 25.18 (C-5) ; 26.52 (C-2) ; 33.70 (C-6) ; 40.72 (C-1) ; 64.68 (C-7) ; 124.91 ; 125.50 (C-3 et C-4) ; 171.08 (C-8) ; 176.41 (C-10).

(±)-1,4,4a,5,8,8a-hexahydro-benzo[d][1,3]oxazin-2-one 209
 (ou 2-aza-4-oxa-bicyclo[4,4,0]nona-8-ène-3-one)

Ce produit est obtenu de la même manière que (±)-195. Le carboxamide (±)-208 (1.01 mmol, 200 mg) est ajouté à une solution d'hydroxyde de potassium (2.53 mmol, 142 mg, 2 éq.) dans le méthanol (10 mL) sous vive agitation. Le di(acétoxy)iodobenzène (1.01 mmol, 327 mg) est ensuite additionné à une température de 5°C . La réaction est agitée 1/4h dans un bain de glace puis 2h à TA. Après traitement, on obtient une huile brute qui est purifiée par chromatographie sur gel de silice (40/1, éluant : cyclohexane / acétate d'éthyle 2/3, rév. VA et sol. KMnO_4) pour conduire à un produit secondaire (±)-210 sous forme d'une huile incolore (10 mg, 5%) et au carbamate cyclique (±)-209 attendu sous forme d'un solide jaunâtre (124 mg, 80%).

Formule brute : $C_8H_{11}NO_2$
Masse molaire : $153.165 \text{ g.mol}^{-1}$
Aspect : solide jaunâtre
 $T_f = 97.9^\circ\text{C}$



209

IR v max (cm^{-1}) (KBr) : 3428 (N-H) ; 3027 ($\text{CH}=\text{}$) ; 1693 ($\text{C}=\text{O}$ carbamate) ; 1654 ($\text{C}=\text{C}$) ; 1477 ; 1425 ; 1351 ; 1288 ($\text{C}-\text{O}$) ; 1097 ; 980 ; 765.

RMN ^1H (CDCl_3) δ_{ppm} : 1.85 (m, 1H, H-6) ; 2.18 (m, 4H, H-2 et H-5) ; 2.45 (m, 1H, H-1) ; 4.19 (dd, 1H, H-7, $J_{\text{H-7}/\text{H-7}'}=11.04$ Hz, $J_{\text{H-7}/\text{H-6}}=4.52$ Hz) ; 4.29 (dd, 1H, H-7', $J_{\text{H-7'}/\text{H-7}}=11.04$ Hz, $J_{\text{H-7'}/\text{H-6}}=3.26$ Hz) ; 5.62 (m, 2H, H-3 et H-4) ; 6.18 (pic large, 1H, H-9).

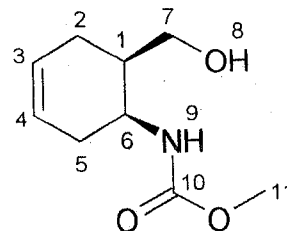
RMN ^{13}C (CDCl_3) δ_{ppm} : 22.85 (C-5) ; 28.04 (C-2) ; 29.81 (C-6) ; 46.81 (C-1) ; 69.96 (C-7) ; 121.73 (C-4) ; 124.47 (C-3) ; 154.37 (C-8).

(\pm)-N-méthoxycarbonyl-(6-hydroxyméthyl) cyclohex-3-énamine 210

Formule brute : $\text{C}_9\text{H}_{15}\text{NO}_3$

Masse molaire : 185.203 $\text{g}\cdot\text{mol}^{-1}$

Aspect : huile incolore



210

IR ν max (cm^{-1}) (film) : 3349 (bande large, OH et NH) ; 3025 (C-H) ; 2919 ; 1695 (C=O carbamate) ; 1652 (C=C) ; 1518 (N-H) ; 1461 ; 1253 et 1192 (C-O) ; 1033 ; 916 ; 777.

RMN ^1H (CDCl_3) δ_{ppm} : 1.96 (m, 1H, H-6) ; 2.06 (m, 4H, H-2, H-5) ; 2.46 (m, 1H, H-1) ; 3.29 (dd, 1H, H-7, $J_{\text{H-7}/\text{H-7}'}=11.81$ Hz, $J_{\text{H-7}/\text{H-6}}=5.02$ Hz) ; 3.50 (dd, 1H, H-7', $J_{\text{H-7'}/\text{H-7}}=11.81$ Hz, $J_{\text{H-7'}/\text{H-6}}=4.92$ Hz) ; 3.69 (s, 3H, H-11) ; 4.23 (pic large, 1H, H-8) ; 4.93 (d large, 1H, H-9) ; 5.67 (m, 2H, H-3 et H-4).

RMN ^{13}C (CDCl_3) δ_{ppm} : 23.42 (C-5) ; 31.08 (C-2) ; 38.76 (C-6) ; 44.08 (C-1) ; 52.43 (C-11) ; 63.46 (C-7) ; 123.46 (C-4) ; 126.58 (C-3) ; 158.38 (C-10).

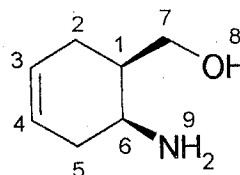
(\pm)-(6-[amino]cyclohex-3-ényl) méthanol 211

Dans un ballon équipé d'une agitation magnétique et d'un thermomètre, le carbamate cyclique (\pm)-209 (0.59 mmol, 90 mg) est mis en solution dans un mélange NaOH 1N / EtOH (1:1) (5 mL) porté à une température de 80 °C. L'hydrolyse est poursuivie pendant 2h 30min à la même température. Le milieu réactionnel est ensuite dilué avec l'éther (20 mL) puis extrait avec une solution de NaOH 1N (2x5 mL). La phase étherée est séchée (MgSO_4) puis évaporée sous PR. L'huile obtenue est purifiée par chromatographie sur gel de silice (40/1, éluant : cyclohexane / acétate d'éthyle 1/4, rév. sol. KMnO_4) pour donner le produit (\pm)-211 sous forme d'une huile incolore (55 mg, 73%).

Formule brute : $\text{C}_7\text{H}_{13}\text{NO}$

Masse molaire : 127.169 $\text{g}\cdot\text{mol}^{-1}$

Aspect : huile incolore



211

IR ν max (cm^{-1}) (film) : 3449 (bande large, OH et NH) ; 3027 (CH=) ; 2977 ; 1654 (C=C) ; 1365 ; 1257 (C-O) ; 1027.

RMN ^1H (CDCl_3) δ_{ppm} : 1.92 (m, 1H, H-6) ; 2.10 (m, 4H, H-2, H-5) ; 2.37 (m, 1H, H-1) ; 2.96 (pic large, 2H, H-8) ; 3.37 (d large, 1H, H-9) ; 3.75 (d, 2H, H-7, $J_{\text{H-7/H-6}}=5.02$ Hz) ; 5.63 (m, 2H, H-3 et H-4).

RMN ^{13}C (CDCl_3) δ_{ppm} : 24.20 (C-5) ; 34.08 (C-2) ; 37.27 (C-6) ; 48.55 (C-1) ; 65.67 (C-7) ; 123.21 (C-4) ; 126.41 (C-3).

Chapitre VII

Acide (+)-(S)-2-(2,2,2-trifloroacétoxy) propanoïque (acide O-trifluoroacétyllactique) 212

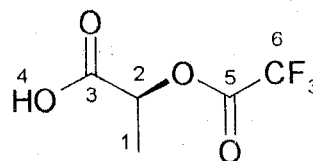
Dans un bicol équipé d'une ampoule à addition et d'une entrée d'argon, l'acide lactique (+)-(S)-**151** (100 mmol, 9g) est mis en solution dans l'éther anhydre (27 mL). L'anhydride trifluoroacétique (110 mmol, 15.5 mL, 1.1 éq.) en solution dans l'éther anhydre (30 mL) est additionné à une température de 0°C pendant ¼h. Le mélange réactionnel est laissé sous agitation 1h puis l'éther est éliminé sous PR. On recueille l'acide (+)-(S)-**212** sous forme d'un solide blanc (16.74 g, 90%).

Formule brute : C₅H₅F₃O₃

Masse molaire : 186.09 g mol⁻¹

Aspect : solide blanc

T_f = 56.2 °C



212

Analyse élémentaire : Calc. : C 32.27 % ; H 2.70 %

Tr. : C 32.23 % ; H 2.78 %

IR v max (cm⁻¹) (KBr) : 3476 (OH acide) ; 2983 ; 1787 (C=O trifluoroacétate) ; 1729 (C=O acide) ; 1454 ; 1382 ; 1234 (C-O) ; 1155.

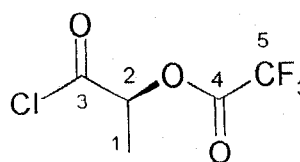
RMN ¹H (CDCl₃) δ_{ppm} : 1.69 (d, 3H, H-1, J_{H-1/H-2} = 7.30 Hz) ; 5.32 (q, 1H, H-2, J_{H-2/H-1} = 7.20 Hz) ; 9.31 à 9.56 (pic large, 1H, H-4).

RMN ¹³C (CDCl₃) δ_{ppm} : 16.34 (C-1) ; 71.04 (C-2) ; 114.29 (q, ¹J_{C-6/F-6} = 285 Hz, C-6) ; 156.81 (q, ²J_{C-5/F-6} = 44 Hz, C-5) ; 174.56 (C-3).

(-)-(S)-trifluoroacétate de 2-chloro-1-méthyl-2-oxo éthyle (chlorure de l'acide O-trifluoroacétyllactique) 213

Dans un ballon équipé d'une agitation magnétique, d'une ampoule à addition et placé sous argon, l'acide (+)-(S)-**212** (80 mmol, 14.90 g) est mis en solution dans le CH₂Cl₂ anhydre (50 mL). Le chlorure de thionyle (29.2 mL, 5 éq.) en solution dans le CH₂Cl₂ (30 mL) est additionné à une température de 0°C sous vive agitation. Le mélange réactionnel est porté à reflux pendant 24h puis concentré sous PR. Le résidu est ensuite distillé sous vide (28°C / 10 mmHg) pour conduire au chlorure d'acide (-)-(S)-**213** sous la forme d'une huile incolore volatile qui est conservée sous atmosphère inerte (10.27 g, 62.8%). [α]_D²⁰ -40.3° (c 2.5, CH₂Cl₂).

