

UNIVERSITÉ DU QUÉBEC À MONTRÉAL

**CYCLOADDITION 1,3-DIPOLAIRE INTRAMOLÉCULAIRE IMPLIQUANT  
L'OXYDE DE NITRILE ET L'AZOTURE COMME DIPÔLES ET DES 2-  
VINYLOXAZOLIDINES DÉRIVÉS DE LA NORÉPHÉDRINE**

MÉMOIRE  
PRÉSENTÉ  
COMME EXIGENCE PARTIELLE  
DE LA MAÎTRISE EN CHIMIE

PAR  
MARC-ANDRÉ DESJARDINS

AVRIL 2008

UNIVERSITÉ DU QUÉBEC À MONTRÉAL  
Service des bibliothèques

Avertissement

La diffusion de ce mémoire se fait dans le respect des droits de son auteur, qui a signé le formulaire *Autorisation de reproduire et de diffuser un travail de recherche de cycles supérieurs* (SDU-522 – Rév.01-2006). Cette autorisation stipule que «conformément à l'article 11 du Règlement no 8 des études de cycles supérieurs, [l'auteur] concède à l'Université du Québec à Montréal une licence non exclusive d'utilisation et de publication de la totalité ou d'une partie importante de [son] travail de recherche pour des fins pédagogiques et non commerciales. Plus précisément, [l'auteur] autorise l'Université du Québec à Montréal à reproduire, diffuser, prêter, distribuer ou vendre des copies de [son] travail de recherche à des fins non commerciales sur quelque support que ce soit, y compris l'Internet. Cette licence et cette autorisation n'entraînent pas une renonciation de [la] part [de l'auteur] à [ses] droits moraux ni à [ses] droits de propriété intellectuelle. Sauf entente contraire, [l'auteur] conserve la liberté de diffuser et de commercialiser ou non ce travail dont [il] possède un exemplaire.»

*Tout le monde a un plan  
jusqu'à ce qu'ils se fassent frapper*

**Mike Tyson**

## REMERCIEMENTS

La science est définitivement un monde à part dans notre société. Son étude est très dogmatique et bien que les scientifiques soient admirés par celle-ci, ils restent quelque peu isolés par leur travail. Les contacts humains avec ses proches deviennent importants pour donner une perspective des choses.

Ma plus grande appréciation pour la réalisation de ce mémoire est certainement celle envers le Pr. Breau qui m'a transmis sa passion pour la chimie organique et m'a fait apprendre les compétences nécessaires au travail quotidien au laboratoire. J'ai été motivé par sa rigueur et sa personnalité attachante. L'ambiance de travail au laboratoire a été géniale durant ma maîtrise et c'est grâce au soutien et aux échanges perpétuels avec mes collègues de laboratoires Yaya et Juneau, mais aussi grâce aux nombreux stagiaires qui ont contribué à notre équipe, notamment Peterlini et Bastug.

Néanmoins, tout commence par notre apprentissage à la maison et c'est l'éthique de travail de mes parents qui m'a influencé à poursuivre mes études de science. Ils ont toujours cru en mon potentiel et ma confiance en a été amplifiée.

Finalement, mes temps libres passés avec ma copine et mes amies m'ont certainement permis de garder des intérêts autres que la chimie parce que la vie passe trop vite pour ne pas être polyvalent. Avoir des amis qui ont des emplois et des passe-temps très différents est important pour moi parce que cela permet de voir le monde avec des yeux différents. Néanmoins, la rédaction de ce mémoire a été pour moi un rite de passage entre mes études et la vie de chimiste.

## TABLE DES MATIÈRES

|   |      |
|---|------|
| LISTE DES FIGURES .....   | ix   |
| LISTE DES TABLEAUX .....  | xiii |
| LISTE DES ABRÉVIATIONS, SIGLES ET ACRONYMES .....   | xiv  |
| LISTE DES SYMBOLES .....  | xv   |
| RÉSUMÉ .....  | xvi  |
| CHAPITRE I .....  | 1    |
| PRÉSENTATION DE LA RECHERCHE .....  | 1    |
| 1.1 Généralité des cycloadditions 1,3-dipolaires .....  | 1    |
| 1.2 Les 2-isoxazolines .....  | 6    |
| 1.2.1 Généralité des 2-isoxazolines .....   | 6    |
| 1.2.2 Les 2-isoxazolines biologiquement actives .....   | 7    |
| 1.2.3 Ouverture des 2-isoxazolines et leurs intérêts biologiques .....                                | 9    |
| 1.2.4 Méthodes de formation des isoxazolines .....  | 10   |
| 1.3 Les hétérocycles aziridines .....   | 13   |
| 1.3.1 Généralités des aziridines .....  | 13   |
| 1.3.2 Activité biologique des aziridines .....  | 14   |
| 1.3.3 Ouverture des aziridines .....  | 14   |
| 1.3.4 Synthèse des aziridines .....   | 18   |
| 1.4 Hypothèse de travail .....  | 21   |
| 1.5 But de la présente recherche .....  | 24   |
| 1.6 Objectifs spécifiques .....   | 24   |
| CHAPITRE II .....   | 26   |
| INTERPRÉTATION DES RÉSULTATS ET DISCUSSION .....  | 26   |
| 2.1 Réaction de <i>N</i> -alcanoylation .....   | 26   |
| 2.1.1 Utilisation de la réaction de Schotten-Baumann .....  | 27   |
| 2.1.2 Réaction de <i>N</i> -alcanoylation spécifique de la noréphédrine en milieu<br>biphasique ..... | 28   |
| 2.1.3 Réaction de couplage peptidique pour la formation d'un nitro-amide .....                        | 30   |
| 2.2 Formation des 2-vinyloxazolidines dipolarophiles .....  | 30   |

|       |  |    |
|-------|--|----|
| 2.2.1 | Optimisation de la formation des oxazolidines .....  | 31 |
| 2.2.2 | Stéréochimie des oxazolidines formées avec l'acétal de l'acroléine .....   | 34 |
| 2.2.3 | Mécanisme de formation des oxazolidines par catalyse acide à partir de la noréphédrine <i>N</i> -alcanoylée .....  | 37 |
| 2.3   | Substitutions pour l'insertion de la fonction nitro .....  | 39 |
| 2.4   | Optimisation de la cycloaddition 1,3-dipolaire intramoléculaire .....  | 43 |
| 2.4.1 | Méthodes courantes d'activation de la fonction nitro en oxyde de nitrile .....   | 43 |
| 2.4.2 | Cycloaddition 1,3-dipolaire procurant l'isoxazoline (2 <i>R</i> *,3 <i>S</i> *,10 <i>aR</i> *,10 <i>bS</i> *)<br>-3-méthyl-2-phényl-2,3,6,7,10 <i>a</i> ,10 <i>b</i> -hexahydro 5 <i>H</i> ,10 <i>H</i> -isoxazolo[4,3 <i>c</i> ][1,3]<br>oxazolo [3,2- <i>a</i> ]azépin-5-one ( <b>17</b> ) .....   | 45 |
| 2.4.3 | Cycloaddition 1,3-dipolaire procurant l'isoxazoline (2 <i>R</i> *,3 <i>S</i> *,11 <i>aS</i> *, 11 <i>bS</i> *)<br>-3-méthyl-2-phényl-2,3,7,8,11 <i>a</i> ,11 <i>b</i> -hexahydro-11 <i>H</i> -isoxazolo[4,3- <i>c</i> ][1,3]<br>oxazolo[3,2- <i>a</i> ]azocin-5(6 <i>H</i> )-one ( <b>18</b> ) ..... | 53 |
| 2.4.4 | Cycloaddition 1,3-dipolaire procurant l'isoxazoline (1 <i>S</i> *,2 <i>S</i> *,4 <i>R</i> *,5 <i>S</i> *)-5-<br>méthyl-4-phényl-3,14-dioxa-6,13-diazatricyclo[10.2.1.0 <sup>2,6</sup> ]pentadéc-12-<br>èn-7-one ( <b>19</b> ) .....  | 56 |
| 2.5   | Substitution incorporant la fonction azoture à partir des dérivés iodés .....  | 62 |
| 2.6   | Cyclisation vers l'oxazolidine du <i>N</i> -[(1 <i>S</i> *, 2 <i>R</i> *)-(2-hydroxy-1-méthyl-2-<br>phényléthyl)]-2-azidoacétamide .....   | 63 |
| 2.7   | Substitution des dérivés oxazolidines iodés par l'ion azoture et cycloaddition aux<br>triazolines correspondantes .....  | 63 |
| 2.8   | Tentative de formation des aziridines par thermolyse et photolyse des triazolines<br>( <b>25</b> ) et ( <b>27</b> ) .....  | 70 |
| 2.9   | Attaque nucléophile sur les triazolines .....  | 72 |
| 2.10  | Tentatives d'ouverture de triazolines par d'autres nucléophiles .....  | 78 |
|       | CONCLUSION .....   | 84 |
|       | TRAVAUX FUTURS .....   | 86 |
|       | CHAPITRE III .....   | 88 |
|       | MATÉRIEL ET MÉTHODES .....   | 88 |
| 3.1   | Généralités .....  | 88 |
| 3.2   | Matériel .....   | 90 |
| 3.3   | Synthèse et caractérisation des produits de la noréphédrine <i>N</i> -alcanoylée avec le<br>chlorure de butanoyle .....  | 92 |

|       |   |     |
|-------|---|-----|
| 3.3.1 | Synthèse et caractérisation de <i>N</i> -[(1 <i>S</i> <sup>*</sup> , 2 <i>R</i> <sup>*</sup> )-(2-hydroxy-1-méthyl-2-phényléthyl)]-4-chlorobutanamide ( <b>1</b> ) .....  | 92  |
| 3.3.2 | Synthèse et caractérisation de la (2 <i>S</i> <sup>*</sup> ,4 <i>S</i> <sup>*</sup> ,5 <i>R</i> <sup>*</sup> )-3-(4-chlorobutanoyl)-4-méthyl-5-phényl-2-vinyl-1,3-oxazolidine ( <b>6</b> ) .....  | 93  |
| 3.3.3 | Synthèse et caractérisation de la (2 <i>S</i> <sup>*</sup> ,4 <i>S</i> <sup>*</sup> ,5 <i>R</i> <sup>*</sup> )-3-(4-iodobutanoyl)-4-méthyl-5-phényl-2-vinyl-1,3-oxazolidine ( <b>11</b> ) .....   | 95  |
| 3.3.4 | Synthèse et caractérisation de (2 <i>S</i> <sup>*</sup> ,4 <i>S</i> <sup>*</sup> ,5 <i>R</i> <sup>*</sup> )-3-(4-nitrobutanoyl)-4-méthyl-5-phényl-2-vinyl-1,3-oxazolidine ( <b>15</b> ) .....   | 97  |
| 3.3.5 | Synthèse et caractérisation de la (2 <i>R</i> <sup>*</sup> ,3 <i>S</i> <sup>*</sup> ,10 <i>aR</i> <sup>*</sup> ,10 <i>bS</i> <sup>*</sup> )-3-méthyl-2-phényl-2,3,6,7,10 <i>a</i> ,10 <i>b</i> -hexahydro-5 <i>H</i> ,10 <i>H</i> -isoxazolo[4,3 <i>c</i> ][1,3]oxazolo[3,2- <i>a</i> ]azépin-5-one ( <b>17</b> ) .....   | 99  |
| 3.4   | Synthèse et caractérisation des produits de la noréphédrine alcanoylée avec le chlorure de pentanoyle .....   | 101 |
| 3.4.1 | Synthèse et caractérisation de <i>N</i> -[(1 <i>S</i> <sup>*</sup> , 2 <i>R</i> <sup>*</sup> )-(2-hydroxy-1-méthyl-2-phényléthyl)]-5-chloropentanamide ( <b>2</b> ) .....   | 101 |
| 3.4.2 | Synthèse et caractérisation de la (2 <i>S</i> <sup>*</sup> ,4 <i>S</i> <sup>*</sup> ,5 <i>R</i> <sup>*</sup> )-3-(5-chloropentanoyl)-4-méthyl-5-phényl-2-vinyl-1,3-oxazolidine ( <b>7</b> ) .....   | 103 |
| 3.4.3 | Synthèse et caractérisation de la (2 <i>S</i> <sup>*</sup> ,4 <i>S</i> <sup>*</sup> ,5 <i>R</i> <sup>*</sup> )-3-(5-iodopentanoyl)-4-méthyl-5-phényl-2-vinyl-1,3-oxazolidine ( <b>12</b> ) .....  | 105 |
| 3.4.4 | Synthèse et caractérisation de la (2 <i>S</i> <sup>*</sup> ,4 <i>S</i> <sup>*</sup> ,5 <i>R</i> <sup>*</sup> )-3-(5-nitropentanoyl)-4-méthyl-5-phényl-2-vinyl-1,3-oxazolidine ( <b>16</b> ) .....   | 106 |
| 3.4.5 | Synthèse et caractérisation de la (2 <i>R</i> <sup>*</sup> ,3 <i>S</i> <sup>*</sup> ,11 <i>aR</i> <sup>*</sup> ,11 <i>bS</i> <sup>*</sup> )-3-méthyl-2-phényl-2,3,7,8,11 <i>a</i> ,11 <i>b</i> -hexahydro-11 <i>H</i> -isoxazolo[4,3- <i>c</i> ][1,3]oxazolo[3,2- <i>a</i> ]azocin-5(6 <i>H</i> )-one ( <b>18</b> ) ..... | 108 |
| 3.5   | Synthèse et caractérisation des produits de la noréphédrine alcanoylée avec l'acide 6-nitrohexanoïque .....   | 110 |
| 3.5.1 | Synthèse et caractérisation de <i>N</i> -[(1 <i>S</i> <sup>*</sup> ,2 <i>R</i> <sup>*</sup> )-(2-hydroxy-1-méthyl-2-phényléthyl)]-6-nitrohexanamide ( <b>5</b> ) .....  | 110 |
| 3.5.2 | Synthèse et caractérisation de la (2 <i>S</i> <sup>*</sup> ,4 <i>S</i> <sup>*</sup> ,5 <i>R</i> <sup>*</sup> )-4-méthyl-3-(6-nitrohexanoyl)-5-phényl-2-vinyl-1,3-oxazolidine ( <b>8</b> ) .....   | 112 |
| 3.5.3 | Synthèse et caractérisation de (1 <i>S</i> <sup>*</sup> ,2 <i>S</i> <sup>*</sup> ,4 <i>R</i> <sup>*</sup> ,5 <i>S</i> <sup>*</sup> )-5-méthyl-4-phényl-3,14-dioxa-6,13-diazatricyclo[10.2.1.0 <sup>2,6</sup> ]pentadéc-12-èn-7-one ( <b>19</b> ) .....  | 114 |

|       |   |     |
|-------|---|-----|
| 3.6   | Synthèse et caractérisation des produits de la noréphédrine alcanoylée avec le chlorure de propanoyle .....   | 116 |
| 3.6.1 | Synthèse et caractérisation de <i>N</i> -[(1 <i>S</i> <sup>*</sup> , 2 <i>R</i> <sup>*</sup> )-(2-hydroxy-1-méthyl-2-phényléthyl)]-3-chloropropanamide ( <b>4</b> ) .....   | 116 |
| 3.6.2 | Synthèse et caractérisation de (2 <i>S</i> <sup>*</sup> ,4 <i>S</i> <sup>*</sup> ,5 <i>R</i> <sup>*</sup> )-3-(3-chloropropanoyl)-4-méthyl-5-phényl-2-vinyl-1,3-oxazolidine ( <b>10</b> ) .....   | 117 |
| 3.6.3 | Synthèse et caractérisation de (2 <i>S</i> <sup>*</sup> ,4 <i>S</i> <sup>*</sup> ,5 <i>R</i> <sup>*</sup> )-3-(3-iodopropanoyl)-4-méthyl-5-phényl-2-vinyl-1,3-oxazolidine ( <b>14</b> ) .....   | 119 |
| 3.6.4 | Synthèse et caractérisation de la 3-azido- <i>N</i> -[(1 <i>S</i> <sup>*</sup> ,2 <i>R</i> <sup>*</sup> )-2-(1,3-diéthoxypropoxy)-1-méthyl-2-phényléthyl]propanamide ( <b>22</b> ) .....  | 121 |
| 3.6.5 | Synthèse et caractérisation de (2 <i>S</i> <sup>*</sup> ,4 <i>S</i> <sup>*</sup> ,5 <i>R</i> <sup>*</sup> )-3-(3-azidopropanoyl)-4-méthyl-5-phényl-2-vinyl-1,3-oxazolidine ( <b>26</b> ) .....  | 123 |
| 3.6.6 | Synthèse et caractérisation de (2 <i>R</i> <sup>*</sup> ,3 <i>S</i> <sup>*</sup> ,11 <i>aR</i> <sup>*</sup> ,11 <i>bS</i> <sup>*</sup> )-3-méthyl-2-phényl-2,3,6,7, 11 <i>a</i> ,11 <i>b</i> -hexahydro-5 <i>H</i> ,11 <i>H</i> -[1,3]oxazolo[3,2- <i>a</i> ][1,2,3]triazolo[5,1- <i>c</i> ][1,4]diazépin-5-one ( <b>27</b> ) ..... | 125 |
| 3.6.7 | Synthèse et caractérisation de (2 <i>R</i> <sup>*</sup> ,3 <i>S</i> <sup>*</sup> ,9 <i>R</i> <sup>*</sup> ,9 <i>aS</i> <sup>*</sup> )-9-(méthoxyméthyl)-3-méthyl-2-phénylhexahydro[1,3]oxazolo[3,2- <i>a</i> ][1,4]diazépin-5(6 <i>H</i> )-one ( <b>31</b> ) .....  | 126 |
| 3.7   | Synthèse et caractérisation des produits de la noréphédrine alcanoylée avec le bromure de bromoacétyle .....  | 128 |
| 3.7.1 | Synthèse et caractérisation du <i>N</i> -[(1 <i>S</i> <sup>*</sup> , 2 <i>R</i> <sup>*</sup> )-(2-hydroxy-1-méthyl-2-phényléthyl)]-2-bromoacétamide ( <b>3</b> ) .....  | 128 |
| 3.7.2 | Synthèse et caractérisation du <i>N</i> -[(1 <i>S</i> <sup>*</sup> , 2 <i>R</i> <sup>*</sup> )-(2-hydroxy-1-méthyl-2-phényléthyl)]-2-azidoacétamide ( <b>20</b> ) .....   | 129 |
| 3.7.3 | Synthèse et caractérisation de (2 <i>S</i> <sup>*</sup> ,4 <i>S</i> <sup>*</sup> ,5 <i>R</i> <sup>*</sup> )-3-(bromoacétyl)-4-méthyl-5-phényl-2-vinyl-1,3-oxazolidine ( <b>9</b> ) .....  | 131 |
| 3.7.4 | Synthèse et caractérisation de la (2 <i>S</i> <sup>*</sup> ,4 <i>S</i> <sup>*</sup> ,5 <i>R</i> <sup>*</sup> )-3-(iodoacétyl)-4-méthyl-5-phényl-2-vinyl-1,3-oxazolidine ( <b>13</b> ) .....   | 133 |
| 3.7.5 | Synthèse de la (2 <i>R</i> <sup>*</sup> ,3 <i>S</i> <sup>*</sup> ,10 <i>aR</i> <sup>*</sup> ,10 <i>bS</i> <sup>*</sup> )-3-méthyl-2-phényl-2,3,10 <i>a</i> ,10 <i>b</i> -tetrahydro-10 <i>H</i> -[1,3]oxazolo[3,2- <i>a</i> ][1,2,3]triazolo[5,1- <i>c</i> ]pyrazin-5(6 <i>H</i> )-one ( <b>25</b> ) .....                          | 135 |

|       |   |     |
|-------|---|-----|
| 3.7.6 | Synthèse et caractérisation de la (2 <i>R</i> *,3 <i>S</i> *,8 <i>R</i> *,8 <i>aS</i> *)-8-(hydroxyméthyl)-3-méthyl-2-phénylhexahydro-5 <i>H</i> -[1,3]oxazolo[3,2- <i>a</i> ]pyrazin-5-one ( <b>30</b> ) ..... | 136 |
|       | RÉFÉRENCES .....  | 138 |

## LISTE DES FIGURES

| Figure  | Page |
|---|------|
| 1.1 Régiochimie préférentielle selon les coefficients orbitales atomiques .....   | 4    |
| 1.2 Stéréochimies possibles lors d'un recouvrement équiprobable entre un alcène et un dipôle .....                      | 6    |
| 1.3 Numérotation des hétérocycles 2-isoxazolines .....  | 7    |
| 1.4 Herbicide contenant une isoxazoline sans danger pour les cultures de riz.....                                       | 7    |
| 1.5 Isoxazoline tricyclique ayant un effet anti-dépresseur .....  | 8    |
| 1.6 Un dérivé synthétique de nucléosides comportant une isoxazoline.....  | 8    |
| 1.7 Schéma de synthèse d'une ouverture d'isoxazoline vers la formation d'acides aminés .....                            | 9    |
| 1.8 Hydrogénolyse d'une isoxazoline chirale pour l'obtention d'un céto-alcool.....                                      | 9    |
| 1.9 Formation d'une isoxazoline par addition d'un ion nitronium à un cyclopropane ....                                  | 10   |
| 1.10 Formation d'une isoxazoline par élimination d'un groupe silyle sur une isoxazolidine .....                         | 11   |
| 1.11 Génération d'oxyde de nitrile par formation d'un chloro-oxime et élimination de HCl .....                          | 11   |
| 1.12 Déshydratation des nitroalcanes primaires et cycloaddition par la méthode de Mukaiyama et Hoshino .....            | 12   |
| 1.13 Déshydratation de nitroalcanes primaires et cycloaddition par la méthode de Hassner et Rai .....                   | 13   |
| 1.14 Diagramme des produits possibles lors de l'activation d'aziridines par un acide et un groupement nucléophile ..... | 15   |
| 1.15 Hydrogénolyse et hydrolyse d'aziridines chirales en milieu acide .....   | 16   |
| 1.16 Thermolyse des aziridines en ylure d'azométhine et cycloaddition vers les pyrrolidines .....                       | 16   |
| 1.17 Dimérisation d'une espèce bis-aziridine et la formation d'une pyrrolidine chirale...                               | 17   |

|      |  |    |
|------|--|----|
| 1.18 | Activation d'une aziridine par amidation et acide de Lewis pour formation intramoléculaire d'une oxazoline .....                     | 17 |
| 1.19 | Aziridination avec la chloramine-T .....   | 19 |
| 1.20 | Addition d'un composé diazo sur une imine pour la formation d'une aziridine chirale .....  | 19 |
| 1.21 | Formation d'une triazoline intermoléculaire sur support solide .....   | 20 |
| 1.22 | Cycloaddition intramoléculaire d'un azoture et un alcène produisant une triazoline   | 20 |
| 1.23 | Oxazolidine stéréocontrôlée par l'utilisation d'un auxiliaire chiral noréphédrine.....   | 22 |
| 1.24 | Cycloaddition stéréospécifique de régiochimie inverse à la théorie pour de courtes chaînes portant la fonction nitro .....           | 22 |
| 1.25 | Cycloaddition vers des triazolines chirales et transformation en aziridines .....  | 23 |
| 1.26 | Aziridination chirale par formation d'un nitrène avec le tétraacétate de plomb .....   | 23 |
| 1.27 | Hypothèse de synthèse des précurseurs de la cycloaddition vers les triazolines .....   | 24 |
| 1.28 | Activation des fonctions nitro en oxyde de nitrile et cycloaddition vers les isoxazolines .....                                      | 25 |
| 1.29 | Ouverture des aziridines par des nucléophiles .....  | 25 |
| 2.1  | Produits possibles lors de l'alcanoylation de la noréphédrine .....  | 26 |
| 2.2  | Alcanoylation spécifique par la procédure de Schotten-Baumann .....  | 27 |
| 2.3  | Couplage peptidique de l'acide 6-nitrohexanoïque avec la noréphédrine neutre .....   | 30 |
| 2.4  | Stéréoisomères possibles lors de la condensation d'un acétal $\alpha,\beta$ -insaturé sur la noréphédrine <i>N</i> -alcanoylée ..... | 31 |
| 2.5  | Numérotation et stéréochimie relative des oxazolidines .....   | 34 |
| 2.6  | Expérience DEPT de l'oxazolidine (14) .....  | 35 |
| 2.7  | Résultats de l'irradiation du méthyle pour la détermination de la stéréochimie en C-2 du composé (7) .....                           | 37 |

|      |   |    |
|------|---|----|
| 2.8  | Mécanisme de formation des oxazolidines par la condensation d'un acétal sur la noréphédrine <i>N</i> -alcanoylée à l'aide d'un catalyseur acide .....   | 38 |
| 2.9  | Réaction intramoléculaire d'hydrolyse du dérivé iodé (11) .....   | 40 |
| 2.10 | Formation simultanée des fonctions nitro et nitrite à partir du nitrite de sodium ....  | 42 |
| 2.11 | Formation des dérivés oxazolidines nitrés avec le nitrite de sodium en présence de phloroglucinol .....   | 43 |
| 2.12 | Déshydratation de la fonction nitro générant le dipôle oxyde de nitrile .....   | 44 |
| 2.13 | (2 <i>R</i> *,3 <i>S</i> *,10 <i>aR</i> *,10 <i>bS</i> *)-3-méthyl-2-phényl-2,3,6,7,10 <i>a</i> ,10 <i>b</i> -hexahydro-5 <i>H</i> ,10 <i>H</i> -isoxazolo[4,3- <i>c</i> ][1,3]oxazolo[3,2- <i>α</i> ]azépin-5-one (17) ..... | 46 |
| 2.14 | Spectre RMN <sup>1</sup> H du cycloadduit isoxazoline (17) .....  | 47 |
| 2.15 | Structure d'un cycloadduit à la stéréochimie incorrecte pour (17) .....   | 49 |
| 2.16 | Expérience COSY sur l'isoxazoline (17) .....  | 50 |
| 2.17 | Expérience HETCOR effectué sur l'isoxazoline (17) .....   | 51 |
| 2.18 | Résumé des transferts d'énergie observés par nOe pour le composé (17) .....   | 52 |
| 2.19 | Projection de Newman montrant l'angle dièdre entre H-10 <i>a</i> et H-10 <i>b</i> selon la stéréochimie en C-10 .....   | 52 |
| 2.20 | Structure et numérotation des atomes de l'isoxazoline (18) .....  | 54 |
| 2.21 | Résultats nOe de l'irradiation des protons permettant la détermination de la stéréochimie du composé (18) .....   | 54 |
| 2.22 | Expérience COSY de l'isoxazoline (18) .....   | 55 |
| 2.23 | Projection de Newman montrant l'angle dièdre entre H-10 <i>a</i> et H-10 <i>b</i> selon la stéréochimie en H-1 <i>a</i> .....   | 56 |
| 2.24 | Spectre RMN <sup>1</sup> H de l'isoxazoline (19) .....  | 57 |
| 2.25 | Expérience COSY effectuée sur l'isoxazoline (19) .....  | 58 |
| 2.26 | Structure de l'isoxazoline (19) .....   | 59 |
| 2.27 | Projection de Newman selon l'axe C-1 C-2 de l'isoxazoline (19) .....  | 59 |

|      |   |    |
|------|---|----|
| 2.28 | Expérience nOe déterminant la stéréochimie 1 <i>R</i> * de l'isoxazoline (19) .....   | 60 |
| 2.29 | Formation d'acétals mixtes sur les hydroxy-azotures .....   | 63 |
| 2.30 | Substitution de l'iode par l'azoture et ouverture de l'oxazolidine par le MeOH .....  | 64 |
| 2.31 | Substitution de l'iode par un azoture et formation de triazoline par chauffage .....  | 65 |
| 2.32 | Spectre RMN <sup>1</sup> H de la triazoline (27) .....  | 65 |
| 2.33 | Expérience COSY effectuée sur la triazoline (27) .....  | 68 |
| 2.34 | Expérience HETCOR effectuée sur la triazoline (27) .....  | 69 |
| 2.35 | Expérience nOe déterminant la stéréochimie en H-11a et épimère en C-11a hypothétique de (27) .....                                  | 70 |
| 2.36 | Thermolyse et photolyse de triazolines en aziridines .....  | 71 |
| 2.37 | Produit anticipé de l'attaque d'un ion thiophénolate sur le CH <sub>2</sub> d'une triazoline en milieu acide .....                  | 72 |
| 2.38 | Produit anticipé de l'attaque sur le CH d'une triazoline en milieu acide .....  | 72 |
| 2.39 | Attaque nucléophile d'un ion acétate sur le cycle triazoline; transfert d'acétyle vers (29) et hydrolyse de l'ester vers (30) ..... | 73 |
| 2.40 | Structure et numérotation des atomes de l'amino-alcool (30) .....   | 74 |
| 2.41 | Spectre RMN <sup>1</sup> H du composé (30) .....  | 75 |
| 2.42 | Expérience COSY du composé (30) .....   | 75 |
| 2.43 | Expérience HETCOR effectué sur l'amino-alcool (30) .....  | 76 |
| 2.44 | Résultats d'une expérience nOe sur l'amino-alcool (30) .....  | 77 |
| 2.45 | Ouverture du cycle triazoline par l'acide de Lewis BF <sub>3</sub> •MeOH .....  | 79 |
| 2.46 | Spectre RMN <sup>1</sup> H de l'amino-éther (31) .....  | 80 |
| 2.47 | Structure de l'amino-éther (31) .....   | 80 |
| 2.48 | Expérience COSY sur l'amino-éther (31) .....  | 81 |
| 2.49 | Expérience HETCOR sur l'amino-éther (31) .....  | 82 |

|      |  |    |
|------|--|----|
| 2.50 | Expérience nOe montrant la stéréochimie de l' amino-éther ( <b>31</b> ) .....    | 83 |
| 2.51 | Exemple d'application pour les produits issus de l'ouverture de triazoline ..... | 87 |

## LISTE DES TABLEAUX

|      |   |    |
|------|---|----|
| 1.1  | Valeurs énergétiques des orbitales moléculaires frontières .....  | 4  |
| 2.1  | Rendement d'alcanoylation en milieu biphasique selon les chlorures d'acides .....                             | 29 |
| 2.2  | Produits de transacétalisation vers les 2-vinyl oxazolidines .....  | 31 |
| 2.3  | Optimisation des paramètres de la transacétalisation .....  | 32 |
| 2.4  | Insertion de l'iodure sur les dérivés oxazolidines .....  | 41 |
| 2.5  | Formation d'isoxazoline par la méthode de Mukaiyama et Hoshino .....  | 45 |
| 2.6  | Orientation de la cycloaddition en fonction de la chaîne latérale .....                                       | 61 |
| 2.7  | Détermination du solvant et la température optimale pour la substitution vers l'azoture ( <b>20</b> ) .....   | 62 |
| 2.8  | Rendement de substitution par l'azoture et de la cycloaddition concomitante .....                             | 64 |
| 2.9  | Tests de dégradation lors de la chromatographie du produit ( <b>27</b> ) sur différentes phases solides ..... | 67 |
| 2.10 | Essais infructueux d'ouverture des triazolines par des nucléophiles .....                                     | 78 |

## LISTE DES ABRÉVIATIONS, SIGLES ET ACRONYMES

|        |   |
|--------|---|
| AcOH   | Acide acétique                                      |
| ACS    | Grade de réactif de l'American Chemical Society     |
| AcOEt  | Acétate d'éthyle                                    |
| CCM    | Chromatographie sur couche mince                    |
| COSY   | Correlated spectroscopy                             |
| DEPT   | Distortionless enhancement by polarization transfer |
| DMF    | Diméthylformamide                                   |
| DMSO   | Diméthylsulphoxide                                  |
| EtOH   | Éthanol   |
| ÉPet   | Éther de pétrole                                    |
| GC     | Chromatographie en phase gazeuse                    |
| HETCOR | Heteronuclear correlation                           |
| HOMO   | Highest occupied molecular orbital                  |
| HPLC   | High performance liquid chromatography              |
| IRTF   | Infrarouge à transformées de Fourier                |
| LUMO   | Lowest unoccupied molecular orbital                 |
| MeOH   | Méthanol  |
| min    | Minute  |
| MsOH   | Acide méthanesulfonique                             |
| nOe    | Nuclear Overhauser effect                           |
| Ph     | Phényle   |
| PhSH   | Thiophénol  |
| ppm    | Partie par million                                  |
| RMN    | Résonance magnétique nucléaire                      |
| SM     | Spectrométrie de masse                              |
| T. A.  | Température ambiante                                |
| THF    | Tétrahydrofuranne                                   |
| TsOH   | Acide toluènesulfonique                             |

## LISTE DES SYMBOLES

|                  |  |
|------------------|--|
| °C               | Degré Celsius                                    |
| P.É <sub>b</sub> | Point d'ébullition (°C)                          |
| éq               | Équivalent                                       |
| eV               | Electron Volt                                    |
| g                | Gramme   |
| Hz               | Hertz  |
| j                | Jour   |
| L                | Litre  |
| M                | Mètre  |
| M                | Concentration (mol/L)                            |
| M <sup>+</sup>   | Ion moléculaire (en SM)                          |
| mg               | Milligramme                                      |
| MHz              | Mégahertz  |
| mL               | Millilitre                                       |
| mm               | Millimètre                                       |
| mmHg             | Millimètre de mercure                            |
| mmol             | Millimole  |
| mol              | Mole   |
| m/z              | Rapport masse/charge (en SM)                     |
| pf               | Point de fusion (°C)                             |
| ®                | Marque déposée                                   |
| R                | Symbole de configuration absolue <i>Rectus</i>   |
| R <sub>f</sub>   | Facteur de rétention (en CCM)                    |
| S                | Symbole de configuration absolue <i>Sinister</i> |
| µm               | Micromètre                                       |

## RÉSUMÉ

L'utilisation de la réaction de cycloaddition 1,3-dipolaire permet la formation d'hétérocycles hautement fonctionnalisés. L'étude de cette réaction de manière intramoléculaire permet la formation de centres chiraux avec une excellente sélectivité. Un alcaloïde naturel, la noréphédrine, est utilisé comme gabarit chiral de départ pour l'insertion des groupements dipôle et dipolarophile nécessaires à la cycloaddition. L'adaptation d'une procédure développée par Roche Products LTD pour la formation d'un amide par l'addition d'un chlorure d'halogéno-alcanoyle sur l'amine de la noréphédrine a permis l'obtention d'amides pures sans le besoin de purification chromatographique. La condensation de ces *N*-alcanoylhalogénures avec un dérivé acétal de l'acroléine entraîne la formation d'une 2-vinyloxazolidine. L'optimisation des paramètres réactionnels a permis un contrôle parfait de la stéréochimie créée au nouveau centre chiral en C-2 (et la minimisation des produits secondaires formés). L'insertion de la fonction nitro nécessaire pour la cycloaddition intramoléculaire vers les isoxazolines a nécessité deux innovations différentes. Le passage par des intermédiaires iodés est préférable pour l'insertion des fonctions NO<sub>2</sub> et cette substitution a été optimisée afin de maximiser le ratio nitro/nitrite grâce à l'ajout de phloroglucinol. L'activation de dérivés nitro portés par des chaînes alkyles de longueur variables (nombre de carbones: 4 à 6) par la méthode de Mukaiyama a produit les cycloadduits isoxazolines. Toutefois, la longueur de la chaîne a un impact majeur sur la sélectivité de l'anneau 2-isoxazoline issu de la réaction. La cycloaddition à partir du dérivé nitrobutanoyle a formé un produit de régiochimie disubstitué 3,4, ce qui est inverse à la théorie des orbitales moléculaires pour les alcènes mono-substitués qui produisent généralement des isoxazolines substitués en 3,5 et d'une stéréochimie *R*\* pour le centre chiral formé. Par contre, le dérivé nitropentanoyle forme un cycloadduit ayant une stéréochimie opposée *S*\* tout en conservant la régiochimie du dérivé précédent. L'activation du dérivé nitrohexanoyle, a donné une isoxazoline de régiochimie normale disubstitué en 3,5 grâce à sa chaîne latérale plus longue qui permet la fixation de l'oxygène de l'oxyde de nitrile intermédiaire sur le carbone interne de la fonction alcène. La stéréochimie de ce cycloadduit est *R*\*. L'étude de la longueur de la chaîne a donc montré dans un premier temps, une inversion de stéréochimie et ensuite une inversion de régiochimie. L'autre partie du projet consiste en l'utilisation d'une fonction azoture pour la cycloaddition menant aux triazolines. L'insertion de l'ion N<sub>3</sub><sup>-</sup> est aussi améliorée par la formation d'intermédiaires iodés et la cycloaddition nécessite un chauffage dépendant du dérivé. Les espèces triazolines de régiochimie normale 3,4 et de stéréochimie spécifique *R*\* ont été générées. D'ailleurs, la stabilité des triazolines varie beaucoup et certaines d'entre elles doivent être utilisées sans purification. Leur activation subséquente en conditions acides pour entraîner l'attaque d'un nucléophile sur le méthylène de la triazoline conduit à des dérivés amino-fonctionnalisés chiraux sans affecter le centre chiral adjacent. Ces derniers dérivés ont été caractérisés rigoureusement par des méthodes spectroscopiques.

**MOTS-CLÉS :** Isoxazolines, Cycloaddition 1,3-dipolaire, Intramoléculaire, Triazolines.

## CHAPITRE I

### PRÉSENTATION DE LA RECHERCHE

#### 1.1 Généralité des cycloadditions 1,3-dipolaires

La recherche sur la synthèse des hétérocycles est très répandue dans le domaine de la chimie organique, autant parce qu'elle requiert une planification synthétique particulière que parce que les hétérocycles sont souvent des pièces maîtresses de cibles synthétiques d'intérêt biologique. Un des premiers exemples de ce type est la synthèse de la vitamine B6 en 1939.<sup>1</sup> Les réactions de cycloaddition 1,3-polaire sont une catégorie de réactions assez répandue et sur lesquelles de nombreuses études ont été effectuées notamment par Huisgen qui a fait une étude exhaustive des réactions possibles entre dipôles et dipolarophiles ce qui a permis de mieux comprendre ces réactions.<sup>2</sup> Elles ont été découvertes peu d'années après l'élucidation de la structure des esters d'acide diazoacétiques lors de la réaction de ceux-ci avec les esters acryliques.<sup>3</sup> Elles font l'objet de plusieurs revues tant la recherche dans ce domaine est d'intérêt.<sup>4</sup> Concrètement, les cycloadditions 1,3-dipolaires sont une excellente méthode pour former des hétérocycles à 5 membres.<sup>2</sup> La possibilité de faire réagir une multitude de dipôles différents sur le même diénophile confère une diversité intéressante à ce type de réactions. Par exemple, l'utilisation des nitrones pour la cycloaddition a contribué à l'essor de cette stratégie. Leur isolation rend la synthèse des isoxazolidines par réaction avec les alcènes aisément accessible.<sup>5</sup> Les cycloadditions 1,3-dipolaires font partie de la grande famille des réactions péricycliques. Elles s'effectuent par recouvrement d'orbitales de deux espèces comportant, dans un cas, 4 électrons  $\pi$  réactifs (qui correspond au

dipôle) et dans l'autre cas, 2 électrons  $\pi$  réactifs (pour le dipolarophile). En concordance avec les règles de Woodward-Hoffman, les réactions péricycliques faisant interagir des espèces ayant un couple  $[4\pi + 2\pi]$  peuvent s'effectuer de manière concertée et ayant une géométrie orbitale suprafaciale.<sup>6</sup> Une bonne compréhension de ces interactions a permis de pouvoir prédire par la suite le mécanisme de cycloadditions qui n'avaient pas encore été tentées. Aujourd'hui, l'importance des cycloadditions 1,3-dipolaires dans le domaine de la synthèse organique n'est plus remise en question, mais la recherche en ce domaine consiste à peaufiner la réaction de façon à obtenir des régiochimies et des stéréochimies contrôlées.

La régiochimie des cycloadditions a longtemps été mystérieuse mais elle fut grandement clarifiée par les explications mécanistiques de Houk par rapport aux recouvrements orbitales.<sup>7</sup> Dans le cadre des cycloadditions 1,3-dipolaires, la régiochimie revient à déterminer quel atome du dipôle se liera à chaque extrémité du dipolarophile. Le calcul de la somme des interactions favorables et défavorables lors du recouvrement entre les deux espèces peut se faire avec le concept de Fukui.<sup>8</sup>

$$\Delta E = \left( \begin{array}{c} \text{Répulsion} \\ \text{électrostatique} \end{array} \right) + \left( \begin{array}{c} \text{Attraction} \\ \text{coulombienne} \end{array} \right) + \left( \begin{array}{c} \text{Recouvrement} \\ \text{orbitale} \end{array} \right)$$

Dans le cas plus précis des cycloadditions avec les alcènes ou les alcynes, il devient possible d'évaluer approximativement les meilleures approches puisque les deux premiers termes s'annulent puisqu'une des deux parties est neutre. L'interaction ayant le meilleur recouvrement orbitale sera ainsi préférée. Une analyse quantitative de celui-ci est possible mais l'équation correspondant à ce terme montre qu'une faible valeur de différence des niveaux énergétiques entre HOMO et LUMO permet d'augmenter l'énergie de recouvrement orbitale.<sup>10</sup>

$$\Delta E = \frac{(C_1 C_a \gamma_{1a} + C_3 C_b \gamma_{3b})^2}{E_1} + \frac{(C_1 C_a \gamma_{1a} + C_3 C_b \gamma_{3b})^2}{E_2}$$

$E_1$  = différence d'énergie entre LUMO dipôle et HOMO alcène

$E_2$  = différence d'énergie entre LUMO alcène et HOMO dipôle

$C$  et  $C^1$  = coefficients des orbitales moléculaires HOMO et LUMO respectivement

$\gamma$  = intégrale du recouvrement de phase

$a, b$  = position relative de l'alcène

$1, 3$  = position relative du dipôle

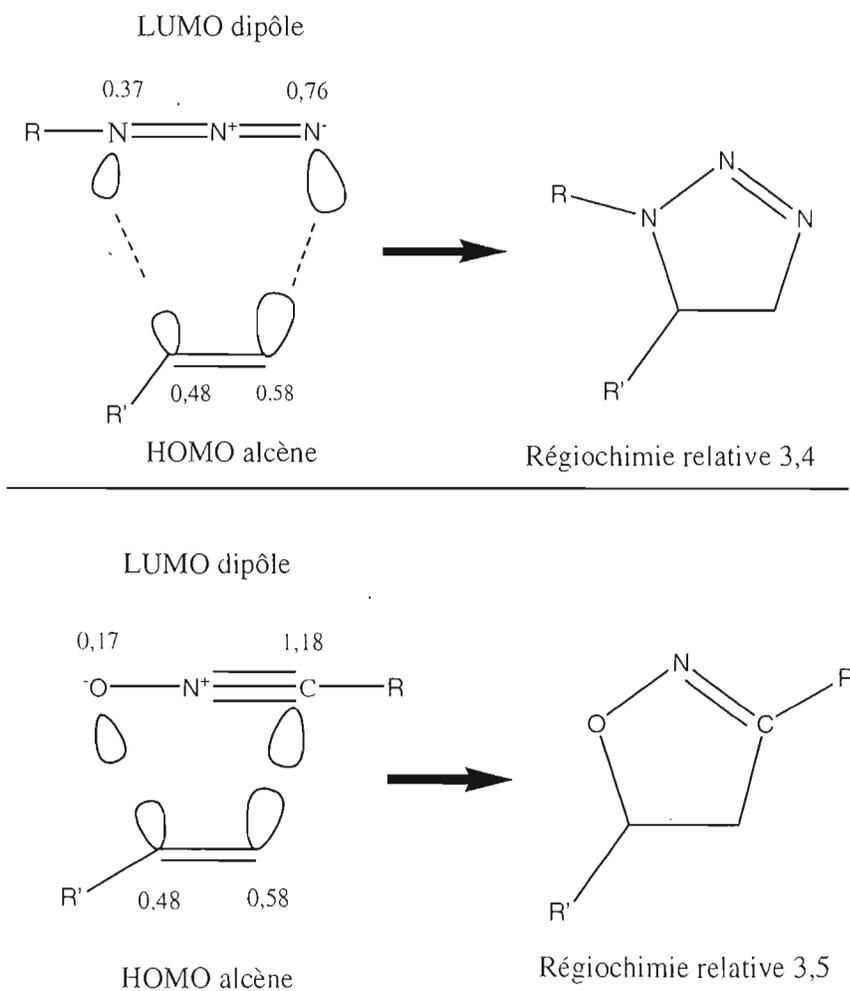
Ainsi, il est possible de prédire la régiochimie préférentielle encourue lors d'une cycloaddition entre deux espèces. Pour qu'elles puissent réagir ensemble, il doit s'établir un des deux recouvrements suivants : l'orbitale de la plus haute énergie occupée par un doublet d'électrons (HOMO) du dipôle avec l'orbitale vide d'électrons la plus basse en énergie (LUMO) du dipolarophile ou bien l'inverse, la HOMO du dipolarophile avec la LUMO du dipôle. La régiochimie d'un cas spécifique sera déterminée par la meilleure des deux interactions. Les deux cycloadditions présentées dans ce projet se font entre un oxyde de nitrile et un alcène ou entre un azoture et un alcène. Considérant les niveaux d'énergies LUMO et HOMO pour ces trois espèces, il est possible de déterminer l'interaction prédominante.<sup>7</sup>

L'interaction entre alcène et dipôles est clairement régie par le recouvrement HOMO alcène et LUMO dipôle : la différence d'énergie entre les niveaux est moindre (9,2 et 9,8 eV) comparée à l'autre possibilité (11,9 et 12,4 eV). La corrélation des coefficients orbitaux sur les atomes frontières des niveaux HOMO alcène et LUMO de l'azoture et de l'oxyde de nitrile permettent de prédire quels atomes se lient entre eux. Pour la formation de triazolines, l'azote terminal se lie au carbone terminal de l'alcène pour former une triazoline de régiochimie 3,4 (**Figure 1.1**). Effectivement, la régiochimie relative 3,4 attendue est obtenue expérimentalement lors des cycloadditions intermoléculaires de ce type.<sup>9</sup> La même

étude est possible pour la formation d'isoxazolines, mais cette fois, l'oxygène terminal se lie au carbone interne de l'alcène pour conduire aux régioisomères 3,5.

**Tableau 1.1** Valeurs énergétiques des orbitales moléculaires frontières

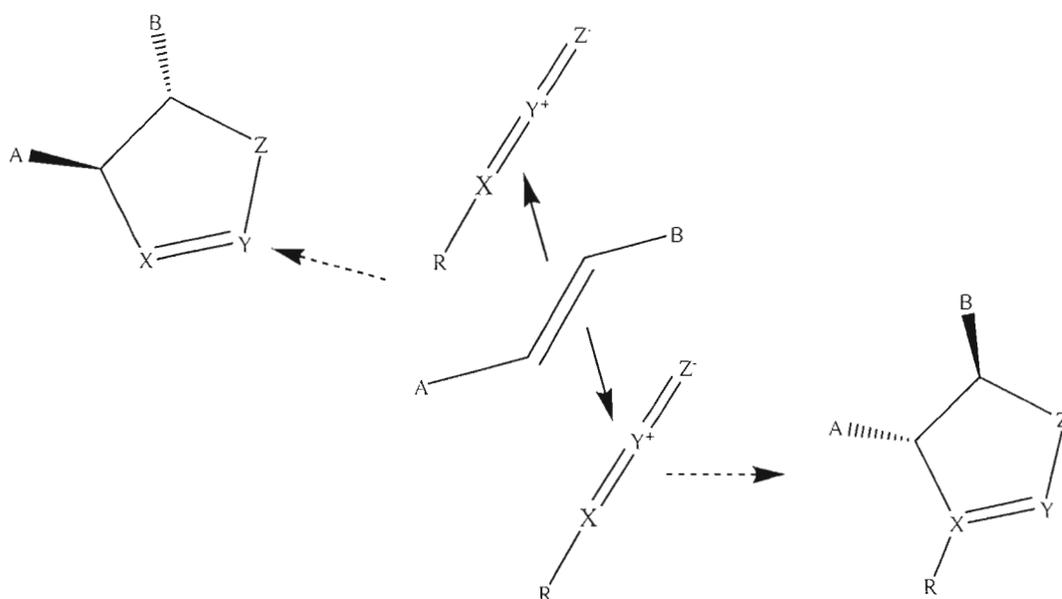
| Espèce           | Énergie du niveau HOMO | Énergie du niveau LUMO |
|------------------|------------------------|------------------------|
| Alcène           | -9.7 eV                | +0.9 eV                |
| Oxyde de nitrile | -11.0 eV               | -0.5 eV                |
| Azoture          | -11.5 eV               | +0.1 eV                |



**Figure 1.1** Régiochimie préférentielle selon les coefficients orbitales atomiques

Le contrôle de la stéréochimie dans les cycloadditions 1,3-dipolaire dépend de l'approche des orbitales du dipôle et du dipolarophile dans l'espace. Le recouvrement se fait de manière suprafaciale pour les deux espèces et on résume ceci par l'appellation  $[2_s+4_s]$ .<sup>10,11</sup> Concrètement, l'approche suprafaciale indique que les deux groupements doivent se recouvrir avec des plans parallèles. Cette relation permet un bon contrôle relatif de la stéréochimie comme pour toutes les approches suprafaciales, ce qui permet de savoir à priori que par exemple, des alcènes disubstitués *E* donneront des cycloadduits ayant une orientation relative trans pour les groupes sur l'alcène. Néanmoins, la stéréochimie absolue restent imprévisible. En effet, les dipolarophiles comportent minimalement une liaison  $\pi$  ce qui les rend habituellement linéaires ou plans et il en va de même avec les dipôles. Ainsi, sans autres effets, l'orientation spatiale d'un groupement par rapport à l'autre est aléatoire, ce qui permettrait dans le même exemple que ci-haut de former les deux énantiomères trans du cycloadduit (voir **Figure 1.2**).

Dans le cadre de cette étude, les alcènes utilisés sont plans et ils doivent s'orienter convenablement avec les oxydes de nitrile et les azotures qui sont principalement linéaires. À cause de cela, une réaction simple entre ces deux espèces entraîne une approche équiprobable de chacune des faces et ne permet pas de contrôle stéréochimique. Réussir à effectuer des cycloadditions de manière stéréocontrôlée est un enjeu actuel, comme en font foi plusieurs revues récentes sur le sujet.<sup>12,13,14,15</sup> De façon simplifiée, il est possible de contrôler la stéréochimie de cette réaction, si une des deux espèces contient un centre chiral près du site réactif ou si on utilise un catalyseur chiral.

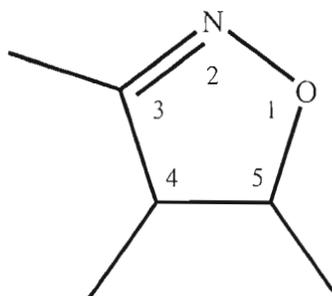


**Figure 1.2** Stéréochimies possibles lors d'un recouvrement équiprobable entre un alcène et un dipôle

## 1.2 Les 2-isoxazolines

### 1.2.1 Généralité des 2-isoxazolines

Les 2-isoxazolines sont des hétérocycles à 5 atomes comportant des atomes d'oxygène et d'azote contigus ainsi qu'une liaison double sur l'azote. Elles sont apparentées aux oxazoles qui sont l'hétérocycle de base de cette famille. Le préfixe iso vient du fait que les hétéroatomes sont adjacents et la terminaison ...ines rappelle qu'elles sont partiellement saturées (**Figure 1.3**). La comparaison des 2-isoxazolines par rapport à leurs isomères 3- et 4-isoxazolines montre que la double liaison qui se trouve sur l'azote confère des propriétés assez différentes aux premières relativement aux dernières. En effet, les 2-isoxazolines sont plus faciles à préparer mais surtout, elles sont plus stables aux conditions ambiantes.<sup>16</sup>

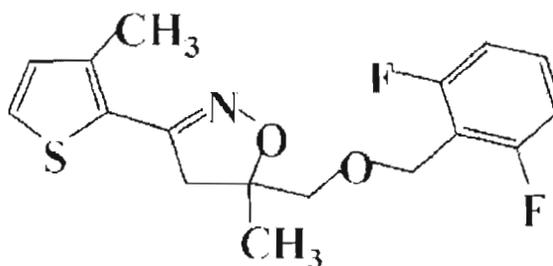


**Figure 1.3** Numérotation des hétérocycles 2-isoxazolines

Les 2-isoxazolines ont deux propriétés intéressantes au niveau synthétiques : elles sont un point d'arrivée intéressant, puisque plusieurs molécules d'intérêt biologique comportent un cycle 2-isoxazoline et elles servent aussi d'intermédiaire-clé de synthèse où leur formation est un point tournant pour la transformation de l'hétérocycle en d'autres fonctions.