Formule brute : $C_5H_4ClF_3O_3$
Masse molaire : $204.53 \text{ g.mol}^{-1}$
Aspect : huile incolore volatile
Densité : 1.36-1.37



213

Analyse élémentaire : Calc. : C 29.35 % ; H 1.97 %
 Tr. : C 29.41 % ; H 1.93 %

IR ν max (cm^{-1}) (film) : 2978 ; 1830 (C=O) ; 1797 (C=O trifluoroacétate) ; 1452 ; 1375 ; 1230 (C-O) ; 1149 ; 946 ; 881.

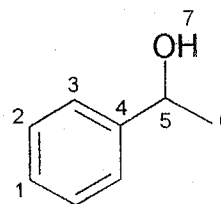
RMN ^1H (CDCl_3) δ_{ppm} : 1.77 (d, 3H, H-1, $J_{\text{H-1/H-2}}=7.80$ Hz) ; 5.40 (q, 1H, H-2, $J_{\text{H-2/H-1}}=7.08$ Hz).

RMN ^{13}C (CDCl_3) δ_{ppm} : 15.96 (C-1) ; 77.3 (C-2) ; 114.19 (q, $^1J_{\text{C-5/F-5}}=285$ Hz, C-5) ; 156.44 (q, $^2J_{\text{C-4/F-5}}=44$ Hz, C-4) ; 170.64 (C-3).

(±)-1-(phényl) éthanol 215

Dans un ballon équipé d'une agitation magnétique, d'un réfrigérant et d'une garde à silicagel, on ajoute l'hydrure de lithium aluminium (15 mmol, 0.56 g, 1.5 éq.) par petites quantités à une solution d'acétophénone **36** (10 mmol, 1.2 g, 1.16 mL) dans du THF anhydre (20 mL). Après addition, le mélange est porté à reflux pendant 1h. Le milieu réactionnel est ensuite hydrolysé avec très peu d'eau (5 mL) puis avec une solution d'acide sulfurique 10% froide jusqu'à dissolution des matières solides. Après évaporation du THF sous PR la phase aqueuse est extraite avec de l'éther (3x100 mL). Les phases étherées réunies sont ensuite lavées avec une solution de NaHCO_3 10% puis avec de la saumure jusqu'à neutralité. La phase organique est séchée (MgSO_4) et évaporée sous PR. L'huile brute obtenue est purifiée par chromatographie sur gel de silice (40/1, éluant : cyclohexane / acétate d'éthyle 3/2, rév. VA) pour donner l'alcool **215** désiré sous forme d'une huile incolore (1.01 g, 83%).

Formule brute : $C_8H_{10}O_3$
Masse molaire : $122.170 \text{ g.mol}^{-1}$
Aspect : huile incolore



215

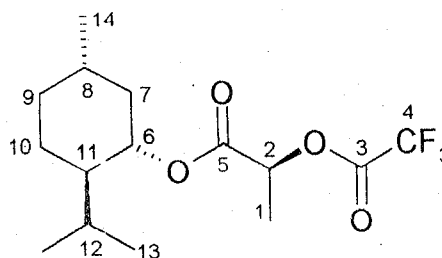
IR ν max (cm^{-1}) (film) : 3378 ; 3062 (CH=) ; 2973 ; 1603 (C=C) ; 1493 ; 1376 ; 1076 ; 898 ; 766 ; 700.

RMN ^1H (CDCl_3) δ_{ppm} : 1.49 (d, 3H, H-6, $J_{\text{H-6/H-5}}=6.55$ Hz) ; 1.91 (d, 1H, H-7, $J_{\text{H-7/H-5}}=3.20$ Hz) ; 4.89 (q large, 1H, H-5, $J_{\text{H-5/H-6}}=6.52$ Hz) ; 7.25 (m, 1H, H-1) ; 7.31-7.34 (m, 4H, H-2 et H-3).

(±)-2-(2,2,2-trifluoroacétoxy) propanoate de menthyle 216**- Méthode DCC / DMAP****- Avec le (±)-menthol**

Dans un ballon équipé d'une agitation magnétique, d'une ampoule à addition, d'un réfrigérant et d'une entrée d'argon, une solution de DCC (0.45 mmol, 92.9 mg), de quelques cristaux de la DMAP et de (±)-menthol (0.41 mmol, 64 mg) dans du CH₂Cl₂ anhydre (1 mL) est additionnée à une solution d'acide (+)-(S)-**212** (0.41 mmol, 76 mg) dans le CH₂Cl₂ (3 mL). Le milieu réactionnel est agité à TA pendant 6h. Après filtration de l'urée formé, on ajoute du CH₂Cl₂ (40 mL). La phase organique est ensuite lavée avec une solution de NaHCO₃ 1M (5 mL), séchée (Na₂SO₄) et évaporée sous PR. On obtient une huile qui est purifiée par chromatographie sur gel de silice (40/1, éluant : cyclohexane / acétate d'éthyle 95/5) pour donner l'ester (±)-**216** sous forme d'une huile incolore (53 mg, 40%).

Formule brute : C₁₅H₂₃F₃O₄
Masse molaire : 324.270 g.mol⁻¹
Aspect : huile incolore

**216**

Analyse élémentaire : Calc. : C 55.54 % ; H 7.14 %
 Tr. : C 55.69 % ; H 7.22 %

IR ν max (cm⁻¹) (film) : 2960 ; 2873 ; 1779 (C=O trifluoroacétate) ; 1727 (C=O) ; 1455 ; 1376 ; 1224 (C-O) ; 1159 ; 1095 ; 960 ; 867.

Diastérisomère SR

RMN ¹H (CDCl₃) δ_{ppm} : 0.79 (d, 3H, H-14, J_{H-14/H-8}=7.03 Hz) ; 0.96 (d, 6H, H-13, J_{H-13/H-12}=6.29 Hz) ; 1.02-1.86 (m, 8H, H_{cyclo}) ; 1.62 (d, 3H, H-1, J_{H-1/H-2}=7.06 Hz) ; 1.93-2.01 (m, 1H, H-12) ; 4.78 (td, 1H, H-6, J_{H-6/H-11}=J_{H-6/H-7}=11.0 Hz, J_{H-6/H-7}=4.4 Hz) ; 5.21 (q, 1H, H-2, J_{H-2/H-1}=7.02 Hz).

Diastérisomère SS

RMN ¹H (CDCl₃) δ_{ppm} : 0.77 (d, 3H, H-14, J_{H-14/H-8}=7.03 Hz) ; 0.88 (d, 6H, H-13, J_{H-13/H-12}=7.04 Hz) ; 1.02-1.86 (m, 8H, H_{cyclo}) ; 1.62 (d, 3H, H-1, J_{H-1/H-2}=7.06 Hz) ; 1.93-2.01 (m, 1H, H-12) ; 4.75 (td, 1H, H-6, J_{H-6/H-11}=J_{H-6/H-7}=11.0 Hz, J_{H-6/H-7}=4.4 Hz) ; 5.21 (q, 1H, H-2, J_{H-2/H-1}=7.02 Hz).

RMN ¹³C (CDCl₃) δ_{ppm} : 15.74 (C-1) ; 16.12 (C-13) ; 20.58 (C-13') ; 21.81 (C-14) ; 23.22 (C-10) ; 26.12 (C-12) ; 31.32 (C-8) ; 33.92 (C-9) ; 40.21 (C-7) ; 46.76 (C-11) ; 71.97 (C-2) ; 77.98 (C-6) ; 114.35 (q, ¹J_{C-4/F-4}=286 Hz, C-4) ; 156.63 (q, ²J_{C-3/F-4}=45 Hz, C-3) ; 168.02 (C-5).

- Avec le (+)-menthol

Même opératoire que pour le (±)-menthol dans les conditions DCC / DMAP. On obtient une huile qui est purifiée par chromatographie sur gel de silice (40/1, éluant : cyclohexane / acétate d'éthyle 95/5) pour donner l'ester désiré sous forme d'une huile incolore (49 mg, 37%).

Caractéristiques spectrales : voir ester (±)-216.

- Méthode Et₃N / DMAP

- Avec le (±)-menthol

Dans un ballon équipé d'une agitation magnétique, d'un réfrigérant, d'une ampoule à addition et d'une entrée d'argon, on additionne goutte à goutte le chlorure d'acide (-)-(S)-213 (6 mmol, 1.23 g, 0.90 mL, 1.5 éq.) à une solution de (±)-menthol (4 mmol, 625 mg), de la triéthylamine (8 mmol, 1.1 mL, 2 éq.) et de quelques cristaux de la DMAP dans le CH₂Cl₂ anhydre (10 mL). Le mélange est laissé sous agitation pendant une nuit à TA. Après filtration et évaporation sous PR, l'huile obtenue est purifiée par chromatographie sur gel de silice (40/1, éluant : cyclohexane / acétate d'éthyle 95/5) pour donner l'ester (±)-216 sous forme d'une huile incolore (1.05 g, 81%).

Caractéristiques spectrales : voir ester (±)-216.

- Avec le (+)- menthol

Même mode opératoire que pour l'ester (±)-216. L'addition goutte à goutte du chlorure d'acide (-)-(S)-213 (2.93 mmol, 600 mg, 439 µL) à une solution de (+)-menthol (1.95 mmol, 305 mg), de la triéthylamine (3.9 mmol, 536 µL) et de quelques cristaux de la DMAP dans le CH₂Cl₂ anhydre (5 mL) conduit après traitement et chromatographie à l'ester désiré (551 mg, 87%). ed 0%, $[\alpha]_D^{20} +66.7^\circ$ (c 1, C₂H₅OH).

Caractéristiques spectrales : voir ester (±)-216.

- Avec le (-)- menthol

Même mode opératoire que pour l'ester (±)-216. Le chlorure d'acide (-)-(S)-213 (1.71 mmol, 350 mg, 256 µL, 1.5 éq.) est additionné goutte à goutte à une solution de (-)-menthol (1.14 mmol, 178 mg), de la triéthylamine (2.28 mmol, 313 µL, 2 éq.) et de quelques cristaux de la DMAP dans le CH₂Cl₂ anhydre (3 mL). Après traitement et purification par chromatographie sur gel de silice, on obtient l'ester 216 attendu (310 mg, 84%). ed 0%, $[\alpha]_D^{20} -48.6^\circ$ (c 2.5, C₂H₅OH).

Caractéristiques spectrales : voir ester (±)-216.

- Méthode avec le sel d'Appel

- Chlorure de 4,5-dichloro-[1,2,3]dithiazolium ou sel d'Appel **218**

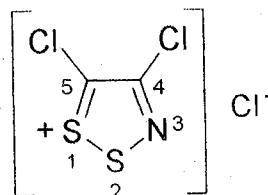
Dans un ballon équipé d'une agitation magnétique et d'une entrée d'argon, on agite un mélange de chloroacétonitrile (40 mmol, 3.02 g, 2.53 mL) et de monochlorure de soufre (200 mmol, 27.0 g, 16 mL) dans du CH₂Cl₂ anhydre (15 mL). On laisse réagir ½ h, du chlorure d'hydrogène se dégage suivi d'une précipitation de cristaux verdâtres. Le mélange est ensuite agité à TA pendant 16h puis filtré sur fritté. Le solide est rincé plusieurs fois avec du CH₂Cl₂ (7 ml) puis conservé sous argon (6.9 g, 82.7%).

Formule brute : C₂NCl₃S₂

Masse molaire : 208.516 g.mol⁻¹

Aspect : solide vert

T_f=171 °C

**218**

IR ν max (cm⁻¹) (KBr) : 1380 ; 1278 ; 1249 ; 1079 ; 912 ; 823 ; 630 ; 601 ; 522.

Le sel d'Appel est très sensible à l'eau et aux autres nucléophiles. Il se dégrade à l'air en produisant :

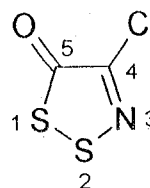
- 4-chloro-[1,2,3]dithiazol-5-one **219**

Formule brute : C₂CINOS₂

Masse molaire : 153.610 g.mol⁻¹

Aspect : solide marron

T_f=39 °C

**219**

IR ν max (cm⁻¹) (KBr) : 1687 ; 1658 ; 1608 ; 1494 ; 1116 ; 1068 ; 836 ; 781 ; 653.

RMN ¹³C (DMSO) δ_{ppm} : 145.83 (C-4) ; 184.67 (C-5).

- Avec le (+)-menthol

Dans un ballon équipé d'une agitation magnétique, d'un réfrigérant, d'une ampoule à addition et d'une entrée d'argon, une solution d'acide (+)-(S)-**212** (0.87 mmol, 162 mg), de (+)-menthol (0.87 mmol, 136 mg) et de 2,6-lutidine (2.0 mmol, 233 μ L) dans du CH₂Cl₂ anhydre (1 mL), est additionnée à une solution de sel d'Appel **218** (1.0 mmol, 207 mg) dans du CH₂Cl₂ anhydre (3 mL) à une température de -78°C pendant 1 min. Le mélange est agité à -78°C pendant 2h puis à TA pendant une nuit. La réaction est stoppée par ajout de la glace (5g). La phase organique est lavée avec de la saumure (2x10 mL), séchée (MgSO₄) et filtrée sur colonne de gel de silice (éluant : CH₂Cl₂) puis évaporée sous PR. Le résidu est ensuite

purifié par chromatographie sur gel de silice (40/1, éluant : cyclohexane / acétate d'éthyle 95/5) pour conduire à l'ester **216** sous forme d'une huile incolore (121 mg, 43%), ed 0%.

Caractéristiques spectrales : voir ester (\pm)-**216**.

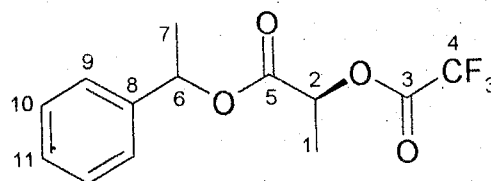
(\pm)-2-(2,2,2-trifluoroacétoxy) propanoate de 1-phényléthane (2-[(1-phényl-éthyl)oxy carbonyl] éthyl trifluoroacétate) **217**

- Méthode DCC / DMAP

- Avec le 1-(phényl) éthanol

Même opératoire que pour l'ester (\pm)-**216**. Un mélange de DCC (0.68 mmol, 139 mg), de quelques cristaux de DMAP et de 1-(phényl) éthanol (0.61 mmol, 74 mg) en solution dans du CH_2Cl_2 anhydre (2 mL) est ajouté à une solution d'acide (+)-(S)-**212** (0.61 mmol, 114 mg) dans le CH_2Cl_2 (5 mL). Le mélange réactionnel est agité à TA pendant 6h. Après traitement, on obtient une huile qui est purifiée par chromatographie sur gel de silice (40/1, éluant : cyclohexane / acétate d'éthyle 95/5) pour donner l'ester **217** attendu sous forme d'une huile incolore (74 mg, 42%).

Formule brute : $\text{C}_{13}\text{H}_{13}\text{F}_3\text{O}_4$
Masse molaire : 290.170 g.mol⁻¹
Aspect : huile incolore



217

Analyse élémentaire : Calc. : C 53.79 % ; H 4.51 %
Tr. : C 53.71 % ; H 4.69 %

IR v max (cm⁻¹) (film) : 3069 (CH=) ; 2987 ; 1791 (C=O trifluoroacétate) ; 1752 (C=O) ; 1608 (C=C) ; 1378 ; 1224 (C-O) ; 1128 ; 1062 ; 763 ; 701.

Diastérisomère SR

RMN ¹H (CDCl₃) δ_{ppm} : 1.61 (d, 3H, H-7, J_{H-7/H-6}=6.87 Hz) ; 1.64 (d, 3H, H-1, J_{H-1/H-2}=7.13 Hz) ; 5.28 (q, 1H, H-2, J_{H-2/H-1}=7.13 Hz) ; 5.95 (q, 1H, H-6, J_{H-6/H-7}=6.57 Hz) ; 7.30-7.37 (m, 5H, H-9, H-10 et H-11).

Diastérisomère SS

RMN ¹H (CDCl₃) δ_{ppm} : 1.55 (d, 3H, H-7, J_{H-7/H-6}=6.87 Hz) ; 1.64 (d, 3H, H-1, J_{H-1/H-2}=7.13 Hz) ; 5.28 (q, 1H, H-2, J_{H-2/H-1}=7.13 Hz) ; 5.92 (q, 1H, H-6, J_{H-6/H-7}=6.57 Hz) ; 7.30-7.37 (m, 5H, H-9, H-10 et H-11).

RMN ¹³C (CDCl₃) δ_{ppm} : 16.41 (C-1) ; 21.92 (C-7) ; 71.90 (C-2) ; 74.51 (C-6) ; 114.36 (q, ¹J_{C-4/F-4}=286 Hz, C-4) ; 125.95 (C-11) ; 128.28 (C-10) ; 128.61 (C-9) ; 140.28 (C-8) ; 157.01 (q, ²J_{C-3/F-4}=45 Hz, C-3) ; 167.61 (C-5).

- Méthode Et₃N / DMAP

- Avec le 1-(phényl) éthanol

Même mode opératoire que pour l'ester (±)-216. L'addition du chlorure d'acide (-)-(S)-213 (6.15 mmol, 1.26 g, 0.92 mL, 1.5 éq.) à une solution de 1-(phényl) éthanol (4.10 mmol, 500 mg), de la triéthylamine (8.2 mmol, 1.13 mL, 2 éq.) et de quelques cristaux de la DMAP dans le CH₂Cl₂ anhydre (10 mL) fournit après traitement et chromatographie sur gel de silice l'ester 217 sous la forme d'une huile incolore (974 mg, 82%).

Caractéristiques spectrales : voir ester (±)-217.

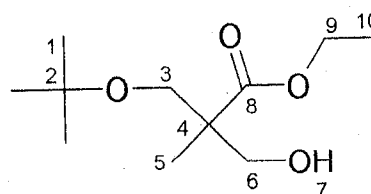
(±)-3-(tert-butoxy)-2-(hydroxyméthyl)-2-(méthyl) propanoate d'éthyle 228

- Réduction de l'hémiester (±)-135 par la méthode de Soai et coll.

Dans un ballon équipé d'une agitation magnétique, d'une entrée d'argon et d'un thermomètre, on introduit l'hémiester racémique (±)-135 (3.14 mmol, 729 mg) en solution dans le THF anhydre (7 mL). A 0°C, on ajoute d'abord la triéthylamine (3.23 mmol, 447 µL, 1.03 éq.) puis le chloroformiate de méthyle (3.23 mmol, 250 µL, 1.03 éq.) goutte à goutte. On laisse 1h à cette température puis le précipité est filtré et lavé avec du THF froid. Le filtrat est refroidi à -70°C et le borohydrure de sodium (6.28 mmol, 237 mg, 2 éq.) est ajouté en deux fois. On additionne ensuite le méthanol (31.4 mmol, 1.28 mL, 10 éq.) goutte à goutte en 1/2h. La réaction est laissée 1h à cette température puis le milieu est hydrolysé lentement avec une solution d'HCl 10%. On laisse remonter à température ambiante et on élimine le THF par évaporation sous PR. Le résidu est extrait avec du CH₂Cl₂ (3x15 mL). La phase organique est séchée (MgSO₄) et évaporée sous PR. On obtient une huile qui est purifiée par chromatographie sur gel de silice (éluant : cyclohexane / acétate d'éthyle 4/1, rév. VA) pour donner l'hydroxy-ester (±)-228 désiré sous forme d'une huile incolore (624 mg, 91%).