### 1.2.2 Les 2-isoxazolines biologiquement actives

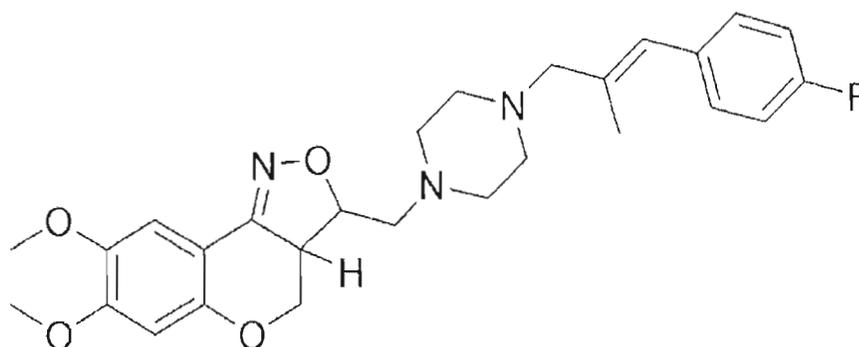
L'hétérocycle isoxazoline a un intérêt certain dans plusieurs domaines. Il est très utilisé récemment en synthèse dans des champs d'application diverses. L'équipe de Hwang a effectué la synthèse d'un herbicide contre une plante parasite dans les cultures de riz en Corée.<sup>17</sup> L'ajout du difluorobenzène a augmenté l'efficacité herbicide de la molécule par rapport aux autres dérivés (**Figure 1.4**). Des isoxazolines comprises dans des structures tricycliques ont été développées pour surpasser l'effet anti-dépressif du Napamezole sur les récepteurs de la sérotonine.



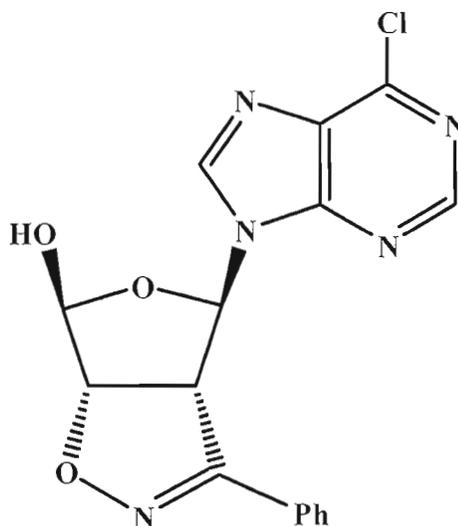
**Figure 1.4** Herbicide contenant une isoxazoline sans danger pour les cultures de riz

L'utilisation d'un HPLC chiral permet de séparer les énantiomères possibles relatifs aux substituants formés lors de la cycloaddition créant deux centres chiraux sur l'isoxazoline. Les énantiomères sont ensuite dérivés séparément pour évaluer leur potentiel biologique.<sup>18</sup> Il a été déterminé préliminairement que les énantiomères (+) ont une meilleure activité que leurs homologues (**Figure 1.5**).

La cycloaddition vers les isoxazolines a aussi été utilisée pour la création de nouveaux dérivés synthétiques de nucléosides.<sup>19</sup> Ceux-ci sont préparés en quatre étapes à partir du cyclopentadiène et des études préliminaires ont montré qu'un des dérivés inhibe l'activité du virus de l'herpès (**Figure 1.6**).



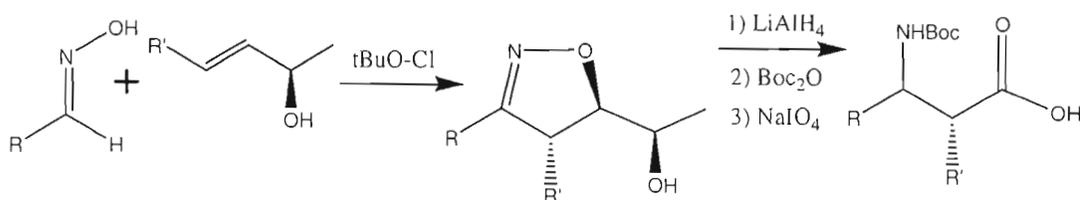
**Figure 1.5** Isoxazoline tricyclique ayant un effet anti-dépresseur



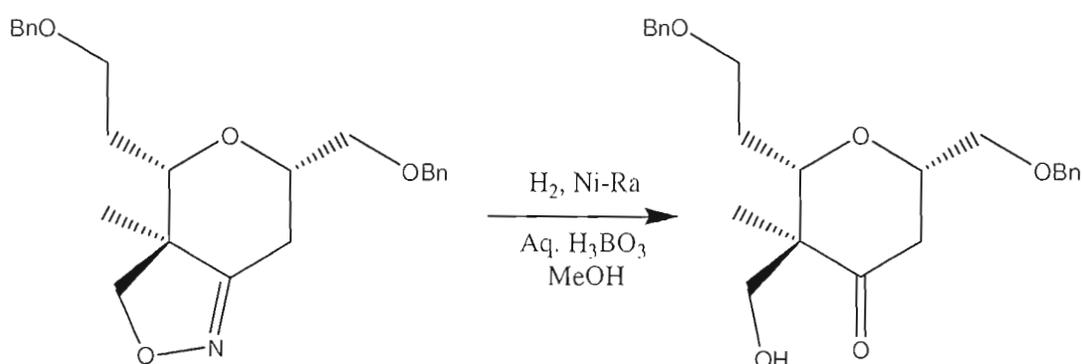
**Figure 1.6** Un dérivé synthétique de nucléosides comportant une isoxazoline

### 1.2.3 Ouverture des 2-isoxazolines et leurs intérêts biologiques

L'utilisation des 2-isoxazolines est répandue parce qu'en plus de servir de chromophore de choix en chimie pharmaceutique, elles servent d'intermédiaires clé pour la transformation vers des tronçons de molécules multi-fonctionnalisés. En effet, les cycles 2-isoxazolines s'ouvrent de manière stéréocontrôlée pour donner des fonctionnalités chirales dépendantes des réactifs ou des conditions réactionnelles utilisées. À titre d'exemple, la réduction avec le sel de lithium et d'hydrure d'aluminium ( $\text{LiAlH}_4$ ) transforme les isoxazolines en amino-alcools qui peuvent être oxydés en acides aminés par un clivage au periodate si un alcool est présent sur le premier carbone d'une chaîne en position 5 de l'isoxazoline (**Figure 1.7**).<sup>20</sup>



**Figure 1.7** Schéma de synthèse d'une ouverture d'isoxazoline vers la formation d'acides aminés



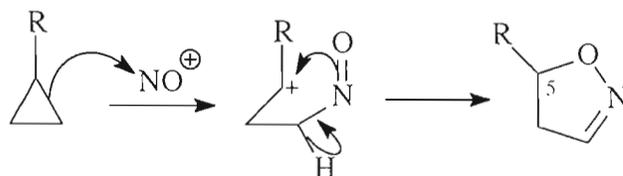
**Figure 1.8** Hydrogénolyse d'une isoxazoline chirale pour l'obtention d'un céto-alcool

L'hydrogénolyse des isoxazolines en milieu acide entraîne la formation de fonctionnalités différentes. En effet, le nickel de Raney actif en présence d'acide borique permet le passage des isoxazolines vers une fonctionnalité céto-alcool (**Figure 1.8**). Cette stratégie a été utilisée pour obtenir un intermédiaire clé dans la synthèse totale de la (-) Lasolonide A.<sup>21</sup> Cette molécule comprenant un macrocycle a une activité contre le cancer du pancréas et des poumons.

#### 1.2.4 Méthodes de formation des isoxazolines

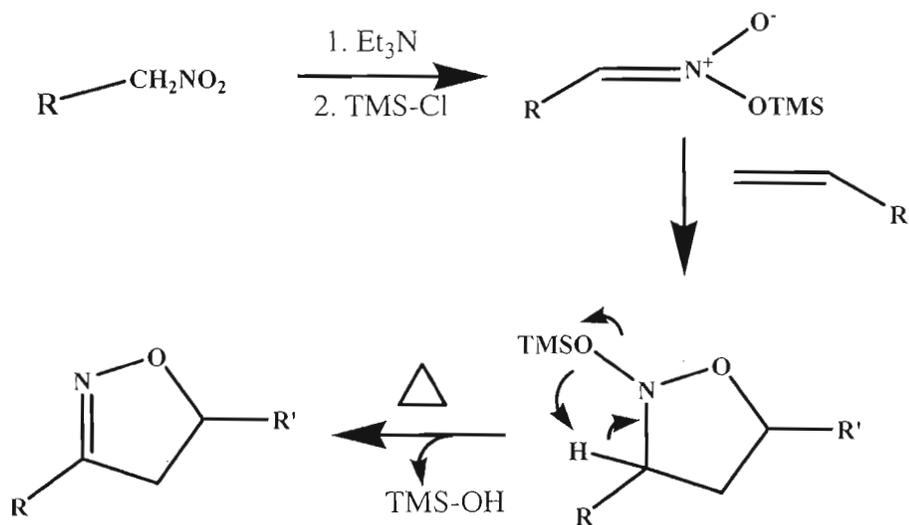
Malgré la versatilité des isoxazolines, seulement trois méthodes sont relativement répandues pour la formation de celles-ci. Une première méthode plus minimaliste utilise deux espèces très réactives pour former un lien entre un des carbones d'un cyclopropane et l'azote d'un ion nitronium (**Figure 1.9**).<sup>22</sup> Une méthode plus utilisée de formation des 2-isoxazolines consiste en la cycloaddition des nitronates de silyles sur les alcènes pour former des isoxazolidines qui sont soumises par la suite à une élimination de type Peterson pour former les isoxazolines voulues. Le nitronate de silyle peut être formé facilement en deux étapes tout d'abord par réaction acide-base entre un nitroalcane et une amine et par la suite, la silylation de l'espèce générée.<sup>23</sup>

Une cycloaddition 1,3-dipolaire sur un alcène conduit à un espèce qui élimine le groupe silylé par chauffage: Cette méthode est efficace et a déjà été utilisée par l'équipe du professeur Breau (**Figure 1.10**).<sup>24</sup>

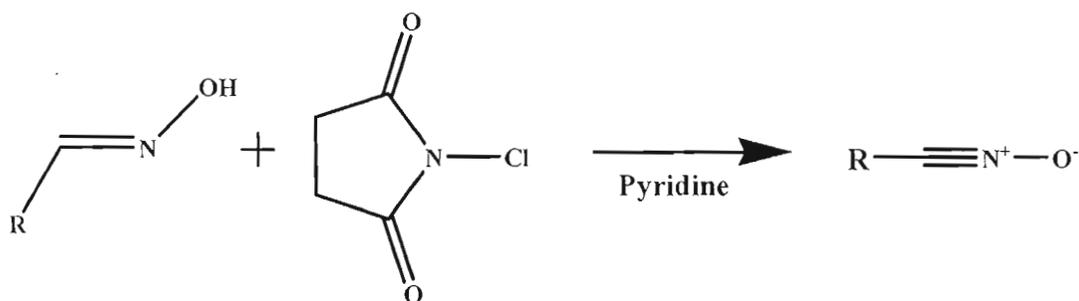


**Figure 1.9** Formation d'une isoxazoline par addition d'un ion nitronium à un cyclopropane

Une troisième méthode s'effectue aussi par une cycloaddition 1,3-dipolaire, mais cette fois, cette dernière procure l'isoxazoline voulue directement. La réaction des oxydes de nitrile sur des alcènes permet en effet d'obtenir l'hétérocycle voulu. Sa spécificité réside dans l'espèce oxyde de nitrile puisque celle-ci peut être obtenue par différentes méthodes mais elles sont instables aux conditions ambiantes et doivent en tout cas être formés *in situ*. L'élimination de HCl ou H<sub>2</sub>O sur des précurseurs génère l'intermédiaire oxyde de nitrile. L'élimination de HCl se fait sur des chlorures d'oxime qui viennent eux-mêmes d'oximes<sup>25</sup> réagi avec des substances chlorantes tels la chloramine-T<sup>26</sup> et le N-chlorosuccinimide (**Figure 1.11**).<sup>27</sup>

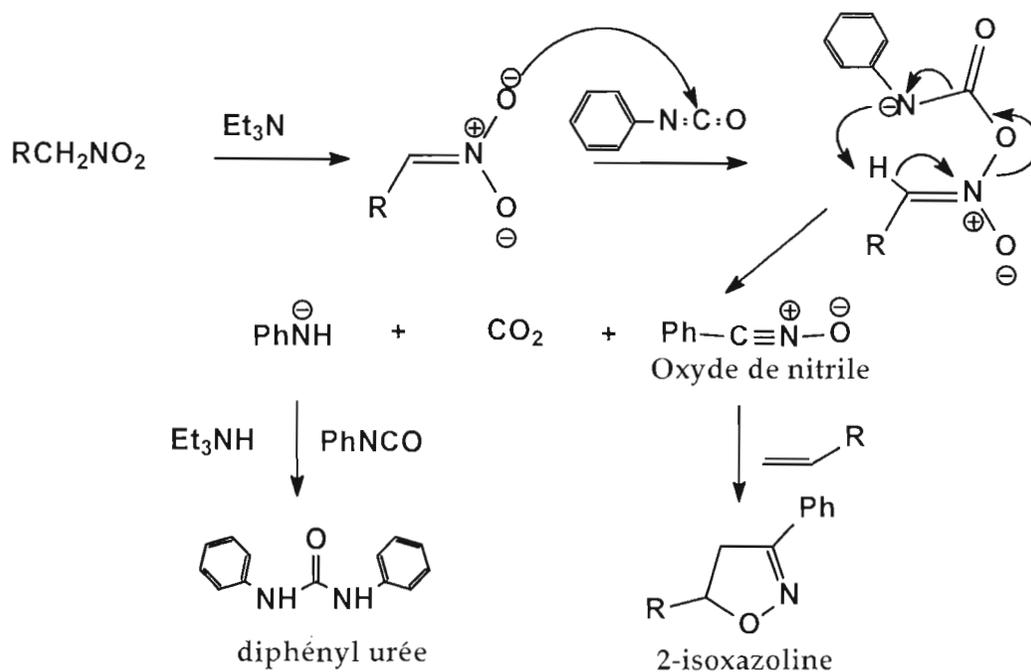


**Figure 1.10** Formation d'une isoxazoline par élimination d'un groupe silyle sur une isoxazolidine

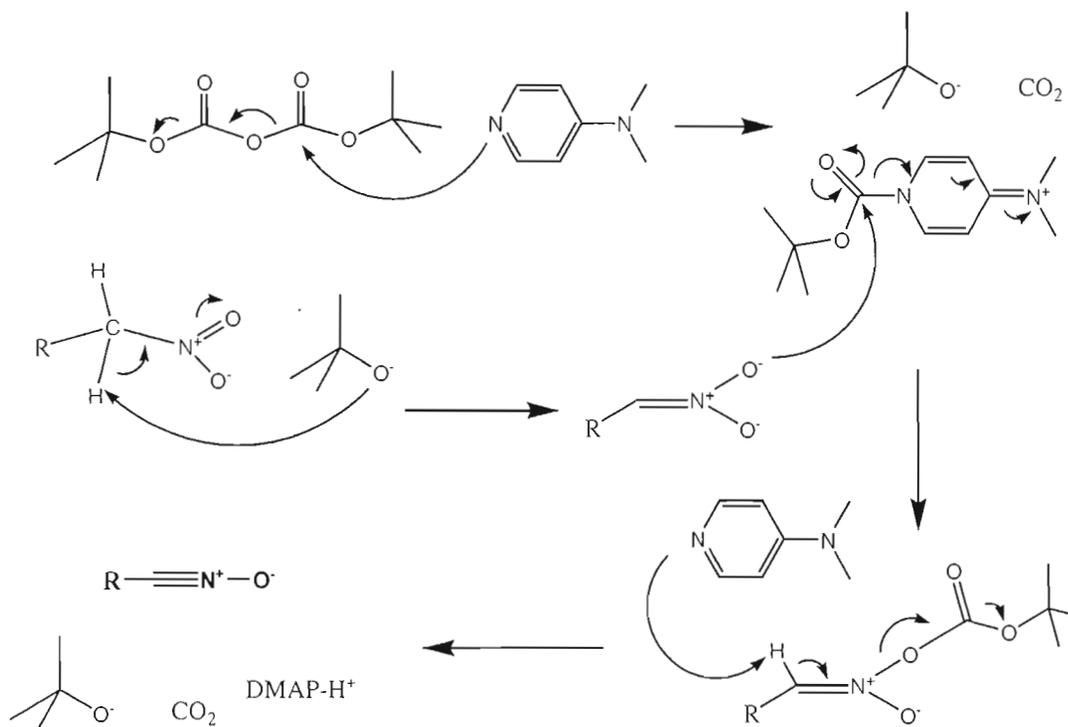


**Figure 1.11** Génération d'oxyde de nitrile par formation d'un chloro-oxime et élimination de HCl

L'autre catégorie de génération des oxydes de nitrile équivaut à une déshydratation des composés nitro primaires. Il existe au moins trois conditions réactionnelles différentes pour déshydrater les nitroalcanes en oxyde de nitrile. Historiquement, Mukaiyama et Hoshino ont été les premiers à développer une méthode efficace de génération des oxydes de nitrile en utilisant l'isocyanate de phényle comme agent déshydratant en présence d'une amine tertiaire (**Figure 1.12**).<sup>28</sup> Ce ne fut que quelques décennies plus tard que des méthodes comparables furent mises au point utilisant le di-*tert*butyl dicarbonate (**Figure 1.13**)<sup>26</sup> ou l'oxychlorure de phosphore (avec un mécanisme très semblable à celui de Mukaiyama).<sup>29</sup>



**Figure 1.12** Déshydratation des nitroalcanes primaires et cycloaddition par la méthode de Mukaiyama et Hoshino



**Figure 1.13** Déshydratation de nitroalcanes primaires et cycloaddition par la méthode de Hassner et Rai

### 1.3 Les hétérocycles aziridines

#### 1.3.1 Généralités des aziridines

Les aziridines sont des hétérocycles à trois atomes comportant un azote et deux carbonnes. Elles sont dérivées de la molécule de base aziridine, simplement deux méthylènes reliés à une amine secondaire, qui est isolable et même possible à distiller.<sup>30</sup> La caractéristique primaire des aziridines est la contrainte géométrique causée par le cycle à trois membres. En effet, les atomes d'hybridation  $sp^3$  tendent à s'organiser dans une géométrie tétraédrique avec des angles de  $108^\circ$  mais dans un cycle à trois, les angles entre les atomes diminuent à  $60^\circ$ , ce qui crée une grande tension angulaire et augmente l'énergie de ces molécules. Les aziridines peuvent être

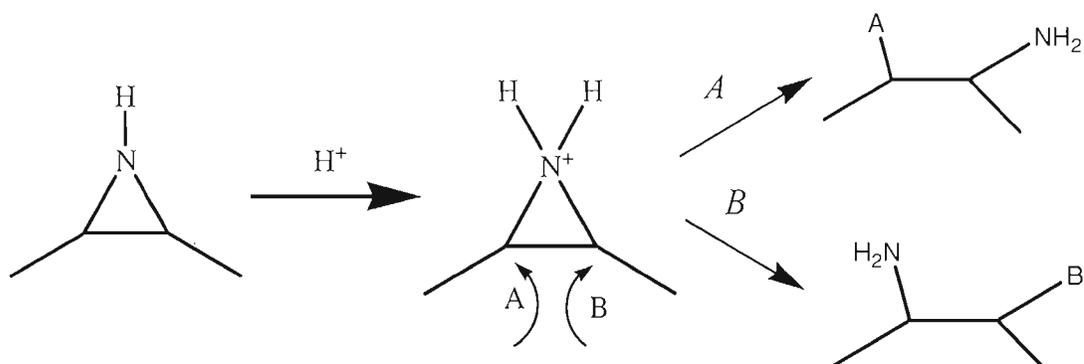
substituées ou libres dépendant de la substitution sur l'azote et ce dernier atome a un caractère basique moins prononcé que les amines aliphatiques mais plus que les amines aromatiques. Ce caractère basique rend les aziridines encore moins stables que leurs homologues époxydes, puisque la protonation de l'azote active fortement le cycle à l'ouverture par des nucléophiles.<sup>31</sup>

### 1.3.2 Activité biologique des aziridines

Étant donnée l'instabilité intrinsèque des aziridines, celles-ci ne se retrouvent pas très abondamment dans la nature, mais les chimistes de synthèse ont tout de même synthétisé quelques analogues ayant des propriétés intéressantes. Par exemple, les analogues de protéines comprenant une aziridine à la place d'un méthylène sur une glycine interfère avec la structure tertiaire des protéines à cause de l'attaque du soufre d'une cystéine sur l'aziridine.<sup>32</sup> Le meilleur exemple de molécules biologiquement actives comportant une aziridine est certainement la famille des mitomycines.<sup>33</sup> Elle contient plusieurs dérivés dont l'activité tumorale fluctue beaucoup selon les substituants mais l'anneau aziridine est primordial à l'activité.<sup>34</sup> Malgré ces exemples, la grande majorité des travaux sur les aziridines font intervenir l'ouverture du cycle à trois membres par différentes méthodes pour donner des composés  $\alpha$ -aminés.

### 1.3.3 Ouverture des aziridines

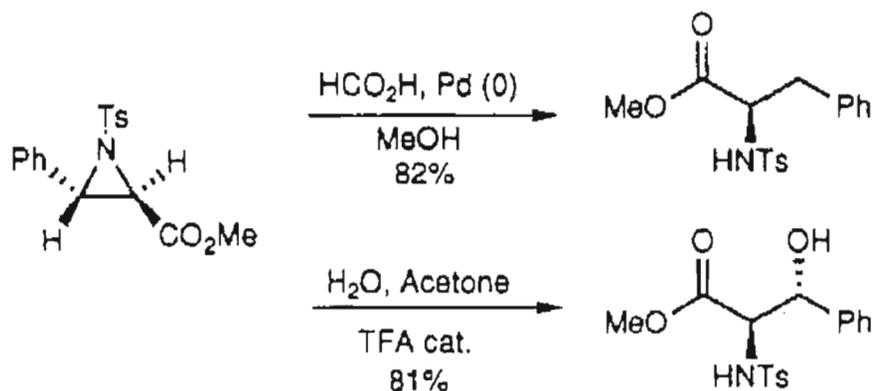
Puisque les cycles à trois membres sont des structures à haute énergie, il est prévisible que les aziridines réagissent en milieu acide puisque la transformation de l'amine en ammonium active davantage le caractère électrophile des carbones du cycle car une attaque par un nucléophile neutraliserait la charge positive de l'ammonium (**Figure 1.14**).



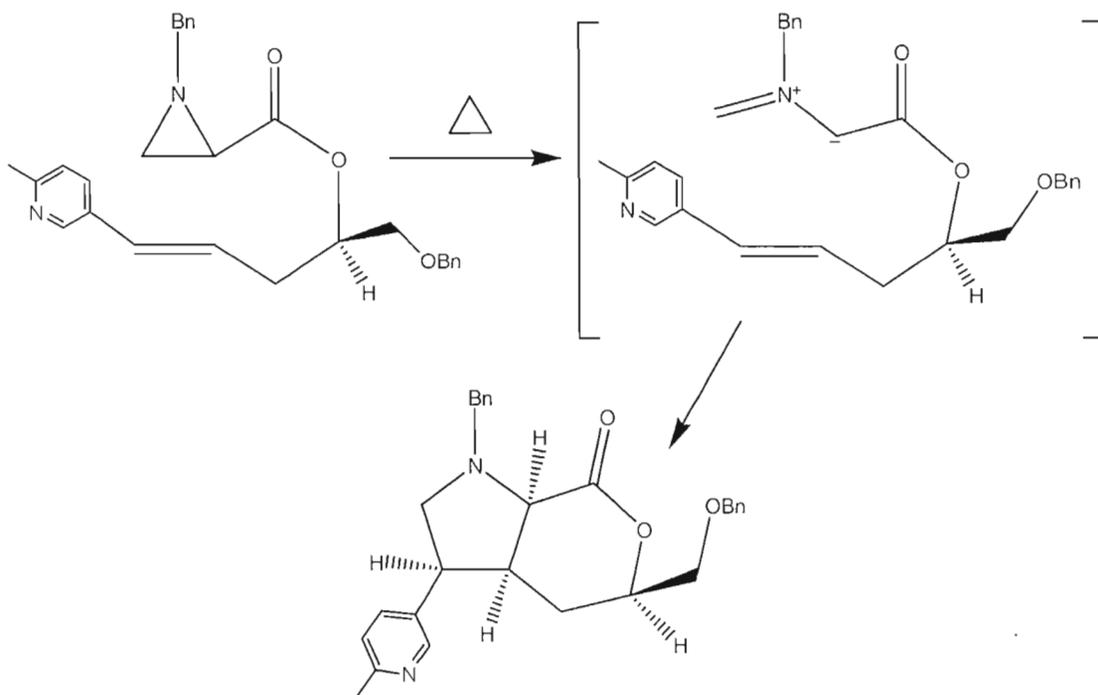
**Figure 1.14** Diagramme des produits possibles lors de l'activation d'aziridines par un acide et un groupement nucléophile

La transformation des aziridines en synthons  $\alpha$ -amino fonctionnalisés est le point le plus important de la chimie des aziridines. D'ailleurs, c'est grâce à leurs réactions d'ouverture de cycle que les aziridine-2-carboxylates sont parmi les plus rencontrées dans le domaine puisqu'elles sont les précurseurs d'acides  $\alpha$ -aminés. À noter que la fixation de groupements sulfonyles sur l'azote des aziridines rend ces dernières plus réactives à une attaque nucléophile puisque le produit obtenu aurait une charge délocalisée entre l'azote et le groupement sulfonyle.<sup>35</sup> Une des possibilités d'ouverture est l'hydrogénolyse en milieu acide qui permet de briser un lien carbone-azote en insérant un hydrogène sur chaque atome (**Figure 1.15**).<sup>36</sup>

Lors d'un chauffage à température élevée, les aziridines comportant un méthylène peuvent effectuer une scission hétérolytique du lien carbone-carbone pour former un dipôle ylore d'azométhane. Ce dernier constitue un dipôle et peut ainsi s'additionner aux alcènes, par exemple, dans une réaction de cycloaddition 1,3-dipolaire pour former des pyrrolidines (**Figure 1.16**).<sup>37</sup>



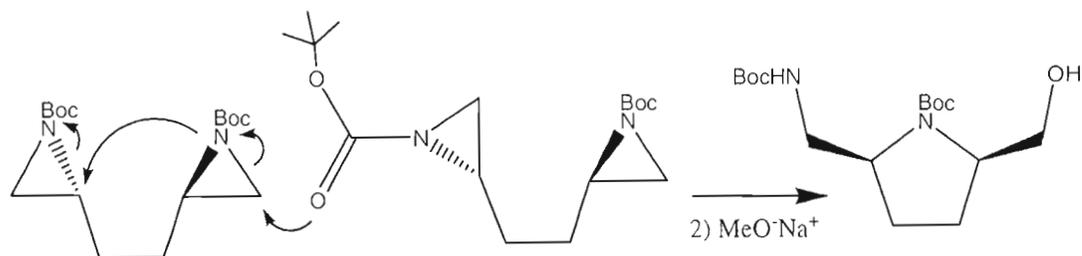
**Figure 1.15** Hydrogénolyse et hydrolyse d'aziridines chirales en milieu acide



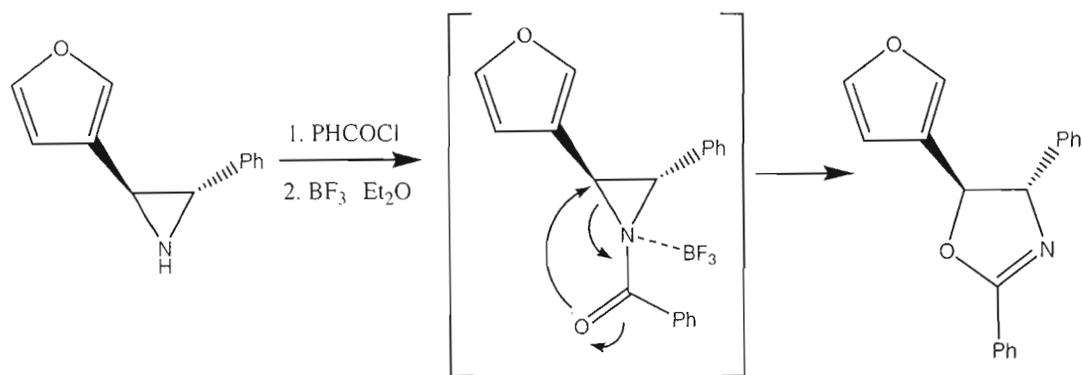
**Figure 1.16** Thermolyse des aziridines en yltre d'azométhine et cycloaddition vers les pyrrolidines

Les ouvertures des aziridines sont aujourd'hui mieux connues et il est possible d'utiliser une variété de nucléophiles différents qui requièrent des conditions réactionnelles parfois particulières pour leur entrée.<sup>38</sup> Par exemple, l'insertion d'un ion azoture sur une aziridine sulfonylée requiert l'activation par un acide de Lewis tel

le chlorure de césium.<sup>39</sup> Il est aussi possible d'effectuer des cascades de réaction commençant par des attaques sur une aziridine. En effet, la séquence réactionnelle d'un composé bis-aziridine forme une pyrrolidine 2,5-disubstituée (**Figure 1.17**).<sup>40</sup> Un autre type de réaction des aziridines qui fournit des hétérocycles consiste en le réarrangement des aziridines carbonylées avec un acide de Lewis. La séquence de réactions d'amidation et de réarrangement permet de former des oxazolines à partir d'aziridines où l'amine est secondaire. L'oxygène d'un amide inséré par un chlorure d'acyle, par exemple, peut attaquer un carbone de l'aziridine lors de l'activation par un acide de Lewis pour donner une 2-oxazoline qui peut ensuite être utilisée pour synthétiser une chaîne latérale du taxol. Ce dernier est un composé fréquemment utilisé dans les traitements de chimiothérapie contre le cancer (**Figure 1.18**).<sup>41</sup>



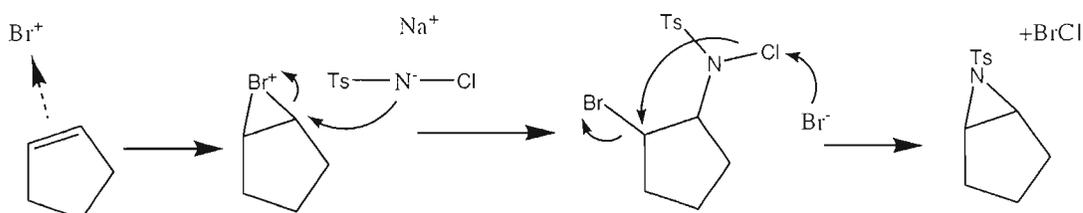
**Figure 1.17** Dimérisation d'une espèce bis-aziridine et la formation d'une pyrrolidine chirale



**Figure 1.18** Activation d'une aziridine par amidation et acide de Lewis pour formation intramoléculaire d'une oxazoline

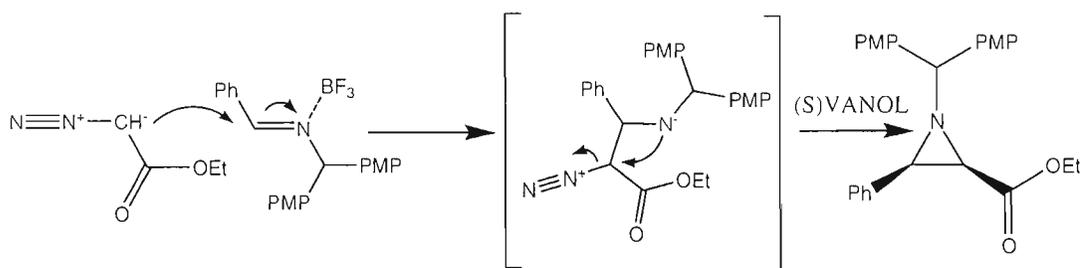
### 1.3.4 Synthèse des aziridines

Malgré les nombreuses utilités des aziridines, elles sont beaucoup moins utilisées que leurs homologues époxydes. Deux raisons expliquent cette différence. Le caractère basique de l'azote sur l'aziridine rend plus labile cette dernière puisque comme mentionné plus haut, la formation d'un ammonium active fortement l'aziridine aux attaques par des nucléophiles. Les aziridines doivent être conservées dans des conditions légèrement basiques pour améliorer leur stabilité. L'autre raison réside dans les méthodes de synthèse d'aziridine. La première instance de synthèse des aziridines remonte à la réaction de l'acide sulfurique sur des  $\alpha$ -aminoalcools. La protonation ou la sulfonation de l'alcool permet l'attaque de l'azote sur le carbone de l'oxygène qui est devenu un groupe partant.<sup>42</sup> Bien que les méthodes de synthèse s'améliorent constamment, elles ne sont pas aussi faciles d'utilisation et reconnues que les méthodes d'époxydation. Les peroxydes permettent de former des époxydes à partir des alcènes assez facilement<sup>43</sup> et la méthode développée par Sharpless est adaptable à plusieurs types d'alcools allyliques pour générer des époxydes chiraux à partir d'alcènes racémiques.<sup>44</sup> Néanmoins, une bonne stratégie a été mise au point pour transformer les époxydes chiraux en aziridines chirales en une seule étape. L'ajout conjoint de triphénylphosphine et d'un sel d'azoture permet d'inverser la stéréochimie des époxydes par une méthode analogue aux réductions de Staudinger.<sup>45</sup> D'ailleurs, l'équipe de Sharpless a réussi à mettre au point une méthode d'aziridination analogue à la stratégie classique d'addition de nitrènes sur des alcènes.<sup>46</sup> Sa méthode consiste à jumeler une source de brome cationique à la chloramine-T pour synthétiser des aziridines à partir d'alcènes (**Figure 1.19**).<sup>47</sup>

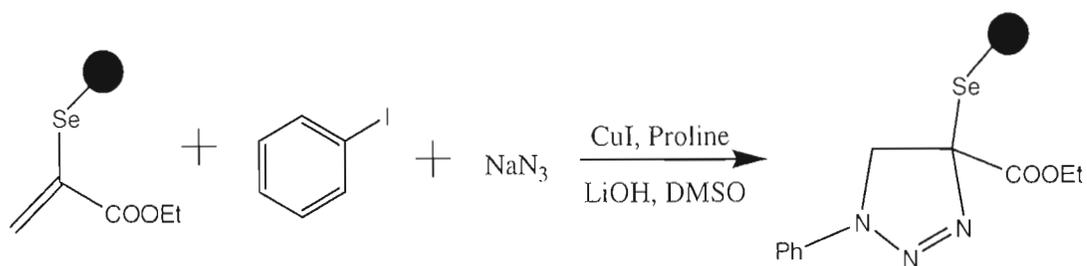


**Figure 1.19** Aziridination avec la Chloramine-T

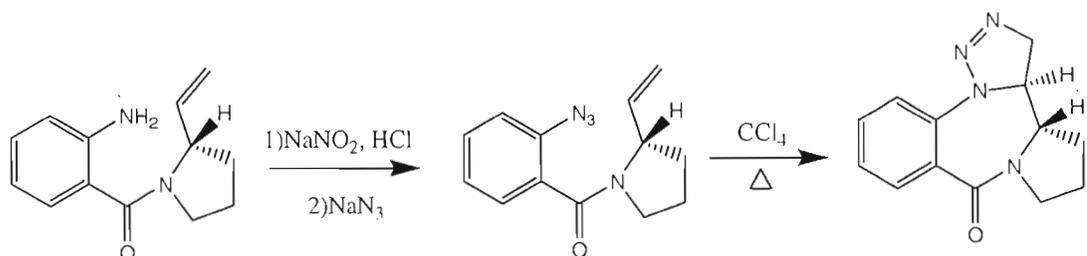
Les plus récents progrès dans la synthèse d'aziridines consistent en l'utilisation de ligands ou catalyseurs chiraux pour former des aziridines chirales avec des excès énantiomériques (ou diastéréoisomériques) élevés. Une stratégie inverse à la formation d'un nitrène pour l'attaque sur un alcène a été optimisée en terme de stéréosélectivité. L'utilisation d'une fonctionnalité diazo en conjonction avec une imine permet d'obtenir les mêmes résultats que l'attaque d'un carbène sur une imine.<sup>48</sup> L'utilisation d'un catalyseur binaphthol chiral, le VANOL, permet pour des imines aromatiques d'obtenir des aziridines chirales avec des excès énantiomériques entre 79 et 93% (**Figure 1.20**).<sup>49</sup> Finalement, une méthode indirecte de formation des aziridines consiste à la décomposition thermique ou photolytique des triazolines. Ces dernières sont des hétérocycles peu usuels de par leur propension à se dégrader en perdant de l'azote moléculaire, formant ainsi des aziridines qui peuvent aussi être labiles.



**Figure 1.20** Addition d'un composé diazo sur une imine pour la formation d'une aziridine chirale



**Figure 1.21** Formation d'une triazoline intermoléculaire sur support solide



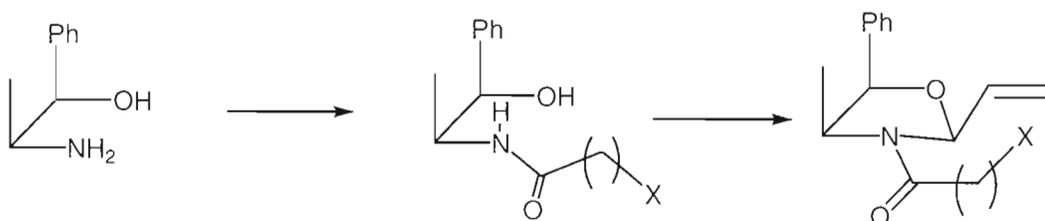
**Figure 1.22** Cycloaddition intramoléculaire d'un azoture et un alcène produisant une triazoline

Leur principale méthode de formation consiste en la cycloaddition d'une fonction azoture sur un alcène. Cette méthode peut être utilisée de manière intermoléculaire, mais elle est souvent problématique.<sup>50</sup> Elle a d'ailleurs été utilisée récemment par l'équipe de Huang qui combine l'activation d'un alcène conjugué à un ester par le Cu(I) et la formation d'un dérivé azoture par substitution *in situ* (**Figure 1.21**).<sup>51</sup> Il est donc préférable d'insérer ces deux groupements sur la même molécule pour effectuer une cycloaddition 1,3-dipolaire intramoléculaire. Le groupe de Brogini est vraiment un pilier dans cette stratégie, il utilise les triazolines dans plusieurs synthèses, dont voici un exemple où il effectue une cycloaddition pour fermer un cycle diazapin-5-one qui se retrouve dans des cibles thérapeutiques telles l'abbeymycine.<sup>52</sup> La chiralité de sa synthèse vient du produit de départ, l'ester méthylique de la L-proline. La génération de l'azoture sur l'aromatique est possible grâce à la réaction de Sandmeyer via un sel de diazonium (**Figure 1.22**).

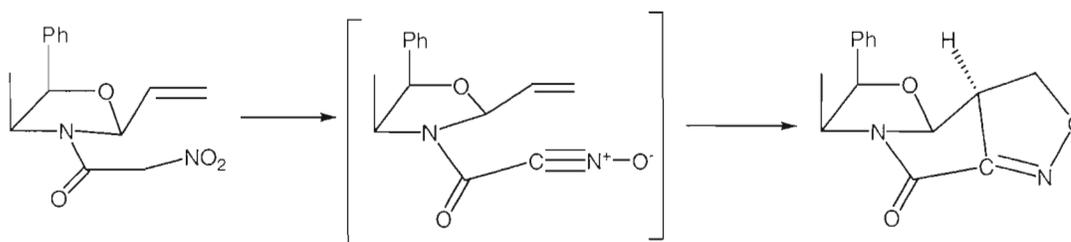
## 1.4 Hypothèse de travail

La thématique de la recherche s'effectue en deux temps. Dans un premier temps, cette étude vise à déterminer la régio et stéréosélectivité d'une cycloaddition 1,3-dipolaire intramoléculaire d'un alcène chiral en changeant la longueur de la chaîne latérale comportant le dipôle. Puisque la cycloaddition intramoléculaire requiert un recouvrement d'orbitales de même symétrie, le cycloadduit dépend de l'encombrement stérique lors du recouvrement et celui-ci affecte la formation du produit final. La stéréosélectivité de la synthèse est induite par l'utilisation de l'auxiliaire chiral noréphédrine. Cette dernière est d'ailleurs le point de départ de la synthèse sur laquelle seront greffés les deux fonctions nécessaires à la cycloaddition. L'orientation relative des deux groupements doit être contrôlée pour assurer la stéréosélectivité de la méthode. L'équipe de Scolastico a démontré qu'il est possible d'obtenir des amines avec un bon contrôle stéréogénique à partir de la noréphédrine, si l'azote de cette dernière est désactivée par une fonction amide et si l'aldéhyde électrophile est flanqué de groupes électrodonneurs.<sup>53</sup> Avec un groupement pouvant être transformé avec un agent activant en dipôle sur la fonction amide, il est possible d'obtenir rapidement les deux espèces nécessaires à la cycloaddition si l'oxazolidine est obtenue à partir d'aldéhydes conjugués (**Figure 1.23**).

La première hypothèse de travail consiste en la fixation d'une fonction nitro sur une chaîne latérale de longueur variable. Il a été démontré par l'équipe du professeur Breau que de courtes chaînes forcent la cycloaddition à se faire avec la régiosélectivité inverse à celle calculée théoriquement plus haut.<sup>54</sup> Cette incongruité est due à la formation d'un cycle intermédiaire qui doit se former avec une tension annulaire minimale. La tension serait trop grande pour des cycloadduits où l'oxygène de l'oxyde de nitrile se lierait avec le carbone substitué de l'alcène (**Figure 1.24**).



**Figure 1.23** Oxazolidine stéréocontrôlée par l'utilisation d'un auxiliaire chiral noréphédrine

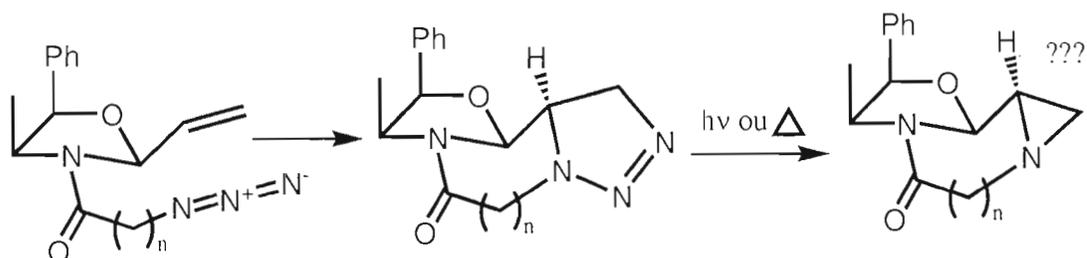


**Figure 1.24** Cycloaddition stéréospécifique de régiochimie inverse à la théorie pour de courtes chaînes portant la fonction nitro

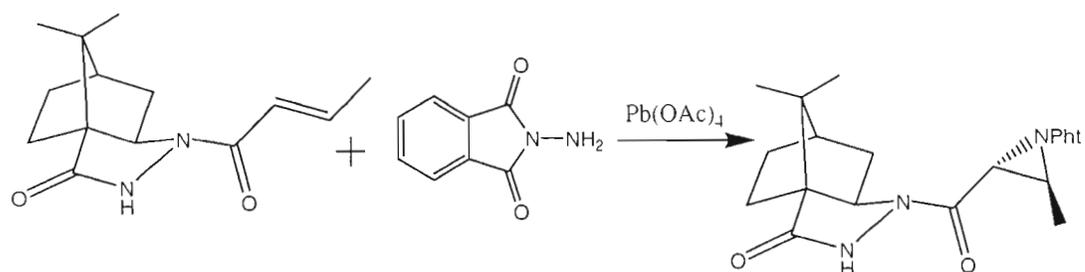
D'ailleurs, pour les chaînes latérales courtes, le dipôle doit se positionner de manière assez restrictive par rapport à l'alcène pour effectuer un recouvrement orbitalaire optimal, ce qui confère une stéréospécificité au niveau du centre chiral formé. L'augmentation de la longueur de la chaîne permet une plus grande flexibilité de celle-ci et il semble possible de pouvoir revenir à la tendance normale des cycloadditions avec les alcènes mono-substitués, si la structure du précurseur est moins rigide. Un avantage majeur de la stratégie présentée ici est la possibilité de modifier la longueur de la chaîne latérale pour permettre une flexibilité spatiale à la fonction dipôle. De plus, la stéréochimie encourue lors de la cycloaddition avec un dipôle sur une chaîne alkyle plus longue reste à déterminer.

Une seconde hypothèse de travail consiste à déterminer la viabilité de la méthode pour un type de dipôle différent. Puisque le comportement de la cycloaddition des oxydes de nitrile sur une chaîne courte est déjà connue, il reste à déterminer si cette voie de synthèse est efficace pour d'autres dipôles. Les azotures

sont des candidats de choix vu leur facilité d'insertion et les triazolines résultant de leur cycloaddition avec les alcènes peuvent être transformées en aziridines par l'action de la chaleur ou des ultraviolets (**Figure 1.25**).<sup>55</sup> Les attaques de nucléophiles sur les aziridines résultantes permettraient de former des synthons multi-fonctionnels d'une chiralité intrinsèque. Il a déjà été démontré que la formation d'aziridines chirales de manière intermoléculaire est possible grâce à la présence d'un auxiliaire chiral dérivé du camphre (**Figure 1.26**).<sup>56</sup> Il reste donc à valider que la régiochimie inverse à celle théorique imposée par de courts ponts n'entrave pas la cycloaddition, étant donnée la grande différence d'énergie entre les deux interactions possibles. Il faudra aussi déterminer si la stéréochimie au niveau du cycloadduit triazoline est sélective, mais surtout si celle-ci est conservée ou inversée sans équivoque dans le passage vers les aziridines.



**Figure 1.25** Cycloaddition vers des triazolines chirales et transformation en aziridines



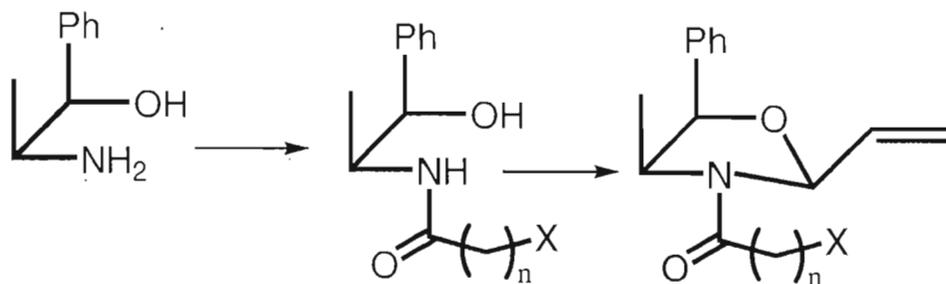
**Figure 1.26** Aziridination chirale par formation d'un nitrène avec le tétraacétate de plomb

## 1.5 But de la présente recherche

De façon générale, le but de cette recherche s'oriente vers l'étude de la régiochimie et stéréochimie de la cycloaddition 1,3-dipolaire. L'élaboration et l'optimisation d'une stratégie de synthèse permettant l'obtention des oxazolidines précurseurs de la cycloaddition est le premier défi à relever. L'utilisation d'halogénures d'acyle ayant des halogènes à l'autre extrémité d'une chaîne alkyle devrait permettre, par substitution, l'insertion de la fonction azoture ou nitro, le précurseur à l'oxyde de nitrile comme dipôle. La séquence de réactions semble interchangeable et il faudra étudier laquelle de ces voies est préférable. Le deuxième but de cette recherche est de déterminer si la conversion du cycloadduit triazoline vers l'aziridine correspondante permet un contrôle de stéréochimie et finalement si les aziridines obtenues peuvent être ouvertes par des nucléophiles de manière régio et stéréocontrôlées.

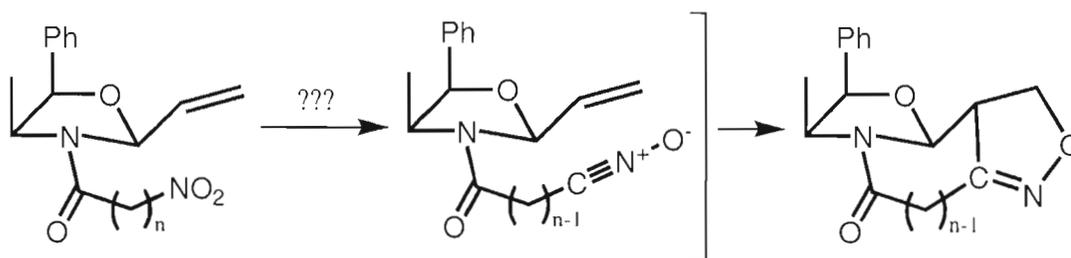
## 1.6 Objectifs spécifiques

Une méthodologie efficace est nécessaire pour la formation des précurseurs de cycloaddition. La réaction de la noréphédrine avec différents chlorures d'acide doit d'abord être effectuée pour permettre de conserver les paramètres établis par Scolastico lors de la réaction de cet amide avec des aldéhydes pour la formation d'oxazolidines (**Figure 1.27**).<sup>53</sup> La substitution du groupe halogène sur la même amide peut se faire avant ou après la cyclisation vers l'oxazolidine.

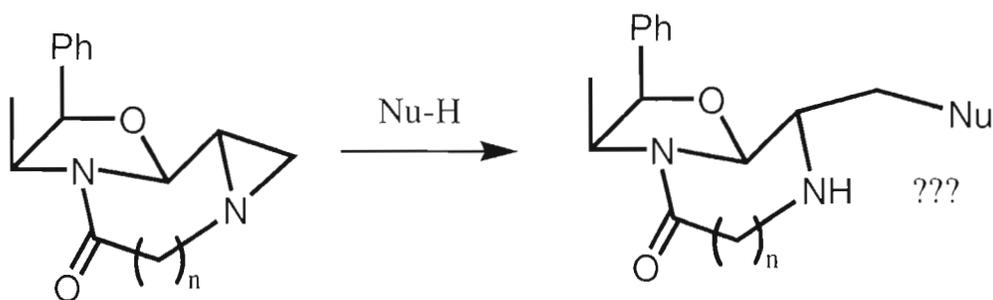


**Figure 1.27** Hypothèse de synthèse des précurseurs de la cycloaddition vers les triazolines

Les conditions de réaction pour les cycloadditions doivent être établies et ensuite optimisées. D'une part, il s'agit de déterminer la meilleure méthode d'activation des fonctions nitro en oxyde de nitrile (**Figure 1.28**). D'autre part, il faut vérifier l'effet du solvant de réaction ou de la température sur la vitesse de cycloaddition, la régio et stéréosélectivité de celle-ci. Puis, pour la deuxième partie du projet, les cycloadduits triazolines ainsi générés seront étudiés pour déterminer si la photolyse ou la thermolyse est préférable pour la transformation en aziridine correspondante. Finalement, la réaction de différents nucléophiles avec ces aziridines sera étudiée pour vérifier comment s'effectue l'ouverture de ces dernières (**Figure 1.29**).



**Figure 1.28** Activation des fonctions nitro en oxyde de nitrile et cycloaddition vers les isoxazolines



**Figure 1.29** Ouverture des aziridines par des nucléophiles

## CHAPITRE II

### INTERPRÉTATION DES RÉSULTATS ET DISCUSSION

#### 2.1 Réaction de *N*-alcanoylation

Le développement d'une nouvelle méthodologie, qui implique l'étude de la réaction de cycloaddition 1,3-dipolaire intramoléculaire à l'aide de la noréphédrine, nécessite une première étape d'alcanoylation sélective à la fonction amine. Cette réaction doit toutefois être chimiosélective puisque la noréphédrine comporte deux fonctions nucléophiles et que les méthodes classiques d'alcanoylation peuvent s'effectuer autant sur une amine que sur un alcool. Une sélectivité est alors nécessaire pour empêcher la dialcanoylation en favorisant la *N*-alcanoylation au profit de la *O*-alcanoylation (Fig. 2.1).

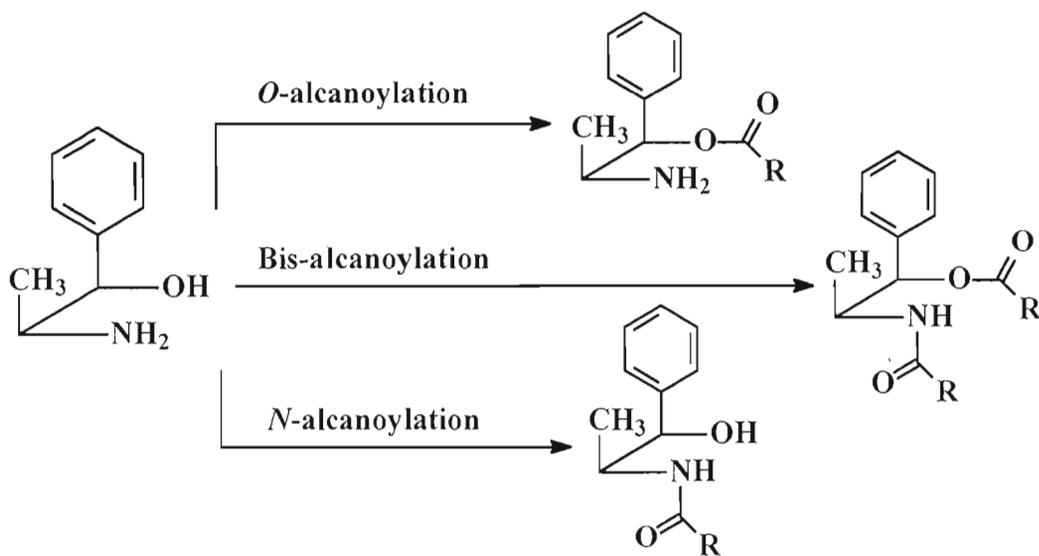


Figure 2.1 Produits possibles lors de l'alcanoylation de la noréphédrine

### 2.1.1 Utilisation de la réaction de Schotten-Baumann

Un mode opératoire était préconisé selon les travaux antérieurs pour la formation des oxazolidines à partir de la noréphédrine. L'alcanoylation spécifique de la fonction amine de la noréphédrine se fait par une réaction de Schotten-Baumann (Fig 2.2).<sup>57</sup> Celle-ci consiste en l'ajout graduel et simultané de chlorure d'alcanoyle et d'hydroxyde de sodium à une solution aqueuse de noréphédrine hydrochlorée, pour permettre un ajustement continu du pH réactionnel par neutralisation du HCl formé lors de la réaction par le NaOH. Cette stratégie repose sur le contrôle de la protonation des fonctions alcool et amine en fonction du pH. Un pH trop acide verrait l'azote former un ammonium qui perdrait sa nucléophilie et empêcherait la formation d'amide. Par contre, un pH trop basique déprotonerait l'oxygène en formant un alcoolate qui réagirait rapidement avec le chlorure d'alcanoyle pour former un ester indésirable. L'avantage du milieu aqueux lors de cette réaction est que les esters indésirables formés peuvent se saponifier dans le même milieu pour revenir à l'alcool libre. En effet, une attaque de l'ion hydroxyde sur le carbonyle de l'ester permet la reconversion vers l'alcool.

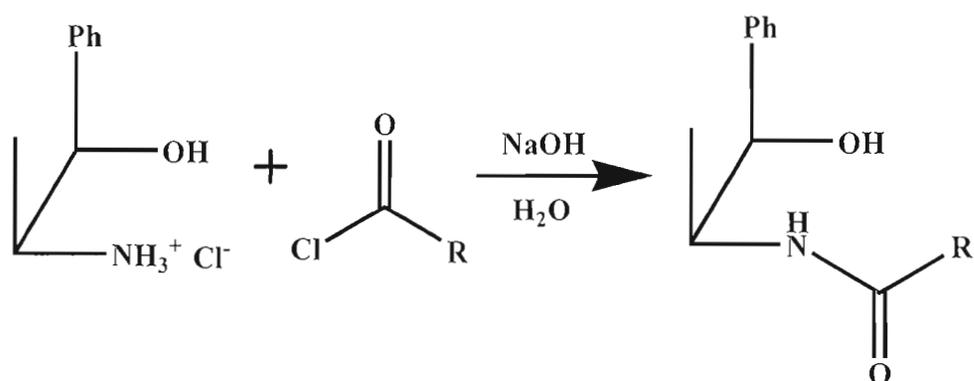


Figure 2.2 Alcanoylation spécifique par la procédure de Schotten-Baumann

Aucune réaction d'alcanoylation à l'oxygène n'a été remarquée lors de la réaction de Schotten-Baumann. Il faut également préciser qu'une simple extraction est nécessaire afin d'obtenir le produit *N*-alcanoylé d'une grande pureté et qu'aucune séparation sur silice n'est nécessaire. Néanmoins, cette procédure comporte des désavantages notoires qui ont justifié la recherche d'une meilleure stratégie. L'utilisation conjointe de pompes à seringues avec débit contrôlés pour les chlorures d'alcanoyles et l'hydroxyde de sodium est encombrante en terme d'espace mais aussi difficile à calibrer pour assurer une stabilité optimale du pH réactionnel. Combiné à l'hydrolyse significative du réactif électrophile par le milieu aqueux, ce qui oblige l'utilisation de 3 à 4 équivalents de celui-ci, l'ajout d'une phase organique dans le milieu réactionnel est une modification intéressante au protocole.

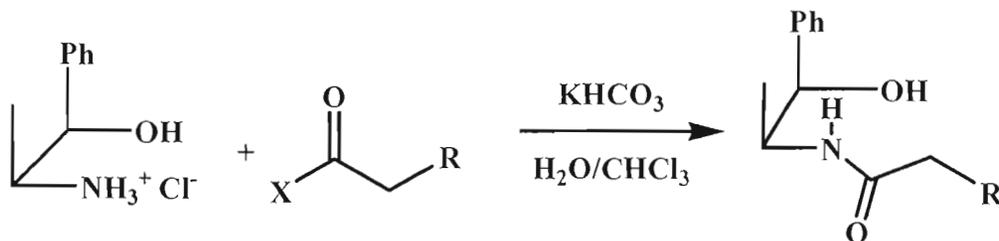
### **2.1.2 Réaction de *N*-alcanoylation spécifique de la noréphédrine en milieu biphasique**

Les conditions expérimentales décrites par Roche Products Ltd<sup>58</sup> consistent en l'utilisation d'un milieu biphasique H<sub>2</sub>O/CHCl<sub>3</sub> pour réduire l'hydrolyse des chlorures d'alcanoyle. La présence de ce mélange permet l'utilisation d'un tampon bicarbonate qui n'était pas aussi efficace dans les conditions aqueuses de la réaction de Schotten-Baumann. La procédure de Roche Products Ltd consiste plus précisément à utiliser la noréphédrine sous forme de sel hydrochloré moins coûteux et moins volatil. La première étape est de neutraliser l'ammonium dissout dans l'eau distillée pour former l'amine libre. L'adaptation de cette méthode et l'optimisation des conditions expérimentales ont montré que l'utilisation d'une quantité excédentaire de carbonate de potassium pour neutraliser la noréphédrine était préférable. Il s'agit d'ajuster le pH à environ 9 avec ce sel avant l'ajout du tampon bicarbonate de potassium servant à tempérer les fluctuations de pH lors de l'ajout du chlorure d'alcanoyle. Après l'ajout du tampon, le chloroforme est ajouté et une agitation vigoureuse doit être maintenue tout au cours de la réaction pour permettre le

passage rapide de l'électrophile dans la phase organique. Il est aussi nécessaire d'effectuer l'addition de ce dernier à 0°C, sinon la réaction est trop rapide et l'estérification de l'alcool devient possible à cause des fluctuations de pH. Après l'ajout graduel du chlorure d'alkanoyle à raison d'une goutte par 5 secondes, le milieu réactionnel est tenu à 0°C jusqu'à l'arrêt de la réaction par séparation des phases. À noter que l'extraction du produit par le chloroforme permet, tout comme avec la méthode de Schotten-Baumann de fournir le produit attendu pur sans purification ultérieure. Le **tableau 2.1** montre les résultats obtenus pour cette réaction selon la nature du chlorure d'acide.

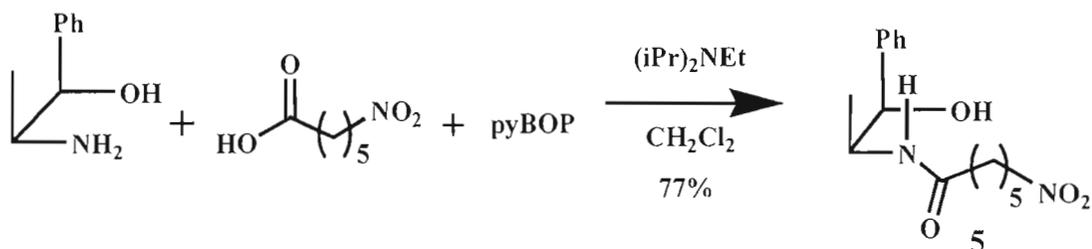
L'optimisation de la méthode a permis de diminuer la quantité de chlorure d'alkanoyle de 3 équivalents pour la méthode de Schotten-Baumann à 1,2 équivalent et d'obtenir d'excellents rendements de façon très reproductible grâce, entre autres, à la diminution de l'hydrolyse de ce réactif. À noter aussi que la procédure adoptée peut aisément être effectuée sur des échelles supérieures au gramme sans heurts, ce qui laisse présager son adaptabilité à l'échelle industrielle.

**Tableau 2.1** Rendement d'alkanoylation en milieu biphasique selon les chlorures d'acides



| Produit | Halogénure (X) | Chaîne alkyle (R)                   | Rendement |
|---------|----------------|-------------------------------------|-----------|
| 1       | Cl             | CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> Cl  | 95%       |
| 2       | Cl             | (CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> -Cl | 96%       |
| 3       | Br             | Br                                  | 96%       |
| 4       | Cl             | CH <sub>2</sub> Cl                  | 96%       |

### 2.1.3 Réaction de couplage peptidique pour la formation d'un nitro-amide

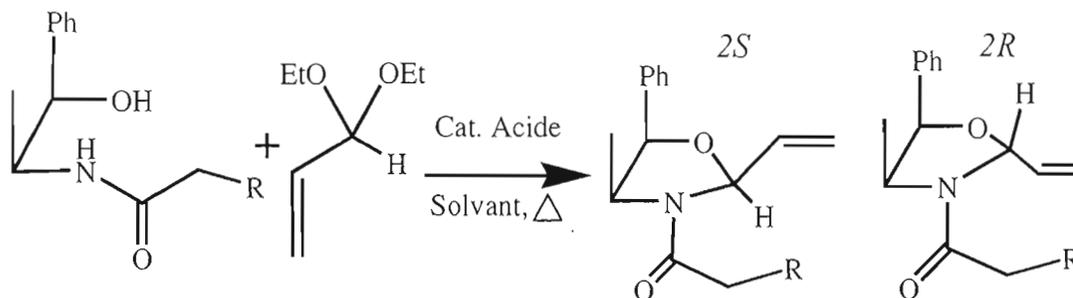


**Figure 2.3** Couplage peptidique de l'acide 6-nitrohexanoïque avec la noréphédrine neutre

Considérant que le chlorure de 6-nitrohexanoyle n'est pas disponible commercialement à cause de sa propension à réagir intramoléculairement, une méthode de couplage de l'amine de la noréphédrine avec l'acide 6-nitrohexanoïque a été préféré pour conduire au précurseur contenant les fonctions nitro et alcène (**Figure 2.3**).<sup>59</sup> La réaction n'a pas été optimisée mais elle a permis d'obtenir suffisamment de matériel pour permettre d'effectuer la suite des travaux.

## 2.2 Formation des 2-vinyl oxazolidines dipolarophiles

Après la mise en place de la fonction amide sur la noréphédrine, il a été déterminé que la voie de synthèse optimale pour l'obtention des produits de cycloaddition consiste en la formation d'un acétal  $\alpha,\beta$ -insaturé sur la noréphédrine *N*-alcanoylée, conduisant ainsi à la formation d'un hétérocycle oxazolidine. Le principal point d'intérêt de l'acétalisation est que celle-ci mène à un produit comportant un centre chiral à la position 2 de l'oxazolidine. Lors de cette réaction, deux stéréoisomères peuvent donc être formés, ayant une configuration absolue *R* ou *S* à cette position (**Figure 2.4**). Des travaux antérieurs ont montré que la formation prédominante d'un isomère par rapport à l'autre dépend du catalyseur utilisé.<sup>54,60</sup>



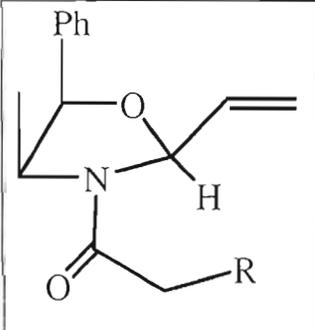
**Figure 2.4** Stéréoisomères possibles lors de la condensation d'un acétal  $\alpha,\beta$ -insaturé sur la noréphédrine *N*-alcanoylée

L'obtention de l'oxazolidine de stéréochimie 2*S* peut être stéréospécifique. Les conditions expérimentales ont été longuement étudiées afin d'assurer la stéréospécificité tout en diminuant la formation des produits secondaires liés à la réactivité capricieuse de l'acétal de l'acroléine.

### 2.2.1 Optimisation de la formation des oxazolidines

Les **tableaux 2.2 et 2.3** montre l'optimisation de la synthèse des oxazolidines (**Figure 2.4**) à partir du produit et des catalyseurs acides en faisant varier la nature et la quantité de réactif et de catalyseur ainsi qu'en variant le solvant, le temps et la température de réaction.

**Tableau 2.2** Produits de transacétalisation vers les 2-vinyl oxazolidines

|  | Chaîne alkyle (R)                                | Produit   | Rendement  |
|---|--|-----------|------------|
|   | CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> Cl               | <b>6</b>  | <b>81%</b> |
|   | (CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> -Cl              | <b>7</b>  | <b>92%</b> |
|   | (CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub> -NO <sub>2</sub> | <b>8</b>  | <b>35%</b> |
|   | Br   | <b>9</b>  | <b>92%</b> |
|   | CH <sub>2</sub> Cl                               | <b>10</b> | <b>95%</b> |

**Tableau 2.3** Optimisation des paramètres de la transacétalisation (**Figure 2.4**)

| #  | Dérivé | Acétal<br>(éq)  | Catalyseur<br>(éq)                         | Solvant et<br>temp.                     | Durée  | Rendement<br>(%) |
|----|--------|-----------------|--|---|--------|------------------|
| 1  | 6      | OEt<br>(3éq)    | TsOH<br>(0,08éq)                           | Benzène,<br>reflux                      | 2 h    | 71%              |
| 2  | 6      | OEt<br>(3éq)    | MsOH<br>(0,1%)                             | CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub><br>0°C  | 6 h    | 54%              |
| 3  | 6      | OEt<br>(3éq)    | MsOH<br>(0,1%)                             | CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub><br>T.A. | 6 h    | 41%              |
| 4  | 6      | OEt<br>(3,5 éq) | TsOH<br>(0,08éq)                           | Toluène<br>reflux                       | 2 h    | 37%              |
| 5  | 6      | OEt<br>(2,5éq)  | TsOH<br>(0,08éq)                           | Toluène,<br>reflux                      | 2 h    | <b>81%</b>       |
| 6  | 6      | OEt<br>(3éq)    | TsOH<br>(0,08éq)                           | Benzène<br>reflux                       | 3 h    | 85%              |
| 7  | 7      | OEt<br>(2,5éq)  | Ac.Oxalique<br>(1éq)                       | Toluène<br>reflux                       | 5 h    | 19%              |
| 8  | 7      | OEt<br>(2,5éq)  | TsOH<br>(0,08éq)                           | Toluène<br>reflux                       | 3 h    | <b>92%</b>       |
| 9  | 8      | OEt<br>(3éq)    | TsOH<br>(0,08éq)                           | Toluène<br>reflux                       | 2 h    | <b>35%</b>       |
| 10 | 9      | OEt<br>(3éq)    | MsOH<br>(0,1%)                             | CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub><br>0°C  | 6 h    | 59%              |
| 11 | 9      | OEt<br>(3éq)    | BF <sub>3</sub> •Et <sub>2</sub> O<br>(6%) | CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub><br>0°C  | 2 h    | -----            |
| 12 | 9      | OMe<br>(3éq)    | TsOH<br>(0,08éq)                           | Toluène<br>reflux                       | 50 min | 40%              |
| 13 | 9      | OEt<br>(3éq)    | TsOH<br>(0,08éq)                           | THF anh.<br>reflux                      | 2 h    | -----            |
| 14 | 9      | OEt<br>(2,5éq)  | Ac.Tartrique<br>(1éq)                      | Toluène<br>reflux                       | 24 h   | -----            |
| 15 | 9      | OEt<br>(2,5éq)  | Ac.Oxalique<br>(1éq)                       | Toluène<br>reflux                       | 5 h    | 87%              |
| 16 | 9      | OEt<br>(2,5éq)  | TsOH<br>(0,08éq)                           | Toluène<br>reflux                       | 50min  | <b>92%</b>       |
| 17 | 10     | OEt<br>(2,5éq)  | TsOH<br>(0,08éq)                           | Toluène<br>reflux                       | 50min  | <b>95%</b>       |

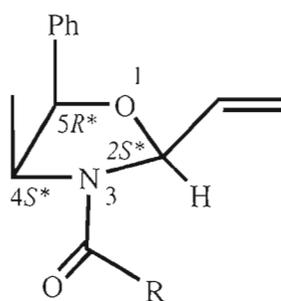
La formation des acétals  $\alpha,\beta$ -insaturés est optimisée par l'utilisation de l'acroléine sous sa forme diéthyl-acétal (l'utilisation de l'acroléine non protégée en milieu acide procède rapidement à des réactions secondaires et de polymérisation) conjointement avec le catalyseur acide para-toluènesulfonique préalablement rendu anhydre par distillation d'une solution de benzène selon la méthode de Dean-Stark. Les premières observations ont montré que l'utilisation d'acides de Lewis n'est pas appropriée (entrée 11) et que l'acide méthanesulfonique permet la réaction mais est un acide trop fort, ce qui accélère les réactions secondaires (entrées 2, 3 et 10) et entraîne des rendements inférieurs à l'utilisation d'acide toluènesulfonique (entrées 5 et 16). L'optimisation plus fine de cette réaction a montré que l'expulsion du solvant par distillation lors du reflux du toluène permet d'éliminer la quantité d'éthanol qui est générée lors de la réaction de condensation. Pour remédier à ce problème, il s'agit simplement de recueillir le mélange de solvant bouillant par condensation dans un autre récipient et de s'assurer de rajouter du toluène si l'ébullition est trop rapide et que le volume de la solution réactionnelle diminue trop rapidement.

Aussi, l'utilisation des paramètres développés par le groupe de Lu pour l'acétalisation d'aldéhydes conjugués<sup>61</sup> permet pour les dérivés ayant des chaînes alkyles courtes d'obtenir des oxazolidines d'une grande pureté en raison de la diminution des produits secondaires formés par la réaction. L'acide tartrique n'est pas assez acide pour démarrer la réaction (entrée 14) mais l'acide oxalique permet à celle-ci de se compléter après 5 heures (entrée 15). Les rendements obtenus par cette méthode deviennent beaucoup moins attrayants si on effectue la même réaction avec les dérivés à chaîne plus longue (entrée 7). La quantité de produits secondaires et de produits intermédiaires augmente et la réaction n'avance plus après environ 4 heures, mais il serait peut-être possible d'optimiser cette méthode pour les longues chaînes, en faisant varier la quantité d'acide et la température de chauffage de façon à la rendre tout aussi versatile que la première.

Enfin, les oxazolidines comportent une fonction aminal sensible aux conditions acides et lors du parachèvement aqueux ou encore lors de la purification sur silice, il a été observé qu'une partie du produit s'hydrolysait. D'ailleurs, puisque l'acétalisation est une réaction à l'équilibre, la présence d'un acide après la réaction pousserait cet équilibre à revenir à l'amide ainsi qu'à l'acroléine ou un de ses dérivés, si l'acétal est aussi en présence d'eau ou d'alcool permettant la réaction inverse. Cette sensibilité serait d'autant plus importante pour l'acétalisation du dérivé portant une fonction nitro puisque celle-ci est dipolaire et augmente l'affinité envers les acides. Par contre, il faut souligner que la fonction nitro est elle-même sensible aux conditions ambiantes, ce qui rend l'isolation du produit (**8**) particulièrement difficile.

### 2.2.2 Stéréochimie des oxazolidines formées avec l'acétal de l'acroléine

Tout d'abord, il est important de noter que les configurations déterminées dans le cadre de ce mémoire sont seulement relatives entre elles, car les synthèses ont été effectuées avec un mélange racémique d'énantiomères de la noréphédrine. Les molécules synthétisées sont donc toutes racémiques. Les oxazolidines notées  $2S^*$ ,  $4S^*$  et  $5R^*$  ont des astérisques pour indiquer la présence de l'isomère  $2R$ ,  $4R$  et  $5S$  (**Figure 2.5**). La détermination de la structure des oxazolidines a été effectuée par des expériences spectroscopiques RMN. L'attribution des signaux en RMN  $^1H$  a été faite par comparaison aux travaux effectués par Meunier<sup>54</sup> et celle des  $^{13}C$  a été faite à partir d'une corrélation directe en deux dimensions DEPT (**Figure 2.6**).



**Figure 2.5** Numérotation et stéréochimie relative des oxazolidines

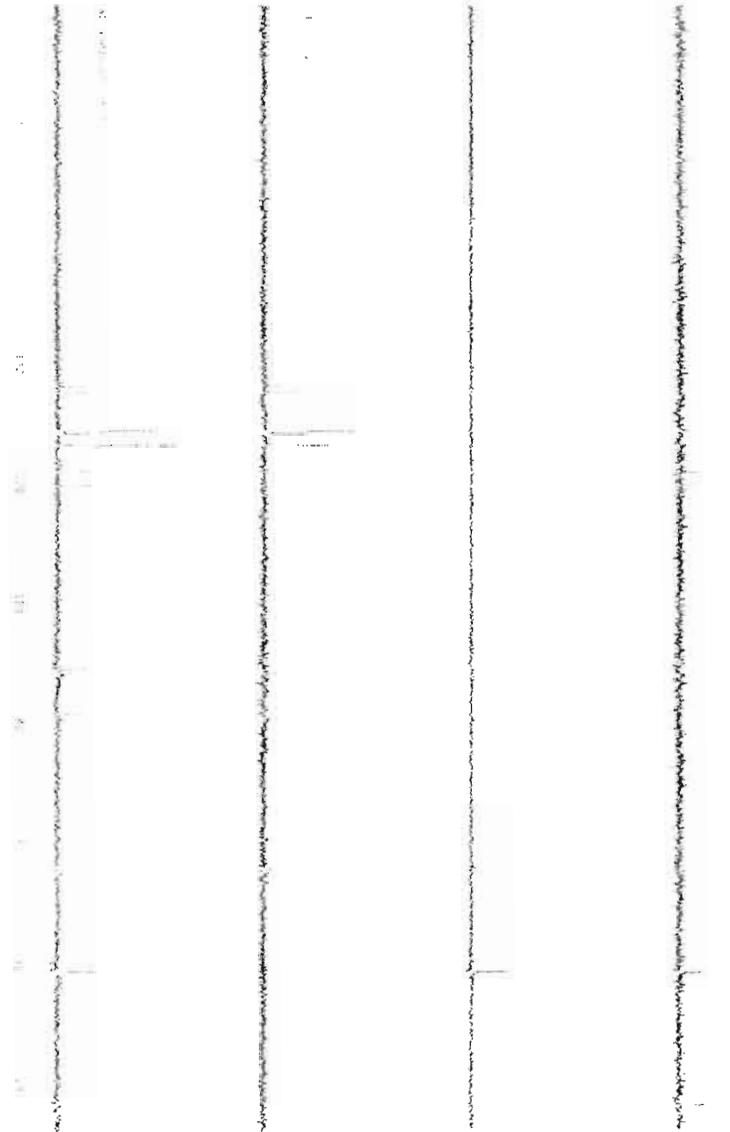
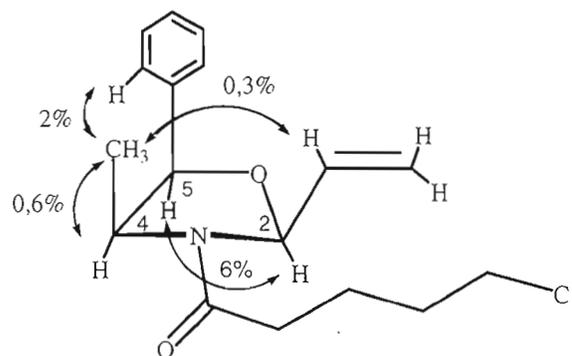


Figure 2.6 Expérience DEPT de l'oxazolidine 14

La stéréochimie relative des oxazolidines a été déterminée par spectroscopie RMN différentielle nOe. Celle-ci permet d'établir la proximité spatiale de différents protons (ou groupe de protons) par rapport à celui (ou ceux) irradié par transfert d'énergie. L'analyse des données spectroscopiques des oxazolidines où la chaîne alkyle est libre de rotation est compliquée par la présence de deux conformères limites différenciés par la rotation lente du lien O=C-N de l'amide. En effet, ce lien est rigidifié par la forme de résonance où la paire d'électrons libres de l'azote est déplacée vers le carbone pour permettre à l'oxygène d'avoir une charge négative. Les deux conformères sont en équilibre plus lent que le temps d'acquisition de la RMN et les deux conformères possibles où le carbonyle de l'amide pointe vers la gauche ou la droite conduisent à des signaux différenciés pour la majorité des signaux du spectre. Par exemple, pour l'oxazolidine **7** les hydrogènes du méthyle se présentent en deux conformères sous forme de deux doublets à 0,84 et 0,87 ppm. Ceux-ci ont été irradiés lors d'une expérience nOe et les signaux à 5,86 et 6,04 ppm attribués au proton interne de l'alcène des deux conformères ont été influencés (0,3%) (**Figure 2.7**). Cela démontre une proximité spatiale entre ces deux régions et soutient l'hypothèse d'une configuration relative  $2S^*$  pour le groupe vinyle et une géométrie *cis* par rapport aux substituants méthyle et phényle sur la structure. La stéréochimie établie est aussi appuyée par l'absence de transfert d'énergie du méthyle vers le proton allylique sur le C-2, ce qui laisse supposer que ce dernier pointe dans la direction opposée comme c'est le cas lorsque le centre a une stéréochimie  $2S^*$ . Une stéréochimie  $2R^*$  aurait orienté ce proton dans la même direction que le méthyle et une réponse en nOe aurait sûrement été observée. De plus, les protons aromatiques et le proton en C-4 ont été influencés lors de cette irradiation, ce qui supporte l'idée que la structure globale est bien celle attendue, puisque ceux-ci sont effectivement rapprochés du méthyle dans l'espace selon la structure proposée.



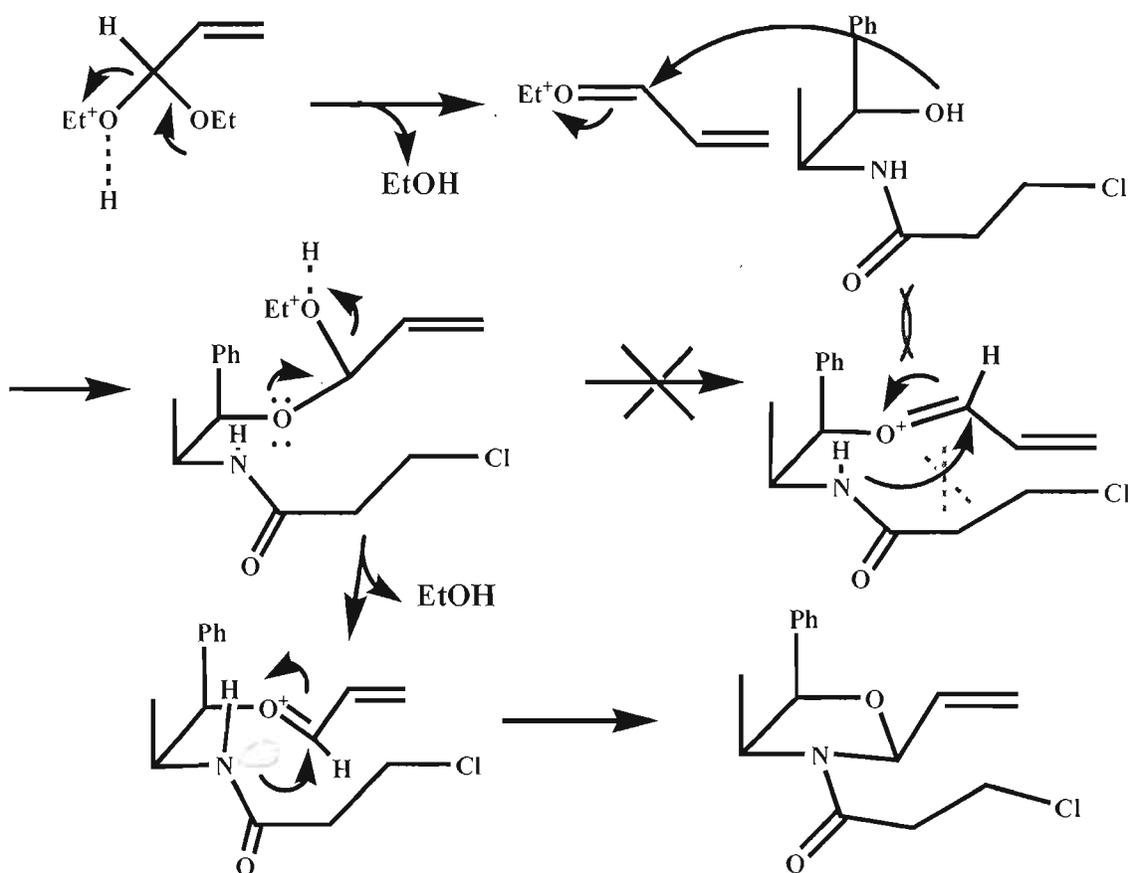
**Figure 2.7** Résultats de l'irradiation du méthyle pour la détermination de la stéréochimie en C-2 du composé (7)

L'irradiation des doublets à 5,19 et 5,23 ppm correspondants au proton benzylique entraîne un transfert d'énergie vers l'hydrogène de la fonction aminal (à 5,82 et 5,89 ppm 2%). Réciproquement, l'irradiation de cet hydrogène influence aussi les signaux à 5,19 et 5,23 ppm (C-5, 6%). En somme, les évidences spectrales supportent une géométrie *cis* entre les substituants en position C-2, C-4 et le phényle par rapport à l'hétérocycle oxazolidine.

D'autres signaux pourraient être irradiés, tels que le proton de C-4, pour démontrer la stéréochimie relative du proton en C-2, mais l'effet  $nOe$  serait plus difficile à observer en raison de la proximité de ces pics par rapport à d'autres signaux, qui recevraient aussi une partie de l'énergie induite lors de l'irradiation.

### 2.2.3 Mécanisme de formation des oxazolidines par catalyse acide à partir de la noréphédrine *N*-alcanoylée

Le mécanisme de condensation d'un acétal sur la noréphédrine *N*-alcanoylée est présentée à la **figure 2.8**. La première étape consiste en la protonation d'un oxygène de l'acétal et le départ d'une molécule d'éthanol pour former un premier ion oxonium.



**Figure 2.8** Mécanisme de formation des oxazolidines par la condensation d'un acétal sur la noréphédrine *N*-alcanoylée à l'aide d'un catalyseur acide

Celui-ci entraîne une attaque sur son carbone adjacent par l'oxygène de la noréphédrine *N*-alcanoylé pour la formation d'un lien éther dans un acétal mixte. La protonation du deuxième oxygène de l'éther éthylique permet le départ d'une deuxième molécule d'éthanol en formant un ion oxonium sur l'oxygène de la noréphédrine. La différenciation conduisant à la formation de l'oxazolidine de stéréochimie  $2S^*$  semble être contrôlée majoritairement par un facteur stérique durant la formation et la cyclisation de l'ion oxonium. En effet, comme le montre la **figure 2.8**, la structure de transition dans laquelle le groupe vinyle occupe une position pseudo-équatoriale vers le haut ne montre aucune congestion stérique. Toutefois, la structure de transition où le groupe vinyle se trouve sous le plan de l'auxiliaire chiral

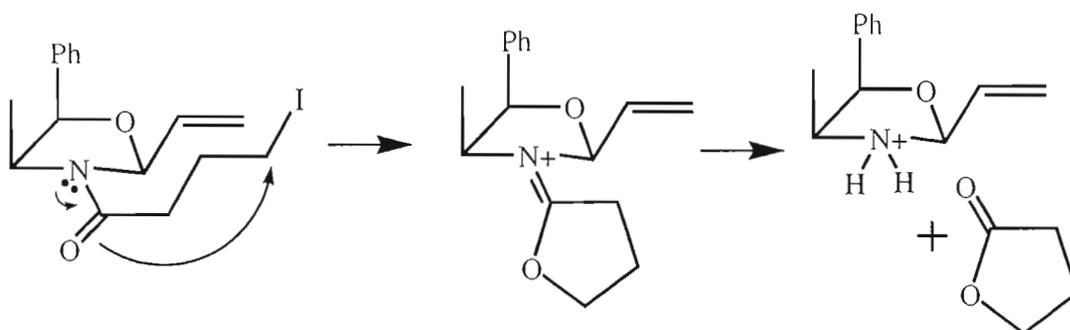
présente une interaction 1,3-allylique entre le phényle et l'hydrogène en alpha de l'ion oxonium et défavorise ainsi la formation de l'isomère *trans*.<sup>60</sup> Cet hydrogène peut tourner mais l'orientation préférentielle du groupe vinylique sera dans l'axe horizontal des liens O-C-C-N de la noréphédrine. Puisque le vinyle se place vers l'horizontal (en position pseudo-équatoriale) et que le carbone est hybridé  $sp^2$ , l'hydrogène se trouvera près de la verticale et les tensions avec les groupes voisins seront plus grandes si ce dernier pointe vers le haut que vers le bas. Les tensions 1,3-allyliques avec les substituants phényle et méthyle seront absentes lors de la formation de l'oxazolidine avec une géométrie C-2 *cis*. De plus, cette géométrie permet à tous les substituants d'occuper une orientation pseudo-équatoriale. Il semblerait que ce produit soit favorable tant cinétiquement que thermodynamiquement puisqu'il est obtenu spécifiquement en réduisant le temps de réaction mais il est obtenu dans un ratio de 90 : 10 lors d'un chauffage de 24 heures.<sup>54</sup>

### 2.3 Substitutions pour l'insertion de la fonction nitro

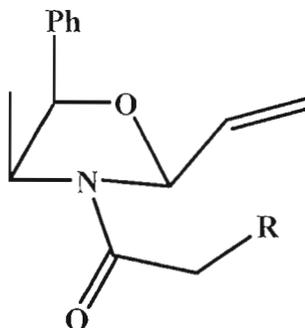
Afin d'étudier la cycloaddition 1,3-dipolaire à partir d'un oxyde de nitrile comme dipôle, la fonction nitro, qui est le précurseur de ce dipôle, doit être introduite à partir de la fonction iodo pour les différents dérivés de la noréphédrine. En effet, les tests de substitution à partir des dérivés chlorés ou bromés ont montré que ceux-ci sont déplacés très difficilement par l'ion  $NO_2^-$ . Dans le cas du brome, l'insertion est très lente et le brome se fait difficilement substituer, ce qui empêche d'obtenir des rendements supérieurs à 15%. Pour les dérivés chlorés, la substitution ne s'effectue tout simplement pas et le produit de départ est récupéré, même lors de chauffages assez vigoureux dans le 1,2-dichloroéthane par exemple. À la lumière de ces informations, il devient préférable d'effectuer l'insertion du nitro en deux temps: la substitution préalable de l'halogénure par un iode rendra plus facile l'attaque de l'ion nitrite puisque l'iode est un meilleur groupement partant.

L'insertion de l'ion iodure se fait par une méthode classique appelée Finkelstein, où un chlorure ou bromure d'alkyle primaire et le sel iodure de sodium sont solubilisés dans l'acétone.<sup>62</sup> La réaction entre les deux espèces génère un sel de sodium très peu soluble dans le milieu réactionnel et sa précipitation déplace l'équilibre en faveur des dérivés iodés. Le principe de Le Châtelier régissant les réactions à l'équilibre stipule que la sortie d'un produit final de l'équilibre lors de sa formation tend à pousser ce produit à se former davantage. En formant le NaCl par exemple, les dérivés iodés sont obtenus conjointement et la précipitation du sel accélère sa formation. Ainsi, la réaction peut arriver à quasi complétion.

La réaction est assez semblable pour les différents dérivés et les précautions à prendre sont les mêmes : les espèces iodure ( $I^-$ ) sont sensibles à la lumière en présence d'oxygène et la formation d'espèces  $IO_3^-$  est à éviter. La manipulation du NaI s'effectue donc à l'obscurité et le ballon réactionnel est couvert de pellicule d'aluminium pour la durée du reflux, qui est d'environ 18 heures pour convertir le maximum de substrat. Le rendement plus faible pour le dérivé **11** (Tableau 2.4) pourrait être dû à la tendance de cette molécule à réagir intramoléculairement lorsque l'oxygène de l'amide attaque le carbone électrophile portant l'iode. Cette attaque forme un cycle favorisé à 5 membres comportant un sel d'imidate qui peut se faire hydrolyser, lors des extractions par exemple, en  $\gamma$ -lactone et en sel d'ammonium (Figure 2.9).<sup>63</sup>



**Figure 2.9** Réaction intramoléculaire d'hydrolyse du dérivé iodé **11**



**Tableau 2.4** Insertion de l'iodure sur les dérivés oxazolidines

| Produit | Dérivé                              | Temps     | Rendement |
|---------|-------------------------------------|-----------|-----------|
| 11      | R = C <sub>2</sub> H <sub>4</sub> I | 18 heures | 51%       |
| 12      | R = C <sub>3</sub> H <sub>6</sub> I | 18 heures | 92%       |
| 13      | R = I                               | 20 heures | 88%       |
| 14      | R = CH <sub>2</sub> I               | 18 heures | 95%       |

L'attaque de l'alcool sur le carbonyle forme l'ester cyclique en libérant une amine, qui devient très instable étant donné qu'elle est comprise dans une fonction aminal. Cette lactone, d'ailleurs identifiée par RMN, est conforme à la littérature et sa formation demeure difficile à contrôler, à moins d'effectuer directement la réaction subséquente sans purification. Cette stratégie a donc été adoptée pour l'obtention d'une quantité suffisante à la réalisation des cycloadditions.

Il existe deux méthodes d'introduction de la fonction nitro à partir des dérivés iodés. La première fait intervenir le nitrite d'argent dans l'éther diéthylique. Cette méthode a déjà été utilisée pour former des composés nitro même si elle contredit la théorie des acides et bases dures/molles.<sup>64</sup> En effet, l'utilisation d'un cation d'argent entraîne une affinité entre celui-ci et l'iode ce qui augmente le caractère ionique dans la liaison C-I qui est normalement plutôt covalente à cause de l'électronégativité semblable entre les deux atomes. L'augmentation de son caractère ionique favorise l'approche par la partie dure de l'ion nitrite qui se situe sur l'oxygène. L'utilisation de AgNO<sub>2</sub> tend normalement à favoriser la formation de dérivés nitrite C-O-N=O

(Figure 2.10) comparativement aux sels de nitrite sans argent qui cinétiquement, favorise légèrement l'obtention des nitro C-NO<sub>2</sub>.<sup>65</sup> Les résultats obtenus lors de la conversion du dérivé iodé **11** n'ont toutefois pas été très satisfaisants pour la formation prépondérante de fonctions nitro comme le composé **15** par rapport aux fonctions nitrite, tant avec le nitrite d'argent et que le nitrite de sodium. Heureusement, une méthode alternative développée par l'équipe de Yip permet de contrôler le caractère nucléophile de l'ion nitrite.<sup>66</sup> Celle-ci consiste en l'utilisation conjointe de NaNO<sub>2</sub> et d'un triphénol, le phloroglucinol, qui se dissolvent tous deux avec le dérivé iodé dans le DMSO, pour donner une réaction de substitution où l'azote est l'atome nucléophile. L'attaque par l'oxygène est réduite à l'état de traces, ce qui facilite beaucoup la purification du composé. Néanmoins, la procédure est compliquée par le processus d'extraction du produit: le solvant DMSO est trop peu volatil pour l'évaporateur rotatif et le phloroglucinol est un produit soluble dans les phases organiques et aqueuses. Les extractions doivent alors s'effectuer avec un mélange 1 : 1 éther de pétrole : éther diéthylique et avec une quantité d'eau de 25 fois celle de DMSO, afin de minimiser la quantité de DMSO entraînée dans la phase organique, puisque ce dernier est dommageable pour la séparation des produits et à la phase solide de la chromatographie.

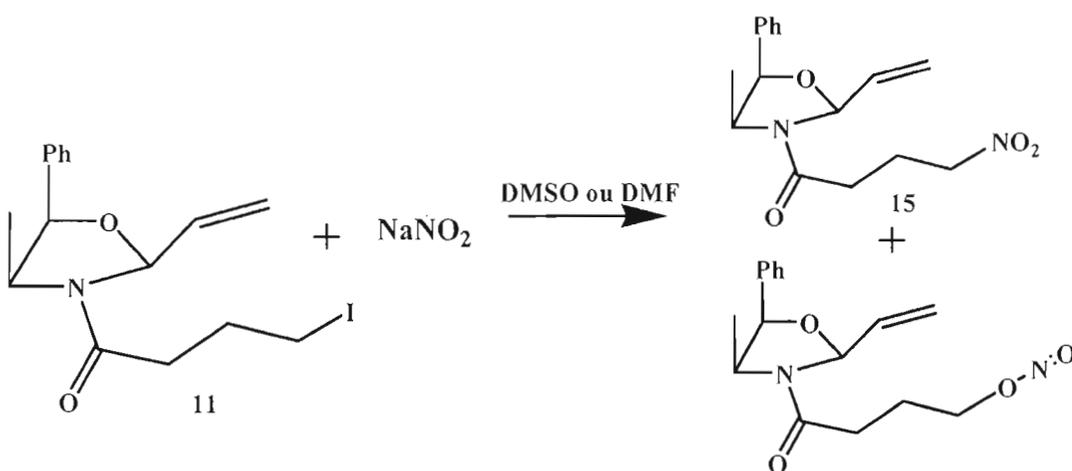
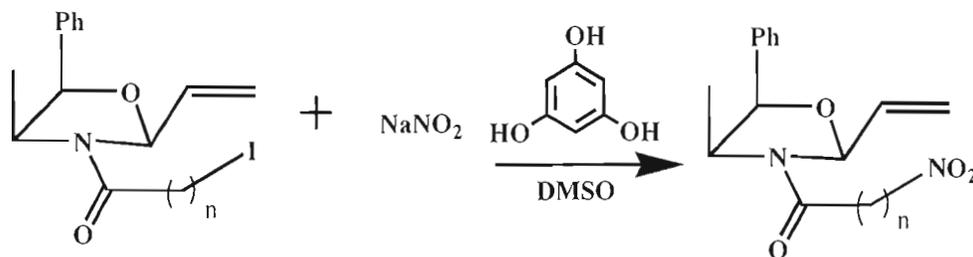


Figure 2.10 Formation simultanée des fonctions nitro et nitrite à partir du nitrite de sodium



$n=3$  Substrat (11)  $\rightarrow$  Produit (15) Rend.: 58%

$n=4$  Substrat (12)  $\rightarrow$  Produit (16) Rend.: 68%

**Figure 2.11** Formation des dérivés oxazolidines nitrés avec le nitrite de sodium en présence de phloroglucinol

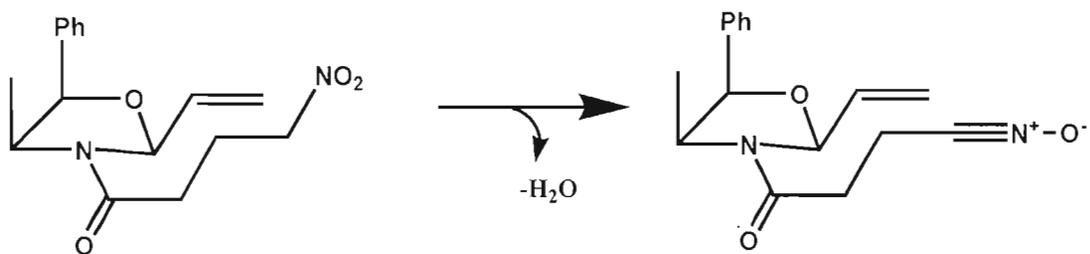
Le phloroglucinol, quant à lui, a un effet comparable aux catalyseurs de transfert de phase lors des extractions. Une mousse se forme à l'interphase et suit l'écoulement des deux phases. La séparation floue rend les extractions ardues. Ces difficultés d'extraction et de purification expliquent les rendements mitigés de 58% pour la nitration du dérivé butanoyle (15) et 68% pour le dérivé pentanoyle (16) (Figure 2.11).

L'effet présumé du phloroglucinol consisterait en l'échange de protons à partir d'une fonction phénol vers l'ion  $\text{NO}_2^-$  pour former l'acide nitreux  $\text{HNO}_2$ , qui réagirait avec le dérivé iodé uniquement par l'atome d'azote, la charge formelle sur l'oxygène étant neutralisée.

## 2.4 Optimisation de la cycloaddition 1,3-dipolaire intramoléculaire

### 2.4.1 Méthodes courantes d'activation de la fonction nitro en oxyde de nitrile

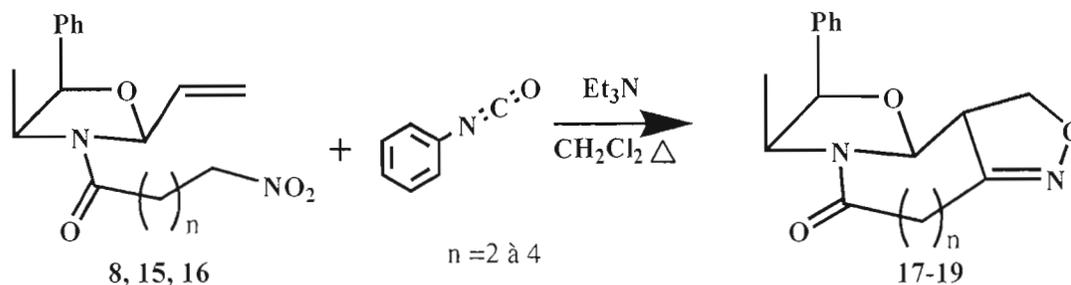
La dernière étape de la synthèse des anneaux 2-isoxazoline se fait à partir des nitroalcènes et consiste en l'activation *in situ* de la fonction nitro en oxyde de nitrile (figure 2.12) par l'action d'un agent déshydratant. Les deux méthodes les plus utilisées pour la transformation des fonctions nitro primaires en oxydes de nitrile sont celles de Mukaiyama<sup>28</sup> et de Hassner.<sup>26</sup> Ces deux protocoles visent le même effet, à



**Figure 2.12** Déshydratation de la fonction nitro générant le dipôle oxyde de nitrile

savoir l'extrusion d'une molécule d'eau du substrat vers un agent déshydratant, mais les résultats tendent à diverger dépendamment de l'affinité des réactifs avec le substrat. Puisque la procédure de Mukaiyama fait intervenir des isocyanates qui sont toxiques et allergènes, les premiers essais de cycloaddition ont été tentés avec la stratégie de Hassner, qui requiert le *diter*tbutyl-dicarbonate et la diméthylaminopyridine et est plus sécuritaire à manipuler. Toutefois, cette méthode s'est avérée inefficace, puisque aucun cycloadduit ne fut formé. Il est d'ailleurs possible de récupérer une bonne proportion du nitroalcène de départ intact par chromatographie.

Néanmoins, l'utilisation des réactifs de Mukaiyama a été plus fructueuse et a permis la formation des produits de cycloaddition. Par contre, étant donné la longueur de la chaîne alkyle, le cycle intermédiaire formé contient un nombre d'atomes menant à des tensions trans-annulaires défavorable, ce qui rend la cyclisation très contraignante au niveau entropique. C'est pourquoi les réactions ont nécessité un chauffage au reflux du  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  durant quelques jours (**Tableau 2.5**). Il est à noter que le but de cette partie du projet était l'obtention d'une quantité suffisante de 2-isoxazoline pour sa caractérisation et déterminer l'effet de la longueur de la chaîne latérale sur la régio et stéréochimie de la cycloaddition. L'optimisation des cycloadditions a surtout été effectué au niveau de la purification des produits de la réaction.



**Tableau 2.5** Formation d'isoxazoline par la méthode de Mukaiyama

| Dérivé   | Cycloadduit | Temps de reflux | Rendement |
|----------|-------------|-----------------|-----------|
| (15) n=2 | (17)        | 48 heures       | 47%       |
| (16) n=3 | (18)        | 5 jours         | 55%       |
| (8) n=4  | (19)        | 72 heures       | 25%       |

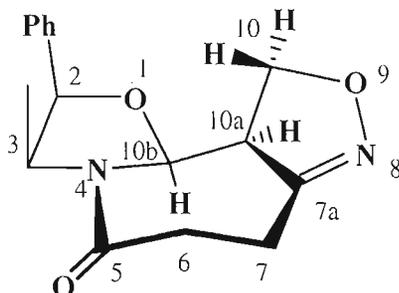
#### 2.4.2 Cycloaddition 1,3-dipolaire procurant l'isoxazoline (2*R*\*,3*S*\*,10*aR*\*,10*bS*\*)-3-méthyl-2-phényl-2,3,6,7,10*a*,10*b*-hexahydro 5*H*,10*H*-isoxazolo[4,3*c*][1,3] oxazolo [3,2-*a*]azépin-5-one (17)

La première étude de cycloaddition 1,3-dipolaire a été effectuée à partir du dérivé (15) comme substrat. La cycloaddition de celle-ci forme deux hétérocycles, la 2-isoxazoline et une lactame à 7 membres. Une analyse du brut réactionnel et l'identification des différentes fractions recueillies lors de la chromatographie subséquente a montré qu'il y a un seul produit de cycloaddition qui s'est formé, les produits secondaires isolés étant tous reliés aux réactifs de départ ou leurs produits de dégradation. L'obtention d'un produit unique équivaut à une réaction régio- et stéréospécifique. La caractérisation de ce produit a été effectuée et les analyses par résonance magnétique nucléaire (**Figure 2.14**) ont permis d'élucider la structure et la stéréochimie du produit isolé (**Figure 2.13**).

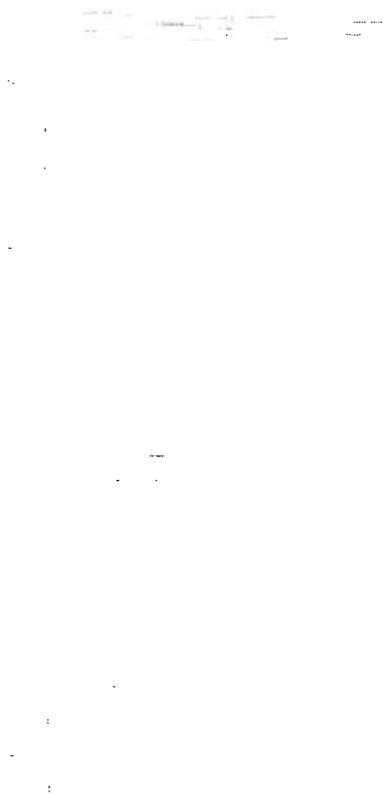
Les analyses RMN COSY et HETCOR (**Figures 2.16 et 2.17**) ont permis d'établir l'assignation des signaux des spectres  $^1\text{H}$  et  $^{13}\text{C}$  correspondants et montrent

pour le cycle isoxazoline deux triplets à 4,58 et 4,85 ppm pour deux hydrogènes sur le même carbone (H-10) et un doublet de doublets dédoublés (ddd) à 3,98 ppm pour un hydrogène sur un carbone différent (H-10a). L'analyse du COSY de ce dérivé montre que les triplets ont un couplage géminal entre eux et avec le ddd. Ce dernier signal est couplé avec les deux triplets mais aussi selon le COSY avec un doublet très déblindé à 5,65 ppm, qui correspond à l'hydrogène sur le carbone de l'aminal (H-10b). En conclusion, l'hydrogène H-10a se retrouve entre le carbone de l'aminal C-10b et le CH<sub>2</sub> de l'isoxazoline C-10. La régiochimie de la cycloaddition est donc établie pour la structure (**17**).

D'ailleurs, une autre observation corrobore la régiochimie de la structure présentée. La différence de déplacement chimique entre les protons H-10 (à 4,58 et 4,85 ppm) et celui du H-10a (à 3,98 ppm) provient de la présence d'un oxygène adjacent au carbone 10. Il est important de noter que la structure du cycle intermédiaire (l'azépinone ici) est rigidifiée par la présence du lien amide. La forme limite de résonance avec un lien double C=N diminue la flexibilité de la structure tricyclique.