Formule brute : C₁₁H₂₂O₄Masse molaire : 218.264 g.mol⁻¹

Aspect : huile incolore



228

IR v max (cm⁻¹) (film) : 3482 (OH) ; 2975 ; 2936 ; 1727 (C=O) ; 1364 ; 1232 (C-O) ; 1197 ; 1085 (C-O éther) ; 1047.

RMN ¹H (CDCl₃) δ_{ppm} : 1.15 (s, 3H, H-5) ; 1.17 (s, 9H, H-1) ; 1.27 (t, 3H, H-10, J_{H-10/H-9}=6.89 Hz) ; 2.89 (pic large, 1H, H-7) ; 3.36 (d, 1H, H-3, J_{H-3/H-3'}=8.37 Hz) ; 3.68 (d, 1H, H-3', J_{H-3'/H-3}=8.37 Hz) ; 3.70 (dd, 1H, H-6, J_{H-6/H-6'}=10.83 Hz, J_{H-6/H-7}=8.86 Hz) ; 3.81 (dd, 1H, H-6', J_{H-6'/H-6}=10.83 Hz, J_{H-6'/H-7}=8.37 Hz) ; 4.17 (m, 2H, H-9).

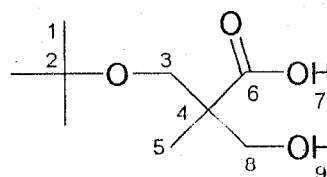
RMN ¹³C (CDCl₃) δ_{ppm} : 14.10 (C-10) ; 17.76 (C-5) ; 27.23 (C-1) ; 48.20 (C-4) ; 60.47, 66.08 et 67.18 (C-3, C-6 et C-9) ; 73.11 (C-2) ; 175.32 (C-8).

Acide (±)-3-(tert-butoxy)-2-(hydroxyméthyl)-2-(méthyl) propanoïque 231*- Réduction de l'hémiester (±)-135 par Ca(BH₄)₂*

Dans un ballon équipé d'un thermomètre et d'un réfrigérant surmonté d'une garde à silicagel, l'hémiester racémique (±)-135 (3.04 mmol, 706 mg) est mis en solution dans l'éthanol anhydre (30 mL). Une solution de potasse (6.69 mmol, 375 mg, 2.2 éq.) et de chlorure de calcium (13.38 mmol, 1.48 g, 4.4 éq.) dans l'éthanol anhydre (8.5 mL) est additionnée. Le mélange réactionnel est refroidi à 0°C avant addition d'une suspension de borohydrure de sodium (20.06 mmol, 758 mg, 6.6 éq.) dans l'éthanol anhydre (6.3 mL). L'agitation est maintenue 17h à TA. Après refroidissement à 0°C, le mélange réactionnel est acidifié par une solution d'HCl 10% jusqu'à pH 2-3. L'éthanol est ensuite éliminé sous PR. La phase aqueuse est rediluée dans un peu d'eau puis saturée en chlorure de sodium. Après extraction avec du CH₂Cl₂ (3x30 mL), séchage (MgSO₄) et concentration sous PR, on obtient l'hydroxy-acide (±)-231 pratiquement pur (545 mg, 94%) sous forme d'une huile épaisse qui cristallise.

Formule brute : C₉H₁₈O₄Masse molaire : 190.216 g.mol⁻¹

Aspect : solide blanc

T_f = 50.4°C**231**

IR ν max (cm⁻¹) (KBr) : 3500-2500 (OH acide) ; 3385 (OH alcool) ; 1710 (C=O acide) ; 1459 ; 1361 ; 1201 ; 1086 (C-O éther) ; 1038.

RMN ¹H (CDCl₃) δ_{ppm} : 1.19 (s, 3H, H-5) ; 1.22 (s, 9H, H-1) ; 3.54 (d, 1H, H-3, J_{H-3/H-3'} = 8.86 Hz) ; 3.62 (d, 1H, H-3', J_{H-3'/H-3} = 8.86 Hz) ; 3.71 (d, 1H, H-6, J_{H-6/H-6'} = 11.81 Hz) ; 3.79 (d, 1H, H-6', J_{H-6'/H-6} = 11.32 Hz) ; 6-7 (pic large, 1H, H-9).

RMN ¹³C (CDCl₃) δ_{ppm} : 18.08 (C-5) ; 27.18 (C-1) ; 47.94 (C-4) ; 66.0 et 67.01 (C-3 et C-8) ; 74.46 (C-2) ; 179.11 (C-6).

Acide (-)-(R)-3-(tert-butoxy)-2-(hydroxyméthyl)-2-(méthyl) propanoïque 231

Même mode opératoire que pour (±)-231. L'hémiester (+)-(R)-135 (5.03 mmol, 1.17 g) est mis en solution dans l'éthanol anhydre (52 mL). Une solution de potasse (11.07 mmol, 621 mg, 2.2 éq.) et de chlorure de calcium (22.13 mmol, 2.46 g, 4.4 éq.) dans l'éthanol anhydre (14.5 mL) est additionnée, puis le mélange est refroidi à 0°C avant addition d'une suspension de borohydrure de sodium (33.20 mmol, 1.25 g, 6.6 éq.) dans l'éthanol anhydre (10.5 mL). L'agitation est maintenue 17h à TA. Après traitement, on obtient l'hydroxy-acide (-)-(R)-231 pratiquement pur (908 mg, 95%). ee = 86%, $[\alpha]_D^{20}$ -30.8° (c 2.61, CHCl₃).

Plusieurs recristallisations de (-)-(R)-231 dans un mélange EtO₂-éther de pétrole conduisent à une amélioration de l'excès énantiomérique. ee > 99%, $[\alpha]_D^{20}$ -42.6° (c 4.02, CHCl₃).

CPG (phase chirale) $T_{inj}=225^{\circ}\text{C}$ $T_{det}=275^{\circ}\text{C}$

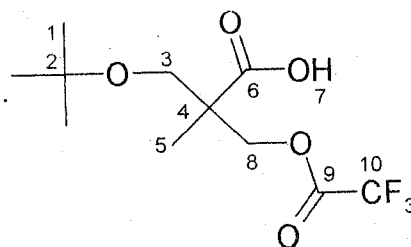
70°C/1min — 0.5°C/min — 180°C/15min

Composés : (-)-(R)-**231** (+)-(S)-**231** R-2.54 t_R : $t=139.98$ min $t=140.67$ minCaractéristiques spectrales : voir hydroxy-acide racémique (\pm)-**231**.**Acide (\pm)-3-(*tert*-butoxy)-2-(méthyl)-2-(2,2,2-trifluoroacétoxy)méthyl) propanoïque **232****

Dans un ballon équipé d'une agitation magnétique, d'un réfrigérant et d'une entrée d'argon, une solution d'hydroxy-acide (\pm)-**231** (0.52 mmol, 100 mg) dans du THF anhydre (2.5 mL) est introduite. A TA, on ajoute le N-(trifluoroacétyl) succinimide **234** (0.83 mmol, 150 mg, 1.6 éq.) sous vive agitation. Le milieu réactionnel est ensuite porté à reflux pendant 20h. Après refroidissement, le mélange réactionnel est filtré sur fritté et le filtrat évaporé sous PR. Le résidu obtenu est purifié par chromatographie sur gel de silice (40/1, éluant : cyclohexane / acétate d'éthyle 4/1, rév. sol. KMnO_4) pour conduire au produit désiré (\pm)-**232** (135 mg, 91%) sous forme d'une huile épaisse qui cristallise.

Formule brute : $\text{C}_{11}\text{H}_{17}\text{F}_3\text{O}_5$ Masse molaire : 286.299 $\text{g}\cdot\text{mol}^{-1}$

Aspect : solide blanc

 $T_f=94.6^{\circ}\text{C}$ **232**

IR ν max (cm^{-1}) (KBr) : 3500-2500 (OH acide) ; 1787 (C=O trifluoroacétate) ; 1712 (C=O acide) ; 1464 ; 1366 ; 1222 (C-O) ; 1092 (C-O éther) ; 879.

RMN ^1H (CDCl_3) δ_{ppm} : 1.15 (s, 9H, H-1) ; 1.28 (s, 3H, H-5) ; 3.40 (d, 1H, H-3, $J_{\text{H-3}/\text{H-3}'}=8.37$ Hz) ; 3.59 (d, 1H, H-3', $J_{\text{H-3'}/\text{H-3}}=8.86$ Hz) ; 4.53 (s, 2H, H-8) ; 10-11 (pic large, 1H, H-7).

RMN ^{13}C (CDCl_3) δ_{ppm} : 17.64 (C-5) ; 27.09 (C-1) ; 46.83 (C-4) ; 63.13 et 68.43 (C-3 et C-8) ; 73.51 (C-2) ; 114.46 (q, $^1J_{\text{C-10}/\text{F-10}}=285.3$ Hz, C-10) ; 157.03 (q, $^2J_{\text{C-9}/\text{F-10}}=42.7$ Hz, C-9) ; 179.27 (C-6).

Acide (-)-(S)-3-(*tert*-butoxy)-2-(méthyl)-2-(2,2,2-trifluoroacétoxy)méthyl)propanoïque **232**

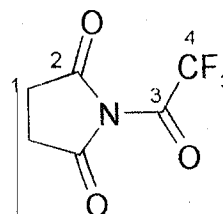
Ce produit est préparé de la même manière que (\pm)-**232**. Un mélange d'hydroxy-acide (-)-(R)-**231** (3.60 mmol, 685 mg) et de N-(trifluoroacétyl) succinimide **234** (5.76 mmol, 1.04 g, 1.6 éq.) en solution dans du THF anhydre (15 mL) est porté à reflux pendant 20h. Après traitement et purification par chromatographie sur gel de silice (40/1, éluant : cyclohexane / acétate d'éthyle 4/1, rév. sol. KMnO_4), on obtient le produit (-)-(S)-**232** attendu sous forme d'un solide blanc (909 mg, 88%). ee=97%, $[\alpha]_D^{20} -9.3^{\circ}$ (c 2, CHCl_3).