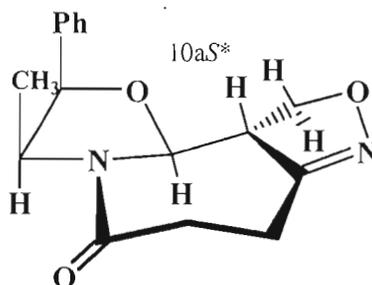


**Figure 2.13** (2*R*\*,3*S*\*,10*aR*\*,10*bS*\*)-3-méthyl-2-phényl-2.3.6,7,10*a*.10*b*-hexahydro-5*H*.10*H*-isoxazolo[4,3-*c*][1,3]oxazolo[3,2-*a*]azépin-5-one (**17**)



**Figure 2.14** Spectre RMN  $^1\text{H}$  du cyclodduit isoxazoline (17)

L'assignation de la stéréochimie du nouveau centre chiral formé en C-10a peut se faire par deux sources de données complémentaires: par l'angle des atomes H10b-C-C-H10a selon les constantes de coupages et par nOe qui démontre l'orientation des groupements dans l'espace. L'irradiation du signal à 0,92 ppm attribué au méthyle porté par le C-3 lors d'une expérience nOe donne une bonne indication de la stéréochimie au centre C-10a. Les deux stéréochimies possibles en ce centre sont différenciées par l'orientation de l'hydrogène qui peut être soit vers le haut et légèrement vers l'arrière de la structure (configuration 10aS\*, **Figure 2.15**) ou presque directement vers le bas (configuration 10aR\*, **Figure 2.14**). La proximité entre cet hydrogène et le méthyle de la structure est très différente pour les deux possibilités et l'absence de transfert d'énergie lors de l'irradiation du signal associé au méthyle vers le ddd à 3,98 ppm pour H-10a laisse présager une stéréochimie 10aR\* pour le nouveau centre chiral. Les transferts d'énergie observés sont vers le quintuplet apparent à 4,51 attribué à l'hydrogène vicinal au méthyle (H-3), les signaux vers 7,26 ppm correspondant aux hydrogènes en *ortho* de l'aromatique et surtout le signal à 4,85 ppm assigné à un des deux triplets de H-10 (**Figure 2.17**). Puisque ce dernier signal est amplifié, cela signifie qu'un des protons H-10 pointe vers le méthyle en C-3, mais plus important, qu'il pointe vers la gauche de la structure. Ceci est possible seulement lorsque le méthylène issu de l'alcène du précurseur **15** est orienté vers l'anneau oxazolidine pour permettre l'attaque de l'oxyde de nitrile sur la face *Re* de l'alcène de façon à donner une isoxazoline ayant la stéréochimie 10aR\* (**Figure 2.13**). Dans le cas où le groupe vinyle dans **15** s'orienterait à l'opposé des groupes méthyle et phényle provenant de la noréphédrine, le CH<sub>2</sub> de l'isoxazoline résultant de cette cycloaddition aurait l'un des hydrogènes pointant dans le plan de l'anneau oxazolidine et l'autre vers le bas de ce plan (**Figure 2.15**) et donc tous deux trop éloignés pour permettre un transfert d'énergie du méthyle vers ces derniers.



**Figure 2.15** Structure d'un cycloadduit à la stéréochimie 10aS\* non obtenue pour 17

À noter que l'amplification du triplet à 4,85 ppm a permis de distinguer les hydrogènes en H-10. Ce triplet est ainsi assigné au H-10 *pro-R* ( $10_R$ ) et le triplet à 4,58 ppm devient H-10 *pro-S* ( $10_S$ ) suivant la nomenclature des hydrogènes diastéréotopiques (**Figure 2.18**). L'irradiation du triplet à 4,85 ppm H- $10_R$  montre des transferts d'énergie vers son proton géminal à 4,58 ppm H- $10_S$ , au signal à 3,98 ppm du H-10a et au multiplet vers 7,3 ppm correspondant aux protons aromatiques (**Figure 2.18**). La faible intensité de l'effet entre H- $10_R$  et H-10a (0,7%) concorde avec la stéréochimie proposée, puisque l'énergie transférée entre des hydrogènes vicinaux est souvent grande, sauf dans le cas où l'orientation des hydrogènes est opposée. Pour la stéréochimie  $10aR^*$ , l'angle dièdre entre ceux-ci est d'environ  $120^\circ$ , tandis que dans le cas d'une stéréochimie inverse  $10aS^*$ , le H- $10_R$  serait presque éclipsé par rapport au H-10a et le transfert d'énergie aurait probablement été plus important.

Contrairement à H- $10_R$ , l'irradiation du signal à 5,65 ppm associé à l'hydrogène de la fonction aminal H-10b entraîne un grand transfert d'énergie au signal à 3,98 ppm correspondant au H-10a voisin (9,3%), ce qui supporte une orientation semblable pour ces deux hydrogènes. Ce résultat démontre aussi la stéréochimie en H-10a, qui permet une orientation favorable à un grand transfert d'énergie dans le cas d'une stéréochimie H- $10aR^*$ , mais défavorable pour l'autre possibilité (H- $10aS^*$ ) où les hydrogènes en question seraient approximativement *anti*.

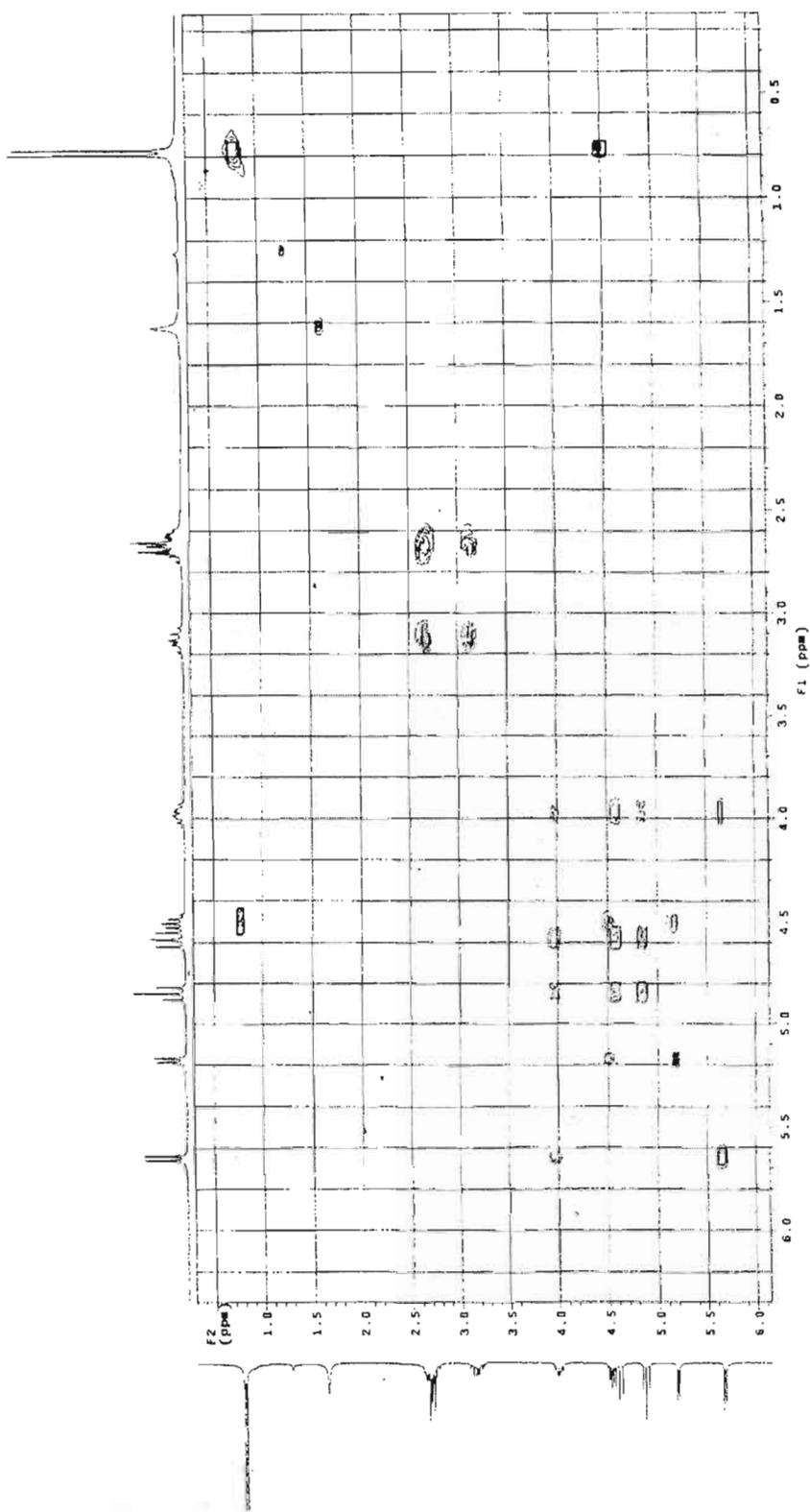


Figure 2.16 Expérience COSY sur l'isoxazoline (17)

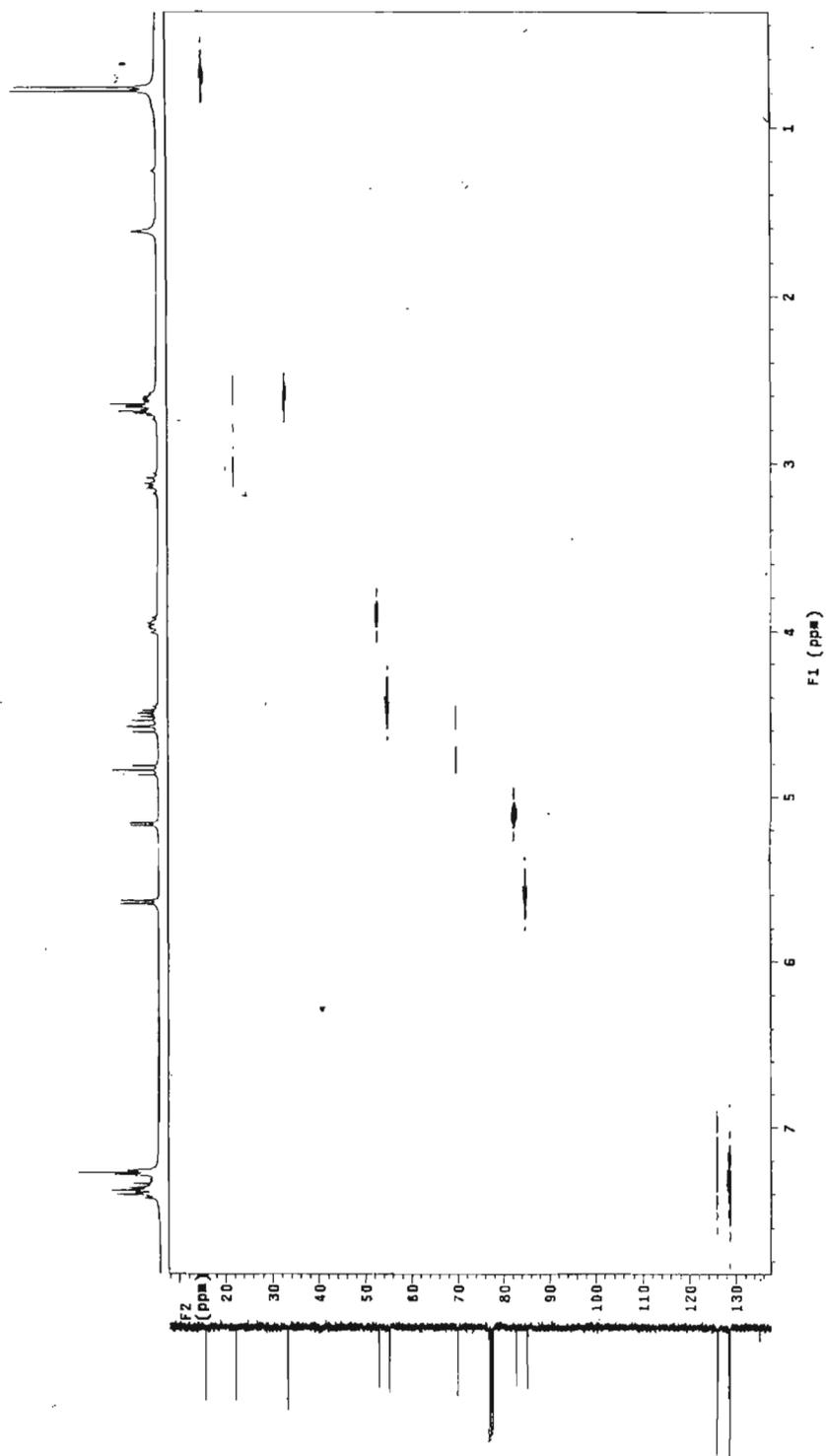
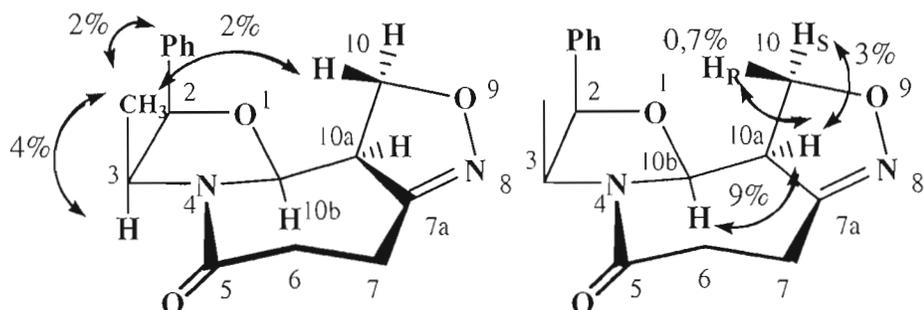
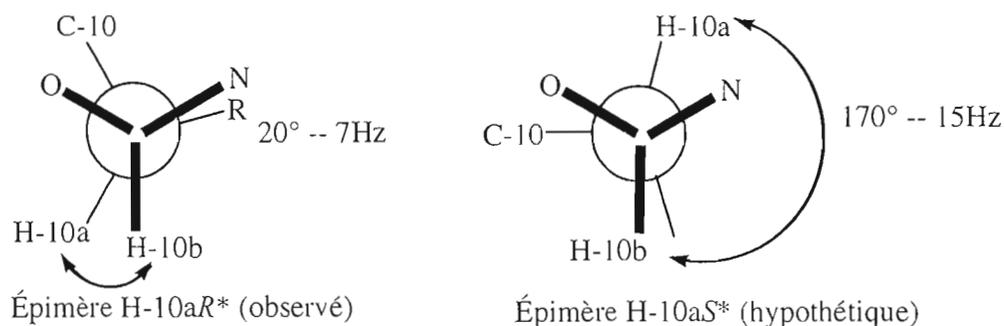


Figure 2.17 Expérience HETCOR effectué sur l'isoxazoline (17)



**Figure 2.18** Résumé des transferts d'énergie observés par nOe pour le composé **17**

La valeur du couplage entre les hydrogènes en H-10a et H-10b est de 6,3 Hz. Selon la courbe de Karplus pour les hydrogènes vicinaux, l'angle entre ces deux protons doit être approximativement de  $30^\circ$  ou  $130^\circ$ .<sup>67</sup> Pour la configuration 10aR\*, la constante de couplage est consistante avec la structure où les hydrogènes sont légèrement décalés avec des angles d'environ  $20^\circ$ . La fixation d'une configuration 10aS\* donne un angle d'environ  $170^\circ$  aux hydrogènes 10a et 10b. Puisqu'un tel angle doit donner un couplage au-dessus de 12 Hz, l'étude des constantes de couplages va de paire avec l'étude par nOe qui prédit aussi la configuration 10aR\*. (**Figure 2.19**)

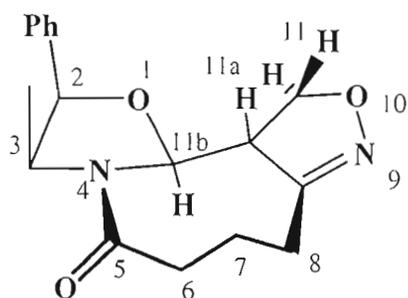


**Figure 2.19** Projection de Newman montrant l'angle dièdre entre H-10a et H-10b selon la stéréochimie en C-10.

### 2.4.3 Cycloaddition 1,3-dipolaire procurant l'isoxazoline (2R\*,3S\*,11aS\*,11bS\*)-3-méthyl-2-phényl-2,3,7,8,11a,11b-hexahydro-11H-isoxazolo[4,3-c][1,3]oxazolo[3,2-a]azocin-5(6H)-one (**18**)

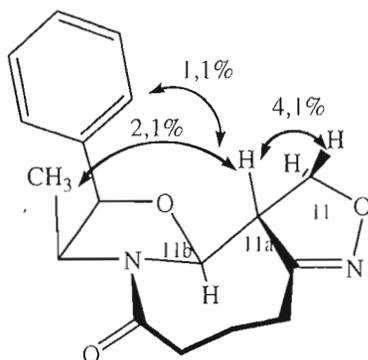
Mise à part la durée de la réaction beaucoup plus longue à cause de la formation d'un cycle mitoyen à 8 atomes, la cycloaddition avec la (2S\*,4S\*,5R\*)-3-(5-nitropentanoyl)-4-méthyl-5-phényl-2-vinyl-1,3-oxazolidine (**16**) est très semblable à son homologue (**15**) possédant un carbone de moins. Les observations lors des lavages sont les mêmes et la purification donne une tache de même Rf correspondant à une isoxazoline ayant un spectre RMN <sup>1</sup>H assez similaire à celui analysé précédemment. Ayant isolé encore une fois un seul produit de cycloaddition, on peut conclure que la cycloaddition procède encore avec une orientation spécifique des groupements, tant pour la régio que la stéréochimie.

Le spectre RMN <sup>1</sup>H du composé **18** est semblable à celui de l'isoxazoline avec un carbone de moins (**17**). Les corrélations par HETCOR et COSY (**Figure 2.21**) montrent encore deux signaux à 4,50 et 4,61 ppm pour deux hydrogènes sur le même carbone C-11 et un doublet de doublets dédoublés à 3,43 ppm pour un hydrogène adjacent aux deux premiers (H-11a). À noter les différences avec l'isoxazoline présentée précédemment : les signaux du même carbone (ici C-11 par rapport à C-10 pour le composé **17**) sont maintenant des doublets dédoublés au lieu de triplets à cause de la résolution des constantes de couplages les affectant. Néanmoins, l'hydrogène 11a couple avec les mêmes hydrogènes que ceux mentionnés pour le composé (**17**) et les H-11 restent plus déblindés que H-11a, ce qui est consistant avec une régiochimie liant l'oxygène au C-11 (**Figure 2.20**).



**Figure 2.20** Structure et numérotation des atomes de l'isoxazoline **18**

L'étude de la stéréochimie par expérience nOe a cette fois pu être effectuée directement par irradiation du signal à 3,43 ppm attribué à H-11a. Une augmentation des signaux vers 7,3 ppm correspondant aux protons aromatiques a été notée ainsi que celui à 0,90 ppm, associé au doublet des hydrogènes du méthyle (**Figure 2.22**). Ce dernier nOe est très indicatif d'une stéréochimie 11a-*S*\*, où l'hydrogène H-11a pointe vers le haut. À remarquer aussi que l'augmentation des H-11 s'effectue surtout au niveau du triplet à 4,60 ppm associé au H-11 *proR* tandis que le signal à 4,49 ppm du H-11 *proS* est très peu affecté, dû à une orientation quasi-*anti* envers H-11a.



**Figure 2.21** Résultats nOe de l'irradiation des protons permettant la détermination de la stéréochimie du composé (**18**)

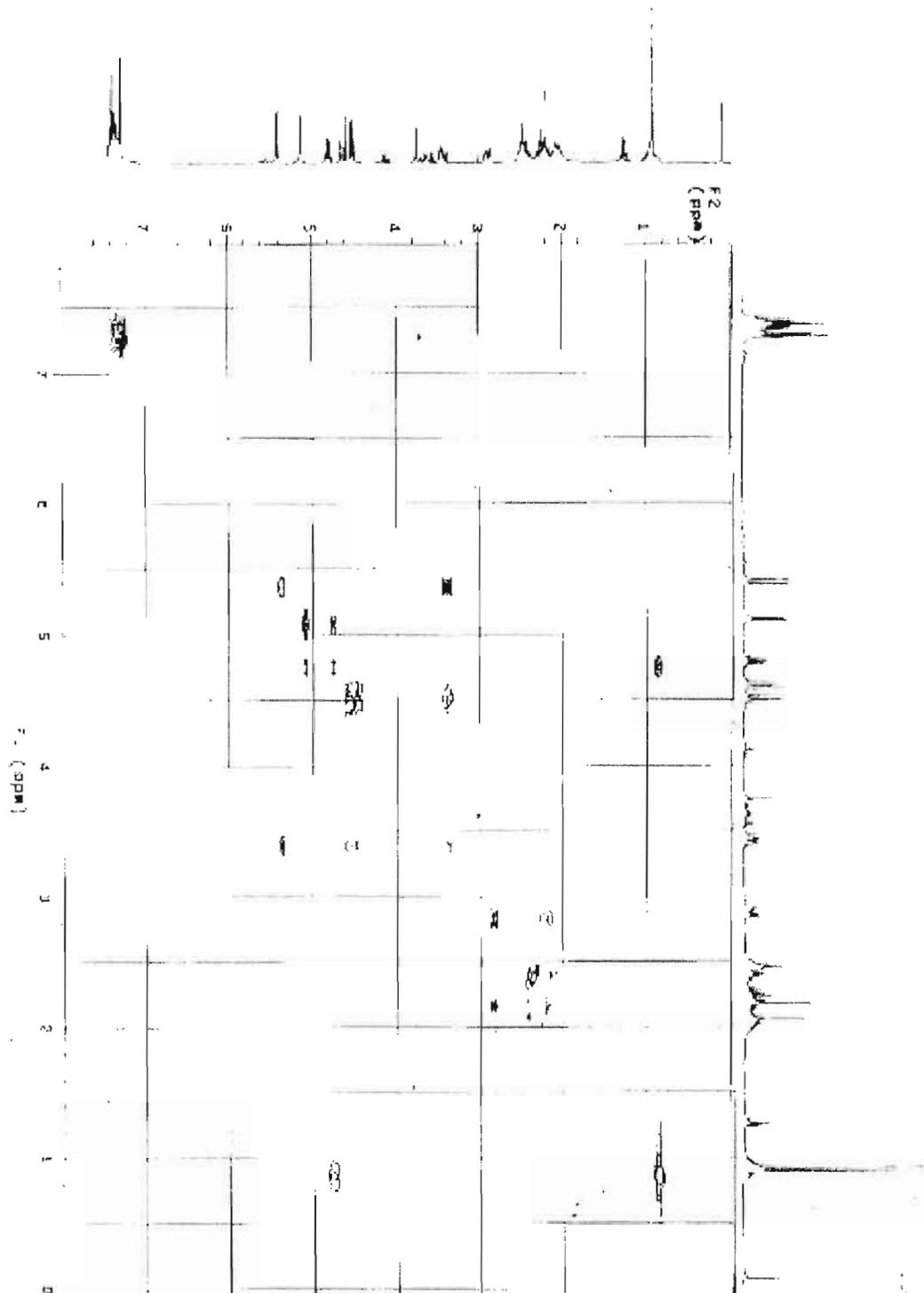
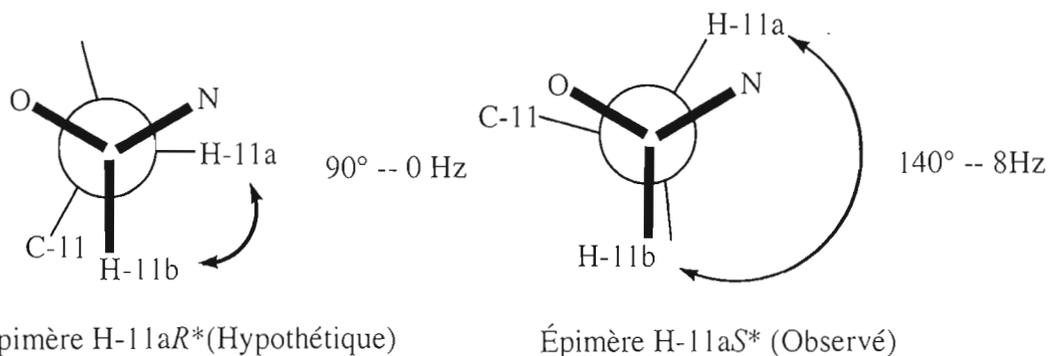


Figure 2.22 Expérience COSY de l'isoxazoline (18)



**Figure 2.23** Projection de Newman montrant l'angle dièdre entre H-11a et H-11b selon la stéréochimie en H-11a

La valeur de la constante de couplage de 8,8 Hz entre H-11a et H-11b est consistante avec la stéréochimie 11aS\* déterminée par nOe, puisque cette valeur nécessite un angle dièdre entre H-11a et H-11b de 0° ou 145°. La projection de Newman suivante montre que la structure 3D pour la stéréochimie H-11aS\* comporte effectivement un angle près de 145°, alors que son épimère H-11aR\* aurait un angle avoisinant 90°, ce qui affaiblit considérablement le couplage entre les hydrogènes concernés et cette possibilité ne pourrait être considéré pour une valeur aussi élevée (**Figure 2.23**).

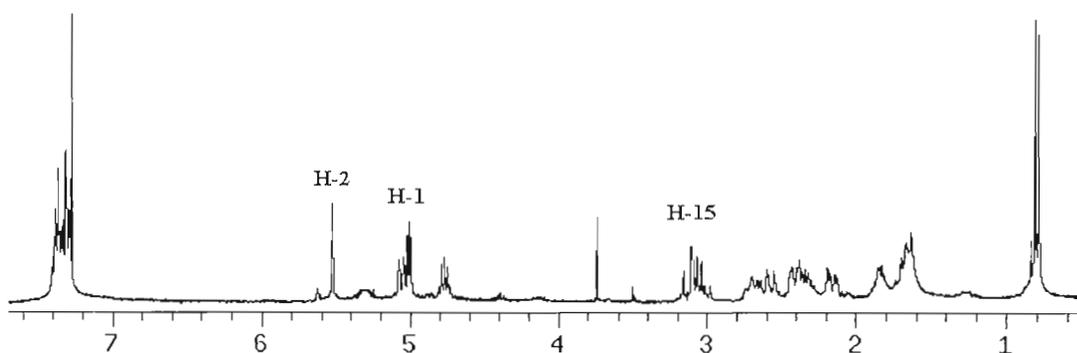
En résumé, il y a une inversion complète de la stéréochimie formée au nouveau centre chiral de l'isoxazoline qui est 10aR\* pour **17** et 11aS\* pour **18**.

#### 2.4.4 Cycloaddition 1,3-dipolaire procurant l'isoxazoline (1S\*,2S\*,4R\*,5S\*)-5-méthyl-4-phényl-3,14-dioxa-6,13-diazatricyclo[10.2.1.0<sup>2,6</sup>]pentadéc-12-èn-7-one (**19**)

L'activation de la (2S\*,4S\*,5R\*)-4-méthyl-3-(6-nitrohexanoyl)-5-phényl-2-vinyl-1,3-oxazolidine (**8**) à l'aide de la procédure de Mukaiyama a elle aussi permis de former l'oxyde de nitrile correspondant, mais cette fois, le suivi par CCM a montré que le produit formé était différent. L'utilisation des mêmes conditions de lavage et de purification n'ont pas permis l'obtention d'une isoxazoline pure puisque celle-ci possédait un Rf plus élevé que les isoxazolines précédentes et que des traces de

produits secondaires ont co-élué avec le produit attendu. Une repurification avec un éluant un peu moins polaire a permis d'isoler le cycloadduit.

Le produit obtenu ayant un spectre RMN  $^1\text{H}$  assez différent des autres dérivés (**Figure 2.24**), une analyse plus poussée a été effectuée pour confirmer sa structure. L'apparition d'un doublet détriplé à 5,05 ppm attribué à H-1 se démarque des autres isoxazolines où les seuls pics entre 5 et 6 ppm sont des doublets. L'analyse COSY de l'isoxazoline **19** (**Figure 2.25**) a montré que l'aspect doublet détriplé de H-1 vient de son couplage avec deux doublets dédoublés à 3,01 et 3,13 ppm portés par le même carbone C-15 dans un système de type AB-X et avec le doublet à 5,55 ppm associé à H-2. Le point majeur pour la détermination de la régiochimie est que cette fois le signal à 5,05 ppm (H-1) est beaucoup plus déblindé que les doublets dédoublés sur le carbone voisin (H-15). Cette différence indique une inversion de régiochimie où l'oxygène se lie au carbone substitué de l'alcène (C-1) (**Figure 2.26**). Il apparaît donc que la longueur de chaîne nécessaire à l'inversion de la régiochimie est de six atomes en comptant le carbonyle. L'assignation des carbones en RMN  $^{13}\text{C}$  a aussi montré une inversion de régiochimie, où le pic attribué au méthylène C-15 de l'isoxazoline **19** est beaucoup plus blindé que pour les autres signaux correspondant au méthylène des isoxazolines **17** et **18** (soit 31,62 ppm comparé à 71,23 ppm). Les résonances attribuées aux autres carbones hors de l'anneau isoxazoline restent très semblables à leurs homologues des dérivés précédents.



**Figure 2.24** Spectre RMN  $^1\text{H}$  de l'isoxazoline **19**

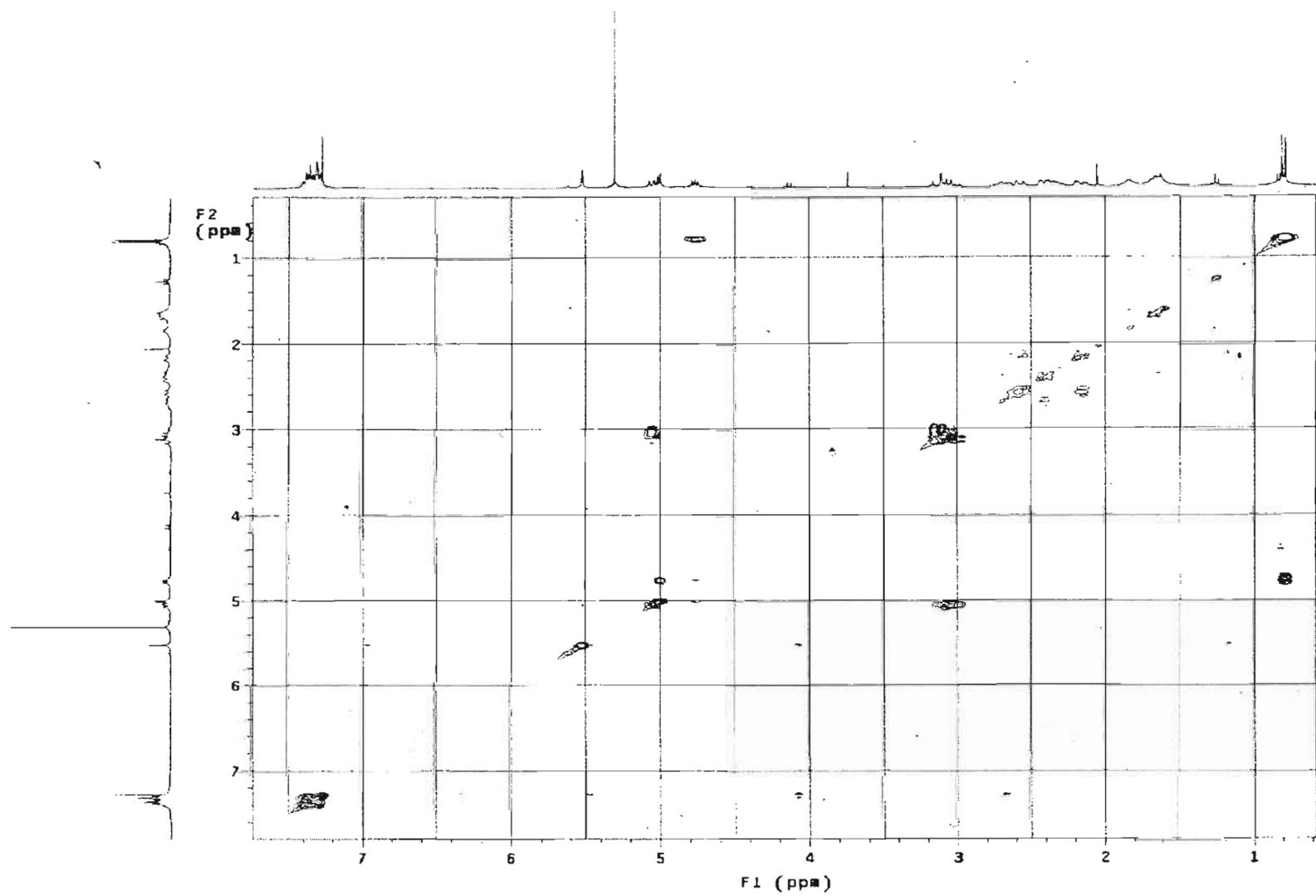
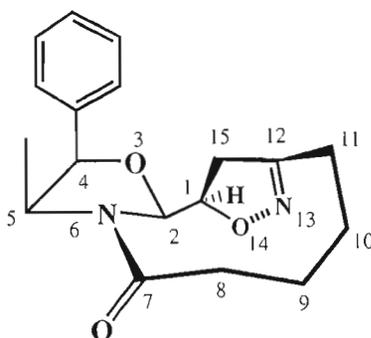
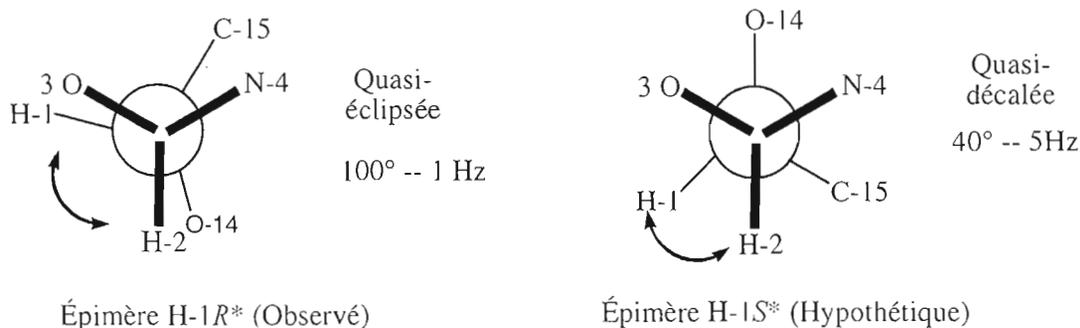


Figure 2.25 Expérience COSY effectuée sur l'isoxazoline 19



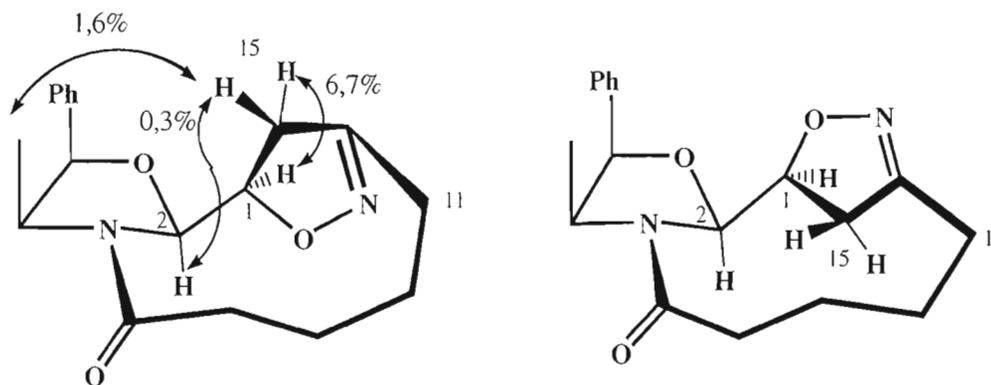
**Figure 2.26** Structure de l'isoxazoline (19)

La petitesse du couplage (2,0 Hz) pour le doublet à 5,55 ppm assigné à H-2 suggère que l'orientation relative de H-1 et H-2 se rapproche de  $90^\circ$  selon la courbe de Karplus.<sup>67</sup> Puisque l'hydrogène de l'aminal pointe directement vers le bas dans la structure, le H-1 pointe près du plan de l'oxazolidine issu de la noréphédrine. Les projections de Newman pour l'étude de l'angle dièdre entre les protons H-1 et H-2 sont représentés à la **Figure 2.27**. Le diastéréoisomère H-1*R*\* donne un angle de  $100^\circ$  entre H-1 et H-2 dans une conformation quasi-éclipsée et concorde avec l'observation d'une constante de couplage de 2 Hz. À l'opposé, le diastéréoisomère H-1*S*\* donnerait une conformation quasi-décalée afin d'accommoder le pont formé par C-15 donnant un angle plus petit d'environ  $40^\circ$  entre H-1 et H-2. Cette valeur aurait conduit à une constante de couplage d'environ 5-6 Hz.



**Figure 2.27** Projection de Newman montrant l'axe C-1 C-2 de l'isoxazoline 19

L'utilisation d'une expérience nOe impliquant l'irradiation des signaux à 3,01 et 3,13 ppm assignés aux protons H-15 supporte une régiochimie inversée en C-1, puisque les signaux vers 2,35 ppm correspondant aux hydrogènes H-11 en plus de ceux à 5,05; 5,52 et 0,80 ppm pour les signaux correspondant à H-1, H-2 et le doublet du méthyle respectivement ont été amplifiés (**Figure 2.28**). L'observation d'une réponse entre les H-15 et le méthyle en C-5 a été critique dans la détermination de la stéréochimie en H-1, puisque l'orientation spatiale des hydrogènes sur le méthylène en C-15 est très différente dépendamment de la stéréochimie. Ceux-ci se trouvent vers le bas du plan de l'oxazolidine pour une configuration H-1*S*\*, ce qui rendrait l'observation de ce transfert d'énergie du méthyle impossible. D'ailleurs, selon cette structure hypothétique les H-15 pointerait environ dans la même direction que le H-2 et une augmentation de signal bien supérieure à celle obtenue (0,3%) serait observée. Finalement, la configuration relative H-1*R*\* fait pointer le C-15 vers le méthyle, ce qui est conforme avec le transfert d'énergie observé de 1,6% et confirme la stéréochimie de l'isoxazoline **19**.



Augmentation de signaux par irradiation nOe de **19**

Stéréochimie hypothétique H-1*S*\*

**Figure 2.28** Expérience nOe déterminant la stéréochimie 1*R*\* de l'isoxazoline **19**

L'étude du comportement de la cycloaddition 1,3-dipolaire en fonction de la longueur de la chaîne latérale a été arrêtée à ce point grâce au retour à la régiochimie attendue par la théorie des orbitales moléculaires. Voici un résumé des résultats de l'orientation de la cycloaddition au **Tableau 2.6**.

**Tableau 2.6** Orientation de la cycloaddition en fonction de la chaîne latérale

| Nitro de départ → Cycloadduit         | Régiochimie | Stéréochimie du centre créé |
|---------------------------------------|-------------|-----------------------------|
| Nitrobutanoyle <b>15</b> → <b>17</b>  | Inversée    | H-10aR*                     |
| Nitropentanoyle <b>16</b> → <b>18</b> | Inversée    | H-11aS*                     |
| Nitrohexanoyle <b>8</b> → <b>19</b>   | Normale     | H-1R*                       |

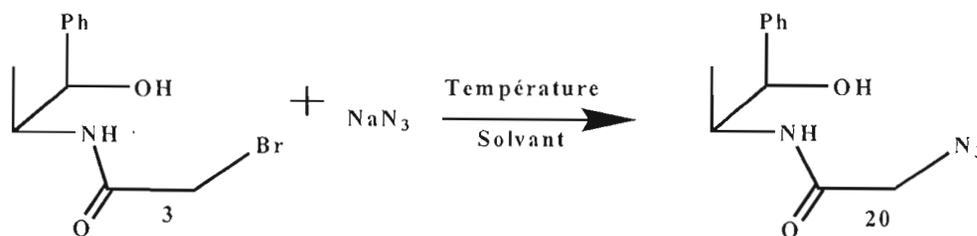
Bien que la variation de la longueur de chaîne sur la cycloaddition eut un effet très inattendu, ces résultats sont compréhensibles puisque la torsion idéale pour la chaîne supportant l'oxyde de nitrile est différente selon sa longueur. Dans un premier temps, dans le cas d'un pont à 9 chaînons et dont l'alcène est riche en électrons, le produit favorisé est de régiochimie normale (substitué en C-3,5) en présence ou non d'une régiochimie inverse minoritaire.<sup>68</sup> Cependant, une régiochimie inverse (substitué en C-3,4) est observée dans tous les ponts plus courts (5 à 8 chaînons).<sup>54</sup> Dans le cas présent, des cycles à 7 et 8 atomes sont formés qui sont juxtaposés à l'oxazolidine et l'isoxazoline tandis que pour la régiochimie normale du composé **19**, il s'agit d'un grand cycle à 11 atomes ponté. De plus, la formation de cycles intermédiaires lors de la cycloaddition affecte l'orientation préférentielle menant au produit obtenu puisque ces cycles se présenteront avec des conformations optimales bien différentes selon le nombre d'atomes du cycle. La littérature fait d'ailleurs état de cas où la stéréochimie d'une réaction change selon les cycles formés par la cycloaddition.<sup>69</sup>

## Extension de la cycloaddition 1,3-dipolaire intramoléculaire impliquant comme dipôle une fonction azoture

### 2.5 Substitution incorporant la fonction azoture à partir des dérivés iodés

Les fonctions requises pour l'obtention des aziridines par la cycloaddition menant aux triazolines sont un azote et un alcène. L'insertion de la fonction azoture est simplifiée par la bonne nucléophilie de l'ion  $\text{N}_3^-$  et qui présente toujours un azote nucléophile contrairement à l'ion nitrite où la charge négative est répartie sur 2 atomes différents. Il suffit de substituer les dérivés halogénés par le sel d'azoture de sodium pour mettre en place la fonctionnalité voulue. L'optimisation effectuée envers la substitution a été de trouver le solvant idéal de réaction. (**Tableau 2.7**) En effet, les substitutions avec  $\text{NaN}_3$  peuvent s'effectuer dans plusieurs solvants mais sa solubilité et sa nucléophilie sont grandement affectées d'un solvant à l'autre.

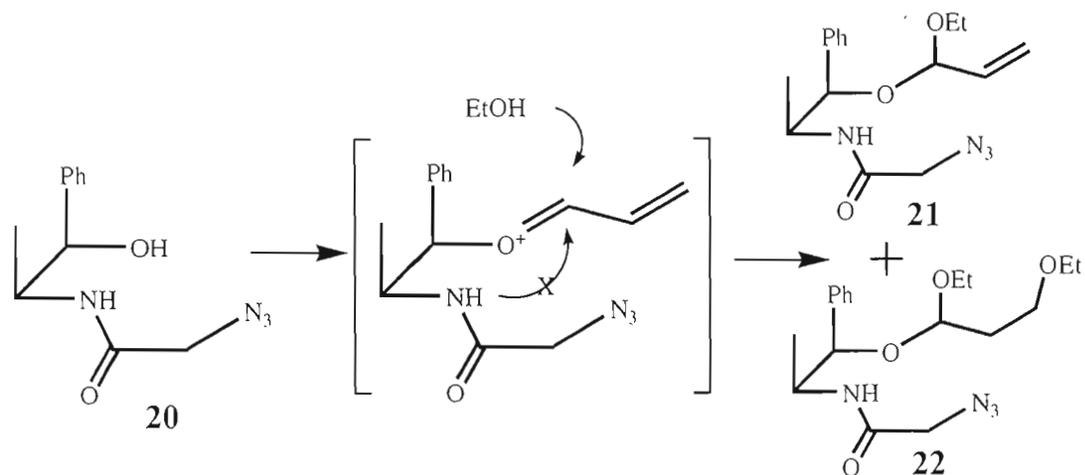
**Tableau 2.7** Détermination du solvant et la température optimale pour la substitution vers l'azoture **20**



| Équiv. $\text{NaN}_3$ | Solvant                        | Durée | Température | Rendement |
|-----------------------|--------------------------------|-------|-------------|-----------|
| 1,3 éq.               | DMF                            | 5 h   | T. A.       | -----     |
| 2 éq.                 | DMF                            | 24 h  | T. A.       | -----     |
| 5 éq.                 | $\text{H}_2\text{O}$ / Acétone | 24 h  | T. A.       | 8%        |
| 2 éq.                 | MeOH                           | 2 h   | Reflux      | 63%       |
| 2,5 éq.               | MeOH anh.                      | 2,5 h | Reflux      | 89%       |

Le passage vers un azoture est optimal avec le méthanol anhydre dans lequel l'azoture de sodium a une solubilité très faible à froid mais suffisante à reflux.

## 2.6 Cyclisation vers l'oxazolidine du *N*-[(1*S*\*, 2*R*\*)-(2-hydroxy-1-méthyl-2-phényléthyl)]-2-azidoacétamide



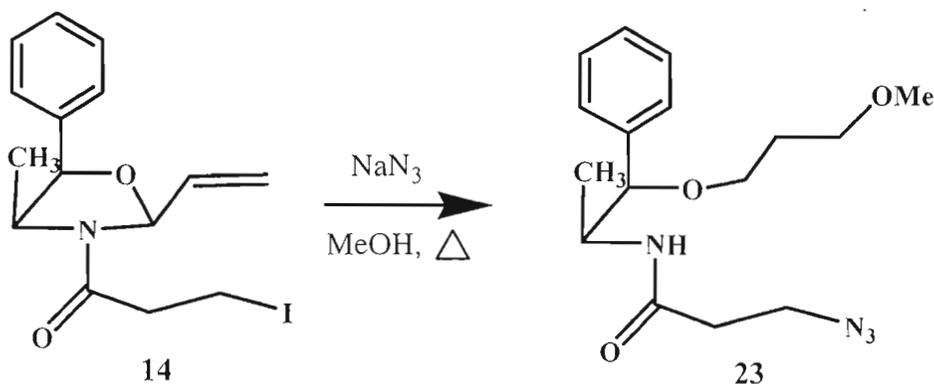
**Figure 2.29** Formation d'acétals mixtes sur les hydroxy-azotures

La réaction d'acétalisation avec l'entrée d'un alcène mono-substitué sur les espèces contenant un azoture a été problématique. La présence de cette fonctionnalité perturbe l'étape de cyclisation où l'azote de l'amide attaque le deuxième ion oxonium (**Figure 2.29**). Cette attaque est considérablement ralentie et le produit majoritaire de la réaction correspond à un mélange d'acétals mixtes, où l'alcène **21** est encore présent et où celui-ci a subi une addition de EtOH (**22**). Puisque cette voie de synthèse est problématique, l'insertion du groupement azoture a été introduite après la formation de l'anneau oxazolidine.

## 2.7 Substitution des dérivés oxazolidines iodés par l'ion azoture et cycloaddition aux triazolines correspondantes

L'adaptation des conditions optimales de l'entrée de l'ion N<sub>3</sub><sup>-</sup> sur les dérivés amido-alcools **20** avec les dérivés oxazolidines (**9** et **10**) a été initialement explorée, mais le méthanol anhydre effectue une réaction secondaire sur la fonction aminal des oxazolidines. En effet, on constate une hydrolyse partielle de celles-ci et une addition

d'une molécule de méthanol sur l'alcène malgré la bonne substitution de l'iode par l'azoture (**Figure 2.30**). La modification du solvant en passant du méthanol à l'acétone élimine cette hydrolyse, mais ralentit la réaction à cause de la plus faible solubilité du sel azoture de sodium au reflux de l'acétone par rapport à celle au reflux du méthanol. Il est à noter que les substitutions en  $\alpha$  d'un carbonyle sont toujours plus rapides, ce qui explique la différence de temps de réaction entre les deux dérivés (**Tableau 2.8**). Par contre, la différence de réactivité pour la cycloaddition vers les triazolines était inattendue. La température de reflux de l'acétone est suffisante pour que le dérivé **13** effectue la cycloaddition vers la triazoline directement *in situ* après l'insertion de l'ion  $N_3^-$ . Un mélange de produit contenant l'azoture et de triazoline est alors observé lors de cette réaction, mais en augmentant l'intensité du chauffage, le cycloadduit devient prédominant.



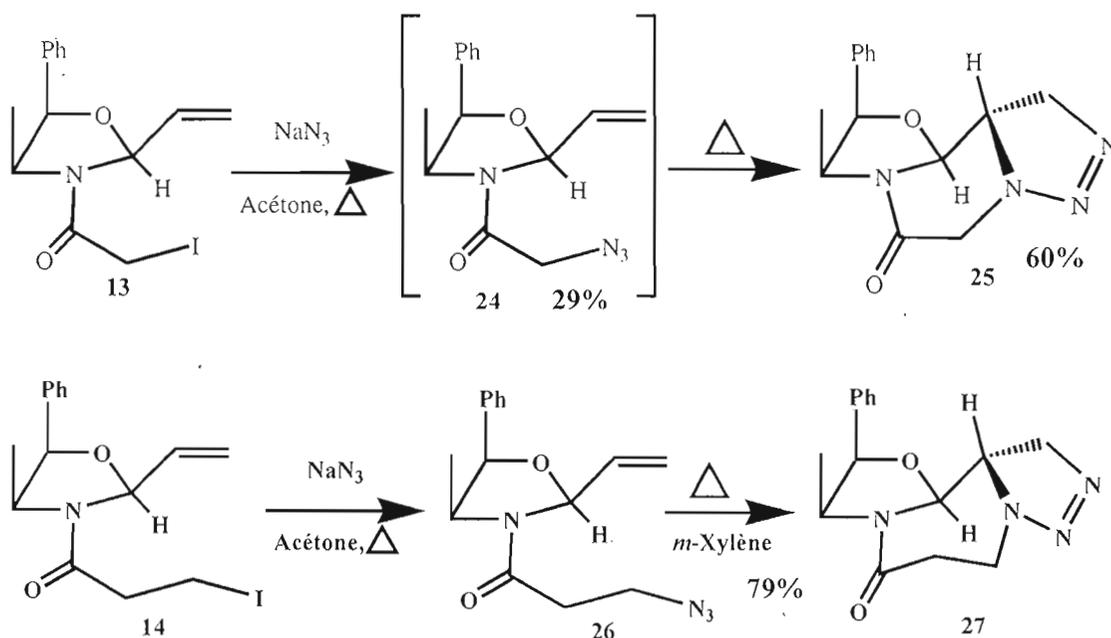
**Figure 2.30** Substitution de l'iode par l'azoture et ouverture de l'oxazolidine par le MeOH

**Tableau 2.8** Rendement de substitution par l'azoture et de la cycloaddition concomitante

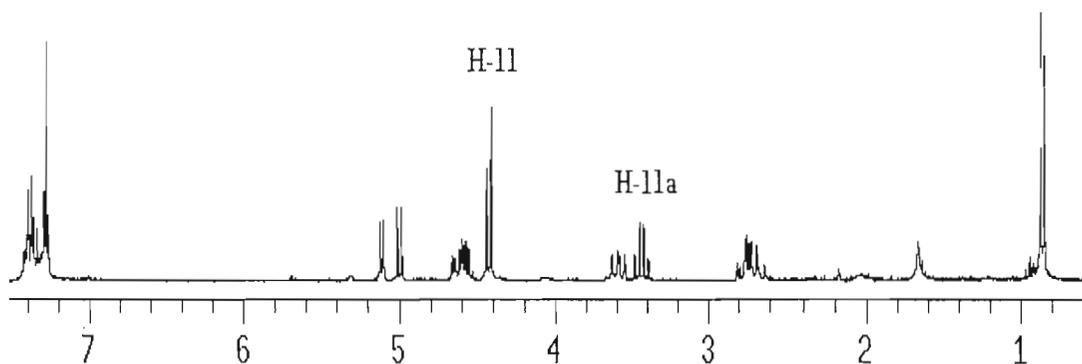
| Substrat                | $NaN_3$ | Durée    | Rendement                          |
|-------------------------|---------|----------|------------------------------------|
| $CH_2I$ ( <b>13</b> )   | 5 éq.   | 3 heures | 29% <b>24</b> *<br>60% <b>25</b> * |
| $C_2H_4I$ ( <b>14</b> ) | 5 éq.   | 8 heures | 91% <b>26</b>                      |

\*Établi par analyse RMN  $^1H$  du brut de réaction

Dans le cas du dérivé **14** (à un carbone supplémentaire), la substitution est la seule à se produire, ce qui permet l'isolation et la purification du dérivé azoture. La cycloaddition a lieu lors du chauffage de ce produit dans le toluène, mais la réaction étant lente, le *m*-xylène devient plus indiqué car sa température d'ébullition plus élevée (138°C) permet à la cycloaddition de s'effectuer dans un rendement de 79% (**Figure 2.31**) et le spectre RMN  $^1\text{H}$  de **27** est présenté à la **Figure 2.32**.



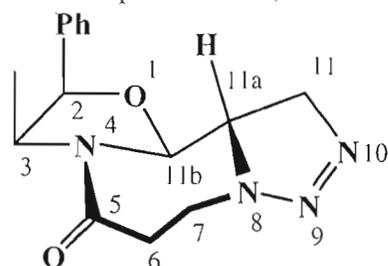
**Figure 2.31** Substitution de l'iode par un azoture et formation de triazoline par chauffage



**Figure 2.32** Spectre RMN  $^1\text{H}$  de la triazoline **27**

Les produits triazolines se sont avérés sensibles à l'acide et leur chromatographie sur silice est très capricieuse, car une grande partie du produit se dégrade sur celle-ci, où il en résulte la perte du cycle triazoline. Plusieurs tests ont alors été effectués afin de déterminer la dégradation de la triazoline **23** sur différentes phases solides avec une petite colonne chromatographique (**Tableau 2.9**). Les résultats indiquent que la présence d'acidité ou de silice entraîne la décomposition du produit triazoline (entrées 1 à 4). L'utilisation d'alumine permet de décroître la dégradation et l'ajout de  $\text{Et}_3\text{N}$  a permis de réduire légèrement la dégradation sur l'alumine neutre mais aucun effet n'a été observé sur l'alumine basique (entrées 5 à 7). Les purifications de triazolines ont donc été effectuées avec l'alumine basique. Malheureusement, le dérivé triazoline **25** a été encore plus sensible à la chromatographie que son homologue à un méthylène supplémentaire (**27**) et même l'alumine basique ne permet pas d'éviter la dégradation du produit, qui se transforme pour donner des mélanges complexes non caractérisables. Le meilleur protocole pour ce composé a été de le faire réagir sans l'isoler dans les réactions subséquentes, considérant qu'il sera possible de purifier adéquatement les mélanges obtenus. Heureusement, tel qu'il est décrit plus loin, les produits issus d'addition de nucléophiles sont bien caractérisés au niveau de la stéréochimie au centre chiral généré lors de la cycloaddition, ce qui atténue le fait qu'on ne puisse établir la stéréochimie directement sur la triazoline **25**. Néanmoins, la RMN du proton de ce composé montre un patron de couplage semblable aux isoxazolines à courtes chaînes (**17** et **18**) où les hydrogènes du nouveau méthylène sont différenciés à 2,54 et 4,02 ppm et où l'hydrogène au nouveau centre chiral apparaît comme un ddd à 2,50 ppm à cause des constantes de couplage différentes avec ces deux hydrogènes mais aussi avec l'hydrogène adjacent faisant partie du cycle oxazolidine.

**Tableau 2.9** Tests de dégradation lors de la chromatographie du produit **27** sur différentes phases solides



| Entrée | Phase solide                        | Produit purifié |
|--------|-------------------------------------|-----------------|
| 1      | Silice non traitée                  | +/- 20%         |
| 2      | Florisil®                           | +/- 60%         |
| 3      | Silice basique                      | +/- 60%         |
| 4      | Alumine neutre                      | +/- 30%         |
| 5      | Alumine neutre + Et <sub>3</sub> N  | +/- 40%         |
| 6      | Alumine basique                     | +/- 85%         |
| 7      | Alumine basique + Et <sub>3</sub> N | +/- 85%         |

L'analyse du cycloadduit triazolone **27** par RMN <sup>1</sup>H (**Figure 2.32**) montre un effet intéressant. Les deux hydrogènes H-11 ont le même déplacement chimique à 4,42 ppm ce qui annule le couplage entre eux. Le signal pour cet ensemble de protons est donc un doublet qui couple seulement avec H-11a. Ce dernier hydrogène à 3,44 ppm apparaît aussi comme quadruplet apparent puisque sa constante de couplage avec H-11b à 4,99 ppm est la même qu'avec les H-11. Ces corrélations sont confirmées par une expérience COSY (**Figure 2.33**) et l'assignation des déplacements chimiques des carbones est aidée par les corrélations observées lors d'une expérience HETCOR (**Figure 2.34**). Les deux carbones de la triazolone ont environ le même déplacement chimique, mais le C-11 est affecté par sa proximité envers N-10 qui est sp<sup>2</sup>, ce qui le déblindé à 68,23 ppm comparé à 62,58 ppm pour le C-11a adjacent à N-8 qui est sp<sup>3</sup>.



Figure 2.33 Expérience COSY effectuée sur la triazoline 27

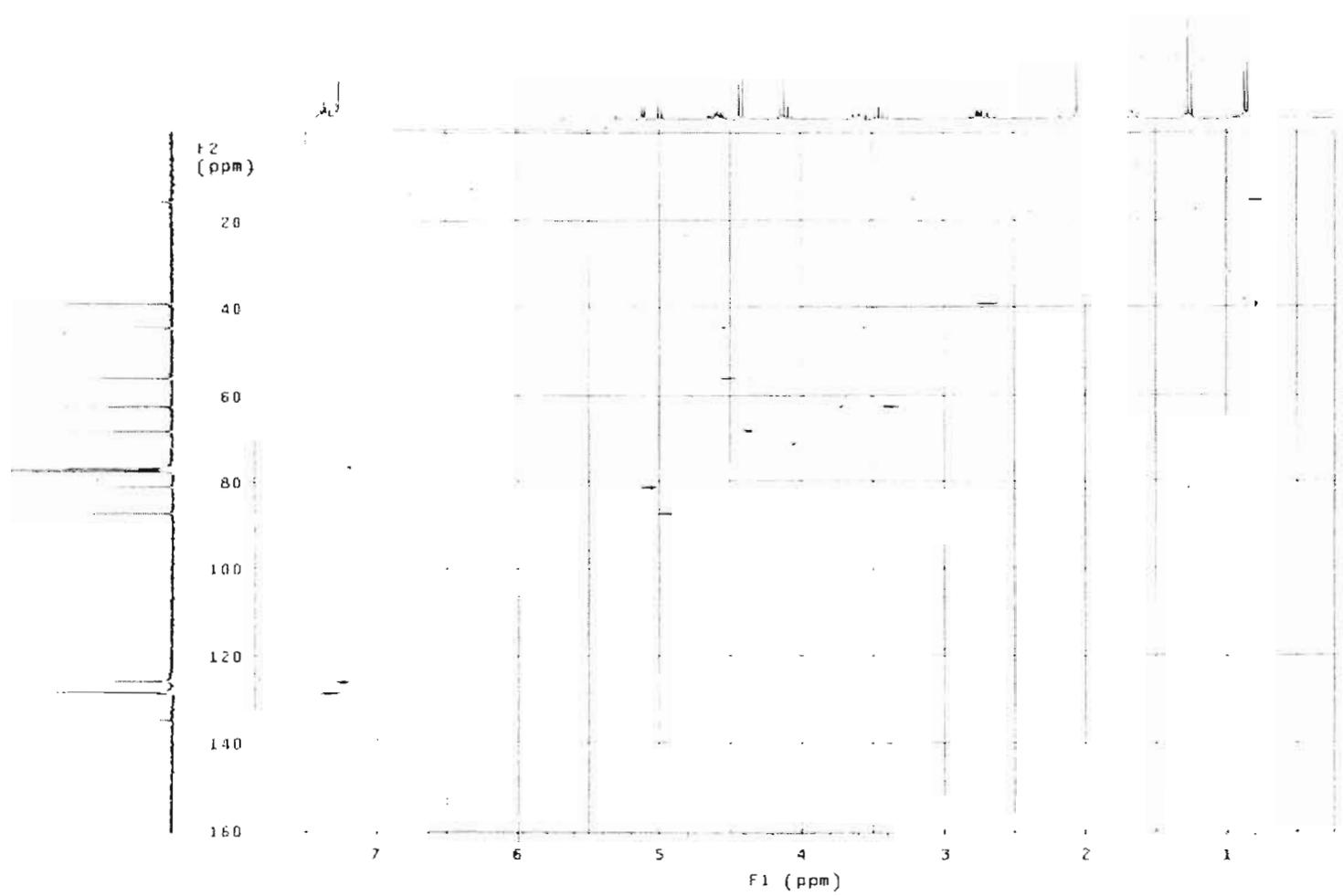
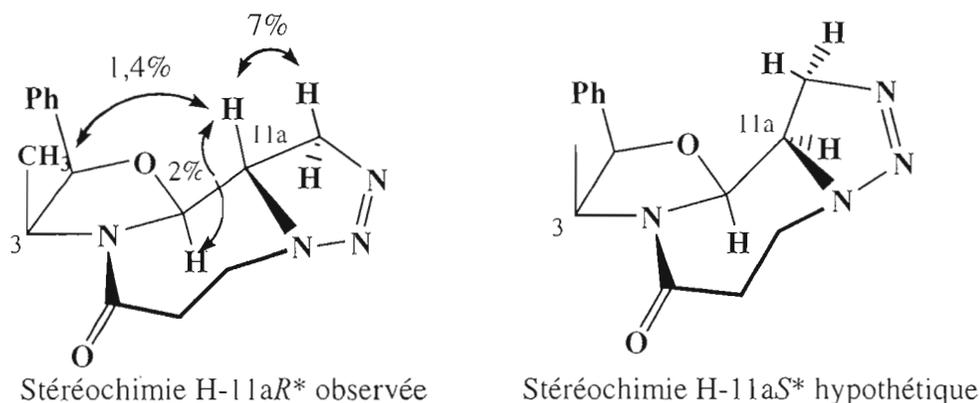


Figure 2.34 Expérience HETCOR effectuée sur la triazoline 27



**Figure 2.35** Expérience nOe déterminant la stéréochimie en H-11a et épimère en C-11a hypothétique de **27**

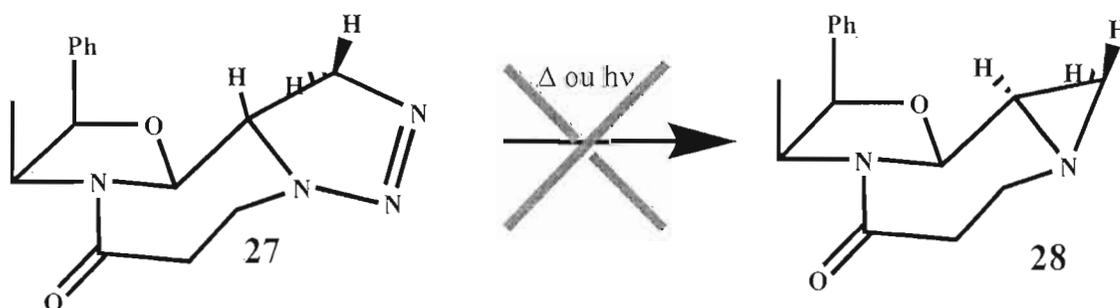
L'élucidation de la stéréochimie en C-11a a été possible grâce à un transfert d'énergie en nOe lors de l'irradiation du doublet à 0,85 ppm correspondant aux hydrogènes du méthyle en C-3 vers le quadruplet à 3,44 ppm l'hydrogène H-11a. (**Figure 2.35**) Le stéréoisomère 11aR\* comporte un hydrogène en 11a orienté vers le haut de la structure et se rapprochant du méthyle en question. Par contre, le diastéréoisomère 11aS\* aurait son hydrogène 11a du nouveau stéréocentre pointant dans la direction opposée au méthyle de la molécule, ce qui est en contradiction avec le signal observée par nOe. Ce signal est donc indicatif d'une stéréochimie 11aR\* pour la triazolone **27**.

## 2.8 Tentative de formation des aziridines par thermolyse et photolyse des triazolines (**25**) et (**27**)

L'expulsion de deux atomes d'azotes du cycle triazolone, sous forme d'azote moléculaire N<sub>2</sub> permet la formation d'une aziridine.<sup>70</sup> Ce processus peut s'effectuer par irradiation à la lumière ultraviolette ou par thermolyse à l'aide d'un chauffage à température élevée. Un premier essai a été de dissoudre les triazolines dans la

décaline pour les chauffer à reflux. (190°C). Aucun changement ne s'est produit après 5 heures de reflux et lors du chauffage pour la nuit, le solvant a accidentellement été évacué et le produit a été chauffé à sec. Le substrat était étonnamment intact malgré ce chauffage direct. Il a donc été réutilisé dans un four à boules de type Kugelrohr pour un chauffage sous vide à température contrôlée. Malheureusement, la thermolyse semble impossible car un gradient de température entre 225 et 250°C a entraîné la décomposition du produit avant même que la thermolyse vers l'aziridine ne se produise.

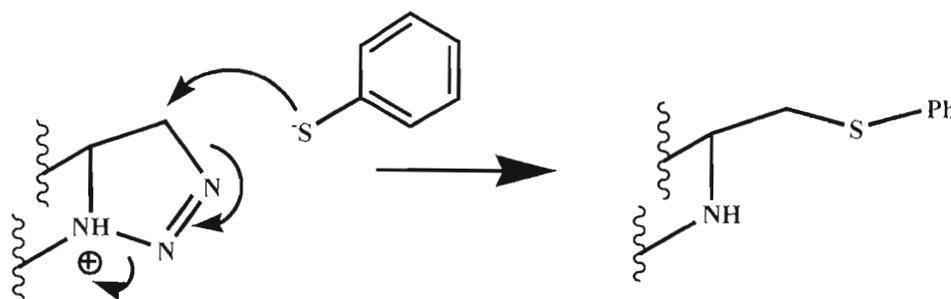
Les triazolines ont par la suite été exposées à une lampe au mercure ( $\lambda = 254$  nm) pour vérifier si une photolyse par un rayonnement ultraviolet était possible. Un essai fut tempéré par un verre en pyrex qui absorbe la majeure partie du rayonnement mais rend celui-ci trop faible pour entraîner un changement après une nuit d'exposition. L'irradiation d'une solution dans une cellule en quartz a permis une irradiation plus intense mais tout comme la thermolyse, la transformation du produit, qui s'est effectuée en moins d'une heure, a conduit à une décomposition plutôt qu'à la formation des aziridines (**Figure 2.36**). La méthodologie présentée ici ne permet donc pas de former des aziridines à partir de leurs homologues triazolines. Néanmoins, la formation des triazolines étant bien optimisée, celles-ci peuvent tout de même être utilisées en tant qu'équivalents synthétiques aux aziridines vis-à-vis les attaques par des nucléophiles.



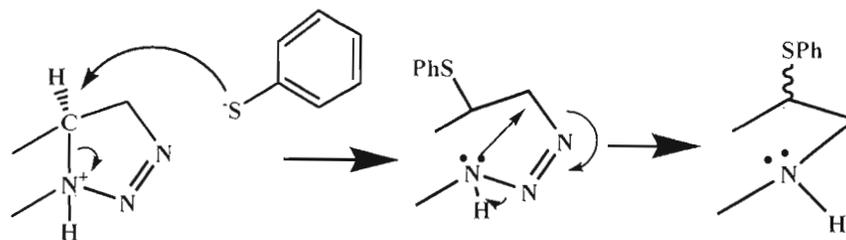
**Figure 2.36** Thermolyse et photolyse de triazolines en aziridines

## 2.9 Attaque nucléophile sur les triazolines

Une stratégie rarement employée utilisant les triazolines est de considérer celles-ci comme des électrophiles qui perdent  $N_2$  au cours de la réaction, pour donner des produits semblables à ceux d'attaque de nucléophiles sur les aziridines.<sup>71</sup> L'attaque d'un nucléophile comme le thiophénol sur le méthylène de la triazoline devrait permettre l'évacuation de deux atomes d'azote pour former un thioéther et une amine secondaire. En effet, le thiophénol est connu pour ouvrir les aziridines si l'azote est activé.<sup>72</sup> Il est connu que les aziridines tout comme les époxydes réagissent cinétiquement avec leur carbone le moins encombré comme site électrophile. Pour les triazolines, l'attaque de nucléophiles sur leur  $CH_2$  est moins encombrée sur les dérivés synthétisés et aussi force le dégagement gazeux de  $N_2$  directement (**Figure 2.37**). L'attaque de nucléophiles sur le  $CH$ , bien que possible, s'effectue en deux étapes et le produit obtenu a un encombrement stérique supplémentaire (**Figure 2.38**).

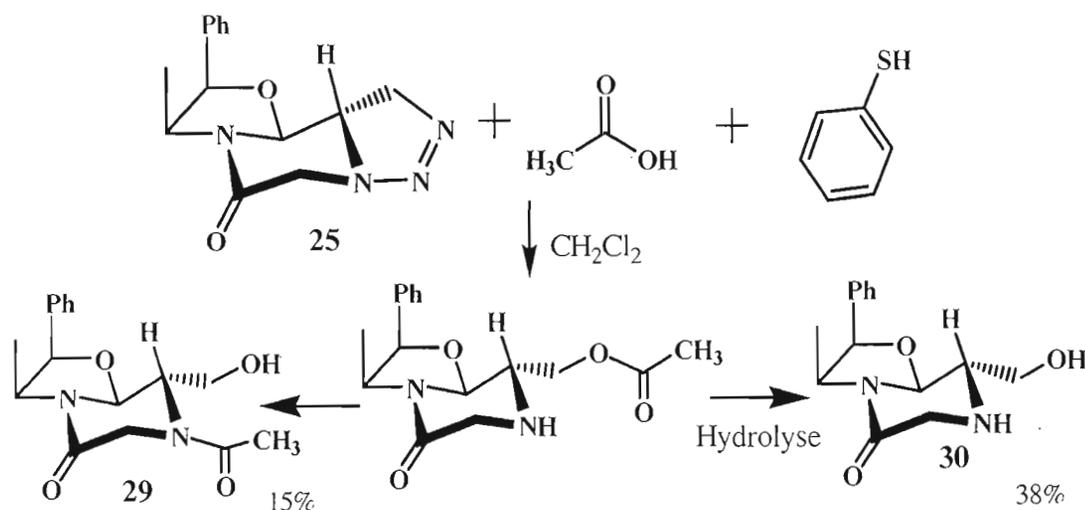


**Figure 2.37** Produit anticipé de l'attaque d'un ion thiophénolate sur le  $CH_2$  d'une triazoline en milieu acide



**Figure 2.38** Produit anticipé de l'attaque sur le  $CH$  d'une triazoline en milieu acide

Pour les essais impliquant le thiophénol, celui-ci a été utilisé seul ou avec une base pour former un ion thiophénolate, mais ces essais ont laissé le substrat intact. Toutefois, la présence d'acide acétique avec le PhSH a transformé le cycle triazoline. Après une nuit à  $-5^{\circ}\text{C}$ , une analyse RMN du mélange réactionnel montre un produit unique. Le produit brut a été purifié sur alumine basique (éluant éther de pétrole : acétate d'éthyle 98 : 2) pour donner un mélange de produits d'ouverture (**29** et **30**) issus de l'attaque de l'ion acétate (**Figure 2.39**). Ceci est étonnant puisque cet ion n'est normalement pas un bon nucléophile à cause de sa répartition de charge. Cette expérience démontre que sous certaines conditions, l'ion acétate peut réagir comme nucléophile. À noter qu'avant purification, le produit était totalement acétylé (**29**) mais qu'il s'est aussi produit un transfert de groupe acétyle sur l'azote adjacent pour former un amide plus robuste. L'ester résiduel s'est clivé lors de la chromatographie pour donner un produit amino-alcool (**30**) alors que l'amido-alcool est intouché lors de cette purification. Les caractérisations spectroscopiques ont été effectuées sur l'amino-alcool **30**. Celles du produit **29** sont assez semblables, mais en général moins bien définies sauf l'évidence du transfert d'acétyle qui est observée par infrarouge où



**Figure 2.39** Attaque nucléophile d'un ion acétate sur le cycle triazoline; transfert d'acétyle vers **29** et hydrolyse de l'ester vers **30**

il y a deux bandes d'élongation C=O vers  $1653\text{ cm}^{-1}$  et absence d'élongation vers  $1715\text{ cm}^{-1}$  indicatrice de la présence d'une fonction ester. L'analyse approfondie de la RMN  $^1\text{H}$  de **30** montre deux doublets à 3,60 et 3,69 ppm pour les hydrogènes H-6 correspondent à un système AB et les hydrogènes H-9 sont des signaux de forme doublets dédoublés à 3,87 et 3,99 ppm comme dans un système AB-X (une constante de couplage de 11,4 Hz est mesurée pour les deux doublets dédoublés), ces signaux ainsi que l'hydrogène H-8 dédoublé trois fois (ddd) à 3,06 ppm concordent avec la structure proposée, où la régiosélectivité de l'attaque s'effectue sur le  $\text{CH}_2$  du cycle triazoline de la molécule **25** (Figures 2.40 et 2.41).

Les couplages affectant les hydrogènes de la molécule **30** sont plus simples à interpréter grâce aux fonctions amine et alcool qui ne présentent pas de couplage pour leurs hydrogènes. Le spectre COSY (Figure 2.42) montre bien une corrélation entre les deux signaux à 3,60 et 3,69 ppm correspondant aux H-6 et que le signal pour H-8 à 3,06 ppm couple avec le signal à 4,83 ppm de l'hydrogène de l'aminal H-8a et les deux doublets dédoublés à 3,87 et 3,99 ppm associés aux H-9. L'assignation des signaux du  $^{13}\text{C}$  RMN à l'aide d'une expérience HETCOR (Figure 2.43) donne des pics de 57,51 ppm pour C-8, ce qui est plausible pour un méthyne adjacent à un azote et de 44,46 ppm pour C-9, un méthylène à côté de l'alcool.

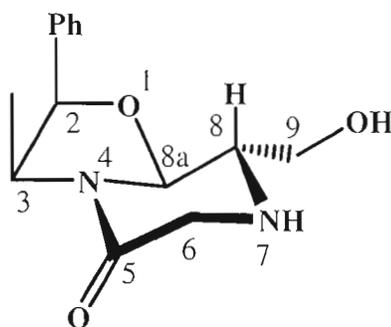
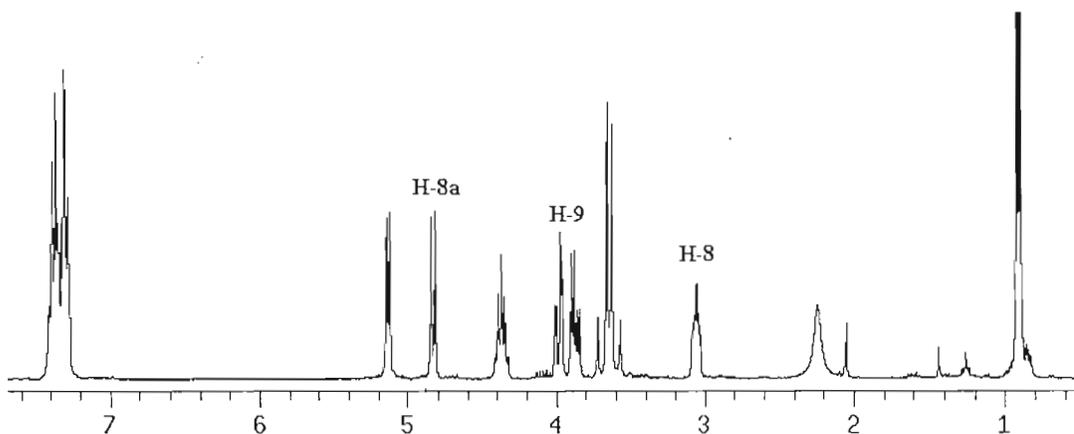
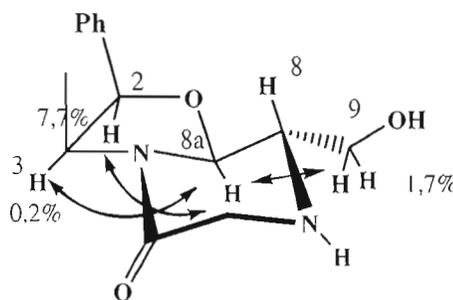


Figure 2.40 Structure et numérotation des atomes de l'amino-alcool **30**



**Figure 2.41** Spectre RMN  $^1\text{H}$  du composé **30**

L'attaque de l'ion acétate sur le carbone moins encombré n'affecte pas la stéréochimie du carbone adjacent. La stéréochimie en C-8 correspond à  $8S^*$  et elle est appuyée par une expérience nOe effectuée par l'irradiation du signal à 4,83 ppm de l'hydrogène H-8a, où celui-ci transfère 1,7% de son énergie vers les signaux à 3,87 et 3,99 ppm attribués aux H-9, ce qui serait trop élevé pour l'autre stéréoisomère  $8R^*$ , où les H-9 seraient orientés vers le haut et en direction opposée à H-8a (**Figure 2.44**). À noter la différence de transfert d'énergie de H-8a vers les signaux à 4,37 et 5,13 ppm assignés respectivement aux H-2 et H-3 qui devrait normalement être dans la même orientation et la même distance par rapport à H-8a. Le transfert d'énergie plus grand vers H-2 indique que c'est le C-2 qui se trouve à être le rabat de l'enveloppe formée par le cycle oxazolidine. Le phényle se place ainsi plus près du plan de ce cycle pour l'éloigner du reste de la structure mais l'hydrogène benzylique se rapproche tout autant.



**Figure 2.44** Résultats d'une expérience nOe sur l'amino-alcool **30**

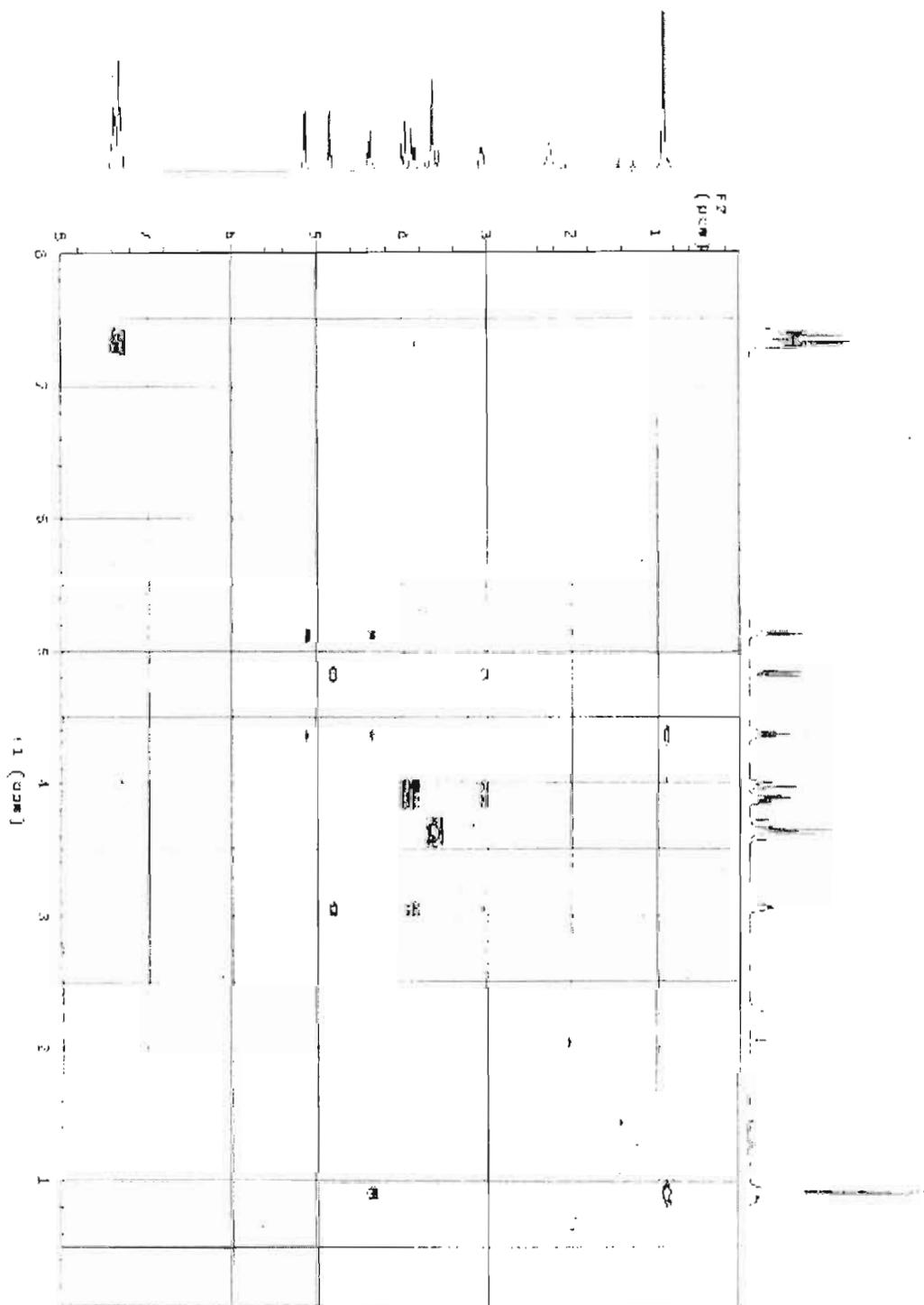


Figure 2.42 Expérience COSY du composé 30

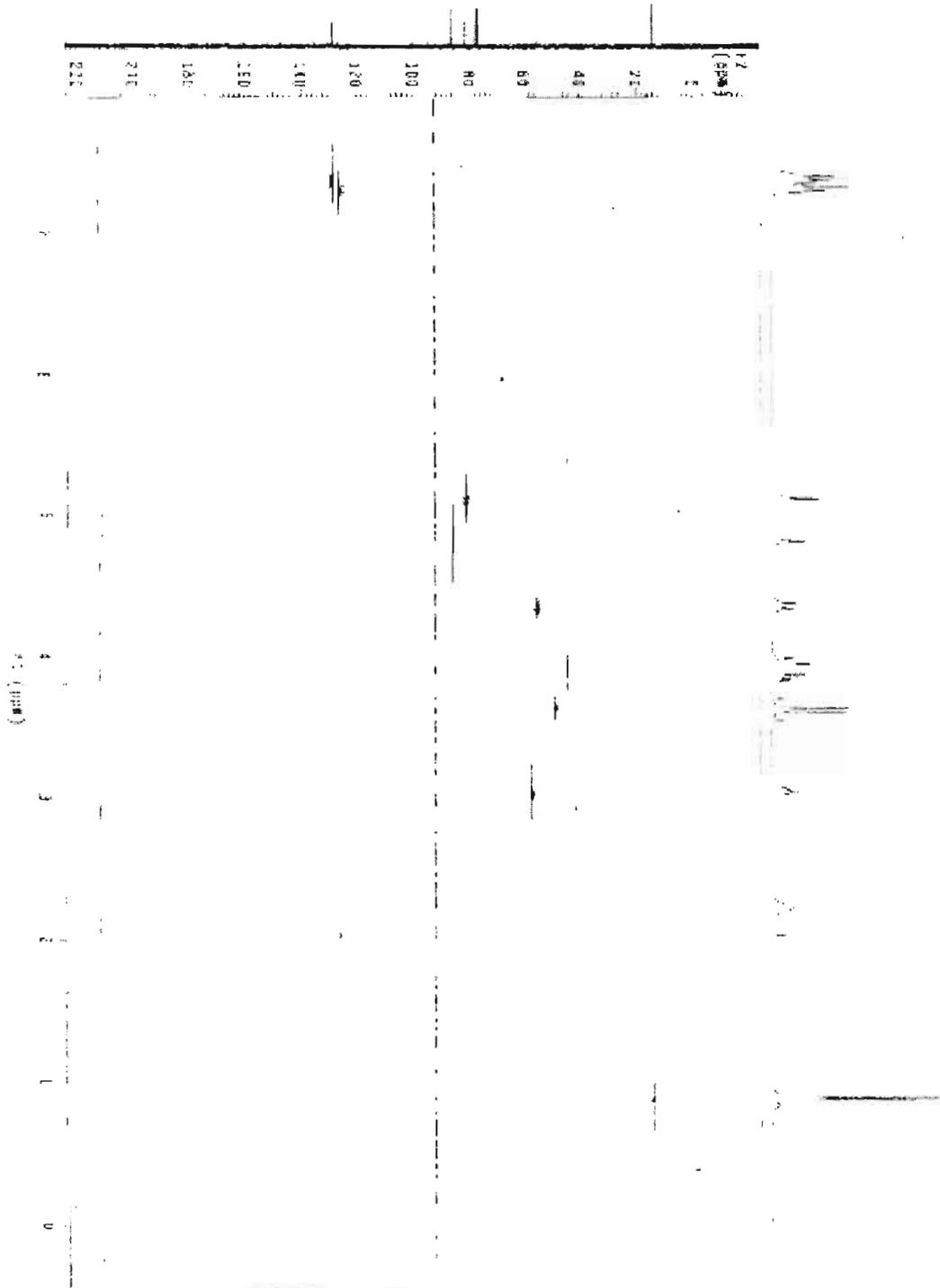


Figure 2.43 Expérience HETCOR effectuée sur l' amino-alcool 30

## 2.10 Tentatives d'ouverture de triazolines par d'autres nucléophiles

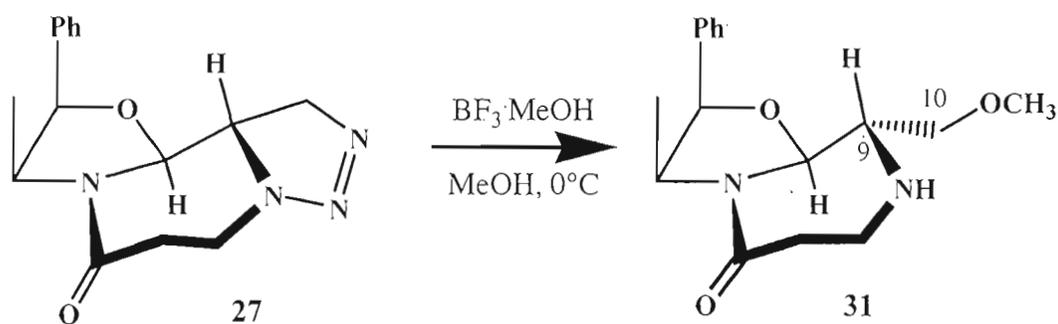
Il faut d'abord prendre en considération la solubilité des espèces. Les triazolines sont très peu solubles dans  $\text{Et}_2\text{O}$  et le KCN est assez peu soluble dans la plupart des solvants d'où son utilisation dans le DMF. Première constatation, le thiophénol n'est pas un nucléophile de choix pour l'attaque sur les triazolines (**Tableau 2.10**). Ces deux espèces ne réagissent pas directement ensemble (entrées 1 et 2). L'utilisation d'acide acétique sans thiophénol entraîne une attaque nucléophile, mais celle-ci n'est pas contrôlée et semble aussi affecter la fonction aminal de la molécule pour donner des produits de dégradation (entrées 3 et 5). L'utilisation d'une catalyse basique rend impossible l'activation du cycle triazoline qui reste alors intact (entrées 1 et 4). Le cyanure de potassium est un autre très bon nucléophile, mais sa faible solubilité dans plusieurs solvants et même dans ceux relativement polaires comme l'éthanol affecte sa réactivité. Le diméthylformamide solubilise bien les sels de cyanure, mais rend trop difficile la chromatographie ultérieure (entrées 6 et 7).

**Tableau 2.10** Essais infructueux d'ouverture des triazolines par des nucléophiles

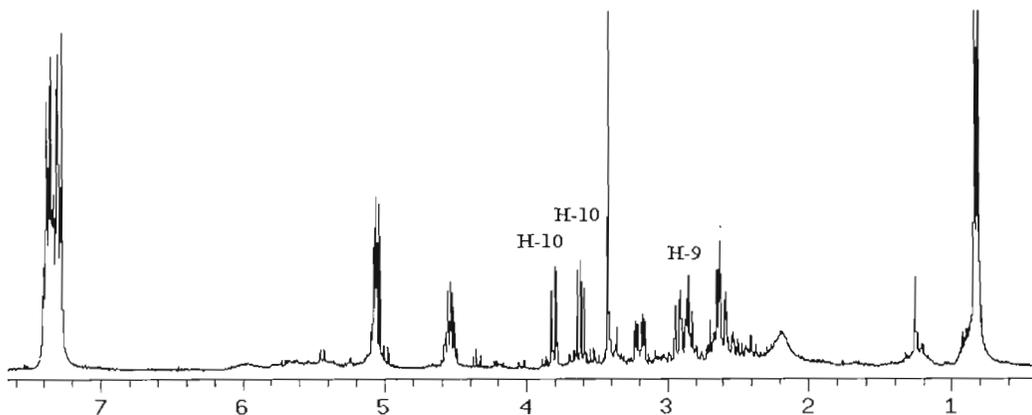
| Entrée | Substrat | Réactif (éq.) | Catalyseur (éq.)                            | Solvant (Temp)                  | Résultat            |
|--------|----------|---------------|---|---------------------------------|---------------------|
| 1      | 25       | PhSH (1,5)    | $\text{Et}_3\text{N}$ (1,5)                 | Acétone (T.A.)                  | 25 intact           |
| 2      | 25       | PhSH (1,5)    |   | THF (Reflux)                    | 25 intact           |
| 3      | 25       | AcOH (1)      |   | $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ (T.A.) | Dégradation         |
| 4      | 25       | AcOH (1)      | $\text{Et}_3\text{N}$ (1)                   | $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ (T.A.) | 25 intact           |
| 5      | 27       | AcOH (1,5)    |   | $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ (T.A.) | Dégradation         |
| 6      | 27       | KCN (1,5)     |   | DMF (T.A.)                      | Dégradation         |
| 7      | 27       | KCN (1,5)     |   | EtOH (Reflux)                   | 27 intact           |
| 8      | 27       | MsOH (1)      |   | EtOH (0°C)                      | Mélange inséparable |
| 9      | 27       | PhSH          | $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$ (1) | $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ (0°C)  | Mélange inséparable |

Finalement, des acides plus forts tels l'acide méthanesulfonique et l'acide de Lewis  $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$  ont été utilisés et bien qu'une réaction est observée dès l'ajout à  $0^\circ\text{C}$ , la réaction n'est pas du tout sélective et un mélange inséparable de plusieurs produits est obtenu. L'utilisation conjointe de thiophénol avec l'acide acétique est donc nécessaire pour obtenir un bon contrôle lors de l'attaque de l'ion acétate. L'effet du thiophénol envers ce contrôle n'est pas très bien compris, mais il s'agit peut-être simplement de former un ion acétate tout en conservant des conditions légèrement acides dues au thiophénol. Ceci est possible grâce au pKa relatif des deux espèces où le thiophénol peut agir en tant que base et prendre l'hydrogène de l'acide acétique puisqu'il est amphiphile.

L'utilisation d'acides de Lewis, explorée plus haut, permet l'activation du cycle triazoline vis à vis une solvolysse. La solubilisation du tricyclique oxazolidine/diazépinone/triazoline (**27**) dans le méthanol anhydre à  $0^\circ\text{C}$  et l'ajout de  $\text{BF}_3 \cdot \text{MeOH}$  permet, après 10 minutes d'agitation et neutralisation de l'acide résiduel au  $\text{K}_2\text{CO}_3$ , l'isolation du produit issu de l'attaque nucléophile du méthanol sur le  $\text{CH}_2$  de la triazoline. La présence d'une seule espèce nucléophile présente en grand excès favorise l'attaque unique de la molécule de méthanol (**Figure 2.45**). Puisque celle-ci est conjointe à l'expulsion d'azote moléculaire, c'est l'amino-éther (**31**) qui a été isolé avec 35% de rendement.

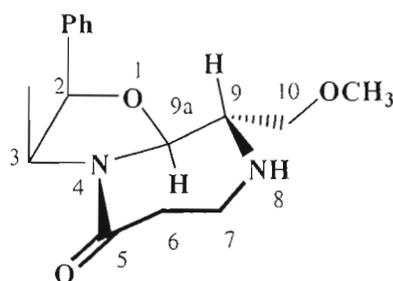


**Figure 2.45** Ouverture du cycle triazoline par l'acide de Lewis  $\text{BF}_3 \cdot \text{MeOH}$



**Figure 2.46** Spectre RMN  $^1\text{H}$  de l'amino-éther **31**

À cause des nombreux couplages présents dans le spectre du composé **31**, l'analyse de l'expérience COSY fut primordiale pour la détermination de la régiochimie (**Figure 2.47**). Tout d'abord, le spectre RMN  $^1\text{H}$  montre la présence d'un grand singulet à 3,42 ppm correspondant au groupe  $\text{OCH}_3$  (**Figure 2.46**). La présence des deux doublets dédoublés à 3,61 et 3,80 ppm sont attribués à H-10 et cette assignation est supportée par l'analyse HETCOR où ces signaux sont situés sur le même carbone à 72,29 ppm (**Figure 2.48**). Cette assignation montre une similitude avec la molécule **30**. Toutefois, la présence de deux méthylènes en C-6 et C-7 complique le spectre RMN  $^1\text{H}$  de **31** puisqu'au lieu d'observer deux doublets comme pour le composé **30**, ces méthylènes ont des hydrogènes ayant comme signaux des ddd. Néanmoins, le déplacement chimique plus bas de H-9 (2,86 ppm) par rapport aux H-10 est indicatif que le groupe méthoxy s'est lié au C-10 puisque l'oxygène est plus électroattracteur que l'azote et déblinde davantage les hydrogènes vicinaux (**Figure 2.47**).



**Figure 2.47** Structure de l'amino-éther **31**

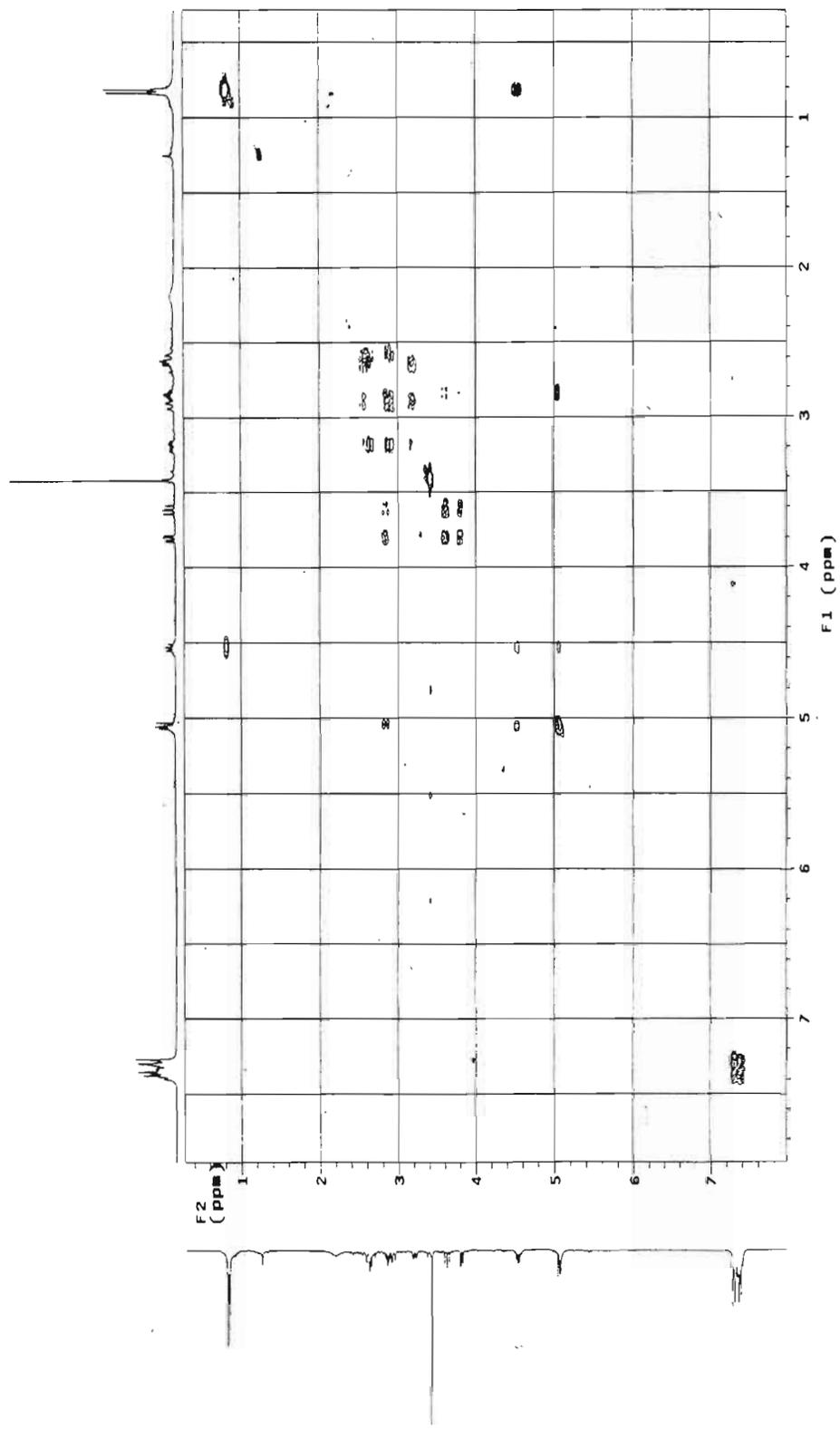


Figure 2.48 Expérience COSY sur l' amino-éther 31

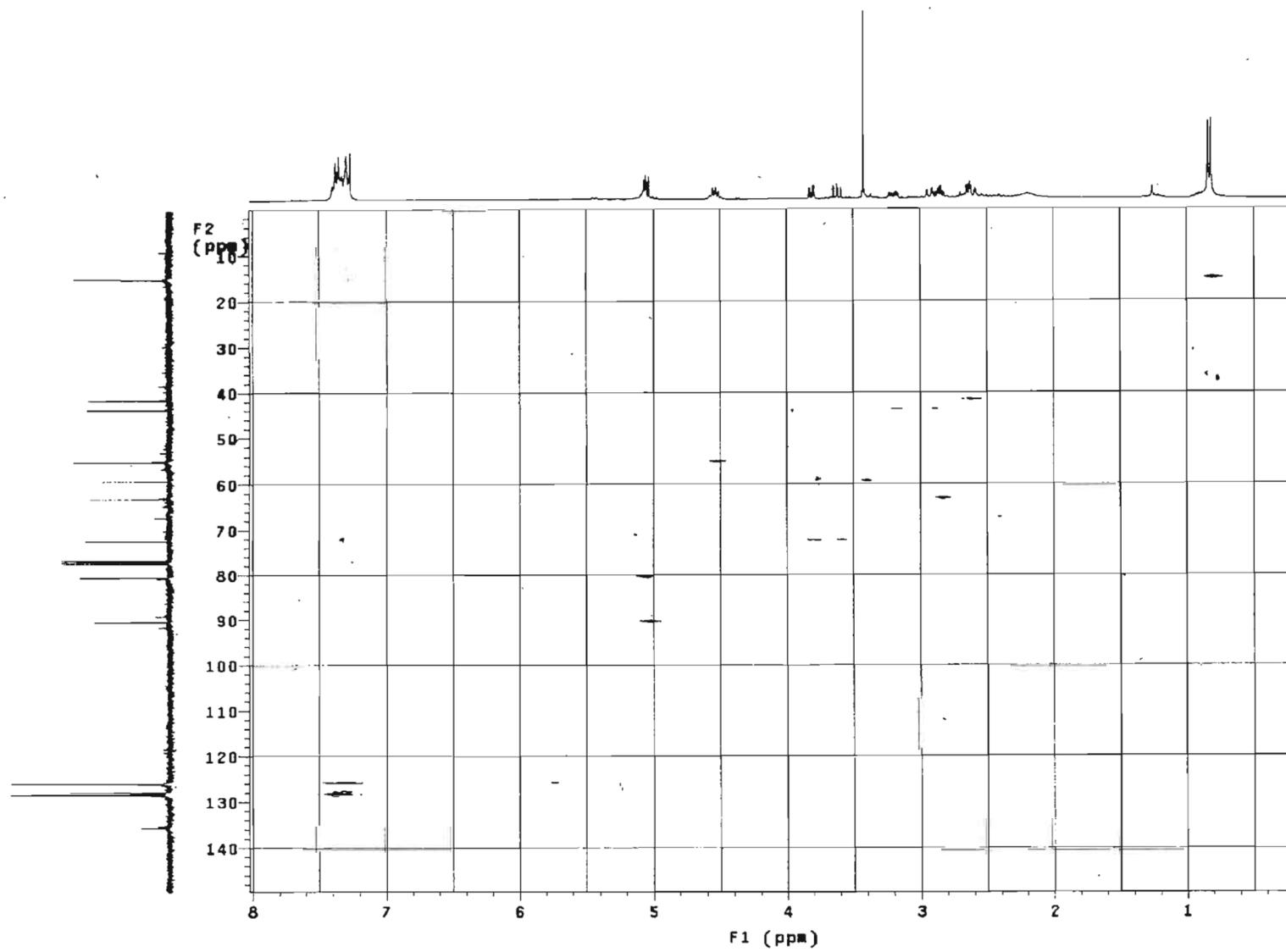
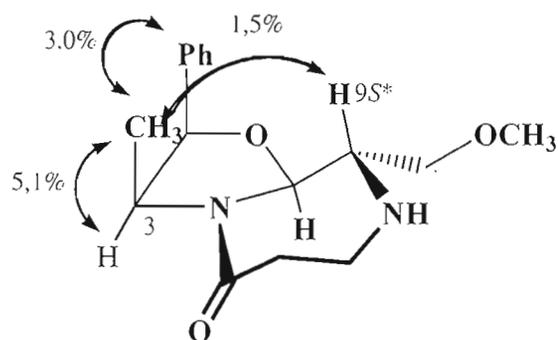


Figure 2.49 Expérience HETCOR sur l' amino-éther 31

La stéréochimie en C-9 de l'amino-éther **31** a été démontrée par une expérience nOe où le signal à 0,82 ppm pour les hydrogènes du méthyle du carbone 3 a été irradié et où un transfert d'énergie vers le ddd à 2,86 ppm associé au H-9 est observé (**Figure 2.50**). La stéréochimie 9*S*\* est implicite puisque son épimère 9*R*\* aurait l'hydrogène H-9 orienté dans la direction opposée au méthyle et aucun transfert d'énergie ne serait observé.



**Figure 2.50** Expérience nOe montrant la stéréochimie de l'amino-éther **31**

## CONCLUSION

L'adaptation des paramètres d'alcanoylation décrits dans le brevet de la compagnie Roche products LTD a été très efficace pour la conversion de la noréphédrine en amides dérivés des chlorures d'acides correspondants. L'utilisation d'un milieu biphasique permet, après extractions, d'obtenir les amides voulus sans purification et de réduire la quantité de chlorure d'acide nécessaire. Le couplage de l'acide hexanoïque avec la noréphédrine a été réalisé avec le pyBOP et l'amide nitré a tout de même été obtenu en 77% de rendement.

L'optimisation de la réaction d'acétalisation des amides a été effectuée en considérant plusieurs paramètres et l'évacuation du solvant de réaction lors du reflux est essentielle pour réduire les réactions secondaires sur le réactif acétal de l'acroléine et sur le produit 2-vinyloxazolidine voulu. Le grand avantage de la méthode utilisée est que le catalyseur acide *paratoluènesulfonique* permet la formation spécifique d'un aminal chiral où l'alcène en C-2 a une relation *cis* par rapport aux autres substituants sur l'anneau oxazolidine formé.

L'entrée de la fonction nitro nécessaire à la cycloaddition 1,3-dipolaire vers les isoxazolines est plus aisée lors de la substitution d'un atome d'iode. Le protocole optimal consiste à effectuer une réaction de Finkelstein pour substituer les chloro et bromo par un atome d'iode pour ensuite faire réagir sans purification le  $\text{NaNO}_2$  en présence de phloroglucinol, de façon à fournir les dérivés nitroalcanoyles en 63% de rendement. Le problème dû à la présence du dérivé indésirable nitrite, lors des essais de formation des dérivés nitro avec  $\text{NaNO}_2$  ou  $\text{AgNO}_2$ , a été résolu par l'ajout de phloroglucinol où la quantité de produit nitrite est réduite à l'état de traces.