CPG (phase chirale) $T_{inj}=225^{\circ}\text{C}$ $T_{det}=275^{\circ}\text{C}$

70°C/1min ——— 0.5°C/min ——— 180°C/15min

Composés : (+)-(R)-**232** (-)-(S)-**232** R=3.77 t_R : t=125.21 min t=127.64 minCaractéristiques spectrales : voir composé trifluoroacétylé racémique (\pm)-**232**.**N-(trifluoroacétyl) succinimide 234**

Dans un ballon équipé d'une agitation magnétique, d'une ampoule à addition et d'une entrée d'argon, on additionne goutte à goutte de l'anhydride trifluoroacétique (15 mmol, 3.15 g, 2.1 mL) à une solution de succinimide (10 mmol, 980 mg) dans du THF anhydre (10 mL). Le milieu réactionnel est agité pendant une nuit à TA. L'élimination du THF, de l'excès d'anhydride trifluoroacétique et de l'acide trifluoroacétique résultant fournit le produit **234** sous forme d'un solide blanc (1.453 g, 60%).

Formule brute : $\text{C}_6\text{H}_4\text{F}_3\text{O}_3$ Masse molaire : $181.088 \text{ g}\cdot\text{mol}^{-1}$ Aspect : solide blanc**234****RMN ^1H** (CDCl_3) δ_{ppm} : 2.96 (s, 4H, H-1).**RMN ^{13}C** (CDCl_3) δ_{ppm} : 28.69 (C-1) ; 113.88 (q, $^1J_{\text{C-4}/\text{F-4}}=287.6 \text{ Hz}$, C-4) ; 156.82 (q, $^2J_{\text{C-3}/\text{F-4}}=45.0 \text{ Hz}$, C-3) ; 172.11 (C-2).

Résumé

Résumé

Lors de cette étude, la préparation d'une série d'alcools énantiomériquement purs ainsi que leur utilisation en synthèse et en analyse a été réalisée.

Pour obtenir ces alcools, nous avons utilisé plusieurs types de précurseurs prochiraux comme substrats de départ tels que les β -céto sulfones, les malonates de diéthyle substitués en position 2 et les 1,3-diols correspondants.

La seconde partie de ce travail a été consacrée à la synthèse en série optiquement active. Dans le cas des β -céto sulfones, la réduction asymétrique catalysée par la *Saccharomyces cerevisiae* a fourni des résultats excellents (Rdt=98%, ee >95%). D'autre part, l'asymétrisation des 1,3-diols au moyen de la lipase de *Pseudomonas fluorescens* en présence de l'acétate de vinyle a conduit à des monoacétates avec des excès énantiomériques variables selon la nature du substituant en position 2. Les meilleurs résultats sont obtenus avec des substrats possédant les groupes méthyle (Rdt=38%, ee=97%) et *tert*-butoxyméthyle (Rdt=95%, ee=87%). L'hydrolyse enzymatique du 2-*tert*-butoxyméthyl-2-méthyl malonate de diéthyle au moyen de la *Pig liver esterase* a conduit à l'hémiester correspondant avec de bons résultats (Rdt=82%, ee=90%).

La troisième partie de cette étude a été réservée aux applications des alcools optiquement purs en synthèse et en analyse. Nous avons tenté d'utiliser les β -hydroxy sulfones lors de la désymétrisation des anhydrides *bi*- et *tri*-cycliques *méso* par une méthode chimique. Cette transformation pourra être utilisée à l'avenir dans la synthèse des β -amino acides optiquement purs non naturels et de nouveaux ligands pour la catalyse asymétrique. D'autre part, nous avons également mis au point une nouvelle voie de synthèse des amino alcools à partir des monoacétates optiquement actifs *via* le passage par des oxazolidin-2-ones. Cette méthode simple et reproductible permet d'accéder aisément à toute une série d'alkyles et d'aryles glycinol et autres amino alcools utiles pour un large éventail de transformations en synthèse organique.

Enfin, dans une dernière partie, notre étude a été consacrée à la synthèse de nouveaux acides de dérivatisations chiraux trifluoroacylés capables de fournir une mesure fiable des ee des alcools chiraux par RMN ^{19}F .

Mots clés :

Composés prochiraux
Réduction chimiosélective
Acylation énantiosélective
Réactions enzymatiques
Dégradation d'Hofmann

Composés *méso*
Excès énantiomérique
Excès diastéréoisomérique
Amino alcools
Réactifs de dérivatisation chiraux

Abstract

Abstract

This work dealt with the preparation of a series of enantiomerically pure alcohols and their use in synthesis and analysis.

To obtain these alcohols, we used several types of prochiral precursors like starting substrates such as the β -céto sulfones, the 2-substituted diethyl malonates and the corresponding 1,3-diols.

The second part of this work was devoted to the synthesis in optically active series. In the case of the β -céto sulfones, the asymmetrical reduction catalysed by *Saccharomyces cerevisiae* provided excellent results (Rdt=98%, ee>95%). In addition, the asymetrisation of the 1,3-diols by means of the lipase of *Pseudomonas fluorescens* in the presence of the vinyl acetate led to monoacétates with variable enantiomeric excesses according to the nature of the substituent in position 2. The best results are obtained with substrates having the groups methyle (Rdt=38%, ee=97%) and *tert*-butoxyméthyle (Rdt=95%, ee=87%). The enzymatic hydrolysis of the 2-*tert*-butoxymethyl-2-methyl diethyl malonate by means of *Pig liver esterase* led to the corresponding hémiester with good results (Rdt=82%, ee=90%).

The third part of this study was reserved to the applications of optically pure alcohols in synthesis and analysis. We tried to use the β -hydroxy sulfones for the desymetrisation of the *bi*- and *tri*-cyclic *méso* anhydrides by a chemical method. This transformation could be used in the future in the synthesis of the nonnatural optically pure β -amino acid and of new ligands for the asymmetrical catalysis. In addition, we also developed a new way of synthesis of the optically active amino alcohols starting from the monoacétates *via* the passage by oxazolidin-2-ones. This simple and reproducible method makes it possible to reach easily a whole series of alkyls and aryls glycinol and others amino alcohols useful for a broad range of transformations in organic synthesis.

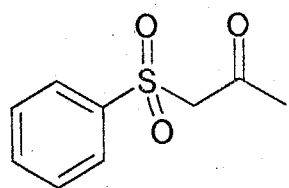
In the last part, our study was devoted to the synthesis of new chiral derivatising trifluoroacyles acids able to provide a reliable measurement of the ee of chiral alcohols by NMR ^{19}F .

Key words :

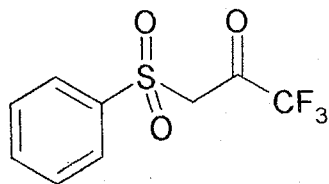
Prochiral substrates
Chimioselective reduction
Enantioselective acylation
Enzymatic reactions
Hofmann degradation

Meso compounds
Enantiomeric excess
Diastereomeric excess
Aminoalcohols
Chiral derivatising agents