Les cycloadditions procurant les isoxazolines ont été effectués par la méthode de Mukaiyama, puisque celle de Hassner s'est avérée inefficace. La cycloaddition a nécessité un reflux dans le  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  pendant quelques jours et la purification permet d'obtenir des produits de cycloaddition uniques. Il a été surprenant d'observer la

disparité de comportement des cycloadditions en fonction de la longueur de la chaîne portant l'oxyde de nitrile. Il était attendu qu'une longue chaîne de 6 atomes comme pour le nitro **8** permette à l'oxygène de cette fonction de se lier au carbone substitué, puisque c'est le mode préférentiel en termes d'énergie de recouvrement des orbitales. Les chaînes latérales plus courtes imposent une régiochimie inverse, puisque la tension stérique des produits de régiochimie attendue serait beaucoup trop grande. Ce qui était très inattendu, c'est que dans le cas des chaînes à 4 et 5 atomes, bien que la régiochimie inverse soit maintenue, la stéréochimie résultant du recouvrement de l'alcène et de l'oxyde de nitrile s'inverse en fonction de la longueur de chaîne et que cette inversion soit complète. C'est probablement la torsion dans la chaîne alkyle qui est différente ce qui change l'énergie nécessaire à la cycloaddition pour les stéréoisomères possibles. La longueur de 5 chaînons du nitro **16** pour l'obtention de l'isoxazoline **18** force l'alcène à demeurer dans une conformation où il s'éloigne de l'anneau oxazolidine pour donner une stéréochimie  $S^*$ , tandis que le dérivé nitro **15** à 4 chaînons favorise le repliement de l'alcène vers le haut de la molécule, pour diminuer la tension stérique lors de l'attaque où l'isoxazoline de configuration  $R^*$  **17** est obtenu spécifiquement.

Les cycloadduits **17** et **18** sont tous deux obtenus en cinq étapes avec des rendements globaux de 9% et 28% respectivement. Le cycloadduit **19** est obtenu en trois étapes avec un rendement global non optimisé de 7%.

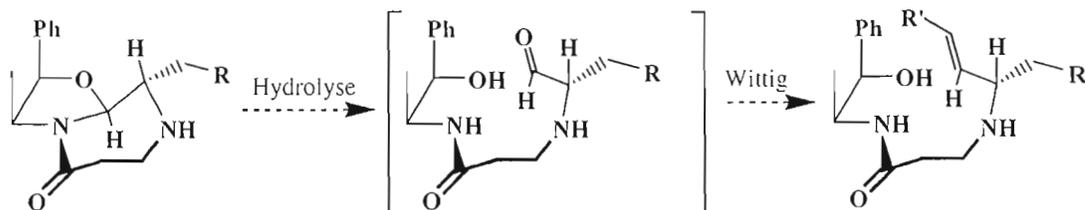
Pour la formation des précurseurs des triazolines, l'acétalisation des dérivés azotures a été problématique, ce pourquoi l'insertion de  $\text{NaN}_3$  a été effectuée après l'acétalisation vers les oxazolidines. Encore une fois, les rendements sont meilleurs lors du passage à un intermédiaire iodé non purifié et les dérivés azotures obtenus ont des propriétés bien différentes selon la longueur de chaîne. Ce fût une surprise de constater un grand intervalle de température de cycloaddition entre les dérivés azoture **24** et **26** vers les triazolines. En effet, le dérivé **24** se transformait *in situ* en triazoline lors du chauffage au reflux de l'acétone nécessaire à l'attaque de l'ion  $\text{N}_3^-$ .

Par contre, le dérivé **26** a été isolé avec 91% de rendement et un chauffage au reflux du xylène est nécessaire pour que la cycloaddition vers la triazoline **27** s'effectue rapidement. Les tests de transformation des triazolines en aziridines pourtant bien reconnus dans la littérature comme possibles par photolyse ou thermolyse n'ont pas permis de former les aziridines voulues.

Les essais d'ouverture du cycle triazoline ont montré que ce dernier est insensible aux conditions basiques mais qu'il peut s'ouvrir en milieu acide. L'attaque de nucléophiles dans ces conditions est possible et peut se faire de manière régiospécifique. La présence de thiophénol avec l'acide acétique permet l'attaque d'un ion acétate pour donner un amino-ester (**29**), qui s'hydrolyse en partie en amino-alcool (**30**) lors de la purification et ce produit est obtenu en cinq étapes avec un rendement global de 29%. L'utilisation d'un acide de Lewis  $\text{BF}_3 \cdot \text{MeOH}$  permet d'activer le cycle triazoline et l'attaque du méthanol sur celui-ci procure un amino-éther (**31**) pour une synthèse en six étapes avec un rendement global de 22%. Ces ouvertures montrent qu'il est possible de former des produits amino-fonctionnalisés identiques à ceux obtenus par l'ouverture des aziridines. Il s'agit donc d'un protocole alternatif à l'utilisation d'aziridines, ce qui est un avantage notable puisque les aziridines sont des fonctions difficiles à isoler et très réactives.

## TRAVAUX FUTURS

Les perspectives quant à l'utilisation des molécules finales obtenues sont intéressantes, puisque la présence d'une fonction aminal sur celles-ci les rend hydrolysables pour donner l'équivalent d'un aldéhyde où se trouve le carbone de l'aminal. Cette fonction pourrait être oxydée en acide carboxylique, réduite en alcool ou utilisée comme aldéhyde pour ces réactions de Wittig et de métathèse de façon à lier efficacement les molécules obtenues à d'autres espèces. La présence d'un centre chiral adjacent à ce carbone rend la stratégie très intéressante (**Figure 2.51**).



**Figure 2.51** Exemple d'application pour les produits issus de l'ouverture de triazoline

Cependant, pour être exploitable en synthèse, l'objectif à plus court terme consistera en l'étude plus approfondie de la réaction d'addition nucléophile sur le cycle triazoline, car sous certaines conditions, l'attaque nucléophile s'effectue proprement de manière régio et stéréocontrôlée, mais dans d'autres cas, les produits obtenus sont multiples et difficiles à purifier à cause de leur trop grande similitude. Il est nécessaire de déterminer des conditions optimales d'activateur acide et de température afin de rendre l'ouverture des cycles triazolines versatile à plusieurs types de nucléophiles (cyanures, alcools, thiols, azotures, amines, etc.)

À moyen terme, les deux parties du projet pourraient être étendues à des cycloadditions avec des alcènes di- ou tri-substitués, ce qui permettrait de former un centre chiral supplémentaire lors de la cycloaddition 1,3-dipolaire et d'obtenir des nouveaux composés hétérocycliques ayant des centres asymétriques encore plus intéressants.

À long terme, la conjonction de l'attaque nucléophile sur la triazoline par un nucléophile précis et l'hydrolyse de la fonction aminal suivie par une réaction sur cette fonction pourrait permettre la formation de molécules très complexes, comportant un cœur hautement fonctionnalisé et synthétisé en peu d'étapes.

## CHAPITRE III

### MATÉRIEL ET MÉTHODES

#### 3.1 Généralités

À moins d'avis contraire, les indications suivantes s'appliquent : la verrerie employée a été préalablement lavée à l'eau et au savon, rincée à l'eau, à l'acétone et séchée à l'étuve (65°C). Les aiguilles et les canules ont été lavées à l'eau et à l'acétone puis séchées à l'étuve (65°C) pour une période variant de 12 à 24 heures. Les solvants utilisés lors des réactions ont été séchés par un desséchant chimique approprié et distillés sous atmosphère contrôlée d'azote. L'azote utilisé lors des distillations et des réactions était de grade zéro (Liquid Carbonic). Les traces d'humidité ont été éliminées par l'action d'une cartouche desséchante de Drierite<sup>md</sup> ajoutée sur la ligne d'azote. Les solvants ont été transférés à l'aide de seringues jetables à usage unique (B-D<sup>R</sup> 21G 1½ Precision Glide<sup>R</sup> Becton Dickinson & Co.) munies d'aiguilles métalliques (Aldrich). Les montages réactionnels ainsi que les ballons contenant les réactifs ont été fermés avec des septa en caoutchouc (Aldrich). Ils ont été purgés sous une atmosphère d'azote (Liquid Carbonic). Les mélanges réactionnels ont été agités à l'aide de barreaux magnétiques recouverts de Teflon<sup>md</sup>. Pour permettre l'isolation des produits bruts, les phases organiques ont été séchées avec du sulfate de sodium ou de magnésium anhydre (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> ou MgSO<sub>4</sub>) et filtrées sous vide à l'aide de filtres de verre fritté ou de büchner avec papier filtre Whatman<sup>md</sup> #1 ou #40. L'eau utilisée lors des réactions et des extractions a été préalablement distillée.

Les produits bruts ont été obtenus en évaporant le solvant à l'aide d'un évaporateur rotatif (Modèle RE-47, lot no. A08031, Yamato Scientific Co. Ltd, Tokyo, Japan) sous pression réduite (produite par une trompe à eau).

Des plaques chromatographiques commerciales ont été utilisées pour la chromatographie sur couche mince (CCM ; Silica Gel 60 F<sub>254</sub>, 250 nm, EM Separation Technology, Merck KGaA). Les solvants utilisés pour la chromatographie étaient de qualité ACS et n'ont pas été purifiés avant leur utilisation. La révélation des plaques chromatographiques a été exécutée de deux façons: dans un premier temps, les plaques chromatographiques ont été exposées à une lumière ultraviolette de 254 nm et à l'iode, ou bien elles ont été trempées dans une solution oxydante (préparée à partir de 1g de sulfate de cérium, 2,5g de molybdate d'ammonium et 100 mL H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 10%) et séchées sur une plaque chauffante. À moins d'indications contraires, les produits bruts ont été purifiés par chromatographie radiale à l'aide d'un Chromatotron<sup>md</sup> (modèle 7924T, Harrison Research S.No.Y03). Les fractions recueillies ont été concentrées à l'aide d'un évaporateur rotatif utilisé sous pression réduite (produite par une trompe à eau).

Les points de fusion ont été enregistrés avec un appareil Fisher-Johns. Ils n'ont pas été corrigés. Les distillations ont été réalisées avec un montage à distillation simple ou fractionnée (avec colonne à distillation de type Vigreux). Les distillations ont été effectuées sous la pression atmosphérique ou sous pression réduite (pompe à vide). La pression a été mesurée à l'aide d'une jauge à mercure de type McLeod.

Les spectres infrarouges à transformée de Fourier (IRTF) ont été enregistrés sur un appareil Perkin-Elmer 1600. Les liquides et les huiles ont été examinés tels quels en déposant une goutte entre deux pastilles de chlorure de sodium (film). Les solides ont été examinés en pastille dans le bromure de potassium (KBr). Les spectres de masse (**GC-MS**) ont été obtenus sur un appareil GC-MS GCD plus chromatographie gazeuse couplée à la spectrométrie de masse-détection par

ionisation d'électrons, HPG 1800A GCD system avec une colonne crosslinked 5% Ph-Me silicone (dimensions de la colonne : 30 m x 0,25 mm x 0,25  $\mu\text{m}$ , HP Part, no 19091 J-433). Les spectres de masse haute résolution (LC-MS H.R.) ont été réalisés sur un appareil Agilent Technologies 6210 Time of flight LC-MS avec l'électronébulisateur en mode positif comme source d'ionisation et une colonne Zorbax SB-C18 2,1 X 300 mm et des particules de 3,5  $\mu\text{m}$ . Les spectres de résonance magnétique nucléaire (RMN) ont été enregistrés avec un appareil Varian-Gemini 300BB (ceux du proton ont été enregistrés à une fréquence de 300 MHz et ceux du carbone-13 à 75 MHz). Le chloroforme deutéré ( $\text{CDCl}_3$ ) a été plus souvent utilisé comme solvant et les pics à 7,27 ppm (RMN  $^1\text{H}$ ) et 77,0 ppm (RMN  $^{13}\text{C}$ ) ont servi de pic de référence.

Pour les données spectrales, les codes suivants ont été utilisés, en RMN  $^1\text{H}$ : s = singulet, d = doublet, t = triplet, q = quadruplet, quin = quintuplet, m = multiplet, dt = doublet de triplets, dd = doublet de doublets, ddd = doublet de doublets de doublets, l = large, dtd = doublet de triplets dédoublés, qd = quadruplet dédoublé  $J$  = constante de couplage,  $\delta$  = déplacement chimique (en ppm); en RMN  $^{13}\text{C}$ : CH = groupement méthyne,  $\text{CH}_2$  = groupement méthylène,  $\text{CH}_3$  = groupement méthyle,  $\text{C}_q$  = carbone quaternaire, (app) = apparent; en IRTF: (fo) = bande de forte intensité, (m) = bande de moyenne intensité et (fa) = bande de faible intensité, (l) = bande large, (i) = bande intense.

### 3.2 Matériel

Le dichlorométhane ( $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ) et le benzène ont été séchés sur pentoxyde de phosphore ( $\text{P}_2\text{O}_5$ , Aldrich), distillés et conservés sous atmosphère d'azote. L'oxyde de diéthyle ( $\text{Et}_2\text{O}$ ) et le tétrahydrofurane (THF) ont été distillés sur sodium en présence de benzophénone (Anachemia). Le diméthylformamide (DMF) a été séché sur hydruure de calcium ( $\text{CaH}_2$ , Aldrich), distillé et conservé sous atmosphère d'azote.

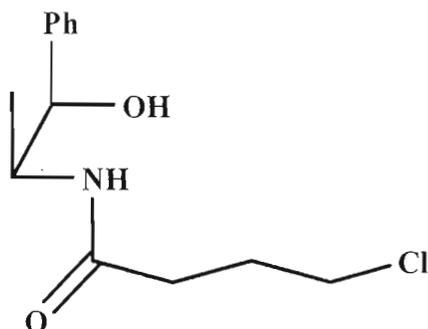
La triéthylamine ( $\text{Et}_3\text{N}$ ) a également été séchée sur hydrure de calcium ( $\text{CaH}_2$ ), distillée et conservée sous atmosphère azotée. Le phénylisocyanate a été séché sur du pentoxyde de phosphore ( $\text{P}_2\text{O}_5$ ) et distillé ( $p\text{É}_b=46^\circ\text{C}/10\text{mmHg}$ ).

Plusieurs réactifs ont été utilisés directement sans purification : (+/-) hydrochlorure de phénylpropanolamine (ACP), le chlorure de chloroacétyle (Aldrich, 98%), le chlorure de 3-chloropropionyle (Aldrich, 95%), le chlorure de 4-chlobutanoyl (Aldrich, 99%), le chlorure de 5-pentanoyl (Aldrich, 96%), l'acide 6-nitrohexanoïque (Aldrich, 98%), le bicarbonate de potassium (Aldrich, 98%), l'iodure de sodium (BDH, 99,5%), l'acroléine diéthylacétal (Aldrich, 96%), le *p*-toluènesulfonate de pyridinium (Aldrich, 98%), l'acide *p*-toluènesulfonique monohydraté (Aldrich, 99%), l'acide camphosulfonique (Aldrich, 98%), l'acide méthanesulfonique (Acros, 99%), le trifluorure de bore diéthyl étherate (Aldrich, 99%), le trifluorure de bore méthanolate (Supelco, 10% en solution dans MeOH), le nitrite de sodium (Aldrich, 97%), le nitrate d'argent (Engelhard), le di-*tert*-butyldicarbonate (Aldrich, 97%), le *N,N*-diméthylaminopyridine (Aldrich, 99%), le bromure de bromoacétyle (Fluka, 98%), le thiophénol (Aldrich, 97%), l'acide acétique (ACP, 99,7%), l'azoture de sodium (BDH, 99%) et le carbonate de potassium (Aldrich 99%).

La terre diatomée (Celite<sup>md</sup>, Anachemia), la silice ( $\text{SiO}_2$ , Aldrich) et les alumines neutre et basique (Woelm-Eschwege) étaient de qualité technique et ont été utilisées telles quelles. Les sulfates de sodium et de magnésium ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$  et  $\text{MgSO}_4$ ) étaient de qualité ACS et provenaient de la compagnie Anachemia. Les solutions aqueuses servant à faire les extractions furent préparées en mettant en solution dans l'eau distillée, le sel, la base ou l'acide désiré. Les solvants utilisés (sources variées) lors des extractions étaient de qualité ACS et ont été utilisés tels quels. Le chloroforme deutéré et le méthanol deutéré ( $\text{CDCl}_3$ , 99,8% atome D, MSD isotopes;  $\text{CD}_3\text{OD}$ , 99,8%, Aldrich) ont été utilisés tel quel.

### 3.3 Synthèse et caractérisation des produits de la noréphédrine *N*-alcanoylée avec le chlorure de butanoyle

#### 3.3.1 Synthèse et caractérisation de *N*-[(1*S*<sup>\*</sup>, 2*R*<sup>\*</sup>)-(2-hydroxy-1-méthyl-2-phényléthyl)]-4-chlorobutanamide (1)



Dans un ballon a fond rond de 100 mL muni d'un agitateur, 1,00 g (5,33 mmol, 1 éq) d'hydrochlorure de (+/-) phénylpropanolamine a été dissout dans 55 mL d'eau. Le pH de la solution a été ajusté à 8 à l'aide de carbonate de potassium. Ensuite, 6,40 g (64,0 mmol, 12 éq) de bicarbonate de potassium ont été ajoutés à la solution, suivi de 20 mL de chloroforme. Le ballon a été placé dans un bain de glace et 0,72 mL (6,39 mmol, 1,2 éq) de chlorure de 4-chlorobutanoyle a été ajouté goutte à goutte à raison d'une goutte par cinq secondes dans la solution. Celle-ci a été agitée pendant 45 minutes à 0°C. Par la suite, les phases ont été séparées et la phase aqueuse a été lavée avec trois fois 10 mL de dichlorométhane. Les fractions organiques ont été combinées, séchées, filtrées et évaporées. 1,33 g d'amide (1) a été obtenu. Le produit a été utilisé sans autre purification.

Rendement : 98%

$C_{13}H_{18}NO_2Cl$

255,74 g/mol

Solide blanc, pf = 96 °C

$R_f = 0,18$  (silice,  $CH_2Cl_2$  : MeOH, 9 : 1)

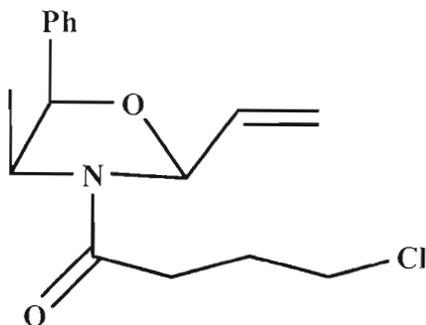
**IRTF** (KBr) : 3321 (l, fo, OH + NH); 2975(m, C-Hsp<sup>3</sup>); 2932(m, ν CH<sub>3</sub>); 1648 ( fo, C=O); 1416 (fo, C-H); 1099 (m, C-O); 991(m, O=C-NH); 756 et 707 cm<sup>-1</sup> (fo, C-H aro).

**RMN <sup>1</sup>H** (CDCl<sub>3</sub>) : δ=1,05 (d, J=7,0 Hz, 3H, CH<sub>3</sub>); 2,09 à 2,18 (m, 2H, CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>); 2,39 (t, J=7,0 Hz, 2H, CO-CH<sub>2</sub>); 2,80 (sl, 1H, OH); 3,62 (t, J=6,2 Hz, 2H, CH<sub>2</sub>Cl); 4,36 (quin d (app), J=7.0 et 3.0Hz, 1H, CH<sub>3</sub>CHN); 4,87 (d, J=3,0 Hz, 1H, PhCH); 5,62 (d, J=7.0 Hz, 1H, NH); 7,28 à 7,40 (m, 5H, PhH).

**RMN <sup>13</sup>C** (CDCl<sub>3</sub>): δ=14,71 (CH<sub>3</sub>); 28,05 (CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>); 33,19 (O=C-CH<sub>2</sub>); 44,40 (CH<sub>2</sub>, CH<sub>2</sub>Cl); 50,97 (CH, MeCHN); 76,70 (CH, PhCH); 126,28 (2CH, 2 *o*-C-aro); 127,62 (CH, *p*-C-aro); 128,21 (2CH, 2 *m*-C-aro); 140,51 (C<sub>q</sub>, *i*-C-aro); 172,34 (C<sub>q</sub>, C=O).

**GC-MS** (70 eV, m/z) : 258 (M<sup>+</sup>+2, <1%); 256 (M<sup>+</sup>, <1%); 221 (M<sup>+</sup>-Cl, 2%); 189 (M<sup>+</sup>-CH<sub>2</sub>Cl -H<sub>2</sub>O, 3%); 187 (M<sup>+</sup> -C<sub>4</sub>H<sub>6</sub>O<sup>+</sup>, 24%); 117 (PhCHC<sup>+</sup>CH<sub>3</sub>, 54%); 105 (COC<sub>3</sub>H<sub>6</sub>Cl, 20%); 83 (C<sub>4</sub>H<sub>5</sub>NO<sup>+</sup>, 100%).

### 3.3.2 Synthèse et caractérisation de la (2S\*,4S\*,5R\*)-3-(4-chlorobutanoyl)-4-méthyl-5-phényl-2-vinyl-1,3-oxazolidine (6)



À température ambiante la *N*-[(1S\*,2R\*)-(2-hydroxy-1-méthyl-2-phényléthyl)]-4-chlorobutanamide (**1**) (1,00 g ; 3,91 mmol ; 1 éq) a été dissoute dans le toluène (50 mL), le catalyseur acide *paratoluènesulfonique* a été additionné (53,9 mg ; 0,31 mmol ; 0,08 éq) puis l'acétal diéthylique de l'acroléine (1,49 mL ; 9,78 mmol ; 2,5 éq) jusqu'à dissolution complète. Le mélange réactionnel a été porté à ébullition durant 2 heures avec condensation d'un mélange toluène/éthanol. Une solution de NaHCO<sub>3</sub> saturée (30 mL) et ensuite H<sub>2</sub>O (30 mL) ont été additionnées au mélange réactionnel. Les phases ont été séparées et la phase aqueuse a été extraite par le toluène (3 X 10 mL). Les phases organiques ont été regroupées, séchées sur MgSO<sub>4</sub> anhydre et concentrées sous pression réduite pour conduire au produit brut sous forme d'une huile marron (1,54 g). Le produit a été purifié sur silice avec un éluant éther de pétrole : dichlorométhane (1 : 4) pour fournir 0,93 g de l'oxazolidine (**6**) sous forme d'une huile jaunâtre.

Rendement : 81%

C<sub>16</sub>H<sub>20</sub>NO<sub>2</sub>Cl

293,79 g/mol

R<sub>f</sub> = 0.27 (Silice, Épet : Et<sub>2</sub>O 1 : 1)

**IR** (Film, cm<sup>-1</sup>) : 3030 (fa, C<sub>sp2</sub>-H); 2934 (fo; C<sub>sp3</sub>-H); 1647 (i, C=O); 1413 (i, déf. C-H); 1326 (m, C-Cl); 1099 (m, C-O); 991 (fa, O=C-N); 757 et 709 cm<sup>-1</sup> (fo, C-H aro)

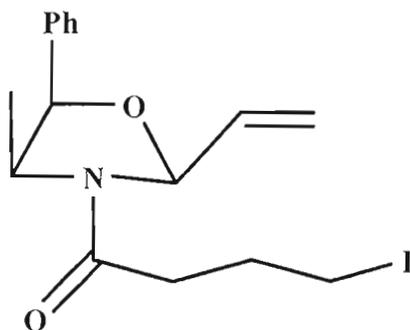
**RMN <sup>1</sup>H** (CDCl<sub>3</sub>) : δ=0,85 (50%, d, *J*=6.3 Hz, 3H, -CH<sub>3</sub>); 0,90 (50%, d, *J*=6.9 Hz, 3H, -CH<sub>3</sub>); 2,12 à 2,19 (m, 2H, CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>); 2,40 à 2,63 (m, 2H, O=C-CH<sub>2</sub>); 3,66 (50%, t, *J*=6.3 Hz, 2H, CH<sub>2</sub>-Cl); 3,68 (50%, t, *J*=5.8Hz, 2H, CH<sub>2</sub>-Cl); 4,23 (50%, quint., *J*=5,9 Hz, 1H, H-4); 4,67 (50%, quin., *J*=6.0 Hz, 1H, H-4); 5,11 (50%, d, *J*=5.2 Hz, 1H, H-5); 5,18 (50%, d, *J*=5.2 Hz, 1H, H-5); 5,41 (50%, d, *J*<sub>cis</sub>=10.2 Hz, 1H, CH=CH<sub>2</sub>); 5,54 (50%, d, *J*<sub>cis</sub>= 10.3 Hz, 1H, CH=CH<sub>2</sub>); 5,61 (50%, d, *J*=7.7 Hz, 1H, H-2); 5,62 (50%, d, *J*<sub>trans</sub>=18.1 Hz, 1H, CH=CH<sub>2</sub>); 5,65 (50%, d, *J*<sub>trans</sub>=18.1 Hz,

$^1\text{H}$ ,  $\text{CH}=\text{CH}_2$ ); 5,78 (50%, d,  $J=5.8$  Hz, H-2); 5,92 à 5,99 (m, 1H,  $\text{CH}=\text{CH}_2$ ); 7,34 à 7,38 (m, 5H, PhH)

**RMN  $^{13}\text{C}$**  ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta=$  14,88 (50%,  $\text{CH}_3$ ); 16,15 (50%,  $\text{CH}_3$ ); 27,12 ( $\text{CH}_2$ ,  $\text{CH}_2\text{-CH}_2\text{-CH}_2$ ); 31,03 ( $\text{CH}_2$ ,  $\text{O}=\text{C-CH}_2$ ); 44,56 ( $\text{CH}_2$ ,  $\text{CH}_2\text{-Cl}$ ); 54,94 (50%, CH, CH-N), 55,79 (50%, CH, CH-N); 80,65 (50%, CH, Ph-CH); 81,23 (50%, CH, Ph-CH); 88,13 (50%, CH, O-C-N); 88,79 (50%, CH, O-C-N); 118,90 (50%,  $\text{CH}_2$ ,  $\text{CH}=\text{CH}_2$ ); 121,13 (50%,  $\text{CH}_2$ ,  $\text{CH}=\text{CH}_2$ ); 125,81 (50%, 2CH, **2 o-C-aro**); 125,88 (50%, 2CH, **2 o-C-aro**); 127,63 (50%, CH, **p-C-aro**); 127,80 (50%, CH, **p-C-aro**); 128,11 (50%, 2CH, **2 m-C-aro**); 128,19 (50%, 2CH, **2 m-C-aro**); 135,03 (50%, CH,  $\text{CH}=\text{CH}_2$ ); 135,51 (50%,  $\text{C}_q$ , **i-C-aro**); 135,61 (50%,  $\text{C}_q$ , **i-C-aro**); 135,98 (50%, CH,  $\text{CH}=\text{CH}_2$ ); 168,86 (50%,  $\text{C}_q$ ,  $\text{C}=\text{O}$ ); 169,02 (50%,  $\text{C}_q$ ,  $\text{C}=\text{O}$ ).

**GC-MS** (70 eV, m/z): 294 ( $\text{M}^+$ , <1,0%); 259 ( $\text{M}^+ - \text{Cl}$ , 4%); 245 ( $\text{M}^+ - \text{CH}_2\text{Cl}$ , 21%); 175 ( $\text{M}^+ - \text{C}_5\text{H}_7\text{OCl}$ , 36%); 148 ( $\text{M}^+ - \text{C}_7\text{H}_{10}\text{OCl}$ , 18%); 103 ( $\text{PhCHCH}^+$ , 48%); 77 ( $\text{Ph}^+$ , 100%)

### 3.3.3 Synthèse et caractérisation de la (2S\*,4S\*,5R\*)-3-(4-iodobutanoyl)-4-méthyl-5-phényl-2-vinyl-1,3-oxazolidine (11)



À température ambiante et à l'abri de la lumière, l'acétone (25 mL) a été ajoutée à la (2S\*,4S\*,5R\*)-3-(5-chloropentanoyl)-4-méthyl-5-phényl-2-vinyl-1,3-oxazolidine (6)

(0,87 g ; 2,96 mmol ; 1 éq). L'iodure de sodium (3,11 g ; 20,7 mmol ; 7 éq) a été ajouté au mélange réactionnel. La réaction s'effectue à reflux durant 18 h sous azote. Le milieu réactionnel a été ensuite filtré pour éliminer l'excès de NaI et le NaCl formé. Le solvant a été évaporé sous pression réduite et un solide rouge a été obtenu. Après ajout d'eau (30 mL) au mélange et extraction par le dichlorométhane, (3 X 15 mL) les phases organiques ont été regroupées, séchées sur MgSO<sub>4</sub> anhydre et concentrées sous pression réduite pour conduire à 0,58g d'oxazolidine iodée (**11**) sous forme d'un liquide visqueux jaune.

Rendement : 51%

C<sub>16</sub>H<sub>20</sub>NO<sub>2</sub>I

385,24 g/mol

R<sub>f</sub> = 0,27 (Silice, Épet : Et<sub>2</sub>O 1 :1)

**IRTF** (KBr) : 3063 et 3029 (m, C<sub>sp2</sub>-H); 2978 et 2934 (fo, C<sub>sp3</sub>-H); 1734 (fa, C=C); 1649 (fo, C=O); 1453 et 1430 (fo, C-H); 1194 (fo, C-N); 1028 (m, C-O); 991 (m, O=C-N); 756 et 706 cm<sup>-1</sup> (fo, C-H aro).

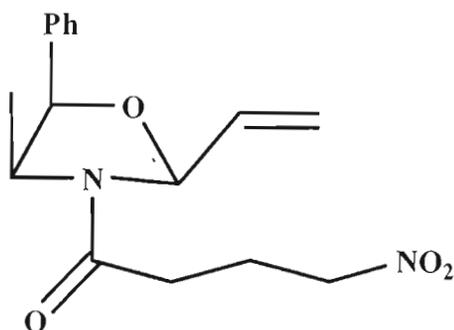
**RMN <sup>1</sup>H** (CDCl<sub>3</sub>) : δ=0.84 (50%, d, J=6.6 Hz, 3H, -CH<sub>3</sub>); 0.89 (50%, d, J=6.6Hz, 3H, -CH<sub>3</sub>); 2.17 (quin., J=6.9 Hz, 2H, CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>); 2.31 à 2.57 (m, 2H, O=C-CH<sub>2</sub>); 3.27 (50 %, t, J=6.6 Hz, 2H, CH<sub>2</sub>-I); 3.32 (50%, t, J=6.6Hz, 2H, CH<sub>2</sub>I); 4.24 (50%, quin., J=6.3 Hz, 1H, H-4); 4.64 (50%, quin., J=6.2 Hz, 1H, H-4); 5.09 (50%, d, J=5.2 Hz, 1H, H-5); 5.17 (50%, d, J=5.2 Hz, 1H, H-5); 5.39 (50%, d, J<sub>cis</sub>=10.0 Hz, 1H, CH=CH<sub>2</sub>); 5.54 (50%, d, J<sub>cis</sub>=10.0 Hz, 1H, CH=CH<sub>2</sub>); 5.61 (50%, d, J<sub>trans</sub>=18.1 Hz, 1H, CH=CH<sub>2</sub>); 5.62 (50%, d, J=6.9 Hz, 1H, H-2); 5.63 (50%, d, J<sub>trans</sub>=18.1 Hz, 1H, CH=CH<sub>2</sub>); 5.75 (50%, d, J=5.8 Hz, 1H, H-2); 5.79 à 6.07 (m, 1H, CH=CH<sub>2</sub>); 7.29 à 7.40 (m, 5H, Ph-H)

RMN  $^{13}\text{C}$  ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta=7,18$  (50%,  $\text{CH}_2\text{-I}$ );  $7,35$  (50%,  $\text{CH}_2\text{I}$ );  $15,06$  (50%,  $\text{CH}_3$ );  $16,39$  (50%,  $\text{CH}_3$ );  $22,16$  ( $\text{CH}_2$ ,  $\text{CH}_2\text{-CH}_2\text{-CH}_2$ );  $31,73$  (50%,  $\text{CH}_2$ ,  $\text{O=C-CH}_2$ );  $34,94$  (50%,  $\text{CH}_2$ ,  $\text{O=C-CH}_2$ );  $53,75$  (50%,  $\text{CH}$ ,  $\text{CH-N}$ ),  $56,08$  (50%,  $\text{CH}$ ,  $\text{CH-N}$ );  $80,90$  (50%,  $\text{CH}$ ,  $\text{Ph-CH}$ );  $81,46$  (50%,  $\text{CH}$ ,  $\text{Ph-CH}$ );  $88,37$  (50%,  $\text{CH}$ ,  $\text{O-C-N}$ );  $89,05$  (50%,  $\text{CH}$ ,  $\text{O-C-N}$ );  $119,22$  (50%,  $\text{CH}_2$ ,  $\text{C=CH}_2$ );  $121,47$  (50%,  $\text{CH}_2$ ,  $\text{C=CH}_2$ );  $126,22$  (50%,  $2\text{CH}$ ,  $2\text{ }o\text{-C-aro}$ );  $126,29$  (50%,  $2\text{CH}$ ,  $2\text{ }o\text{-C-aro}$ );  $128,06$  (50%,  $\text{CH}$ ,  $p\text{-C-aro}$ );  $128,25$  (50%,  $\text{CH}$ ,  $p\text{-C-aro}$ );  $128,53$  (50%,  $2\text{CH}$ ,  $2\text{ }m\text{-C-aro}$ );  $128,62$  (50%,  $2\text{CH}$ ,  $2\text{ }m\text{-C-aro}$ );  $135,36$  (50%,  $\text{CH}$ ,  $\text{CH=CH}_2$ );  $135,75$  (50%,  $\text{C}_q$ ,  $i\text{-C-aro}$ );  $135,93$  (50%,  $\text{C}_q$ ,  $i\text{-C-aro}$ );  $136,35$  (50%,  $\text{CH}$ ,  $\text{CH=CH}_2$ );  $168,13$  (50%,  $\text{C}_q$ ,  $\text{C=O}$ );  $168,30$  (50%,  $\text{C}_q$ ,  $\text{C=O}$ ).

LC-MS H. R. (ESI, m/z)     calculée pour  $\text{C}_{16}\text{H}_{20}\text{NO}_2\text{I} + \text{H}^+ = 386,06115$  g/mol

   mesurée pour  $\text{C}_{16}\text{H}_{20}\text{NO}_2\text{I} + \text{H}^+ = 386,05978$  g/mol

### 3.3.4 Synthèse et caractérisation de (2S\*,4S\*,5R\*)-3-(4-nitrobutanoyl)-4-méthyl-5-phényl-2-vinyl-1,3-oxazolidine (15)



Dans un ballon sec de 25 mL muni d'un agitateur et protégé de la lumière, 450 mg (1,17 mmol, 1 éq) de (2S\*,4S\*,5R\*)-3-(4-iodobutanoyl)-4-méthyl-5-phényl-2-vinyl-1,3-oxazolidine (11) a été dissous dans 5 mL de DMSO sec. À cette solution, une solution de 5 mL de DMSO contenant 194 mg (2,804 mmol, 2,4 éq) de nitrite de sodium et 227 mg (1,402 mmol, 1,2 éq.) de phloroglucinol a été ajouté à l'aide d'une

canule. Après 18 heures d'agitation, la solution a été dissoute dans 125 mL d'eau distillée et le produit a été extrait avec 4 X 10 mL AcOEt. Les phases organiques ont été combinées, séchées au MgSO<sub>4</sub>, filtrées et évaporées sous pression réduite. Le produit brut a été purifié sur silice avec un éluant Éther de pétrole : Acétate d'éthyle 2 : 1, procurant 206 mg d'oxazolidine nitrée (**15**).

Rendement : 58%

C<sub>16</sub>H<sub>20</sub>N<sub>2</sub>O<sub>4</sub>

304,35 g/mol

Huile jaune pâle

R<sub>f</sub> = 0,24 (silice, Épet : EtOAc, 2 : 1)

**IRTF** (Film): 3032 (fa, C<sub>sp2</sub>-H); 2970 (fo, C<sub>sp3</sub>-H); 1728 (fa, C=C); 1645 (fo, C=O); 1550 (fo, O-N=O), 1431 (fo, C-H); 1383 (m, O-N=O); 1189 (m, C-O); 1072 (m, C-N); 1028 (m, C-N); 991 (m, O=C-N); 789 (fo, O-N=O); 758 et 703 cm<sup>-1</sup> (fo, C-H aro).

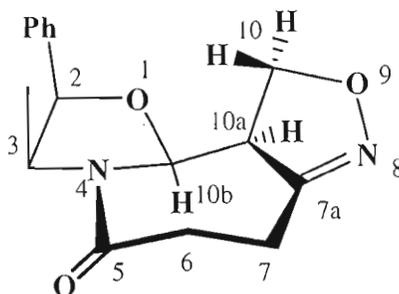
**RMN <sup>1</sup>H** (CDCl<sub>3</sub>) : δ=0,83 (50%, d, J=6.3 Hz, 3H, -CH<sub>3</sub>); 0,85 (50%, d, J=6.3 Hz, 3H, -CH<sub>3</sub>); 2,33 (t, J=6.6 Hz, 2H, CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>); 2,45 à 2,61 (m, 2H, O=C-CH<sub>2</sub>); 4,14 (50%, quin., J=6,3 Hz, 1H, H-4); 4,52 (t, J=6.3 Hz, 2H, CH<sub>2</sub>NO<sub>2</sub>); 4,64 (50%, quin., J=6.3 Hz, 1H, H-4); 5,10 (50%, d, J=5.5 Hz, 1H, H-5); 5,17 (50%, d, J=5.0 Hz, 1H, H-5); 5,41 (50%, d, J<sub>cis</sub>=10.2 Hz, 1H, CH=CH<sub>2</sub>); 5,52 (50%, d, J=8.5 Hz, 1H, H-2); 5,54 (50%, d, J<sub>trans</sub>=18.0 Hz, 1H, CH=CH<sub>2</sub>); 5,56 (50%, d, J<sub>cis</sub>=10.9 Hz, 1H, CH=CH<sub>2</sub>); 5,64 (50%, d, J<sub>trans</sub>=18.0 Hz, 1H, CH=CH<sub>2</sub>); 5,75 (50%, d, J=5.8 Hz, 1H, H-2); 5,83 à 6,04 (m, 1H, CH=CH<sub>2</sub>); 7,30 à 7,38 (m, 5H, PhH).

**RMN <sup>13</sup>C** (CDCl<sub>3</sub>) : δ=15,03 (50%, CH<sub>3</sub>); 16,25 (50%, CH<sub>3</sub>); 22,25 (CH<sub>2</sub>, CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>); 30,62 (CH<sub>2</sub>, O=C-CH<sub>2</sub>); 55,33 (50%, CH, CH-N), 56,00 (50%, CH, CH-N); 74,78 (CH<sub>2</sub>NO<sub>2</sub>); 80,91 (50%, CH, Ph-CH); 81,47 (50%, CH, Ph-CH); 88,47

(50%, CH, O-C-N); 89,02 (50%, CH, O-C-N); 119,45 (50%, CH<sub>2</sub>, C=CH<sub>2</sub>); 121,77 (50%, CH<sub>2</sub>, C=CH<sub>2</sub>); 125,99 (50%, 2CH, 2 *o*-C-aro); 126,05 (50%, 2CH, 2 *o*-C-aro); 127,91 (50%, CH, *p*-C-aro); 128,09 (50%, CH, *p*-C-aro); 128,35 (50%, 2CH, 2 *m*-C-aro); 128,44 (50%, 2CH, 2 *m*-C-aro); 134,97 (50%, CH, CH=CH<sub>2</sub>); 135,46 (50%, C<sub>q</sub>, *i*-C-aro); 135,57 (50%, C<sub>q</sub>, *i*-C-aro); 135,90 (50%, CH, CH=CH<sub>2</sub>); 168,15 (50%, C<sub>q</sub>, C=O); 168,28 (50%, C<sub>q</sub>, C=O).

**I C-MS H. R. (ESI, m/z)**     calculée pour C<sub>16</sub>H<sub>20</sub>N<sub>2</sub>O<sub>4</sub> + H<sup>+</sup> = 305,14958 g/mol  
    mesurée pour C<sub>16</sub>H<sub>20</sub>N<sub>2</sub>O<sub>4</sub> + H<sup>+</sup> = 305,14999 g/mol

**Synthèse et caractérisation de la (2*R*\*,3*S*\*,10*aR*\*,10*bS*\*)-3-méthyl-2-phényl-2,3,6,7,10*a*,10*b*-hexahydro-5*H*,10*H*-isoxazolo[4,3*c*][1,3]oxazolo[3,2-*a*]azépin-5-one (17)**



Dans un ballon sec de 25 mL, la (2*S*\*,4*S*\*,5*R*\*)-3-(4-nitrobutanoyl)-4-méthyl-5-phényl-2-vinyl-1,3-oxazolidine (**15**) (36 mg, 0,118 mmol, 1éq.) a été dissoute dans 20 mL de CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> anhydre. L'isocyanate de phényle (26 µL, 0,237 mmol, 2éq.) a été ajouté à la solution ainsi que la triéthylamine (16 µL, 0,118 mmol, 1éq.), après quoi le mélange a été porté au reflux pour 48 heures. Le mélange a été lavé successivement avec H<sub>2</sub>O, HCl 2M dans l'eau et NaOH 2M dans l'eau pour entraîner la diphenylurée formée au cours de la réaction. Après séchage au MgSO<sub>4</sub>, filtration et évaporation sous pression réduite, 40 mg de produit brut a été obtenu qui a été purifié

par chromatographie radiale à l'aide d'un éluant Éther de pétrole : Acétate d'éthyle 4 : 6. La purification conduit à 16 mg d'isoxazoline (**17**).

Rendement : 47%

$C_{16}H_{18}N_2O_3$

286,33 g/mol

Liquide incolore

$R_f = 0,10$  (silice, ÉPet : EtOAc, 4 : 6)

**IRTF** (Film): 3066 et 3032 (fa,  $C_{sp^2-H}$ ); 2972 et 2920 (fo,  $C_{sp^3-H}$ ); 1649 (fo,  $C=O$ ); 1540 (fo,  $O-N=C$ ), 1454 (fa,  $C-H$ ); 1375 (m,  $O-N=C$ ); 1187 (m,  $C-O$ ); 1028 (m,  $O=C-N$ ); 731 et 704  $cm^{-1}$  (fo,  $C-H$  aro).

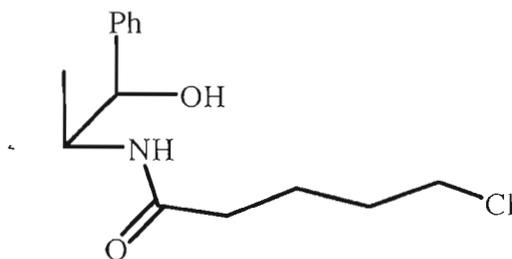
**RMN  $^1H$**  ( $CDCl_3$ ):  $\delta=0,78$  (d;  $J=6.6$  Hz, 3H,  $CH_3$ ); 2,60 à 2,74 (m, 3H, 2H  $CH_2CO$  et 1H  $CH_2C=N$ ); 3,07 à 3,19 (m, 1H,  $CH_2C=N$ ); 3,98 (ddd,  $J=9.6$ Hz et 9.1Hz et 6.3Hz, 1H,  $CH-C=N$ ); 4,51 (qd (app),  $J=6.6$ Hz et 5.8Hz, 1H,  $CHCH_3$ ); 4,58 (dd  $J=9.6$  et 9.1Hz, 1H,  $CH_2-O$ ); 4,85 (t,  $J=9.1$ Hz, 1H,  $CH_2O$ ); 5,18 (d,  $J=5.8$  Hz, 1H,  $PhCH$ ); 5,65 (d,  $J=6.3$ Hz, 1H,  $O-CH-N$ ) 7,26 à 7,43 (m, 5H,  $PhH$ ).

**RMN  $^{13}C$**  ( $CDCl_3$ ):  $\delta=15,35$  ( $CH_3$ ,  $-CH_3$ ); 21,94 ( $CH_2$ ,  $CH_2-C=N$ ); 33,01 ( $CH_2$ ,  $CH_2C=O$ ); 52,72 ( $CH$ ,  $CH_3-CH$ ); 54,90 ( $CH$ ,  $CH-C=N$ ); 69,67 ( $CH_2$ ,  $CH_2-O$ ); 82,51 ( $CH$ ,  $PhCH$ ); 84,85 ( $CH$ ,  $O-CH-N$ ); 125,85 ( $CH$ , **p-C-aro**); 128,22 ( $CH$ , **o-C-aro**); 128,56 ( $CH$ , **m-C-aro**); 134,99 ( $C_q$ , **i-C-aro**); 155,15 ( $C_q$ ,  $C=N-O$ ); 168,31 ( $C_q$ ,  $C=O$ ).

**GC-MS** (70 eV, m/z) : 286 ( $M^+$ , 1%); 259 ( $M^+ - CH=CH_2$ , 4%); 162 ( $C_{10}H_{12}NO^+$ , 37%); 134 ( $C_9H_{10}O^+$ , 75%); 125 ( $C_5H_5N_2O_2^+$ , 95%); 124 ( $C_6H_6NO_2^+$ , 100%); 77 ( $Ph^+$ , 14%).

### 3.4 Synthèse et caractérisation des produits de la noréphédrine alcanoylée avec le chlorure de pentanoyle

#### 3.4.1 Synthèse et caractérisation de *N*-[(1*S*<sup>\*</sup>, 2*R*<sup>\*</sup>)-(2-hydroxy-1-méthyl-2-phényléthyl)]-5-chloropentanamide (**2**)



À température ambiante, la (+/-) phénylpropanolamine (1,00 g ; 5,33 mmol ; 1 éq) a été dissoute dans l'eau (50 mL). Le carbonate de potassium a été additionné au mélange réactionnel jusqu'à pH=9 et le bicarbonate de potassium (6,40 g ; 64 mmol ; 12 éq) a été ajouté. Après dissolution des réactifs, le chloroforme (20 mL) a été additionné et le mélange a été maintenu dans un bain de glace. Le chlorure d'acide (0,99 g ; 6,40 mmol ; 1,2 éq) a été ensuite ajouté goutte à goutte au milieu réactionnel sous vive agitation. Le bain de glace a été maintenu 45 min., puis le mélange a été ramené à température ambiante. Après ajout d'une quantité d'eau (10 mL) au mélange réactionnel et extraction par le dichlorométhane (3 X 10 mL), les phases organiques ont été regroupées, séchées sur MgSO<sub>4</sub> anhydre et concentrées sous pression réduite pour conduire à 1,50 g de l'amide attendu (**2**) sous forme d'un solide blanc. Le produit a été utilisé sans autre purification.

Rendement : 100%

C<sub>14</sub>H<sub>20</sub>NO<sub>2</sub>Cl

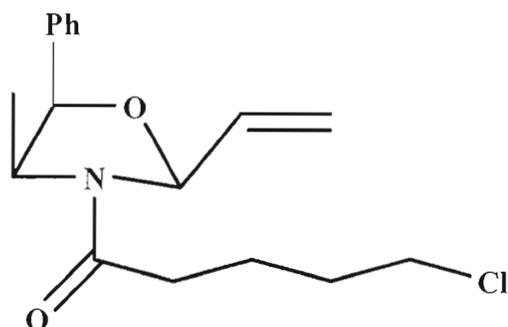
269,80 g/mol

Solide poudreux blanc Tf= 89°C

R<sub>f</sub> = 0,60 (silice, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> : MeOH 9:1)



### 3.4.2 Synthèse et caractérisation de la (2S\*,4S\*,5R\*)-3-(5-chloropentanoyl)-4-méthyl-5-phényl-2-vinyl-1,3-oxazolidine (7)



À température ambiante, le *N*-[(1S\*,2R\*)-(2-hydroxy-1-méthyl-2-phényléthyl)]-4-chloropentanamide (**2**) (1,00 g ; 3,71 mmol ; 1 éq) a été dissout dans le toluène (50 mL), l'acide para-toluènesulfonique a été additionné (43,8 mg ; 0,25 mmol ; 0,08 éq) suivi de l'acétal diéthylique de l'acroléine (1,20 mL ; 9,28 mmol ; 2,5 éq) jusqu'à dissolution complète du substrat. Le mélange réactionnel a été porté à ébullition durant 2 heures avec condensation d'un mélange toluène/éthanol. Une solution de NaHCO<sub>3</sub> saturée (30 mL) et ensuite H<sub>2</sub>O distillée (30 mL) ont été additionnées au mélange réactionnel. Les phases ont été séparées et la phase aqueuse a été extraite par le toluène (3 X 10 mL). Les phases organiques ont été regroupées, séchées sur MgSO<sub>4</sub> anhydre et concentrées sous pression réduite pour conduire au produit brut sous forme d'une huile marron (1,59 g). Le produit a été purifié par chromatographie radiale avec un éluant éther de pétrole/dichlorométhane (1 : 4) pour fournir 0,95 g d'oxazolidine (**7**) sous forme d'une huile jaunâtre.

Rendement : 85%

C<sub>17</sub>H<sub>22</sub>NO<sub>2</sub>Cl

307,8 g/mol

Liquide visqueux jaune

R<sub>f</sub> = 0,11 (silice, ÉPet : CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> 1:1)

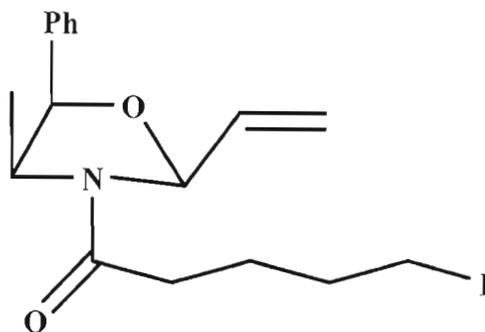
**IR (CCl<sub>4</sub>)** : 3064 (m, C<sub>sp2</sub>-H); 2987 (fo. C<sub>sp3</sub>-H); 1732 (m, C=C); 1672 (fo, C=O) ; 1432 (fo, déf. C-H); 1012 (fo, C-N); 776 et 710 cm<sup>-1</sup> (fo, C-H aro).

**RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>)**: δ=0,83 (50%, d, *J*=6.9Hz, 3H, CH<sub>3</sub>); 0,85 (50%, d, *J*=6.9Hz, 3H, CH<sub>3</sub>); 1,81 à 1,94 (m, 4H, CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>); 2,22 à 2,42 (m, 2H, CH<sub>2</sub>C=O); 3,50 à 3,62 (m, 2H, CH<sub>2</sub>Cl); 4.17 (50%, quin, *J*=6.3 Hz, 1H, CH-N); 4,68 (50%, quin, *J*=6.2 Hz, 1H, CH-N); 5,09 (50%, d, *J*=5.2Hz, 1H, PhCH); 5,16 (50%, d, *J*=5.0Hz, 1H, PhCH); 5,40 (50%, d, *J*<sub>cis</sub>=10.7Hz, 1H, CH=CH<sub>2</sub>); 5,51 (50%, d, *J*<sub>cis</sub>=11.0Hz, 1H, CH=CH<sub>2</sub>); 5,55 (50%, d, *J*<sub>trans</sub>=17.0Hz, 1H, CH=CH<sub>2</sub>); 5,56 (50%, d, *J*=7.7Hz, 1H, O-CH-N); 5,65 (50%, d, *J*<sub>trans</sub>=17.0Hz, 1H, CH=CH<sub>2</sub>); 5,77 (50%, d, *J*=5.8 Hz, 1H, O-CH-N); 5,86 à 6,04 (m, 1H, CH=CH<sub>2</sub>); 7,28 à 7,36 (m, 5H, PhH).

**RMN <sup>13</sup>C (CDCl<sub>3</sub>)** : δ=14,95 (50%, CH<sub>3</sub>); 16,31 (50%, CH<sub>3</sub>); 21,92 (CH<sub>2</sub>, O=C-CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>); 31,95 (CH<sub>2</sub>, CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>Cl); 33,39 (50%, CH<sub>2</sub>, CH<sub>2</sub>Cl); 33,65 (50%, CH<sub>2</sub>, CH<sub>2</sub>Cl); 44,55 (CH<sub>2</sub>, CH<sub>2</sub>C=O); 55,11 (50%, CH, MeCH); 55,88 (50%, CH, MeCH); 80,77 (50%, CH, PhCHO); 81,30 (50%, CH, PhCHO); 88,21 (50%, CH, OCN); 88,87 (50%, CH, OCN); 118,98 (50%, CH<sub>2</sub>, CH=CH<sub>2</sub>); 120,98 (50%, CH<sub>2</sub>, CH=CH<sub>2</sub>); 125,85 (50%, 2CH, 2 *o*-C-aro); 125,92 (50%, 2CH, 2 *o*-C-aro); 127,69 (50%, CH, *p*-C-aro); 127,87 (50%, CH, *p*-C-aro); 128,17 (50%, 2CH, 2 *m*-C-aro); 128,26 (50%, 2CH, 2 *m*-C-aro); 135,05 (50%, CH, CH=CH<sub>2</sub>); 135,55 (50%, C<sub>q</sub>, *i*-C-aro); 135,65 (50%, C<sub>q</sub>, *i*-C-aro); 136,28 (50%, CH, CH=CH<sub>2</sub>); 169,75 (50%, C<sub>q</sub>, C=O); 169,77 (50%, C<sub>q</sub>, C=O).

**GC-MS (70 eV, m/z)** : 307 (M<sup>+</sup>, <1%) ; 271 (M+ -Cl, 1%) ; 244 (M<sup>+</sup> -C<sub>2</sub>H<sub>3</sub> -Cl, <1%) ; 201 (M<sup>+</sup> - C<sub>7</sub>H<sub>6</sub>O, 16%) ; 145 (C<sub>10</sub>H<sub>11</sub>N<sup>+</sup>, 18%) : 117 (PhCHCCH<sub>3</sub><sup>+</sup>, 58%) ; 83 (C<sub>4</sub>H<sub>5</sub>NO, 100%).

### 3.4.3 Synthèse et caractérisation de la (2S\*,4S\*,5R\*)-3-(5-iodopentanoyl)-4-méthyl-5-phényl-2-vinyl-1,3-oxazolidine (**12**)



À température ambiante et à l'abri de la lumière, 40 mL d'acétone ont été ajoutés à un ballon de 50 mL contenant le (2S\*,4S\*,5R\*)-3-(5-chloropentanoyl)-4-méthyl-5-phényl-2-vinyl-1,3-oxazolidine (**7**) (1,18 g ; 3,85 mmol ; 1 éq). L'iodure de sodium (4,04 g ; 26,9 mmol ; 7 éq) a été ajouté au mélange réactionnel. La réaction s'effectue à reflux durant 18 h sous azote, le milieu réactionnel a été ensuite filtré et le solvant a été évaporé sous pression réduite pour former un solide rouge. Après ajout d'eau (50 mL) au produit brut et extraction par le dichlorométhane (3 X 15 mL), les phases organiques ont été regroupées, séchées sur MgSO<sub>4</sub> anhydre et concentrées sous pression réduite pour conduire à 1,37 g d'oxazolidine iodée (**12**) sous forme d'un liquide visqueux jaune.

Rendement : 92%

C<sub>17</sub>H<sub>22</sub>NO<sub>2</sub>I

399,8 g/mol

Liquide visqueux jaune

R<sub>f</sub> = 0,10 (silice, ÉPet : CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> 1 : 4)

**IR (CCl<sub>4</sub>)** : 3064 et 3029 (fo, C<sub>sp2</sub>-H); 2976 et 2932 (fo, C<sub>sp3</sub>-H); 1733 (m, C=C); 1651 (fo, C=O); 1453 et 1415 (fo, C-H); 1194 (m, C-O); 1028 (fo, C-N); 991 (fa, O=C-N); 757 et 709 cm<sup>-1</sup> (fo, C-H aro).

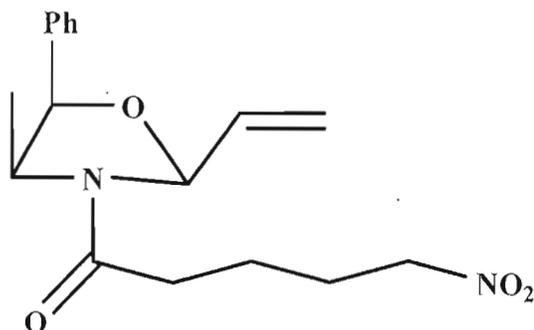
RMN  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta=0,84$  (50%, d,  $J=6.7\text{Hz}$ , 3H,  $\text{CH}_3\text{CN}$ );  $0,87$  (50%, d,  $J=6.8\text{Hz}$ , 3H,  $\text{CH}_3\text{CN}$ );  $1,75$  à  $1,97$  (m, 4H,  $\text{CH}_2\text{-CH}_2$ );  $2,22$  à  $2,47$  (m, 2H,  $\text{CH}_2\text{C=O}$ );  $3,20$  (50%, t,  $J=6.8$  Hz, 2H,  $\text{CH}_2\text{I}$ );  $3,22$  (50%, t,  $6.3$  Hz, 2H,  $\text{CH}_2\text{I}$ );  $4,17$  (50%, quin,  $J=6.2$  Hz, 1H, CH-N);  $4,68$  (50%, quin,  $J=6.2$  Hz, 1H, CH-N);  $5,10$  (50%, d,  $J=5.1\text{Hz}$ , 1H, PhCH);  $5,17$  (50%, d,  $J=5.1\text{Hz}$ , 1H, PhCH);  $5,41$  (50%, d,  $J_{\text{cis}}=10.2\text{Hz}$ , 1H,  $\text{CH=CH}_2$ );  $5,53$  (50%, d,  $J_{\text{cis}}=10.1$  Hz, 1H,  $\text{CH=CH}_2$ );  $5,57$  (50%, d,  $J_{\text{trans}}=17.0\text{Hz}$ , 1H,  $\text{CH=CH}_2$ );  $5,58$  (50%, d,  $J=7.4$  Hz, 1H, O-CH-N);  $5,65$  (50%, d,  $J_{\text{trans}}=17.2\text{Hz}$ , 1H,  $\text{CH=CH}_2$ );  $5,78$  (50%, d,  $J=5.8$  Hz, 1H, O-CH-N);  $5,86$  à  $6,04$  (m, 1H,  $\text{CH=CH}_2$ );  $7,22$  à  $7,46$  (m, 5H, PhH).

RMN  $^{13}\text{C}$  ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta=6,12$  ( $\text{CH}_2$ ,  $\text{CH}_2\text{I}$ );  $15,06$  (50%,  $\text{CH}_3$ );  $16,44$  (50%,  $\text{CH}_3$ );  $25,56$  ( $\text{CH}_2$ ,  $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$ );  $32,99$  (50%,  $\text{CH}_2$ ,  $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{I}$ );  $33,18$  (50%,  $\text{CH}_2$ ,  $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{I}$ );  $33,64$  (50%,  $\text{CH}_2$ ,  $\text{O=C-CH}_2$ );  $34,12$  (50%,  $\text{CH}_2$ ,  $\text{O=C-CH}_2$ );  $55,12$  (50%, CH, MeCHN);  $56,01$  (50%, CH, MeCHN);  $80,90$  (50%, CH, PhCH);  $81,42$  (50%, CH, PhCH);  $88,32$  (50%, CH, O-C-N);  $88,97$  (50%, CH, O-C-N);  $119,08$  (50%,  $\text{CH}_2$ ,  $\text{CH=CH}_2$ );  $121,08$  (50%,  $\text{CH}_2$ ,  $\text{CH=CH}_2$ );  $126,04$  (2CH, 2 *o*-C-aro);  $127,82$  (50%, CH, *p*-C-aro);  $127,99$  (50%, CH, *p*-C-aro);  $128,30$  (50%, 2CH, 2 *m*-C-aro);  $128,38$  (50%, 2CH, 2 *m*-C-aro);  $135,19$  (50%, CH,  $\text{CH=CH}_2$ );  $135,69$  ( $\text{C}_q$ , *i*-C-aro);  $136,42$  (50%, CH,  $\text{CH=CH}_2$ );  $169,82$  ( $\text{C}_q$ , C=O).

LC-MS H. R. (ESI, m/z)      calculée pour  $\text{C}_{17}\text{H}_{22}\text{NO}_2\text{I} + \text{H}^+ = 400,07680$  g/mol

mesurée pour  $\text{C}_{17}\text{H}_{22}\text{NO}_2\text{I} + \text{H}^+ = 400,07661$  g/mol

#### 3.4.4 Synthèse et caractérisation de la (2*S*\*,4*S*\*,5*R*\*)-3-(5-nitropentanoyl)-4-méthyl-5-phényl-2-vinyl-1,3-oxazolidine (16)



À température ambiante et à l'abri de la lumière, le (2S\*,4S\*,5R\*)-3-(5-iodopentanoyl)-4-méthyl-5-phényl-2-vinyl-1,3-oxazolidine (**12**) (1,37 g ; 3,40 mmol ; 1 éq) a été dissous dans le DMSO (15 mL). Le nitrite de sodium (0,57 g ; 8,20 mmol, 2,4 éq) et le phloroglucinol (0,67 g ; 4,11 mmol ; 1,2 éq) ont été dissous dans le DMSO (15 mL). Les réactifs ont été mélangés et agités à température ambiante en absence de lumière pendant 20 heures. Après ajout d'eau distillée (200 mL) pour entraîner le DMSO et extraction par une solution hexane/Et<sub>2</sub>O (1/1) (5 X 20 mL), les phases organiques ont été regroupées, séchées sur MgSO<sub>4</sub> anhydre et concentrées sous pression réduite pour conduire au composé brut sous forme d'un liquide visqueux jaune (0,50 g). Le produit a été purifié par chromatographie radiale avec un éluant éther de pétrole : acétate d'éthyle (3 : 1) pour conduire à 0,74 g d'oxazolidine nitrée (**16**) sous forme d'un liquide jaune pâle.

Rendement : 68%

C<sub>17</sub>H<sub>22</sub>N<sub>2</sub>O<sub>4</sub>

317,3 g/mol

Liquide jaune pâle

R<sub>f</sub> = 0,14 (silice, ÉPet : AcOEt 3:1)

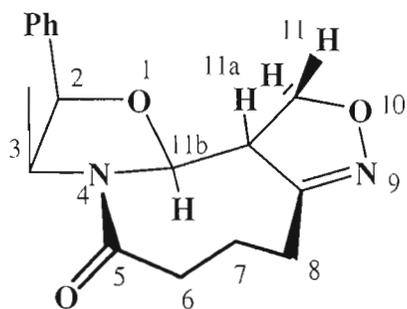
**IR (CCl<sub>4</sub>):** 3022 (m, C<sub>sp2</sub>-H); 2984 (m, C<sub>sp3</sub>-H); 1653 (fo, C=O) ; 1550 (fo, NO<sub>2</sub>) ; 1457 et 1418 (fo, C-H) ; 1384 (fo, NO<sub>2</sub>) ; 1193 (m, C-O) ; 756 et 709 cm<sup>-1</sup> (m, C-H aro)

RMN  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta=0,82$  (50%, d,  $J=6.9\text{Hz}$ , 3H,  $\text{CH}_3\text{CN}$ );  $0,86$  (50%, d,  $J=6.9\text{Hz}$ , 3H,  $\text{CH}_3\text{CN}$ );  $1,72$  à  $1,81$  (m, 4H,  $\text{O}=\text{C}-\text{CH}_2-\text{CH}_2$ );  $2,03$  à  $2,08$  (m, 2H,  $\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{NO}_2$ );  $2,25$  à  $2,37$  (m, 2H,  $\text{CH}_2\text{C}=\text{O}$ );  $4,17$  (50%, quin,  $J=6.2$  Hz, 1H, CH-N);  $4,39$  (50%, t,  $J=6.9\text{Hz}$ , 2H,  $\text{CH}_2\text{NO}_2$ );  $4,41$  (50%, t,  $J=6.9\text{Hz}$ , 2H,  $\text{CH}_2\text{NO}_2$ );  $4,68$  (50%, quin,  $J=6.2$  Hz, 1H, CH-N);  $5,08$  (50%, d,  $J=5.2\text{Hz}$ , 1H, PhCH);  $5,15$  (50%, d,  $J=5.0\text{Hz}$ , 1H, PhCH);  $5,39$  (50%, d,  $J_{\text{cis}}=10.4\text{Hz}$ , 1H,  $\text{CH}=\text{CH}_2$ );  $5,52$  (50%, d,  $J_{\text{cis}}=9.9\text{Hz}$ , 1H,  $\text{CH}=\text{CH}_2$ );  $5,53$  (50%, d,  $J=7.7\text{Hz}$ , 1H, O-CH-N);  $5,55$  (50%, d,  $J_{\text{trans}}=16.2\text{Hz}$ , 1H,  $\text{CH}=\text{CH}_2$ );  $5,63$  (50%, d,  $J_{\text{trans}}=17.0\text{Hz}$ , 1H,  $\text{CH}=\text{CH}_2$ );  $5,74$  (50%, d,  $J=5.8$  Hz, 1H, O-CH-N);  $5,86$  à  $6,04$  (m, 1H,  $\text{CH}=\text{CH}_2$ );  $7,22$  à  $7,46$  (m, 5H, Ph-H).

RMN  $^{13}\text{C}$  ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta=14,98$  (50%,  $\text{CH}_3$ );  $16,31$  (50%,  $\text{CH}_3$ );  $21,23$  ( $\text{CH}_2$ ,  $\text{O}=\text{C}-\text{CH}_2-\text{CH}_2$ );  $26,75$  ( $\text{CH}_2$ ,  $\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{NO}_2$ );  $32,16$  (50%,  $\text{CH}_2$ ,  $\text{O}=\text{C}-\text{CH}_2$ );  $33,43$  (50%,  $\text{CH}_2$ ,  $\text{O}=\text{C}-\text{CH}_2$ );  $55,13$  (50%, CH, MeCHN);  $55,91$  (50%, CH, MeCHN);  $75,30$  ( $\text{CH}_2$ ,  $\text{CH}_2\text{NO}_2$ );  $80,81$  (50%, CH, PhCHO);  $81,36$  (50%, CH, PhCHO);  $88,29$  (50%, CH, OCN);  $88,92$  (50%, CH, OCN);  $119,13$  (50%,  $\text{CH}_2$ ,  $\text{CH}=\text{CH}_2$ );  $121,26$  (50%,  $\text{CH}_2$ ,  $\text{CH}=\text{CH}_2$ );  $125,92$  (50%, 2CH, *o*-C-aro);  $125,98$  (50%, 2CH, *o*-C-aro);  $127,78$  (50%, CH, *p*-C-aro);  $127,97$  (50%, 2CH, *p*-C-aro);  $128,24$  (50%, 2CH, *m*-C-aro);  $128,33$  (50%, 2CH, *m*-C-aro);  $135,05$  (50%, CH,  $\text{C}=\text{CH}_2$ );  $135,55$  (50%,  $\text{C}_q$ , *i*-C-aro);  $135,65$  (50%,  $\text{C}_q$ , *i*-C-aro);  $136,22$  (50%, CH,  $\text{C}=\text{CH}_2$ );  $169,10$  ( $\text{C}_q$ ,  $\text{C}=\text{O}$ ).

LC-MS H. R. (ESI, m/z)      calculée pour  $\text{C}_{17}\text{H}_{22}\text{N}_2\text{O}_4 + \text{H}^+ = 319,16523$  g/mol  
    mesurée pour  $\text{C}_{17}\text{H}_{22}\text{N}_2\text{O}_4 + \text{H}^+ = 319,16564$  g/mol

### 3.4.5 Synthèse et caractérisation de la (2R\*,3S\*,11aR\*,11bS\*)-3-méthyl-2-phényl-2,3,7,8,11a,11b-hexahydro-11H-isoxazolo[4,3-c][1,3]oxazolo[3,2-*a*]azocin-5(6H)-one (18)



Dans un ballon sec de 100 mL, la (2S\*,4S\*,5R\*)-4-méthyl-3-(5-nitropentanoyl)-5-phényl-2-vinyl-1,3-oxazolidine (**16**) (0,48 g ; 1,51 mmol ; 1 éq) a été solubilisé dans le CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> anhydre (60 mL). L'isocyanate de phényle (0,33 mL ; 3,01 mmol ; 2 éq) puis la triéthylamine (0,21 mL ; 1,51 mmol ; 1 éq) ont été ajoutés au mélange réactionnel. La réaction s'effectue sous atmosphère d'azote à reflux durant 5 jours. Après ajout d'eau (20 mL) au milieu réactionnel, la phase organique a été récupérée et lavée par une solution d'acide chlorhydrique (20 mL, 2M), puis la phase organique résultante a été lavée avec une solution d'hydroxyde de potassium (20 mL, 2M) et les différentes phases aqueuses ont été traitées par le CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (2 X 20 mL). Les phases organiques ont été regroupées, séchées sur MgSO<sub>4</sub> anhydre et concentrées sous pression réduite pour conduire au composé brut sous forme d'un liquide visqueux orange (0,93 g). Le produit a été purifié par chromatographie radiale avec un éluant éther de pétrole : acétate d'éthyle (4 : 6) pour conduire à 0,25g de cycloadduit isoxazoline (**18**).

Rendement : 55%

C<sub>17</sub>H<sub>20</sub>N<sub>2</sub>O<sub>3</sub>

300,30 g/mol

Liquide jaune

R<sub>f</sub> = 0,08 (silice, ÉPet : EtOAc 4 : 6)

IR (CCl<sub>4</sub>): 2974 (m, C<sub>sp3</sub>-H); 2930 (m, C<sub>sp2</sub>-H); 1649 (m, C=O); 1454 (fo, C-H); 1409 (m, C=N-O); 1195 (m, C-O); 1034 (m, C-N), 759 et 709 cm<sup>-1</sup> (fo, C-H aro).

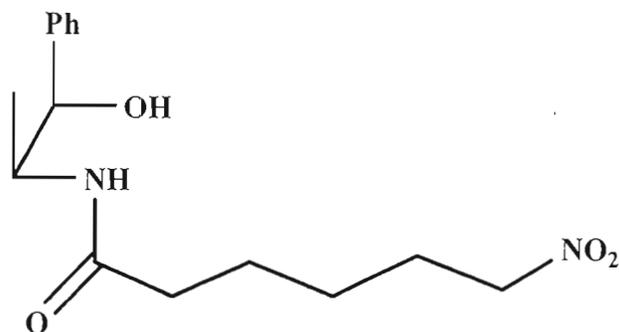
RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>): δ=0,90 (d, J=6.6Hz, 3H, CH<sub>3</sub>); 1,99 à 2,06 (m, 2H, O=C-CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>); 2,12 à 2,29 (m, 2H, 1H, O=C-CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub> et 1H CH<sub>2</sub>C=N); 2,35 à 2,49 (m, 2H, O=C-CH<sub>2</sub>); 2,83 (dd, J=12,5 et 5,8 Hz, 1H, CH<sub>2</sub>C=N); 3,43 (ddd, J=10,6 et 8,8 et 7,5 Hz, 1H, CHC=N); 4,49 (dd, J=9,0 et 7,5 Hz, 1H, CH<sub>2</sub>O); 4,60 (dd, J=10,6 et 9,0 Hz, 1H, CH<sub>2</sub>O); 4,78 (quin, J=5.5 Hz, 1H, MeCHN); 5,11 (d, J=5.5Hz, 1H, PhCH); 5,39 (d, J=8,8 Hz, 1H, O-CH-N) 7,26 à 7,42 (m, 5H, PhH).

RMN <sup>13</sup>C (CDCl<sub>3</sub>): δ=15,57 (CH<sub>3</sub>); 23,38 (CH<sub>2</sub>, C-8); 25,03 (CH<sub>2</sub>, C-7); 32,37 (CH<sub>2</sub>, C-6); 55,09 (CH, C-3); 61,22 (CH, C-11a); 71,23 (CH<sub>2</sub>, C-11); 80,89 (CH, C-2); 88,89 (CH, C-11b); 125,69 (2CH, 2 *o*-C-aro); 127,94 (CH, *p*-C-aro); 128,30 (CH, 2 *m*-C-aro); 135,11 (C<sub>q</sub>, *i*-C-aro); 155,51 (C<sub>q</sub>, C-8a); 169,69 (C<sub>q</sub>, C=O).

LC-MS H. R. (ESI, m/z)      calculée pour C<sub>17</sub>H<sub>20</sub>N<sub>2</sub>O<sub>3</sub> + H<sup>+</sup> = 301,15467 g/mol  
    mesurée pour C<sub>17</sub>H<sub>20</sub>N<sub>2</sub>O<sub>3</sub> + H<sup>+</sup> = 301,15481 g/mol

### 3.5 Synthèse et caractérisation des produits de la noréphédrine alcanoylée avec l'acide 6-nitrohexanoïque

#### 3.5.1 Synthèse et caractérisation de *N*-[(1S\*,2R\*)-(2-hydroxy-1-méthyl-2-phényléthyl)]-6-nitrohexanamide (5)



Dans un ballon de 50 mL, muni d'un agitateur, 200  $\mu$ l (1,47 mmol, 1  $\text{eq}$ ) de l'acide 6-nitrocaproïque a été ajouté à 6 mL de  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ . Par la suite, 220 mg (1,47 mmol, 1  $\text{eq}$ ) de d'hydrochlorure de (+/-) phénylpropanolamine a été ajouté. Ensuite, 1,027 g (2,20 mmol, 1,5  $\text{eq}$ ) d'hexafluorophosphate de benzotriazol-1-yl-oxytrispyrrolidino-phosphonium (pyBOP) ont été ajoutés au mélange réactionnel. À cela, 617 mg (4,77 mmol, 3,25  $\text{eq}$ ) d'isopropyléthylamine ont été ajoutés. La réaction a été suivie par CCM, et a été arrêté après une journée. Après évaporation du solvant, 10 mL d'acétate d'éthyle ont été ajoutés au mélange. Le lavage de la phase organique a été fait au préalable avec 2 x 10 mL de  $\text{KHSO}_4$  (1M) ensuite 2 x 10 mL de  $\text{NaOH}$  (1M). Enfin, un lavage avec une solution de  $\text{NaHCO}_3$  saturé a été nécessaire. La solution a été séchée sur le  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , filtrée, évaporé à sec. Un poids de 333 mg a été obtenu pour le nitroalcool (5).

Rendement : 77%

$\text{C}_{15}\text{H}_{22}\text{N}_2\text{O}_4$

294,35 g/mole

Huile jaune

$R_f = 0,46$  (Silice,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  :  $\text{MeOH}$ , 9 : 1)

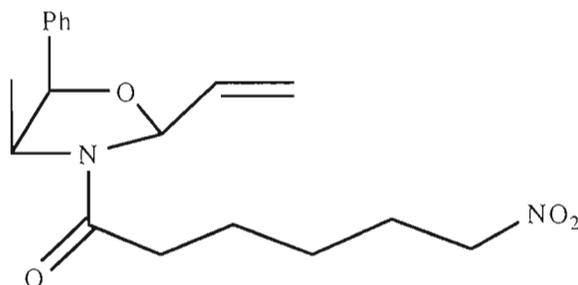
**IR** (film): 3318 (l. O-H); 3284 (l, N-H); 2986 (m,  $\text{C}_{\text{sp}^3}$ -H); 1635 (i, C=O); 1549 (fo, O-N=O); 1380 (m, O-N=O); 1156 (fa, C-N); 997 (fo, OC-NH); 754 et 703  $\text{cm}^{-1}$  (fo, C-H aro).

**RMN  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ ):**  $\delta=0,93$  (d,  $J=7.1\text{Hz}$ , 3H,  $\text{CH}_3$ ); 1,30 (quin,  $J=7.4\text{Hz}$ , 2H,  $\text{CH}_2\text{-CH}_2\text{-CH}_2$ ); 1,56 (quin,  $J=7.4\text{ Hz}$ , 2H,  $\text{O=C-CH}_2\text{-CH}_2$ ); 1,92 (quin,  $J=7.4\text{Hz}$ , 2H,  $\text{CH}_2\text{-CH}_2\text{-NO}_2$ ); 2,09 (t,  $J=7.5\text{Hz}$ , 2H,  $\text{O=C-CH}_2$ ); 3,47 (d,  $J=3.6\text{ Hz}$ , 1H, OH); 4,18 (quin,  $J=5.2\text{Hz}$ , 1H, CH-N); 4,30 (t,  $J=6.9\text{Hz}$ , 2H,  $\text{CH}_2\text{NO}_2$ ); 4,74 (t (app),  $J=3.6\text{ Hz}$ , 1H, PhCH); 6,32 (d,  $J=6.3\text{Hz}$ , 1H, NH); 7,21 à 7,28 (m, 5H, PhH).

**RMN  $^{13}\text{C}$  ( $\text{CDCl}_3$ ):**  $\delta=14,79$  ( $\text{CH}_3$ ); 24,70 ( $\text{CH}_2$ ,  $\text{O=C-CH}_2\text{-CH}_2$ ); 25,80 ( $\text{CH}_2$ ,  $\text{CH}_2\text{-CH}_2\text{-CH}_2$ ); 27,04 ( $\text{CH}_2$ ,  $\text{CH}_2\text{-CH}_2\text{-NO}_2$ ); 36,02 ( $\text{CH}_2$ ,  $\text{O=C-CH}_2$ ); 50,96 (CH, CH-N); 75,41 ( $\text{CH}_2$ ,  $\text{CH}_2\text{-NO}_2$ ); 76,74 (CH, CH-O); 126,29 (2CH, *o*-C-aro); 127,64 (CH, *p*-C-aro); 128,20 (2CH, *m*-C-aro); 140,56 ( $\text{C}_q$ , *i*-C-aro); 173,05 ( $\text{C}_q$ , C=O).

**GC-MS** (70 eV,  $m/z$ ): 276 ( $\text{M}^+ -\text{H}_2\text{O}$ , <1%); 246 ( $\text{M}^+ -\text{H}_2\text{O} -\text{NO}$ , <1%); 226 ( $\text{M}^+ -\text{H}_6\text{NO}_3$ , 21%); 145 ( $\text{C}_{10}\text{H}_{11}\text{N}^+$ , 18%); 117 ( $\text{C}_9\text{H}_{10}^+$ , 59%); 83 ( $\text{C}_5\text{H}_9\text{N}^+$ , 100%).

### 3.5.2 Synthèse et caractérisation de la (2S\*,4S\*,5R\*)-4-méthyl-3-(6-nitrohexanoyl)-5-phényl-2-vinyl-1,3-oxazolidine (8)



À température ambiante, la *N*-[(1S\*,2R\*)-(2-hydroxy-1-méthyl-2-phényléthyl)]-6-nitrohexanamide (**5**) (333 mg ; 1.13 mmol ; 1 éq) a été dissoute dans le toluène (20 mL), le catalyseur acide *para*-toluènesulfonique a été additionné (16 mg ; 0,09 mmol ; 0,08 éq) puis l'acétal diéthylique de l'acroléine (0,43 mL ; 2,83 mmol ; 2,5 éq) jusqu'à dissolution complète du substrat. Le mélange réactionnel a été porté à ébullition durant 2 heures avec condensation d'un mélange toluène/éthanol. Une solution de  $\text{NaHCO}_3$  saturée (15 mL) et ensuite  $\text{H}_2\text{O}$  distillée (15 mL) ont été

ajoutées au mélange réactionnel. Les phases ont été séparées et la phase aqueuse a été extraite avec le toluène (3 X 5 mL). Les phases organiques ont été regroupées, séchées sur MgSO<sub>4</sub> anhydre et concentrées sous pression réduite pour conduire au produit brut sous forme d'une huile marron (0,46 g). Le produit a été purifié par chromatographie radiale avec un éluant éther de pétrole/dichlorométhane (1 : 4) pour fournir 132 mg d'oxazolidine nitrée (**8**).

Rendement : 35%

C<sub>18</sub>H<sub>24</sub>N<sub>2</sub>O<sub>4</sub>

332,17 g/mol

Liquide jaune clair

R<sub>f</sub> = 0,20 (silice, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> : AcOEt 9 : 1)

**IR** (film): 2972 et 2936 (m, C<sub>sp3</sub>-H); 1729 (m, C=C); 1643 (fo, N-C=O); 1552 (fo, NO<sub>2</sub>); 1416 (fo, C-H); 1380 (m, NO<sub>2</sub>); 1099 (m, C-O); 988 (fa, N-C=O); 768 cm<sup>-1</sup> (C-H aro).

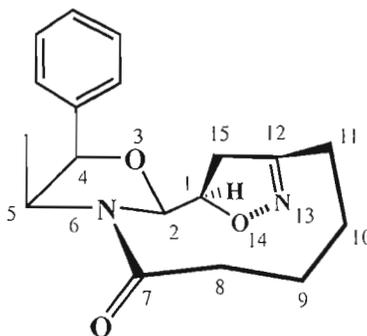
**RMN <sup>1</sup>H** (CDCl<sub>3</sub>): δ=0,84 (50%, d, J=7.1Hz, 3H, CH<sub>3</sub>); 0,87 (50%, d, J=6.9Hz, 3H, CH<sub>3</sub>); 1,46 (quin, J=7.4Hz, 2H, CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>); 1,68 à 1,78 (m, 4H, O=C-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub> et CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-NO<sub>2</sub>); 2,12 à 2,44 (m, 2H, O=C-CH<sub>2</sub>); 4,15 (50%, quin, J=7.1Hz, 1H, CH-N); 4,41 (t, J=6.8Hz, 2H, CH<sub>2</sub>NO<sub>2</sub>); 4,66 (50%, quin, J=7.1Hz, 1H, CH-N); 5,09 (50%, d, J=5.2Hz, 1H, Ph-CH); 5,16 (50%, d, J=5.0Hz, 1H, Ph-CH); 5,40 (50%, d, J<sub>cis</sub>=11.0Hz, 1H, CH=CH<sub>2</sub>); 5,50 (50%, d, J<sub>cis</sub>=11,3Hz, 1H, CH=CH<sub>2</sub>); 5,55 (50%, d, J<sub>trans</sub>=17.0Hz, 1H, CH=CH<sub>2</sub>); 5,59 (50%, d, J=6.9Hz, 1H, O-CH-N); 5,65 (50%, d, J<sub>trans</sub>=16.8Hz, 1H, CH=CH<sub>2</sub>); 5,78 (50%, d, J=5.8 Hz, 1H, O-CH-N); 5,87-5,98 (m, 1H, CH=CH<sub>2</sub>); 7,33 à 7,43 (m, 5H, PhH).

**RMN <sup>13</sup>C** (CDCl<sub>3</sub>): δ=15,07 (50%, CH<sub>3</sub>); 16,43 (50%, CH<sub>3</sub>); 24,19 (CH<sub>2</sub>, O=C-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>); 25,99 (CH<sub>2</sub>, CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>); 27,22 (CH<sub>2</sub>, CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-NO<sub>2</sub>); 34,16 (CH<sub>2</sub>, O=C-CH<sub>2</sub>); 55,14 (50%, CH, CH-N); 56,01 (50%, CH, CH-N); 75,44 (CH<sub>2</sub>, CH<sub>2</sub>-NO<sub>2</sub>);

80,91 (50%, CH, CH-O); 81,44 (50%, CH, CH-O); 88,37 (50%, CH, PhCH); 89,00 (50%, CH, PhCH); 119,20 (50%, CH<sub>2</sub>, CH=CH<sub>2</sub>); 121,14 (50%, CH<sub>2</sub>, CH=CH<sub>2</sub>); 125,99 (50%, 2CH, 2 *o*-C-aro); 126,07 (50%, 2H, 2 *o*-C-aro); 127,84 (50%, CH, *p*-C-aro); 128,02 (50%, CH, *p*-C-aro); 128,31 (50%, 2CH, 2 *m*-C-aro); 128,39 (50%, 2CH, 2 *m*-C-aro); 135,16 (50%, CH, CH=CH<sub>2</sub>); 135,65 (50%, C<sub>q</sub>, *i*-C-aro); 135,76 (50%, C<sub>q</sub>, *i*-C-aro); 136,40 (50%, CH, CH=CH<sub>2</sub>); 169,93 (50%, C<sub>q</sub>, C=O); 169,97 (50%, C<sub>q</sub>, C=O).

LC-MS H. R. (ESI, m/z)    calculée pour C<sub>18</sub>H<sub>24</sub>N<sub>2</sub>O<sub>4</sub> + H<sup>+</sup> = 333,18088 g/mol  
    mesurée pour C<sub>18</sub>H<sub>24</sub>N<sub>2</sub>O<sub>4</sub> + H<sup>+</sup> = 333,18178 g/mol

### 3.5.3 Synthèse et caractérisation de (1*S*\*,2*S*\*,4*R*\*,5*S*\*)-5-méthyl-4-phényl-3,14-dioxa-6,13-diazatricyclo[10.2.1.0<sup>2,6</sup>]pentadéc-12-èn-7-one (19)



Dans un ballon de 25 mL muni d'un agitateur, 42 mg (0,132 mmol, 1 éq) de (2*S*\*,4*S*\*,5*R*\*)-4-méthyl-3-(6-nitrohexanoyl)-5-phényl-2-vinyl-1,3-oxazolidine (**8**) a été dissout dans 10 mL de CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> anhydre. À cette solution, 29 µL (0,263 mmol, 2 éq) de phénylène isocyanate et 18 µL (0,131 mmol, 1 éq) de triéthylamine ont été ajoutés. La réaction a été ensuite portée à reflux pour 72 heures. Lorsqu'elle a été terminée, l'urée formée a été directement filtrée et la solution de réaction a été lavée successivement avec H<sub>2</sub>O (10 mL), une solution d'acide chlorhydrique (10 mL, 2M), puis avec une solution d'hydroxyde de potassium (10 mL, 2M) pour entraîner le

maximum d'urée hors de la phase organique. La phase organique résultante a été séchée au  $\text{MgSO}_4$  anhydre, filtrée et concentrée sous pression réduite pour conduire au produit brut qui a été purifié par chromatographie radiale (silice, Épet : EtOAc, 1 : 1) donnant 60 mg d'isoxazoline (**19**).

Rendement: 25%

$\text{C}_{18}\text{H}_{22}\text{N}_2\text{O}_3$

314,18 g/mole

Huile jaune

$R_f = 0,16$  (silice, 1: 1, Épet: EtOAc)

**IRTF** (Film): 3042 (m, C-H aro); 2990 (m,  $\text{CH}_3$ ); 2935 (m,  $\text{CH}_2$ ); 2880 (m, CH); 1648 (fo, C=O); 1630 (fo, C=N); 1453 (fo,  $\text{CH}_3$ ); 1380 (fo,  $\text{CH}_3$ ); 1190 (fo, C-O-C); 1102 et 1072 (m); 758 et 709  $\text{cm}^{-1}$  (fo, CH aro).

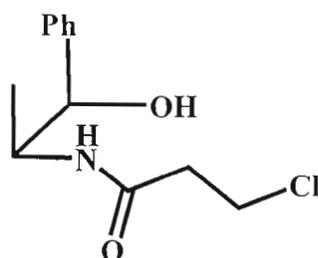
**RMN  $^1\text{H}$**  ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta=0,80$  (d,  $J=6,9$  Hz, 3H,  $\text{CH}_3$ ); 1,63 à 1,70 (m, 2H, H-10); 1,82 à 1,87 (m, 1H, H-9); 2,16 (dtd,  $J=8,1$ ; 4,9 et 2,5 Hz; 1H, H-9); 2,29 à 2,42 (m, 2H, H-11); 2,54 à 2,69 (m, 2H, H-8); 3,01 (dd,  $J=16,8$  et 9,7 Hz; 1H, H-15); 3,13 (dd,  $J=16,8$  et 2,0 Hz; 1H, H-15); 4,75 (quin,  $J=6,6$  Hz; 1H, H-5); 4,99 (d,  $J=5,5$  Hz, 1H, H-4); 5,05 (dt,  $J=9,6$  et 2,0 Hz, 1H, H-1); 5,52 (d,  $J=2,0$  Hz, 1H, H-2); 7,28 à 7,40 (m, 5H, PhH).

**RMN  $^{13}\text{C}$**  ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta=14,41$  ( $\text{CH}_3$ ); 23,17 ( $\text{CH}_2$ , C-11); 25,65 ( $\text{CH}_2$ , C-10); 27,34 ( $\text{CH}_2$ , C-9); 31,62 (CH, C-15); 36,96 ( $\text{CH}_2$ , C-8); 55,15 (CH, C-5); 80,60 (CH, C-4); 84,33 (CH, C-1); 94,69 (CH, C-2); 127,83 (2CH, *o*-C-aro); 128,39 (CH, *p*-C-aro); 128,74 (2CH, *m*-C-aro); 135,39 ( $\text{C}_q$ , *i*-C-aro); 161,68 ( $\text{C}_q$ , C-12); 171,18 ( $\text{C}_q$ , C-7).

**GC-MS** (70 eV, m/z): 300 ( $\text{M}^+ - \text{CH}_2$ , <1%); 271 ( $\text{M}^+ - \text{CH}_2\text{CHO}$ , 5%); 162 ( $\text{C}_{10}\text{H}_{10}\text{O}_2^+$ , 73%); 138 ( $\text{C}_7\text{H}_{10}\text{N}_2\text{O}^+$ , 100%); 134 ( $\text{C}_9\text{H}_{10}\text{O}^+$ , 78%); 109 ( $\text{C}_7\text{H}_{11}\text{N}^+$ , 22%); 55 ( $\text{C}_3\text{H}_5\text{N}^+$ , 38%).

### 3.6 Synthèse et caractérisation des produits de la noréphédrine alcanoylée avec le chlorure de propanoyle.

#### 3.6.1 Synthèse et caractérisation de *N*-[(1S\*, 2R\*)-(2-hydroxy-1-méthyl-2-phényléthyl)]-3-chloropropanamide (4)



Dans un ballon a fond rond de 250 mL muni d'un agitateur, 1,50 g (8,00 mmol, 1 éq) d'hydrochlorure de (+/-) phénylpropanolamine a été dissoute dans 70 mL d'eau distillée. Le pH de la solution a été ajusté à 9 à l'aide de carbonate de potassium. Ensuite, 9,61 g (95,9 mmol, 12 éq) de bicarbonate de potassium ont été ajoutés à la solution, suivi de 30 mL de chloroforme. Le ballon a été placé dans un bain de glace et 0,91 mL (9,59 mmol, 1,2 éq) de chlorure de chloropropanoyle a été ajouté goutte à goutte à raison d'une goutte par 5 secondes dans la solution. Celle-ci a été agitée pendant 45 minutes à 0 °C. Par la suite, 10 mL de dichlorométhane ont été ajoutés à la solution pour procéder à l'extraction du produit de *N*-alcanoylation. La phase aqueuse a été extraite avec 3 X 10 mL de dichlorométhane. Les fractions organiques ont été recueillies, séchées, filtrées et évaporées. 1,86 g d'amide désiré (4) a été obtenu.

Rendement : 96%

$C_{12}H_{16}ClNO_2$

241,71 g/mol

Solide blanc, pf = 90-93 °C

$R_f = 0,38$  (silice, Épet : EtOAc, 1 : 2)

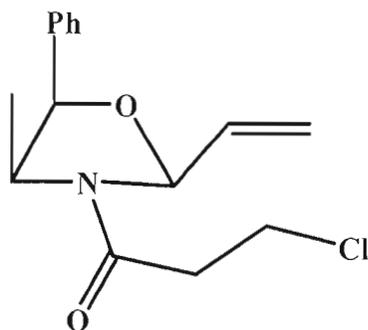
**IRTF** (KBr) : 3411 (tl, fo, OH); 3312 (tl, fo, NH); 3094 (m, C-H aro); 2982 (m, CH<sub>3</sub>); 1627 (fo, O=C-N); 1540 (fo, N-H); 1273 (m, C-O); 999 (fo, O=C-N); 745 et 695 cm<sup>-1</sup> (fo, C-H aro).

**RMN <sup>1</sup>H** (CDCl<sub>3</sub>) :  $\delta=0,94$  (d,  $J=6,9$  Hz, 3H, CH<sub>3</sub>); 2,54 (50%, t,  $J=6,3$  Hz, 2H, CH<sub>2</sub>CO); 2,55 (50%, t,  $J=6,3$  Hz, 2H, CH<sub>2</sub>CO); 3,36 (s, 1H, OH); 3,72 (50%, t,  $J=6,3$  Hz, 2H, CH<sub>2</sub>Cl); 3,73 (50%, t,  $J=6,6$  Hz, 2H, CH<sub>2</sub>Cl); 4,26 (50%, quin,  $J=6,8$  Hz, 1H, CHN); 4,27 (50%, quin,  $J=5,5$  Hz, 1H, CHN); 4,80 (d,  $J=2,7$  Hz, 1H, PhCH); 5,84 (d,  $J=7,1$  Hz, 1H, N-H); 7,20-7,31 (m, 5H, PhH).

**RMN <sup>13</sup>C** (CDCl<sub>3</sub>) :  $\delta=14,33$  (CH<sub>3</sub>); 39,57 (CH<sub>2</sub>, CH<sub>2</sub>Cl); 40,10 (CH<sub>2</sub>, CH<sub>2</sub>CO); 51,11 (CH, CHN); 76,23 (CH, PhCH); 126,22 (2CH, 2 *o*-C-aro); 127,62 (CH, *p*-C-aro); 128,23 (2CH, 2 *m*-C-aro); 140,47 (C<sub>q</sub>, *i*-C-aro); 169,93 (C<sub>q</sub>, C=O).

**GC-MS** (70 eV, m/z) : 242 (M<sup>+</sup>, <1%); 224 (M<sup>+</sup>-H<sub>2</sub>O, <1%); 207 (M<sup>+</sup>-Cl, <1%); 135 (M<sup>+</sup>-PhCHOH, 100%); 107 (PhCHOH<sup>+</sup>, 14%); 100 (C<sub>5</sub>H<sub>10</sub>NO<sup>+</sup>, 69%); 77 (C<sub>6</sub>H<sub>5</sub><sup>+</sup>, 29%); 63 (C<sub>2</sub>H<sub>4</sub>Cl<sup>+</sup>, 20%).

### 3.6.2 Synthèse et caractérisation de (2S\*,4S\*,5R\*)-3-(3-chloropropanoyl)-4-méthyl-5-phényl-2-vinyl-1,3-oxazolidine (10)



À température ambiante, le *N*-[(1S\*, 2R\*)-(2-hydroxy-1-méthyl-2-phényléthyl)]-3-chloropropanamide (**4**) (1,00 g; 4,14 mmol; 1 éq) a été dissout dans le toluène (50 mL), le catalyseur acide *para*-toluène sulfonique a été additionné (43,8 mg; 0,25 mmol; 0,08 éq) puis l'acétal diéthylique de l'acroléine (1,58 mL; 10,34 mmol; 2,5 éq) jusqu'à dissolution complète. Le mélange réactionnel a été porté à ébullition durant 2 heures avec condensation d'un mélange toluène/éthanol. Une solution de NaHCO<sub>3</sub> saturée (30 mL) et ensuite H<sub>2</sub>O (30 mL) ont été additionnées au mélange réactionnel. Les phases ont été séparées et la phase aqueuse a été extraite par le toluène (3 X 10 mL). Les phases organiques ont été regroupées, séchées sur MgSO<sub>4</sub> anhydre et concentrées sous pression réduite pour conduire au produit brut sous forme d'une huile brune (1,44 g). Le produit a été purifié par chromatographie radiale avec un éluant éther de pétrole : CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (1 : 4) pour fournir 1,04 g d'oxazolidine (**10**) sous forme d'une huile jaunâtre.

Rendement : 90%

C<sub>17</sub>H<sub>22</sub>NO<sub>2</sub>Cl

279,8 g/mol

Liquide jaune

R<sub>f</sub> = 0,29 (silice, ÉPet : CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> 1:1)

**IR** (Film): 3065 et 3031 (fa, C<sub>sp2</sub>-H); 2978 et 2933 (m, C<sub>sp3</sub>-H); 1734 (fa, C=C); 1653 (i, N-C=O); 1435 et 1414 (fo, C-H); 1192 (C-O-C); 1027 (C-N); 756 et 709 cm<sup>-1</sup> (C-H aro).

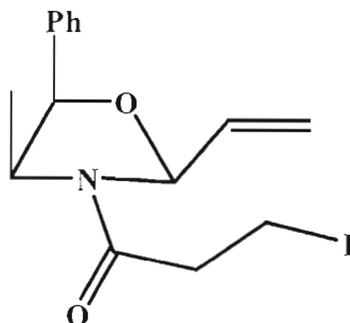
**RMN** <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>) : δ=0,86 (50%, d, *J*=6,6 Hz, 3H, CH<sub>3</sub>CN); 0,90 (50%, d, *J*=6,8 Hz, 3H, CH<sub>3</sub>CN); 2,65 à 2,82 (m, 2H, CH<sub>2</sub>CON); 3,85 (50%, t, *J*=6,5Hz, 2H, CH<sub>2</sub>Cl); 3,88 (50%, t, *J*=6,6 Hz, 2H, CH<sub>2</sub>Cl); 4,23 (50%, quin, *J*=6,0 Hz, 1H, MeCHN); 4,69 (50%, quin, *J*=6,3 Hz, 1H, MeCHN); 5,11 (50%, d, *J*=5,5 Hz, 1H, PhCH); 5,18 (50%, d, *J*=5,2 Hz, 1H, PhCH); 5,42 (50%, d, *J*<sub>cis</sub>=10,2 Hz, 1H, CH=CH<sub>2</sub>); 5,55 (50%, d, *J*<sub>cis</sub>=10,2 Hz, 1H, CH=CH<sub>2</sub>); 5,60 (50%, d, *J*<sub>trans</sub>=17,1 Hz,

$^1\text{H}$ ,  $\text{CH}=\text{CH}_2$ ) 5,62 (50%, d,  $J=8,2$  Hz, O-**CH**-N); 5,66 (50%, d,  $J_{\text{trans}}=17,1$  Hz, 1H,  $\text{CH}=\text{CH}_2$ ); 5,80 (50%, d,  $J=5,7$  Hz, O-**CH**-N); 5,93 à 6,00 (m, 1H,  $\text{CH}_2=\text{CHC}$ ); 7,29 à 7,39 (m, 5H, PhH).

RMN  $^{13}\text{C}$  ( $\text{CDCl}_3$ ) :  $\delta=14,94$  (50%,  $\text{CH}_3$ ); 16,37 (50%,  $\text{CH}_3$ ); 37,50 (50%,  $\text{CH}_2$ ,  $\text{CH}_2\text{C}=\text{O}$ ); 37,72 (50%,  $\text{CH}_2$ ,  $\text{CH}_2\text{C}=\text{O}$ ); 52,68 ( $\text{CH}_2, \text{CH}_2\text{-Cl}$ ); 55,28 (50%, CH, MeCH); 56,12 (50%, CH, MeCH); 80,95 (50%, CH, PhCH); 81,42 (50%, CH, PhCH); 88,36 (50%, CH, O-**CH**-N); 88,99 (50%, CH, O-**CH**-N); 119,40 (50%,  $\text{CH}_2$ ,  $\text{CH}=\text{CH}_2$ ); 121,62 (50%,  $\text{CH}_2$ ,  $\text{CH}=\text{CH}_2$ ); 125,96 (50%, 2CH, 2 *o*-**C-aro**); 126,04 (50%, 2CH, 2 *o*-**C-aro**); 127,88 (50%, CH, *p*-**C-aro**); 128,06 (50%, CH, *p*-**C-aro**); 128,41 (50%, 2CH, 2 *m*-**C-aro**); 128,54 (50%, 2CH, 2 *m*-**C-aro**); 134,76 (50%, CH,  $\text{CH}=\text{CH}_2$ ); 135,46 (50%,  $\text{C}_q$ , *i*-**C-aro**); 135,54 (50%,  $\text{C}_q$ , *i*-**C-aro**); 135,93 (50%, CH,  $\text{CH}=\text{CH}_2$ ); 167,03 (50%,  $\text{C}_q$ ,  $\text{C}=\text{O}$ ); 167,28 (50%,  $\text{C}_q$ ,  $\text{C}=\text{O}$ ).

GC-MS (70 eV, m/z) : 280 ( $\text{M}^+$ , <1%); 244 ( $\text{M}^+ - \text{Cl}$ , 1%); 175 ( $\text{M}^+ - \text{NCOCH}_2\text{CH}_2\text{Cl}$ , 16%); 173 ( $\text{M}^+ - \text{C}_4\text{H}_6\text{OCl}$ , 52%); 146 ( $\text{M}^+ - \text{C}_9\text{H}_{10}\text{O}$ , 23%); 134 ( $\text{C}_9\text{H}_{10}\text{O}^+$ , 13%); 117 ( $\text{C}_9\text{H}_9^+$ , 77%); 83 ( $\text{C}_4\text{H}_5\text{NO}^+$ , 100%).

### 3.6.3 Synthèse et caractérisation de (2*S*<sup>\*</sup>,4*S*<sup>\*</sup>,5*R*<sup>\*</sup>)-3-(3-iodopropanoyl)-4-méthyl-5-phényl-2-vinyl-1,3-oxazolidine (14)



À température ambiante et à l'abri de la lumière, 25 mL d'acétone ont été ajoutés à un ballon de 50 mL contenant le (2S\*,4S\*,5R\*)-3-(3-chloropropanoyl)-4-méthyl-5-phényl-2-vinyl-1,3-oxazolidine (**10**) (1,10 g, 3,93 mmol, 1 éq). L'iodure de sodium (4,12 g, 27,5 mmol, 7 éq) a été ajouté au mélange réactionnel. La réaction s'est effectuée à reflux durant 18 h sous azote. Le milieu réactionnel a été ensuite filtré et le solvant a été évaporé sous pression réduite pour former un solide rouge. Après ajout d'eau (50 mL) au produit brut et extraction par le dichlorométhane (3 X 15 mL), les phases organiques ont été regroupées, séchées sur MgSO<sub>4</sub> anhydre et concentrées sous pression réduite pour conduire à 1,38 g d'oxazolidine iodée (**14**) sous forme d'un solide jaune. Le produit a été utilisé sans autre purification.

Rendement : 95%

C<sub>15</sub>H<sub>18</sub>INO<sub>2</sub>

371,22 g/mol

Solide jaune, pf = 66°C

R<sub>f</sub> = 0,40 (silice, Épet : EtOAc, 2 : 1)

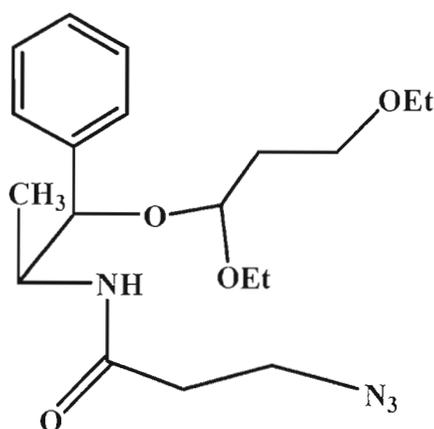
**IRTF** (KBr) : 3064 (m, C-H aro); 3034 (m, CH<sub>3</sub>); 2982 (m, CH<sub>2</sub>); 2883 (m, CH); 1647 (m, C=C); 1636 (fo, C=O); 1430 (fo, CH<sub>3</sub>); 1190 (fo, C-O-C); 757 et 704 cm<sup>-1</sup> (fo. CH aro).

**RMN** <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>): δ=0,79 (50%, d, J=6,3 Hz, 3H, CH<sub>3</sub>); 0,82 (50%, d, J=6,9 Hz, 3H, CH<sub>3</sub>CN); 2,72 à 3,03 (m, 2H, CH<sub>2</sub>CON); 3,20 à 3,38 (m, 2H, CH<sub>2</sub>I); 4,15 (50%, quin, J=6,0 Hz, 1H, MeCHN); 4,62 (50%, quin, J=6,3 Hz, 1H, MeCHN); 5,04 (50%, d, J=5,1 Hz, 1H, PhCH); 5,12 (50%, d, J=5,1 Hz, 1H, PhCH); 5,36 (50%, d, J<sub>cis</sub>=10,2 Hz, 1H, CH=CH<sub>2</sub>); 5,49 (50%, d, J<sub>cis</sub>=10,2 Hz, 1H, CH=CH<sub>2</sub>); 5,53 (50%, d, J<sub>trans</sub>=16,9 Hz, 1H, CH=CH<sub>2</sub>); 5,54 (50%, d, J=7,7 Hz, O-CH-N); 5,56 (50%, d, J<sub>trans</sub>=16,9 Hz, 1H, CH=CH<sub>2</sub>); 5,73 (50%, d, J=5,5 Hz, O-CH-N); 5,79 à 5,99 (m, 1H, CH<sub>2</sub>=CHC); 7,19 à 7,40 (m, 5H, PhH).

RMN  $^{13}\text{C}$  ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = -2,58$  (50%,  $\text{CH}_2$ ,  $\text{CH}_2\text{I}$ );  $\delta = -2,26$  (50%,  $\text{CH}_2$ ,  $\text{CH}_2\text{I}$ ); 14,87 (50%,  $\text{CH}_3$ ); 16,30 (50%,  $\text{CH}_3$ ); 38,46 (50%,  $\text{CH}_2$ ,  $\text{CH}_2\text{CON}$ ); 38,65 (50%,  $\text{CH}_2$ ,  $\text{CH}_2\text{CON}$ ); 55,15 (50%,  $\text{CH}$ ,  $\text{MeCHN}$ ); 55,84 (50%,  $\text{CH}$ ,  $\text{MeCHN}$ ); 80,81 (50%,  $\text{CH}$ ,  $\text{PhCHO}$ ); 81,28 (50%,  $\text{CH}$ ,  $\text{PhCHO}$ ); 88,19 (50%,  $\text{CH}$ ,  $\text{OCN}$ ); 88,73 (50%,  $\text{CH}$ ,  $\text{OCN}$ ); 119,17 (50%,  $\text{CH}_2$ ,  $\text{CH}=\text{CH}_2$ ); 121,44 (50%,  $\text{CH}_2$ ,  $\text{CH}=\text{CH}_2$ ); 125,84 (50%, 2 $\text{CH}$ , 2 *o*-**C-aro**); 125,92 (50%, 2 $\text{CH}$ , 2 *o*-**C-aro**); 127,75 (50%,  $\text{CH}$ , *p*-**C-aro**); 127,93 (50%,  $\text{CH}$ , *p*-**C-aro**); 128,19 (50%, 2 $\text{CH}$ , 2 *m*-**C-aro**); 128,26 (50%, 2 $\text{CH}$ , 2 *m*-**C-aro**); 134,72 (50%,  $\text{CH}$ ,  $\text{CH}=\text{CH}_2$ ); 135,38 (50%,  $\text{C}_q$ , *i*-**C-aro**); 135,46 (50%,  $\text{C}_q$ , *i*-**C-aro**); 135,87 (50%,  $\text{CH}$ ,  $\text{CH}=\text{CH}_2$ ); 167,76 (50%,  $\text{C}_q$ ,  $\text{C}=\text{O}$ ); 167,86 (50%,  $\text{C}_q$ ,  $\text{C}=\text{O}$ ).