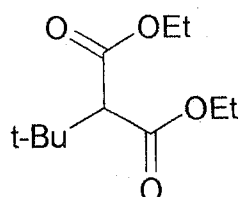
Annexe



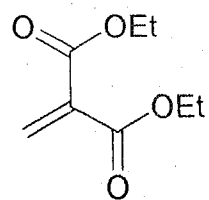
62



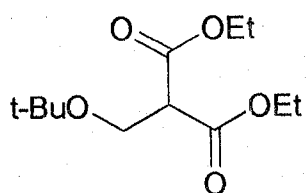
69



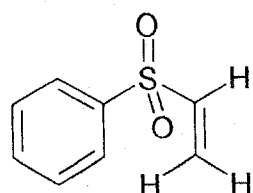
74



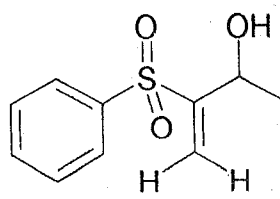
82



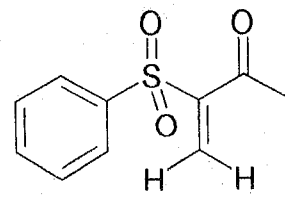
87



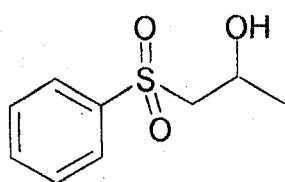
90



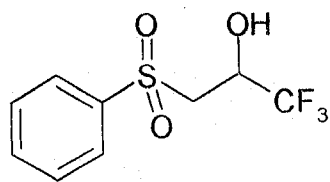
91



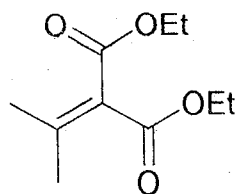
92



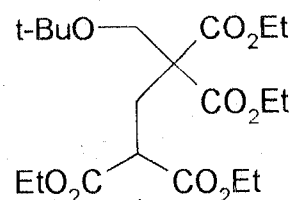
93



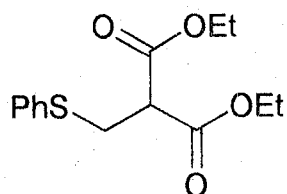
94



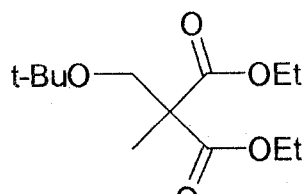
95



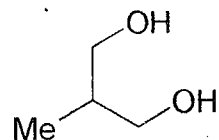
96



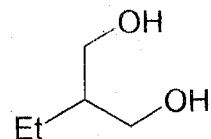
97



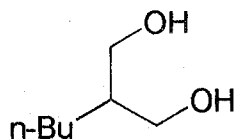
98



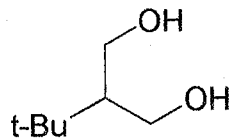
102



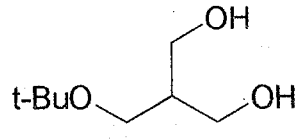
103



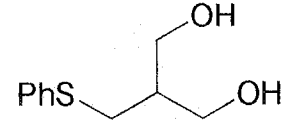
104



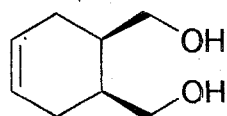
105



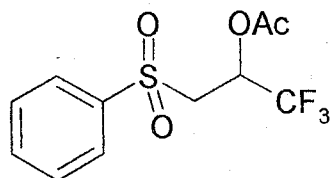
106



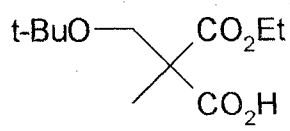
107



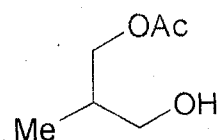
109



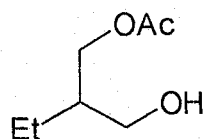
131



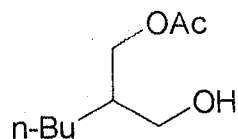
135



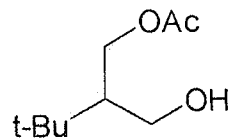
136



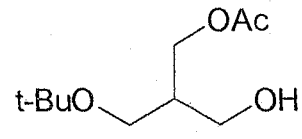
137



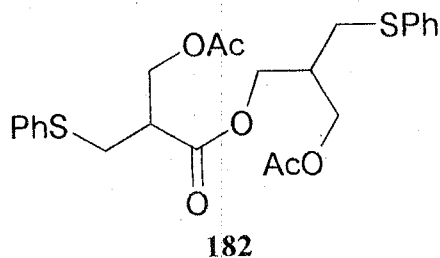
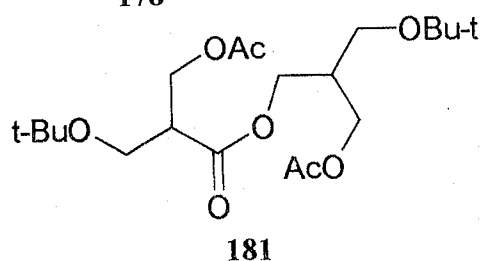
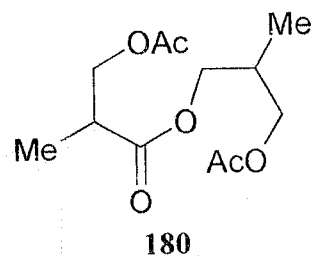
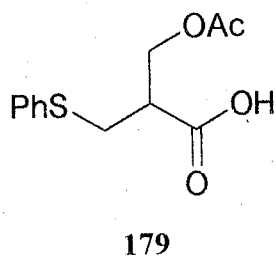
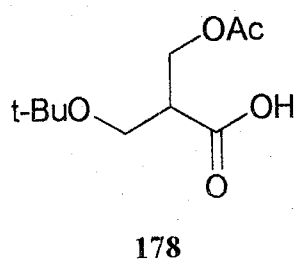
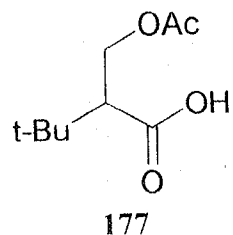
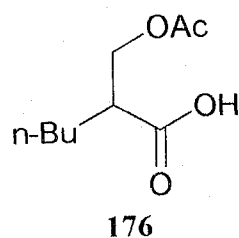
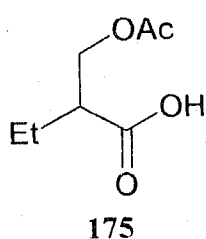
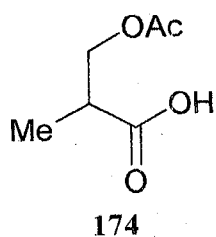
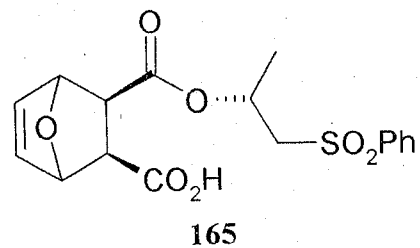
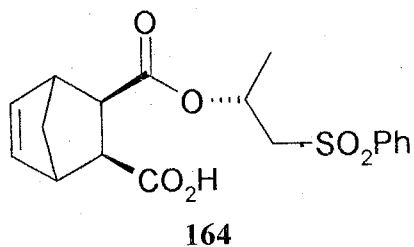
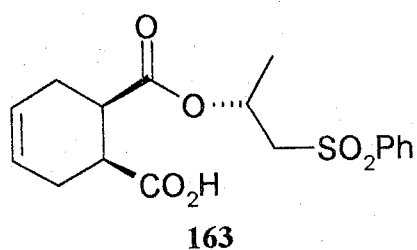
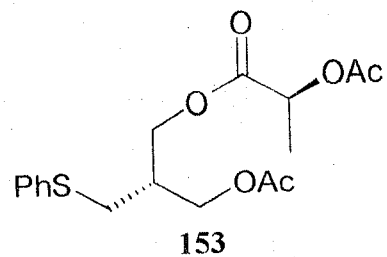
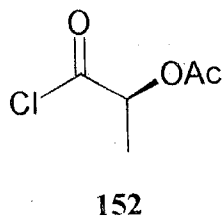
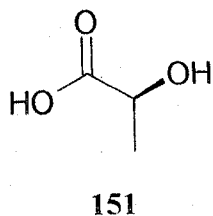
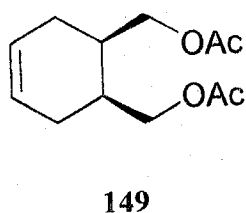
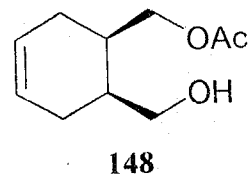
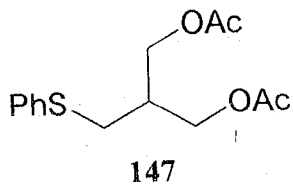
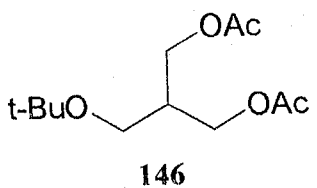
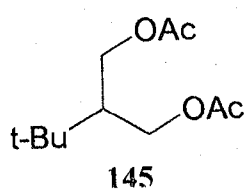
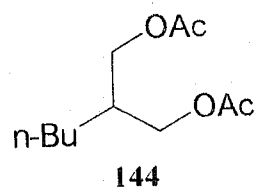
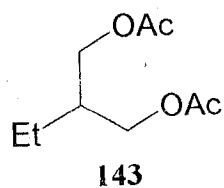
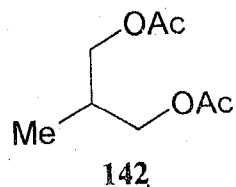
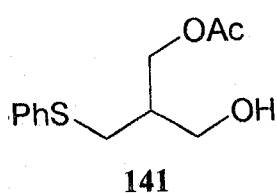
138

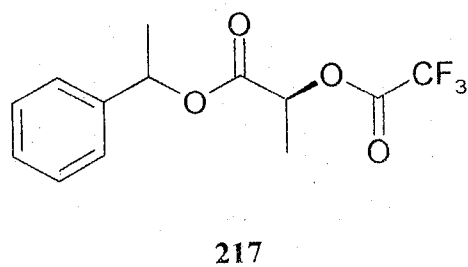
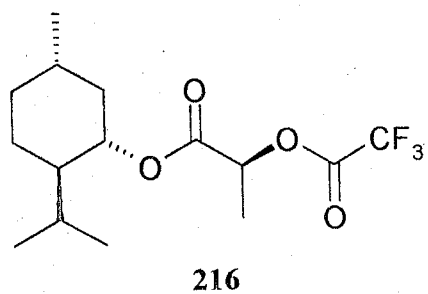
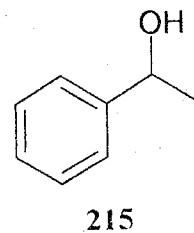
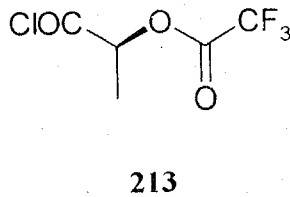
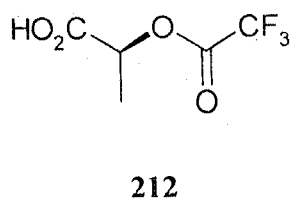
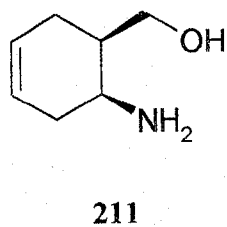
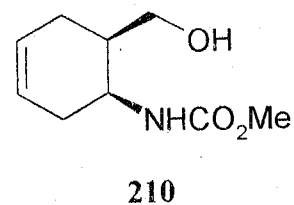
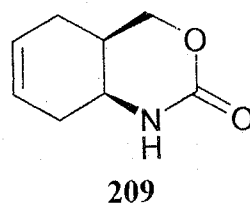
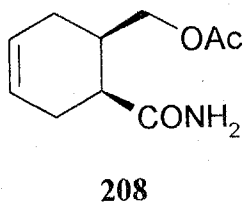
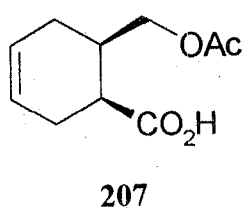
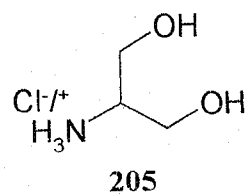
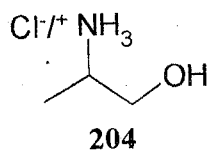
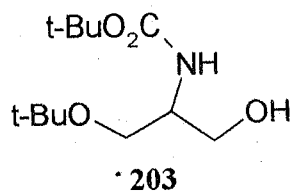
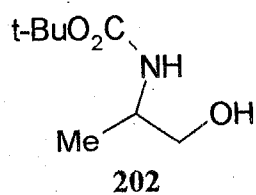
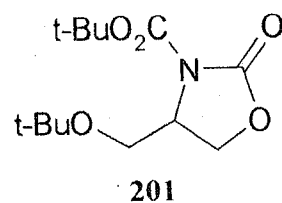
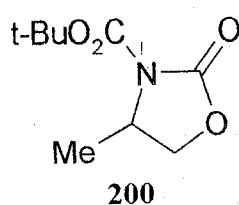
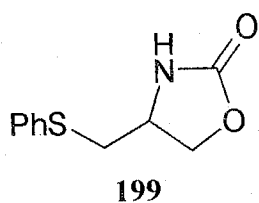
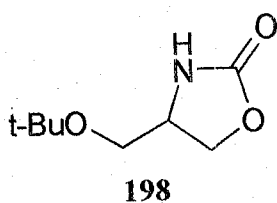
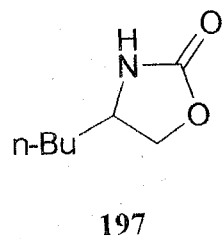
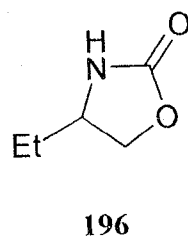
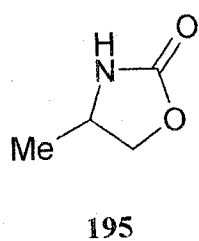
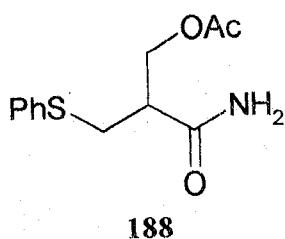
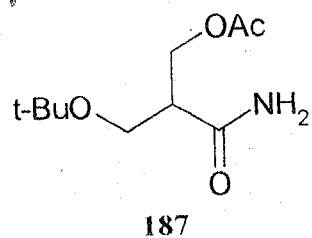
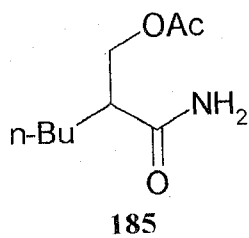
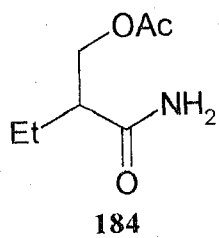
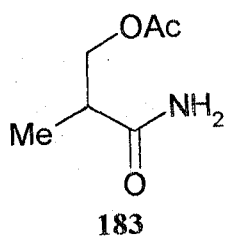


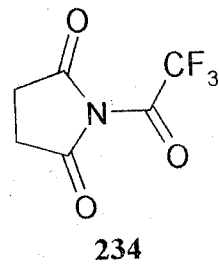
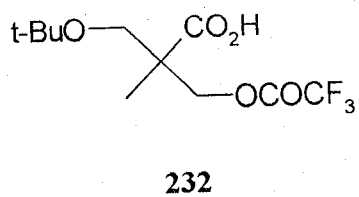
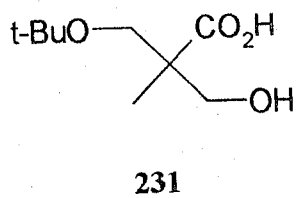
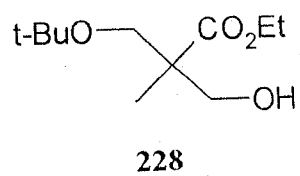
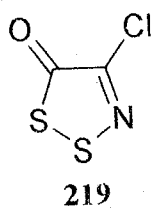
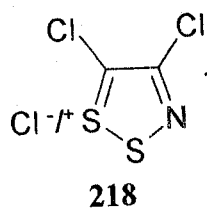
139



140







An easy route to 4-substituted 2-oxazolidinones from prochiral-1,3-diols

Hocine Allali,^a Boufeldja Tabti,^a Christian Alexandre^{b,*} and François Huet^{b,*}

^aFaculté des Sciences, Université de Tlemcen, 13000 Tlemcen, Algeria

^bLaboratoire de Synthèse Organique, UMR CNRS 6011, Faculté des Sciences, Université du Maine, Avenue Olivier Messiaen, F-72085 Le Mans Cedex 9, France

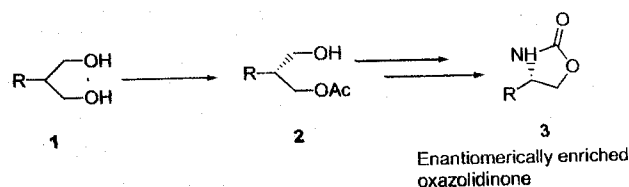
Received 11 February 2004; accepted 24 February 2004

Abstract—A novel synthesis of 4-substituted 2-oxazolidinones starting from prochiral-1,3-diols has been developed. After enzymatic desymmetrisation the resulting monoacetyled diols were transformed into amides. A Hofmann rearrangement of these amides led to 2-oxazolidinones.

© 2004 Elsevier Ltd. All rights reserved.

1. Introduction

A large number of examples have emerged in recent years that demonstrate the use of 2-oxazolidinones as chiral auxiliaries in organic synthesis. Methodologies have been described for the preparation of chiral substituted 2-oxazolidinones mainly from natural aminoacids.¹ Two recent examples reported preparation of chiral substituted oxazolidinones, one of these² used baker's yeast reduction of β -ketoesters followed by a Curtius degradation to give 4,5-substituted 2-oxazolidinones, and the other³ started from serinol, which was subjected to an enzymatic desymmetrisation before treatment with thionyl chloride to afford 4-substituted 2-oxazolidinones. Previous work⁴ in our research group had dealt with desymmetrisation of prochiral-1,3-diols **1**. The good results in this area encouraged us to develop a new synthesis of chiral 4-substituted-2-oxazolidinones **3**



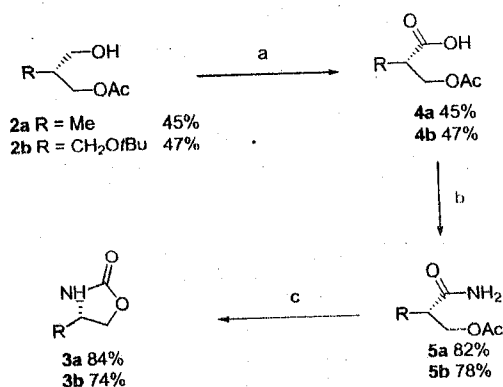
Scheme 1. General approach to preparation of oxazolidinones.

* Corresponding authors. Tel.: +33-2-4383-3338/3096; fax: +33-2-43-83-3902; e-mail addresses: calexan@univ-lemans.fr; fhuet@univ-lemans.fr

from chiral monoacetates of these diols **2** (Scheme 1). Thus this class of compounds seemed to be good intermediates for an oxidation step followed by an amidification, the resulting amides being subjected to a Hofmann rearrangement.

2. Results and discussion

Chiral hydroxy acetates **2a** and **b** previously described^{4,5} were used as chiral precursors. These compounds were easily obtained from achiral diols **1a** and **b** by an enzymatic acetylation with the advantage that, in this kind of reaction, all of the product could be converted into one stereoisomer, and thus be obtained in a high yield. In addition, the enantiomeric excess (ee) was generally high. The alcohols (*S*)-(+)-**2a** and (*S*)-(+)-**2b** were obtained in 97% and 87% ee, respectively. Primary alcohols **2a** and **b** were oxidised, using PDC,⁶ to afford acids **4a** and **b** (Scheme 2) in satisfactory ee (measured by GC). When Jones' reagent was used in this step we observed better yields but a very significant racemisation occurred with **4b** (the ee felt to 7%). In the case of **4a** this effect was limited (the ee felt to 88%). The acid **4a** had previously been obtained from (*R*)-(-)-2-phenylpropionic acid.⁷ Treatment of acids successively with methyl chloroformate then ammonia⁸ gave amides **5a** and **b** in good yields. The key step of the synthesis, conversion of amides **5a** and **b** into 2-oxazolidinones **3a** and **b**, was achieved using diacetoxyiodobenzene in basic medium.⁹ After the Hofmann rearrangement, the spontaneous



Scheme 2. (a) PDC, DMF; (b) Et₃, ClCOOMe then NH₃, MeOH; (c) PhI(OAc)₂, KOH, MeOH.

cyclisation of the intermediate amine occurred to give the 2-oxazolidinone in good yield.

In conclusion we prepared 5-substituted 2-oxazolidinones from the chiral diol monoacetates easily available in good yields from the corresponding prochiral-diols by enzymatic acylation. This acetate led to the expected oxazolidinones in three steps and in fair to good ee.

3. Experimental

3.1. General

NMR spectra were recorded on a Bruker AC 400 spectrometer at 400 and 100.6 MHz, respectively. All melting points were uncorrected. Elemental analyses were performed by the service of microanalyses, CNRS, ICSN, Gif sur Yvette. High resolution mass spectra were recorded on a Varian Mat 311 or ZabSpec TOF Micromass spectrometer at the CRMPO, Rennes. Infrared spectra were measured with a FT infrared spectrometer Genesis Matteson instrument. Enantiomeric excesses were determined by gas phase chromatography with a Hewlett–Packard HP 6890 Series apparatus equipped either with a Restek-β Dex Sm (25 m × 0.25 mm) column or with a R+βDEXCST (25 m × 0.25 mm) column.

3.2. (–)-(R)-3-(Acetyloxy)-2-(methyl) propanoic acid 4a

To a solution of alcohol (+)-(S)-2a⁵ (1.55 g, 11.72 mmol) in DMF (30 mL) PDC (15.3 g, 41 mmol) was added portionwise. The reaction was stirred for 24 h at room temperature. Water (4 mL) was added and the mixture was extracted with diethyl ether (3 × 10 mL). The combined organic layers were dried (MgSO₄) and the solvent was evaporated under reduced pressure. The crude product was purified by column chromatography to give acid 4a⁷ (774 mg, 45%) as an oil. [α]_D²⁰ = –17.3 (c 1.07, CHCl₃), ee = 95%, ¹H NMR (CDCl₃): δ ppm 1.25 (d, 3H, J = 6.89 Hz); 2.07 (s, 3H); 2.84 (m, 1H); 4.19 (dd, 1H, J = 10.83 and 5.41 Hz); 4.25 (dd, 1H, J = 10.83 and 7.38 Hz); 8–9 (br s, 1H). ¹³C NMR (CDCl₃): δ ppm

13.59; 20.75; 38.85; 65.23; 170.97; 179.65. IR ν (cm^{–1}) (film): 1739, 1714.

3.3. (+)-(S)-3-(Acetoxy)-2-(tert-butoxymethyl) propanoic acid 4b

To a solution of alcohol (+)-(S)-2b¹ (130 mg, 0.88 mmol) in DMF (2.5 mL) PDC (1.16 g, 3.08 mmol) was added portionwise. The reaction was stirred for 24 h at room temperature. Water (4 mL) was added and the mixture was extracted with diethyl ether (3 × 10 mL). The combined organic layers were dried (MgSO₄) and the solvent was evaporated under reduced pressure. The crude product was purified by column chromatography to give acid 4b (83 mg, 43%) as an oil. [α]_D²⁰ = +1.1 (c 2, CHCl₃), ee = 87%, ¹H NMR (CDCl₃): δ ppm 1.19 (s, 9H); 2.07 (s, 3H); 2.92 (m, 1H); 3.62 (dd, 1H, J = 9.60 and 6.40 Hz); 3.66 (dd, 1H, J = 9.60 and 5.91 Hz); 4.33 (dd, 1H, J = 11.32 and 5.41 Hz); 4.38 (dd, 1H, J = 11.32 and 6.40 Hz); 10–11 (br s, 1H). ¹³C NMR (CDCl₃): δ ppm 20.74; 27.16; 45.28; 58.95; 61.72; 73.65; 170.87; 176.72. IR ν (cm^{–1}) (film): 1743; 1714. Anal. Calcd for C₁₀H₁₈O₅: C, 55.03; H, 8.31. Found: C, 54.94; H, 8.41.

3.4. (–)-(R)-2-(Carbamoyl) propyl acetate 5a

To a solution of acid 4a (1.2 g, 5.5 mmol) in THF (20 mL) at –5 °C were added successively triethylamine (4.75 mmol, 577 μL) and methyl chloroformate (4.75 mmol, 367 μL). The mixture was stirred for 0.5 h at –5 °C and a saturated solution of ammonia in methanol (25 mL) was added. After 0.5 h at –5 °C and 1 h at room temperature the solution was filtered, the solvents were removed under reduced pressure and the residue was purified by column chromatography to give amide 5a as white crystals (468 mg, 79%). Mp = 56.1 °C, [α]_D²⁰ = –26.7 (c 1.0, CHCl₃), ¹H NMR (CDCl₃): δ ppm 1.20 (d, 3H, J = 6.89 Hz); 2.07 (s, 3H); 2.67 (m, 1H); 4.13 (dd, 1H, J = 10.83 and 5.41 Hz); 4.21 (dd, 1H, J = 10.83 and 8.37 Hz); 5.90 (1H, br s); 6.24 (1H, br s). ¹³C NMR (CDCl₃): δ ppm 14.18; 20.82; 39.73; 65.97; 170.83; 176.28. IR ν (cm^{–1}) (KBr): 1731, 1649. Anal. Calcd for C₆H₁₁NO₃: C, 49.64; H, 7.63. Found: C, 49.73; H, 7.71.

3.5. (–)-(S)-3-(tert-Butoxy)-2-(carbamoyl) propyl acetate 5b

To a solution of acid 4b (1.2 g, 5.5 mmol) in THF (50 mL) at –5 °C were added successively triethylamine (1.4 mL, 11.56 mmol) and methyl chloroformate (0.893 mL, 11.56 mmol). The mixture was stirred for 0.5 h at –5 °C and a saturated solution of ammonia in methanol (60 mL) was added. After 0.5 h at –5 °C and 1 h at room temperature the solution was filtered, the solvents were removed under reduced pressure and the residue was purified by column chromatography to give amide 5b as white crystals (933 mg, 78%). Mp = 52.9 °C, [α]_D²⁰ = –3.6 (c 1.50, CHCl₃), ¹H NMR (CDCl₃): δ ppm 1.20 (s, 9H); 2.06 (s, 3H); 2.76 (m, 1H); 3.57 (d, 2H,

$J = 6.40$ Hz); 4.28 (dd, 1H, $J = 10.83$ and 6.4 Hz); 4.33 (dd, 1H, $J = 10.83$ and 6.89 Hz); 6.34 (1H, br s); 6.67 (1H, br s). ^{13}C NMR (CDCl_3): δ ppm 20.73; 27.18; 45.90; 59.62; 62.47; 73.67; 170.70; 174.40. IR ν (cm^{-1}) (film): 1740, 1692. Anal. Calcd for $\text{C}_{10}\text{H}_{19}\text{NO}_4$: C, 55.28; H, 8.81. Found: C, 55.21; H, 8.86.

3.6. (–)-(R)-4-(Methyl) oxazolidin-2-one 3a

To a solution of potassium hydroxide (394 mg, 7.04 mmol) in methanol (20 mL) was added carboxamide 5a (409 mg, 2.82 mmol) with good stirring. Diacetoxyiodobenzene (907 mg, 2.82 mmol) was then added portionwise at 5 °C. The mixture was stirred for 15 min at 5 °C and 2 h at room temperature. Methanol was removed under reduced pressure and a water/chloroform mixture (7/3, 50 mL) was added to the residue. The aqueous layer was extracted with dichloromethane and the combined organic layers were washed with water (15 mL) and brine (15 mL). After drying (MgSO_4) the solvent was removed under reduced pressure and the residue purified by column chromatography to give oxazolidinone 3a¹⁰ as a white solid (254 mg, 89%). Mp = 45.9 °C; $[\alpha]_D^{20} = -8.1$ (c 2.0, CHCl_3), ee = 94%. ^1H NMR (CDCl_3): δ ppm 1.24 (d, 3H, $J = 5.91$ Hz); 3.89 (dd, 1H, $J = 8.37$ and 6.40 Hz); 3.97 (m, 1H); 4.45 (t, 1H, $J = 8.37$ Hz); 6.69 (br s, 1H). ^{13}C NMR (CDCl_3): δ ppm 20.60; 48.15; 71.54; 160.18. IR ν (cm^{-1}): 1745.

3.7. (–)-(S)-4-(tert-Butoxymethyl) oxazolidin-2-one 3b

To a solution of potassium hydroxide (477 mg, 8.51 mmol) in methanol (25 mL) was added carboxamide 5b (740 mg, 3.41 mmol) with good stirring. Diacetoxyiodobenzene (1.11 g, 3.41 mmol) was then added portionwise at 5 °C. The mixture was stirred for 15 min at 5 °C and 2 h at room temperature. Methanol

was removed under reduced pressure and a water/chloroform mixture (7/3, 50 mL) was added to the residue. The aqueous layer was extracted with dichloromethane and the combined organic layers were washed with water (15 mL and brine (15 mL). After drying (MgSO_4) the solvent was removed under reduced pressure and the residue purified by column chromatography to give oxazolidinone 3b as an oil (436 mg, 74%). $[\alpha]_D^{20} = -55.1$ (c 2.0, CHCl_3), ee = 80%. ^1H NMR (CDCl_3): δ ppm 1.18 (s, 9H); 3.36 (dd, 1H, $J = 8.86$ Hz and 5.91 Hz); 3.40 (dd, 1H, $J = 8.86$ and 6.40 Hz); 3.95 (m, 1H); 4.16 (dd, 1H, $J = 8.86$ and 4.92 Hz); 4.46 (t, 1H, $J = 8.86$ Hz); 6.58 (br s, 1H). ^{13}C NMR (CDCl_3): δ ppm: 27.16; 52.25; 63.58; 67.48; 73.33; 159.98. IR ν (cm^{-1}): 1747. Anal. Calcd for $\text{C}_8\text{H}_{15}\text{NO}_3$: C, 55.47; H, 8.72. Found: C, 55.35; H, 8.65.

References and notes

1. Ager, D. J.; Prakash, I.; Schaad, R. *Chem. Rev.* **1996**, *96*, 835–875.
2. Bertau, M.; Bürli, M.; Gerbühler, E.; Wagner, P. *Tetrahedron: Asymmetry* **2001**, *12*, 2103–2107.
3. Neri, C.; Williams, J. M. J. *Tetrahedron: Asymmetry* **2002**, *13*, 2197–2199.
4. Alexandre, F.-R.; Huet, F. *Tetrahedron: Asymmetry* **1998**, *9*, 2301–2310.
5. Grisenti, P.; Ferraboschi, P.; Manzocchi, A.; Santaniello *Tetrahedron* **1992**, *18*, 3827–3834.
6. E. Corey, E. J.; Schmidt, G. *Tetrahedron Lett.* **1979**, 399.
7. Matsumoto, T.; Takahashi, M.; Kashiwara, Y. *Bull. Soc. Chim. Jpn.* **1979**, *52*, 3329–3336.
8. Bernáth, G.; Gera, L.; Göndös, G.; Pánovics, I.; Ecsery, Z. *Acta Chim. Acad. Sci. Hung.* **1976**, *89*, 61.
9. Moriarty, R. M.; Chany, C. J., II; Vaid, R. K.; Prakash, O.; Tuladhar, S. M. *J. Org. Chem.* **1993**, *58*, 2478–2482.
10. Scherowsky, G.; Sefkow, M.; Illian, G.; Wingen, R. *Eur. Pat.* 47 1201 A1, 1992, *Chem. Abstr.* **1994**, *120*, 149059.