GC-MS (70 eV,  $m/z$ ) : 344 ( $\text{M}^+$ - $\text{C}_2\text{H}_3$ , <1%); 265 ( $\text{M}^+$ - $\text{PhCHO}$ , 79%); 244 ( $\text{M}^+$ -I, <1%); 155 ( $\text{C}_2\text{H}_4\text{I}^+$ , 42,0%); 117 ( $\text{C}_9\text{H}_9^+$ , 83%); 82 ( $\text{C}_4\text{H}_4\text{NO}^+$ , 100%).

#### 3.6.4 Synthèse et caractérisation de la 3-azido-*N*-[(1*S*\*,2*R*\*)-2-(1,3-diéthoxypropoxy)-1-méthyl-2-phényléthyl]propanamide (22)



Dans un ballon sec de 25 mL, le (2*S*\*,4*S*\*,5*R*\*)-3-(3-iodopropanoyl)-4-méthyl-5-phényl-2-vinyl-1,3-oxazolidine (**14**) (383 mg, 1,03 mmol, 1 éq.) a été dissout dans 15 mL d'éthanol 100%. Le ballon a été couvert avec du papier d'aluminium et l'azote

de sodium (356 mg, 5,15 mmol, 5 éq.) a été ajouté à la solution. Celle-ci a été portée au reflux de l'éthanol pour 20 heures. La filtration des sels excédentaires a été suivie par l'évaporation sous pression réduite du solvant. Le produit brut a été dissout dans un mélange d'eau distillée (40 mL) et de CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (10 mL) pour procéder à l'extraction avec CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (3 X 10 mL). Les phases organiques ont été combinées, séchées au MgSO<sub>4</sub>, filtrées et évaporées sous pression réduite pour conduire au produit brut, qui a été purifié par chromatographie radiale avec un éluant Épet : THF 9 : 1. La combinaison des fractions conduit à 316 mg d'acétal mixte (**22**).

Rendement : 53%

C<sub>19</sub>H<sub>30</sub>N<sub>4</sub>O<sub>4</sub>

378,2 g/mol

Rf : 0,15 (silice, Épet : THF, 9 : 1)

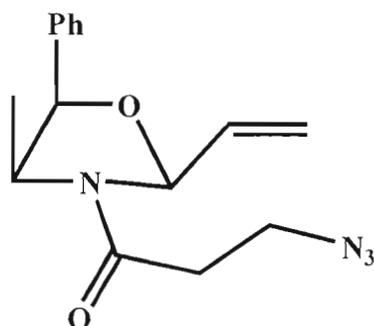
**IRTF** (Film): 3307 (fo, N-H); 3065 et 3030 (m, CH<sub>3</sub>); 2955 (m, CH<sub>2</sub>); 2105 (i, N≡N); 1669 (fo, C=C); 1651 (i, N-C=O); 1540 (fo, N-H); 1457 (fo, CH<sub>3</sub>); 1280 (C-N-H); 1112 (fo, C-O-C); 754 et 705 cm<sup>-1</sup> (fo, CH aro).

**RMN** <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>): δ=0,99 (d, J=6.9Hz, 3H, CH-CH<sub>3</sub>); 1,23 (q, J=6.9Hz, 6H, CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>); 1,94 (ddd, J=12.2; 5.9 et 2.8Hz, 2H, CH-CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-O); 3,48 à 3,73 (m, 6H, 3 X CH<sub>2</sub>-O); 3,98 (s, 2H, CH<sub>2</sub>N<sub>3</sub>); 4,21 (qd, J=6.9 et 3.6Hz, 1H, CH-N); 4,40 (d, J=3.6Hz, 1H, Ph-CH); 4,75 (t, J=6.3 Hz, 1H, O-CH-O); 6,72 (d, J=8.8 Hz, 1H, N-H); 7,29 à 7,38 (m, 5H, Ph-H).

**RMN** <sup>13</sup>C (CDCl<sub>3</sub>): δ=13,90 (CH<sub>3</sub>, CH-CH<sub>3</sub>); 15,27 (CH<sub>3</sub>, CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>); 15,35 (CH<sub>3</sub>, CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>); 33,94 (CH<sub>2</sub>, O=C-CH<sub>2</sub>); 49,97 (CH, CH-N); 52,73 (CH<sub>2</sub>, CH<sub>2</sub>N<sub>3</sub>); 61,00 (CH<sub>2</sub>, OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>); 61,18 (CH<sub>2</sub>, CH<sub>2</sub>-OEt); 65,97 (CH<sub>2</sub>, CH-CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-O); 83,48 (CH, Ph-CH); 100,48 (CH, O-CH-O); 126,63 (2 CH, 2 *o*-C-aro); 127,72 (CH, *p*-C-aro); 128,36 (2 CH, 2 *m*-C-aro); 138,51 (C<sub>q</sub>, *i*-C-aro); 165,63 (C<sub>q</sub>, C=O).

**GC-MS** (70 eV, m/z): 290 ( $M^+ - N_3 - OEt$ , <1%); 262 ( $M^+ - C_4H_9N_3O$ , 237 ( $C_{14}H_{23}NO_2^+$ , 17%); 207 ( $M^+ - N_3 - OEt - C_5H_8O$ , 1%); 189 ( $C_{12}H_{15}NO^+$ , 8%); 135 ( $C_8H_7O_2^+$ , 100%); 85 ( $C_4H_7NO^+$ , 38%); 59 ( $C_3H_7O^+$ , 16%).

### 3.6.5 Synthèse et caractérisation de (2S\*,4S\*,5R\*)-3-(3-azidopropanoyl)-4-méthyl-5-phényl-2-vinyl-1,3-oxazolidine (26)



Dans un ballon sec de 25 mL muni d'un agitateur magnétique, la (2S\*,4S\*,5R\*)-3-(3-iodopropanoyl)-4-méthyl-5-phényl-2-vinyl-1,3-oxazolidine (**14**) (600 mg, 1,616 mmol, 1 éq.) a été dissoute dans 15 mL d'acétone distillée. Le ballon a été couvert avec du papier d'aluminium et l'azoture de sodium (525 mg, 8,08 mmol, 5 éq.) a été ajouté à la solution. Celle-ci a été portée au reflux de l'acétone pour 8 heures. La filtration des sels excédentaires a été suivie par l'évaporation sous pression réduite du solvant. Le produit brut a été dissout dans un mélange d'eau distillée (40 mL) et de  $CH_2Cl_2$  (10 mL) pour procéder à l'extraction avec  $CH_2Cl_2$  (3 X 10 mL). Après combinaison des phases organiques, celles-ci ont été séchées au  $MgSO_4$ , filtrées et évaporées sous pression réduite pour conduire au produit brut qui a été purifié par chromatographie radiale avec un éluant  $CH_2Cl_2$  : AcOEt 97 : 3, ce qui a donné 421 mg de précurseur azoture (**26**).

Rendement : 91%

$C_{15}H_{18}N_4O_2$

286,3 g/mol

Huile jaune,

$R_f = 0,37$  (silice,  $CH_2Cl_2$  : EtOAc, 95 : 5)

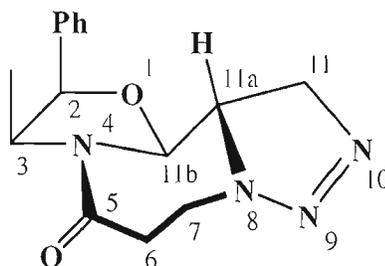
**IR** (Film): 3064 et 3031 (m, C<sub>sp2</sub>-H); 2978 et 2932 (m, C<sub>sp3</sub>-H); 2101 (fo, N≡N); 1652 (fo, C=O); 1434 (fo, C-H); 1289 (m, C-N); 1192 (m, C-O-C); 991 (m, O=C-N); 756 et 707 cm<sup>-1</sup> (fo, CH aro).

**RMN <sup>1</sup>H** (CDCl<sub>3</sub>): δ=0,84 (50%, d, J=6.6Hz, 3H, CH<sub>3</sub>); 0,88 (50%, d, J=6.6Hz, 3H, CH<sub>3</sub>); 2,40 à 2,70 (m, 2H, O=C-CH<sub>2</sub>); 3,55 à 3,75 (m, 2H, CH<sub>2</sub>N<sub>3</sub>); 4,22 (50%, quin, J=6.0 Hz, 1H, CH<sub>3</sub>-CH); 4,68 (50%, quin, J=6.1 Hz, 1H, CH<sub>3</sub>-CH); 5,10 (50%, d, J=5.2 Hz, 1H, Ph-CH); 5,17 (50%, d, J=5.0Hz, 1H, Ph-CH); 5,41 (50%, d, J<sub>cis</sub>=10,2 Hz, 1H, CH=CH<sub>2</sub>); 5,54 (50%, d, J<sub>cis</sub>=9.9 Hz, 1H, CH=CH<sub>2</sub>); 5,59 (50%, d, J<sub>trans</sub>=17,5 Hz, 1H, CH=CH<sub>2</sub>); 5,61 (50%, d, J=6.1 Hz, O-CH-N); 5,65 (50%, d, J<sub>trans</sub>=18,0 Hz, 1H, CH=CH<sub>2</sub>); 5,78 (50%, d, J=6.1 Hz, O-CH-N); 5,88 à 6,01 (m, 1H, CH<sub>2</sub>=CHC); 7,32 à 7,36 (m, 5H, PhH).

**RMN <sup>13</sup>C** (CDCl<sub>3</sub>): δ=14,99 (50%, CH<sub>3</sub>); 16,38 (50%, CH<sub>3</sub>); 34,03 (50%, CH<sub>2</sub>, CH<sub>2</sub>CON); 34,20 (50%, CH<sub>2</sub>, CH<sub>2</sub>CON); 46,75 (50%, CH<sub>2</sub>, CH<sub>2</sub>N<sub>3</sub>); 46,91 (50%, CH<sub>2</sub>, CH<sub>2</sub>N<sub>3</sub>); 55,33 (50%, CH, MeCHN); 56,10 (50%, CH, MeCHN); 80,95 (50%, CH, PhCHO); 81,54 (50%, CH, PhCHO); 88,41 (50%, CH, OCN); 89,04 (50%, CH, O-C-N); 119,40 (50%, CH<sub>2</sub>, CH=CH<sub>2</sub>); 121,66 (50%, CH<sub>2</sub>, CH=CH<sub>2</sub>); 126,00 (50%, 2CH, 2 *o*-C-aro); 126,57 (50%, 2CH, 2 *o*-C-aro); 127,50 (50%, CH, *p*-C-aro); 127,73 (50%, CH, *p*-C-aro); 128,17 (50%, 2 CH, *m*-C-aro); 128,33 (50%, 2CH, 2 *m*-C-aro); 128,44 (50%, 2CH, 2 *m*-C-aro); 134,80 (50%, CH, CH=CH<sub>2</sub>); 135,68 (50%, CH, CH=CH<sub>2</sub>); 138,19 (50%, C<sub>q</sub>, *i*-C-aro); 138,46 (50%, C<sub>q</sub>, *i*-C-aro); 140,57 (50%, CH, CH=CH<sub>2</sub>); 166,33 (50%, C<sub>q</sub>, C=O); 167,02 (50%, C<sub>q</sub>, C=O).

**S.M.** (70 eV, m/z) : 286 (M<sup>+</sup>, <1%); 258 (M<sup>+</sup> -N<sub>2</sub>, 14%); 243 (M<sup>+</sup> -HN<sub>3</sub>, 3%); 230 (M<sup>+</sup> -CH<sub>2</sub>N<sub>3</sub>, 3%); 134 (C<sub>9</sub>H<sub>10</sub>O<sup>+</sup>, 55%); 118 (C<sub>9</sub>H<sub>10</sub><sup>+</sup>, 100%); 55 (CHN<sub>3</sub><sup>+</sup>, 86%)

**3.6.6 Synthèse et caractérisation de (2R\*,3S\*,11aR\*,11bS\*)-3-méthyl-2-phényl-2,3,6,7, 11a,11b-hexahydro-5H,11H-[1,3]oxazolo[3,2-a][1,2,3]triazolo[5,1-c][1,4]diazépin-5-one (27)**



Dans un ballon sec de 25 mL, la (2S\*,4S\*,5R\*)-3-(3-azidopropanoyl)-4-méthyl-5-phényl-2-vinyl-1,3-oxazolidine (**26**) (240 mg, 0,838 mmol) a été dissoute dans 15 mL de *mé*ta-xylène. La solution formée a été agitée et portée à reflux pour 2 heures et ramenée à température ambiante par la suite. Après l'évaporation du xylène sous pression réduite, le brut a été directement purifié sur alumine basique avec un éluant CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> : acétate d'éthyle 95 : 5 pour recueillir 190 mg de cycloadduit triazoline (**27**).

Rendement : 79%

C<sub>15</sub>H<sub>18</sub>N<sub>4</sub>O<sub>2</sub>

286,3 g/mol

Solide jaune-orange Pf: 96°C

R<sub>f</sub> = 0,05 (silice, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> : EtOAc, 95 : 5)

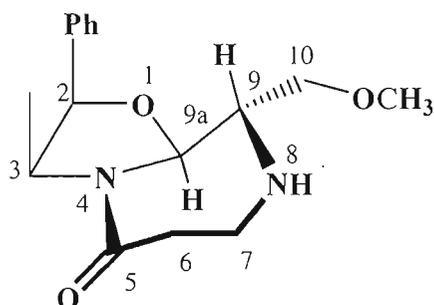
**IR** (Film): 2971 (m, CH<sub>2</sub>); 2928 (m, CH); 2099 (fa, N≡N); 1995 (m, N-N=N); 1654 (i, N-C=O); 1437 (fo, CH<sub>3</sub>); 1192 (fo, C-O-C); 1119 (m, C-N); 755 et 704 cm<sup>-1</sup> (m, C-H aro).

**RMN <sup>1</sup>H** (CDCl<sub>3</sub>): δ=0,85 (d, J=6.6Hz, 3H, CH<sub>3</sub>); 2,67 (ddd, J=15.2; 11.4 et 2.7Hz, 1H, H-6); 2,78 (ddd, J=15.2; 5.2 et 1.8Hz, 1H, H-6); 3,44 (q, J=9.0Hz, 1H, H-11a); 3,59 (ddd, J=14.6; 11.6 et 1.8Hz, 1H, H-7); 4,42 (d, J=9.3Hz, 2H, H-11); 4,57 (quin, J=6.6 Hz, 1H, H-3); 4,62 (ddd, J=14.6; 5.2 et 2.7Hz, 1H, H-7); 4,99 (d, J=8.5Hz, 1H, H-11b); 5,11 (d, J=5.5Hz, 1H, H-2); 7,29 à 7,39 (m, 5H, Ph-H).

RMN  $^{13}\text{C}$  ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta=15,57$  ( $\text{CH}_3$ );  $39,21$  ( $\text{CH}_2$ , C-6);  $44,68$  ( $\text{CH}_2$ , C-7);  $56,04$  ( $\text{CH}$ , C-3);  $62,58$  ( $\text{CH}$ , C-11a);  $68,23$  ( $\text{CH}_2$ , C-11);  $81,38$  ( $\text{CH}$ , C-2);  $87,55$  ( $\text{CH}$ , C-11b);  $126,06$  (2CH, 2 *o*-C-aro);  $128,41$  ( $\text{CH}$ , *p*-C-aro);  $128,70$  (2CH, 2 *m*-C-aro);  $135,03$  ( $\text{C}_q$ , *i*-C-aro);  $169,41$  ( $\text{C}_q$ , C=O).

GC-MS (70 eV, m/z) : 286 ( $\text{M}^+$ , <1%); 258 ( $\text{M}^+ - \text{N}_2$ , 8%); 230 ( $\text{M}^+ - \text{C}_2\text{H}_4\text{N}_2$ , 1%); 175 ( $\text{M}^+ - \text{C}_3\text{H}_4\text{N}_4\text{O}$ , 10%); 134 ( $\text{C}_9\text{H}_{10}\text{O}^+$ , 55%); 118 ( $\text{C}_9\text{H}_{10}^+$ , 54%); 97 ( $\text{C}_5\text{H}_7\text{NO}^+$ , 65%); 55 ( $\text{C}_2\text{H}_3\text{N}_2^+$ , 100%).

### 3.6.7 Synthèse et caractérisation de (2*R*\*,3*S*\*,9*R*\*,9*aS*\*)-9-(méthoxyméthyl)-3-méthyl-2-phénylhexahydro[1,3]oxazolo[3,2-*a*][1,4]diazépin-5(6*H*)-one (31)



Dans un ballon sec de 10 mL, la (2*R*\*,3*S*\*,11*aR*\*,11*bS*\*)-3-méthyl-2-phényl-2,3,6,7,11*a*,11*b*-hexahydro-5*H*,11*H*-[1,3]oxazolo[3,2-*a*][1,2,3]triazolo[5,1-*c*][1,4]diazépin-5-one (**27**) (100 mg, 0,349 mmol, 1 éq.) a été dissoute dans 5 mL de méthanol séché avec du tamis moléculaire (4 Å) et la solution a été portée à 0°C dans un bain de glace pour l'ajout du  $\text{BF}_3 \cdot \text{MeOH}$  à 10% dans le méthanol (0,44 mL, 0,367 mmol, 1,05 éq.). La réaction suivie par CCM avec l'éluant ÉPet : THF 2 : 1 a montré que le produit initial a été tout consommé en quelques minutes. La réaction a été ramenée à température ambiante et 20 mg de  $\text{K}_2\text{CO}_3$  a été ajouté pour neutraliser l'excès d'acide de Lewis. La solution a été évaporée sous pression réduite et le produit brut a été

extrait avec 20 mL d'eau distillée et 3 X 5 mL de  $\text{CHCl}_3$ . Les phases organiques ont été combinées, séchées avec  $\text{MgSO}_4$  anhydre, filtrées et évaporées sous pression réduite pour conduire à un produit brut contenant différentes taches par CCM. Une colonne sur alumine basique avec éluant ÉPet : THF 3 : 1 permet d'isoler 38 mg de produit d'ouverture méthoxylé (**31**).

Rendement : 38%

$\text{C}_{16}\text{H}_{22}\text{N}_2\text{O}_3$

290,36 g/mol

Huile incolore

Rf : 0,14 (alumine basique, ÉPet : THF 3 : 1)

**IR** (Film): 3340 (l, N-H); 3062 et 3032 (fa,  $\text{C}_{\text{sp}2}\text{-H}$  aro); 2976 et 2929 (m,  $\text{C}_{\text{sp}3}\text{-H}$ ); 1655 (i, C=O); 1429 et 1379 (fo, C-H); 1179 (m, C-O- $\text{CH}_3$ ); 1103 (fo, C-N-C); 984 (fa, O=C-N); 756 et 710  $\text{cm}^{-1}$  (fo, C-H aro).

**RMN  $^1\text{H}$**  ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta=0,82$  (d,  $J=6.6\text{Hz}$ , 3H, CH- $\text{CH}_3$ ); 2,19 (sl, 1H, N-H); 2,54 (ddd,  $J=13.2$ ; 10.4 et 2.8 Hz, 1H, H-6); 2,64 (ddd,  $J=13.5$ ; 5.6 et 2.8Hz, 1H, H-6); 2,86 (ddd,  $J=7.7$ ; 6.1 et 3.0Hz, 1H, H-9); 2,92 (dd,  $J=10.4$  et 1.9Hz, 1H, H-7); 3,19 (ddd,  $J=13.5$ ; 5.5 et 2.8Hz, 1H, H-7); 3,42 (s, 3H, O- $\text{CH}_3$ ); 3,61 (dd,  $J=9.0$  et 7.7 Hz, 1H, H-10); 3,80 (dd,  $J=9.1$  et 3.0 Hz, 1H, H-10); 4,53 (quin,  $J=6.3\text{Hz}$ , 1H, H-3); 5,04 (d,  $J=6.1\text{Hz}$ , 1H, H-2); 5,06 (d,  $J=7.7\text{Hz}$ , 1H, H-9a); 7,30 à 7,38 (m, 5H, Ph-H).

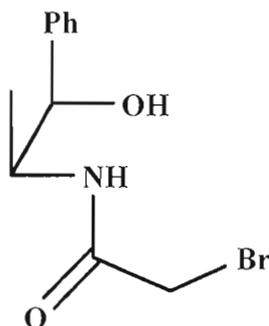
**RMN  $^{13}\text{C}$**  ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta=15,02$  ( $\text{CH}_3$ , CH- $\text{CH}_3$ ); 41,49 ( $\text{CH}_2$ , C-6); 43,70 ( $\text{CH}_2$ , C-7); 54,99 (CH, C-3); 59,23 ( $\text{CH}_3$ , O $\text{CH}_3$ ); 63,05 (CH, C-9); 72,29 (C-10); 80,40 (CH, C-2); 90,37 (CH, C-9a); 125,86 (2CH, 2 *o*-C-aro); 127,85 (CH, *p*-C-aro); 128,29 (2CH, 2 *m*-C-aro); 135,52 ( $\text{C}_q$ , *i*-C-aro); 170,70 ( $\text{C}_q$ , C-5).

**LC-MS H. R. (ESI, m/z)**      calculée pour  $\text{C}_{16}\text{H}_{22}\text{N}_2\text{O}_3 + \text{H}^+ = 291,17032$  g/mol

mesurée pour  $\text{C}_{16}\text{H}_{22}\text{N}_2\text{O}_3 + \text{H}^+ = 291,16982$  g/mol

### 3.7 Synthèse et caractérisation des produits de la noréphédrine alcanoylée avec le bromure de bromoacétyle

#### 3.7.1 Synthèse et caractérisation du *N*-[(1*S*\*, 2*R*\*)-(2-hydroxy-1-méthyl-2-phényléthyl)]-2-bromoacétamide (**3**)



Dans un ballon à fond rond de 250 mL muni d'un agitateur, 1,50 g (8,00 mmol, 1 éq) d'hydrochlorure de (+/-) phénylpropanolamine a été dissous dans 75 mL d'eau distillée. Le pH de la solution a été ajusté à 9 à l'aide de carbonate de potassium. Ensuite, 9,61 g (95,9 mmol, 12 éq) de bicarbonate de potassium ont été ajoutés à la solution, suivi de 30 mL de chloroforme. Le ballon a été placé dans un bain de glace et 0,82 mL (9,59 mmol, 1,2 éq) de bromure de bromoacétyle a été ajouté goutte à goutte à raison d'une goutte par 5 secondes. Celle-ci a été agitée pendant 45 minutes à 0 °C. Par la suite, 10 mL de dichlorométhane ont été ajoutés à la solution pour procéder à l'extraction du produit de *N*-alcanoylation. La phase aqueuse a été extraite avec 3 X 10 mL de dichlorométhane. Les fractions organiques ont été combinées, séchées, filtrées et concentrées sous pression réduite pour conduire à l'amide attendu (**3**). Le produit a été utilisé sans autre purification.

Rendement : 97%

$C_{11}H_{14}NO_2Br$

272,14 g/mol

Solide blanc, pf = 97 °C

$R_f = 0,20$  (silice,  $CH_2Cl_2$  : MeOH, 98 : 2)

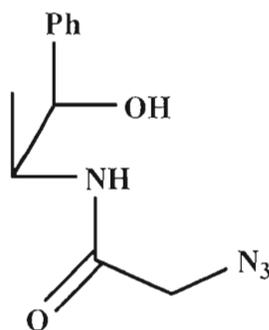
**IR (KBr)** : 3432 (l, N-H); 3303 (l, O-H); 3064 et 3028 (m, C<sub>sp2</sub>-H) ; 2977 (m, C<sub>sp3</sub>-H); 1664 (fo, N-C=O); 1544 (fo, N-H); 1292 (m, C-N); 1243 (m, C-O-H); 1119 (m, C-N); 1002 (fo, N-C=O); 748 et 701 cm<sup>-1</sup> (fo, C-H aro).

**RMN <sup>1</sup>H** (CDCl<sub>3</sub>): δ=1,06 (d, *J*=7.1Hz, 3H, CH<sub>3</sub>); 2,63 (d, *J*=3.8Hz, 1H, OH); 3,91 (s, 2H, CH<sub>2</sub>Br); 4,32 (quin, d, *J*=7.1 et 3.6Hz, 1H, CH-N); 4,92 (t, *J*=3.6Hz, 1H, Ph-CH); 6,67 (d, *J*=7.0 Hz, 1H, N-H); 7,32 à 7,39 (m, 5H, Ph-H).

**RMN <sup>13</sup>C** (CDCl<sub>3</sub>): δ=13,90 (CH<sub>3</sub>); 29,12 (CH<sub>2</sub>,CH<sub>2</sub>-Br); 51,30 (CH, CH-N); 75,65 (CH, CH-OH); 125,09 (2CH, 2 *o*-C-aro); 127,73 (CH, *p*-C-aro); 128,29 (2CH, 2 *m*-C-aro); 140,28 (C<sub>q</sub>, *i*-C-aro); 165,63 (C<sub>q</sub>, C=O).

**GC-MS** (70 eV, m/z): 272 (M<sup>+</sup>, <1%); 256 (M<sup>+</sup> -H<sub>2</sub>O, <1%); 192 (M<sup>+</sup> -Br, 6%); 174 (M<sup>+</sup> -H<sub>2</sub>O Br, <1%); 107 (CCH<sub>2</sub>Br, 9%); 77 (Ph<sup>+</sup>, 12%)

### 3.7.2 Synthèse et caractérisation du *N*-[(1S\*, 2R\*)-(2-hydroxy-1-méthyl-2-phényléthyl)]-2-azidoacétamide (20)



Dans un ballon sec de 25 mL contenant le *N*-[(1S\*, 2R\*)-(2-hydroxy-1-méthyl-2-phényléthyl)]-2-bromoacétamide (**3**) (500 mg, 1,82 mmol, 1 éq.), a été ajouté 15 mL de méthanol anhydre. L'azoture de sodium (296 mg, 4,56 mmol, 2,5 éq.) a été ajouté suite à la dissolution complète du substrat. Le mélange a été chauffé au reflux durant 3 heures et suite au refroidissement à température ambiante, l'excédant de sel a été

filtré avant l'évaporation du méthanol sous pression réduite. Le produit brut a été ensuite extrait avec 30 mL d'eau distillé et 4 X 10 mL de CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> et la combinaison des phases organiques a été séchée au MgSO<sub>4</sub>, filtrée et évaporée à sec pour donner directement 351 mg du dérivé azoture (**20**).

Rendement : 89%

C<sub>11</sub>H<sub>14</sub>N<sub>4</sub>O<sub>2</sub>

234,26 g/mol

Huile jaune pâle

R<sub>f</sub> = 0,20 (silice, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> : MeOH, 98 : 2)

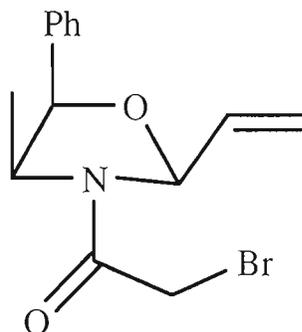
**IRTF** (Film): 3410 (fo, N-H + O-H); 3065 et 3031 (m, C<sub>sp2</sub>-H); 2983 et 2938 (m, C<sub>sp3</sub>-H); 2114 (i, N≡N); 1668 (i, N-C=O); 1533 (fo, N-H); 1454 (fo, CH<sub>3</sub>); 1280 (m, C-N-H); 1146 (m, C-O); 1001 (m, O=C-N); 754 et 703 cm<sup>-1</sup> (fo, CH aro).

**RMN <sup>1</sup>H** (CDCl<sub>3</sub>): δ=1,05 (d, *J*=7.1Hz, 3H, CH<sub>3</sub>); 3,03 (d, *J*=3.8Hz, 1H, OH); 3,96 (d, *J*=16.6 Hz, 1H, CH<sub>2</sub>N<sub>3</sub>); 4,02 (d, *J*=16.6 Hz, 1H, CH<sub>2</sub>N<sub>3</sub>); 4,29 (quin d, *J*=6.9 et 3.0 Hz, 1H, CH-N); 4,88 (t, *J*=3.3Hz, 1H, CH-OH); 6,45 à 6,48 (sl, 1H, N-H); 7,31 à 7,39 (m, 5H, Ph-H).

**RMN <sup>13</sup>C** (CDCl<sub>3</sub>): δ=14,23 (CH<sub>3</sub>); 50,76 (CH, CH-N); 52,68 (CH<sub>2</sub>, CH<sub>2</sub>N<sub>3</sub>); 76,14 (CH, CH-OH); 126,14 (2CH, 2 *o*-C-aro); 127,83 (CH, *p*-C-aro); 128,35 (2CH, 2 *m*-C-aro); 140,31 (C<sub>q</sub>, *i*-C-aro); 166,77 (C<sub>q</sub>, C=O).

**GC-MS** (70 eV, m/z) : 234 (M<sup>+</sup>, 16%); 190 (M<sup>+</sup> -H<sub>2</sub>N<sub>3</sub>, 34%); 144 (C<sub>10</sub>H<sub>10</sub>N<sup>+</sup>, 14%); 118 (C<sub>9</sub>H<sub>10</sub><sup>+</sup>, 68%); 99 (C<sub>2</sub>H<sub>3</sub>ON<sub>4</sub><sup>+</sup>, 100%).

### 3.7.3 Synthèse et caractérisation de (2S\*,4S\*,5R\*)-3-(bromoacétyl)-4-méthyl-5-phényl-2-vinyl-1,3-oxazolidine (9)



Dans un ballon sec de 100 mL, le *N*-[(1S\*, 2R\*)-(2-hydroxy-1-méthyl-2-phényléthyl)]-2-bromoacétamide (**3**) (1,25 g, 4,63 mmol, 1 éq.) a été dissout dans 50 mL de toluène. L'acide *paratoluène*-sulfonique (64 mg, 3,70 mmol, 0,08 éq.) et l'acétal diéthylique de l'acroléine (2,12 mL, 13,89 mmol, 3 éq.) ont été ajoutés par la suite et la solution a été chauffée au reflux du toluène durant 1 heure avec évacuation d'un mélange toluène/éthanol. Après refroidissement à température ambiante, 60 mL d'une solution de bicarbonate de sodium saturée a été utilisée pour neutraliser la réaction et suite à un ajout d'eau distillée (25 mL), les phases ont été séparées et la phase aqueuse a été extraite 3 X 20 mL de toluène. Les phases organiques ont été combinées, séchées sur MgSO<sub>4</sub> anhydre, filtrées et concentrées sous pression réduite pour permettre la purification sur chromatographie radiale avec un éluant ÉPet : Et<sub>2</sub>O 1 : 1. La combinaison des fractions conduit à 1,22 g d'oxazolidine (**9**).

Rendement: 85%

C<sub>14</sub>H<sub>16</sub>BrNO<sub>2</sub>

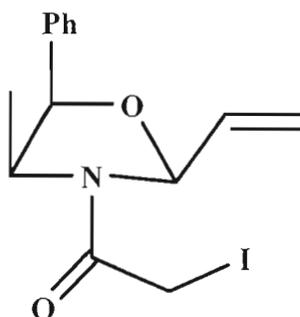
310,19 g/mol

Huile jaune

R<sub>f</sub> = 0,24 (silice, ÉPet : Et<sub>2</sub>O, 2 : 1)



### 3.7.4 Synthèse et caractérisation de la (2S\*,4S\*,5R\*)-3-(iodoacétyl)-4-méthyl-5-phényl-2-vinyl-1,3-oxazolidine (**13**)



Dans un ballon sec de 25 mL, la (2S\*,4S\*,5R\*)-3-(bromoacétyl)-4-méthyl-5-phényl-2-vinyl-1,3-oxazolidine (**9**) (230 mg, 0,737 mmol, 1 éq.) a été dissoute dans 10 mL d'acétone distillée. Le ballon a été couvert de papier d'aluminium avant l'ajout de l'iodure de sodium (773 mg, 5,16 mmol, 7 éq.) et suite à cet ajout, la solution a été chauffée au reflux de l'acétone durant 20 heures. Après refroidissement à température ambiante, l'excès de sel a été filtré avant l'évaporation de l'acétone sous pression réduite. Le produit brut a été dissout dans 30 mL d'eau distillée et 10 mL de CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> et extrait avec 3 X 10 mL de CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>. Les phases organiques ont été combinées, séchées sur MgSO<sub>4</sub> anhydre, filtrées et évaporées sous pression réduite pour conduire à 233 mg d'oxazolidine iodée (**13**). Le produit a été utilisé sans autre purification.

Rendement: 88%

C<sub>14</sub>H<sub>16</sub>INO<sub>2</sub>

357,19 g/mol

Solide jaune. pf = 78°C

R<sub>f</sub> = 0,24 (silice, ÉPet : Et<sub>2</sub>O, 2 : 1)

**IRTF** (KBr) : 3040 (m, C-H aro); 2982 (m, CH<sub>3</sub>); 2938 (m, CH<sub>2</sub>); 2864 (m, CH); 1647 (m, C=C); 1625 (fo, N-C=O); 1442 (fo, CH<sub>3</sub>); 1178 (fo, C-O-C); 752 et 708 cm<sup>-1</sup> (fo, CH aro).

**RMN  $^1\text{H}$**  ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta=0,86$  (50%, d,  $J=6,6$  Hz, 3H,  $\text{CH}_3$ );  $0,95$  (50%, d,  $J=6,6$  Hz, 3H,  $\text{CH}_3$ );  $3,66$  (50%, d,  $J=10,0$  Hz, 1H,  $\text{CH}_2\text{I}$ );  $3,68$  (50%, d,  $J=10,0$  Hz, 1H,  $\text{CH}_2\text{I}$ );  $3,79$  (d,  $J=10,2$  Hz 1H,  $\text{CH}_2\text{I}$ );  $4,22$  (50%, quin,  $J=5,9$  Hz, 1H,  $\text{CH}_3\text{CH}$ );  $4,62$  (50%, quin,  $J=6,0$  Hz, 1H,  $\text{CH}_3\text{CH}$ );  $5,14$  (50%, d,  $J=5,2$  Hz, 1H, PhCH);  $5,19$  (50%, d,  $J=5,0$  Hz, 1H, PhCH);  $5,43$  (50%, d,  $J_{\text{cis}}=10,5$  Hz, 1H,  $\text{CH}=\text{CH}_2$ );  $5,57$  (50%, d,  $J_{\text{cis}}=9,9$  Hz, 1H,  $\text{CH}=\text{CH}_2$ );  $5,64$  (50%, d,  $J=6,3$  Hz, 1H, O-CH-N);  $5,68$  (d,  $J_{\text{trans}}=16,5$  Hz, 1H,  $\text{CH}=\text{CH}_2$ );  $5,70$  (50%, d,  $J=5,8$  Hz, 1H, O-CH-N);  $5,82$  à  $6,06$  (m, 1H,  $\text{CH}_2=\text{CH}$ );  $7,27$  à  $7,40$  (m, 5H, PhH).

**RMN  $^{13}\text{C}$**  ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta= -2,29$  (50%,  $\text{CH}_2$ ,  $\text{CH}_2\text{I}$ );  $-2,06$  (50%,  $\text{CH}_2$ ,  $\text{CH}_2\text{I}$ );  $\delta=14,69$  (50%,  $\text{CH}_3$ );  $16,22$  (50%,  $\text{CH}_3$ );  $55,87$  (50%, CH,  $\text{CH}_3\text{CH}$ );  $57,23$  (50%, CH,  $\text{CH}_3\text{CH}$ );  $80,55$  (50%, CH, PhCH);  $81,06$  (50%, CH, PhCH);  $88,68$  (50%, CH, O-C-N);  $89,45$  (50%, CH, O-C-N);  $119,39$  (50%,  $\text{CH}_2$ ,  $\text{CH}=\text{CH}_2$ );  $121,88$  (50%,  $\text{CH}_2$ ,  $\text{CH}=\text{CH}_2$ );  $125,89$  (50%, 2CH, 2 *o*-C-aro);  $126,00$  (50%, 2CH, 2 *o*-C-aro);  $127,87$  (50%, CH, *p*-C-aro);  $128,06$  (50%, CH, *p*-C-aro);  $128,28$  (50%, 2CH, 2 *m*-C-aro);  $128,37$  (50%, 2CH, 2 *m*-C-aro);  $134,31$  (50%, CH,  $\text{CH}=\text{CH}_2$ );  $135,24$  ( $\text{C}_q$ , *i*-C-aro);  $135,74$  (50%, CH,  $\text{CH}=\text{CH}_2$ );  $164,89$  (50%,  $\text{C}_q$ , C=O);  $165,05$  (50%,  $\text{C}_q$ , C=O).

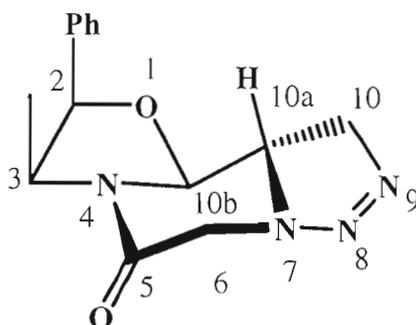
**GC-MS** (70 eV, m/z): 251 ( $\text{M}^+$ -PhCHO, 89%); 230 ( $\text{M}^+$ -I, <1%); 169 ( $\text{C}_2\text{H}_2\text{IO}^+$ , 12%); 145 ( $\text{C}_{11}\text{H}_9\text{O}^+$ , 27,0%); 117 ( $\text{C}_9\text{H}_9^+$ , 74%); 91 ( $\text{C}_7\text{H}_7^+$ , 22%); 82 ( $\text{C}_4\text{H}_4\text{NO}^+$ , 100%).

**Analyse élémentaire de  $\text{C}_{14}\text{H}_{16}\text{INO}_2$ :**

calculé : 47,07 % pour C, 4,52 % pour H, 3,92 % pour N.

trouvé : 47,11 % pour C, 4,50 % pour H, 3,92 % pour N.

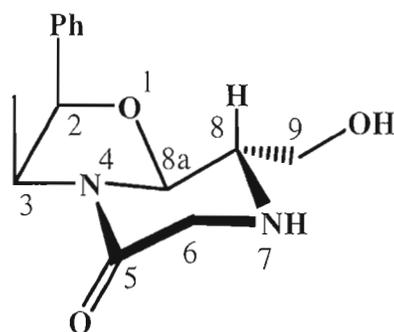
### 3.7.5 Synthèse de la (2*R*\*,3*S*\*,10*aR*\*,10*bS*\*)-3-méthyl-2-phényl-2,3,10*a*,10*b*-tetrahydro-10*H*-[1,3]oxazolo[3,2-*a*][1,2,3]triazolo[5,1-*c*]pyrazin-5(6*H*)-one (25)



Dans un ballon sec de 50 mL et couvert de papier d'aluminium, la (2*S*\*,4*S*\*,5*R*\*)-3-(iodoacétyl)-4-méthyl-5-phényl-2-vinyl-1,3-oxazolidine (**13**) (924 mg, 2,59 mmol, 1 éq.) a été dissoute dans 30 mL d'acétone distillée. Le sel azoture de sodium (841 mg, 12,93 mmol, 5 éq.) a été ajouté et la réaction a été portée à reflux durant 3 heures jusqu'à disparition du substrat. Les sels excédentaires ont été filtrés et l'acétone a été évaporée pour permettre l'extraction de la triazoline par le CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> dans l'eau. Puisque l'espèce triazoline (**25**) se dégrade à la chromatographie, seulement une analyse RMN <sup>1</sup>H a été effectuée sur le produit brut réactionnel pour vérifier sa présence.

RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>) du composé majoritaire: δ=0,88 (d, *J*=6.3Hz, 3H, CH<sub>3</sub>); 2,50 (ddd, *J*=15.1; 6.0 et 5.2 Hz, 1H, H-10a); 2,54 (d, *J*=15.2 Hz, 1H, H-10); 3,49 (d, *J*=17.0 Hz, 1H, H-6); 3,69 (d, *J*=17.0Hz, 1H, H-6); 4,02 (d, *J*=15.4 Hz, 1H, H-10); 4,36 (quin, *J*=6.3Hz, 1H, H-3); 4,77 (d, *J*=5.2Hz, 1H, H-10b); 5,20 (d, *J*=5.8Hz, 1H, H-2); 7,31 à 7,39 (m, 5H, Ph-H).

### 3.7.6 Synthèse et caractérisation de la (2*R*\*,3*S*\*,8*R*\*,8*aS*\*)-8-(hydroxyméthyl)-3-méthyl-2-phénylhexahydro-5*H*-[1,3]oxazolo[3,2-*a*]pyrazin-5-one (30)



Dans un ballon sec de 10 mL, la (2*R*\*,3*S*\*,10*aR*\*,10*bS*\*)-3-méthyl-2-phényl-2,3,10*a*,10*b*-tetrahydro-10*H*-[1,3]oxazolo[3,2-*a*][1,2,3]triazolo[5,1-*c*]pyrazin-5(6*H*)-one (**25**) (124 mg, 0,458 mmol, 1 éq.) a été dissoute dans 5 mL de CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> anhydre. Le thiophénol (0,07 mL, 0,684 mmol, 1,5 éq.) et l'acide acétique (0,04 mL, 0,684 mmol, 1,5éq.) ont été ajoutés pour agitation et mis au congélateur pour la nuit. Après retour à température ambiante, la solution a été filtrée et concentrée sous pression réduite pour effectuer une colonne d'alumine basique à l'aide de ÉPet : AcOEt 98 : 2 et 55 mg de produit d'ouverture hydroxylé a été obtenu (**30**). Le produit a été utilisé sans autre purification.

Rendement : 40%

C<sub>14</sub>H<sub>18</sub>N<sub>2</sub>O<sub>3</sub>

262,31 g/mol

Solide blanc, Pf : 119 à 121°C

Rf : 0,05 (alumine basique, ÉPet : AcOEt 98 : 2)

**IR** (Film): 3310 (l, N-H +O-H); 3062 (m, C-H aro); 3032 (m, CH<sub>3</sub>); 2976 (fo, CH<sub>2</sub>); 2870 (m, CH); 1653 (i, C=O); 1540(fo, N-H); 1457 (fo, CH<sub>3</sub>); 1189 (m, C-O-C); 1103 (fo, C-N); 753 et 703 cm<sup>-1</sup> (fo. CH aro).

**RMN  $^1\text{H}$**  ( $\text{CD}_3\text{OD}$ ):  $\delta=0,91$  (d,  $J=6,6\text{Hz}$ , 3H,  $-\text{CH}_3$ ); 2,24 (s, 1H, O-H); 3,06 (ddd,  $J=8,1$ ; 5,6 et 2,8 Hz, 1H, H-8); 3,60 (d,  $J=18,0\text{Hz}$ , 1H, H-6); 3,69 (d,  $J=18,0\text{Hz}$ , 1H, H-6); 3,87 (dd,  $J=11,4$  et 5,6Hz, 1H, H-9); 3,99 (dd,  $J=11,4$  et 2,8Hz, 1H, H-9); 4,37 (quin,  $J=6,3\text{Hz}$ , 1H, H-3); 4,83 (d,  $J=8,1$  Hz, 1H, H-8a); 5,13 (d,  $J=6,3\text{Hz}$ , 1H, H-2); 7,29 à 7,42 (m, 5H, Ph-H).

**RMN  $^{13}\text{C}$**  ( $\text{CD}_3\text{OD}$ ):  $\delta=14,01$  ( $\text{CH}_3$ ,  $-\text{CH}_3$ ); 44,46 ( $\text{CH}_2$ , C-9); 49,04 ( $\text{CH}_2$ , C-6); 55,36 (CH, C-3); 57,51 (CH, C-8); 81,37 (CH, C-2); 86,13 (CH, C-8a); 126,07 (2 CH, 2 *o*-C-aro); 128,13 (CH, *p*-C-aro); 128,37 (2 CH, 2 *m*-C-aro); 134,89 ( $\text{C}_q$ , *i*-C-aro); 166,15 ( $\text{C}_q$ , C-5).

**GC-MS** (70 eV, m/z) : 244 ( $\text{M}^+-\text{H}_2\text{O}$ , 15%); 203 ( $\text{M}^+-\text{C}_2\text{H}_5\text{NO}$ , <1%); 162 ( $\text{C}_{10}\text{H}_{11}\text{NO}^+$ , 44%); 138 ( $\text{C}_6\text{H}_8\text{NO}_2$ , 100%); 134 ( $\text{C}_9\text{H}_{10}\text{O}^+$ , 50%); 118 ( $\text{C}_9\text{H}_{10}^+$ , 74%); 91 ( $\text{C}_7\text{H}_7^+$ , 22%); 82 ( $\text{C}_4\text{H}_4\text{NO}^+$ , 22%).

## RÉFÉRENCES

- <sup>1</sup> K. Folkers, S. A. Harris et E. T. Stiller, *Journal of the American chemical society*, **61**, 1939, 1242-1244.
- <sup>2</sup> R. Huisgen, *Angewandte Chemie International Edition in english*, **2**, 1963, 565.
- <sup>3</sup> E. Buchner, *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* **21**, 1888, 2637.
- <sup>4</sup> A. Padwa, *1,3-dipolar cycloaddition chemistry*, New York, Wiley, 1984.
- <sup>5</sup> R. Huisgen, H. Hauck, R. Grashey et H. Seidl, *Chem. Ber.*, **101**, 1968, 2568.
- <sup>6</sup> R. B. Woodward et H. Hoffmann, *The conservation of orbital symmetry*, Weinheim, Verlag Chemie, 1970.
- <sup>7</sup> K. N. Houk, J. Sims, R. E. Duke, R. W. Strozier et J. K. George, *Journal of the American Chemical Society*, **95**, 1973, 7287-7301.
- <sup>8</sup> K. Fukui, *Theory of orientation and stereoselection*, Berlin, Springer, 1975.
- <sup>9</sup> R. Huisgen, L. Mobius et G. Szeimies, *Chem. Ber.*, **98**, 1965, 1138.
- <sup>10</sup> I. Fleming, *Frontier orbitals and organic chemical reactions*, Avon, John Wiley & sons, 1976.
- <sup>11</sup> C. J. Eston, C. M. M. Hughes, G. P. Savage et G. W. Simpson., *Advances in heterocycle chemistry*, **60**, 1994, 269.
- <sup>12</sup> K. V. Gothelf et K. A. Jorgensen, *Chemical Reviews*, **98**, 1998, 863-909.
- <sup>13</sup> I. N. N Namboothiri et A. Hassner, *Top. Curr. Chem.* 2001, 216.
- <sup>14</sup> S. Kanemasa, *Synlett*, **9**, 2001, 1371-1387.
- <sup>15</sup> H. Pellisier, *Tetrahedron*, **63**, 2007, 3235-3285.
- <sup>16</sup> K. B. G. Torsell, *Nitrile oxides, nitrones, and nitronates in organic synthesis*, VCH, 1988.
- <sup>17</sup> I. T. Hwang, H. R. Kim, D. J. Jeon, K. S. Hong, J. H. Song et K. Y. Cho, *Journal of agricultural food chemistry*, **53**, 2005, 8639-8643.
- <sup>18</sup> J. I. Andres, J. Alcazar, J. M. Alonso, R. M. Alvarez, M. H. Bakker, I. Biesmans, J. M. Cid, A. I. De Lucas, W. Drinkenburg, J. Fernandez, L. M. Font, L. Iturrino, X. Langlois, I. Lenaerts, S. Martinez, A. A. Megens, J. Pastor, S. Pullan et T. Steckler, *Bioorganic & Medicinal Chemistry*, **15**, 2007, 3649-3660.

- 
- <sup>19</sup> P. Quadrelli, R. Scrocchi, P. Caramella, A. Rescifina et A. Piperno, *Tetrahedron*, **60**, 2004, 3643-3651.
- <sup>20</sup> A. R. Minter, A. A. Fuller et A. K. Mapp, *Journal of the American chemical society*, **125**, 2003, 6846-6847.
- <sup>21</sup> A. K. Ghosh et G. Gong, *Organic Letters*, **9**, 2007, 1437-1440.
- <sup>22</sup> Y.S. Shabarov, L.G. Saginova et R.A. Gazzaeva, *Khim. Geterosikl. Soed.*, 1983, 738.
- <sup>23</sup> K. B. G. Torsell, S. H. Andersen, N. B. Das, R. D. Jorgensen, G. Kjeldsen, J. S. Knudsen et S. C. Sharma, *Acta chimica scandinavica*, **36**, 1982, 2271.
- <sup>24</sup> Marrugo, Hérika. 1999. «Étude de la diastéréosélectivité des réactions 1,3-dipolaires via des silacétals.» **Mémoire de maîtrise** Département de chimie. Montréal, UQÀM.
- <sup>25</sup> J. Y. Jung, S. Ho Jung et H. Y. Koh, *European Journal of Medicinal Chemistry*, **42**, 2007, 1044-1048.
- <sup>26</sup> A. Hassner et K. M. Rai, *Synthesis*, 1989, 57.
- <sup>27</sup> H. J. Gi, Y. Xiang, R. F. Schinazi et K. Zhao, *Journal of organic chemistry*, **62**, 1997, 88-92.
- <sup>28</sup> T. Mukaiyama et T. Hoshino, *Journal of the American chemical society*, **82**, 1960, 5339-5342.
- <sup>29</sup> I. Akritopoulou-Zanze, V. Gracias, J. D. Moore et S. W. Djuric, *Tetrahedron Letters*, **45**, 2004, 3421-3423.
- <sup>30</sup> J. Sweeney, *Chem. soc. rev.*, **31**, 2002, 247-258.
- <sup>31</sup> J. M. Concellon et E. Riego, *Journal of organic chemistry*, **68**, 2003, 6407-6410.
- <sup>32</sup> M. Mladenovic, T. Schirmeister, S. Thiel, W. Thiel et B. Engels, *Chem. med. chem.*, **2**, 2007, 120-128.
- <sup>33</sup> M. Kasai et M. Kono, *Synlett*, 1992, 778-790.
- <sup>34</sup> S. K. Carter et S. T. Crooke, *Mitomycin C, current status and new developments*, New York, Academic Press, 1979.
- <sup>35</sup> W. McCoull et F. A. Davis, *Synthesis*, 2000, 1347-1365.

- 
- <sup>36</sup> D. A. Evans, M. M. Faul, M. T. Bilodeau, B. A. Anderson et D. M. Barnes, *Journal of the American chemical society*, **115**, 1993, 5328-5329.
- <sup>37</sup> S. Takano, Y. Iwabuchi et K. Ogasawara, *Ibid.*, **109**, 1987, 5523-5524.
- <sup>38</sup> X. E. Hu, *Tetrahedron*, **60**, 2004, 2701-2743.
- <sup>39</sup> G. Sabitha, R. S. Babu, M. Rajkumar et J. S. Yadav, *Organic Letters*, **4**, 2002, 343-345.
- <sup>40</sup> S. Fort, I. McCort, A. Duréault et J.-C. Depezay, *Synlett*, 1997, 1235.
- <sup>41</sup> V. K. Aggarwal et J.-L. Vasse, *Organic Letters*, **5**, 2003, 3987-3990.
- <sup>42</sup> S. Gabriel, *Chem. Ber.*, **21**, 1888, 1049.
- <sup>43</sup> D. Swern, *Organic peroxides 2*, New York, Wiley-Interscience, 1971.
- <sup>44</sup> V. S. Martin, S. S. Woodard, T. Katsuki, Y. Yamada, M. Ikeda et K. B. Sharpless, *Journal of the American chemical society*, **103**, 1981, 6237-6240.
- <sup>45</sup> Y. Ittah, Y. Sasson, I. Shahak, S. Tsaroom et J. Blum, *Journal of organic chemistry*, **43**, 1978, 4271-4273.
- <sup>46</sup> J. S. McConaghy et W. Lwowski, *Journal of the American chemical society*, **89**, 1967, 2357-2364.
- <sup>47</sup> J. U. Jeong, B. Tao, I. Sagasser, H. Henniges et K. B. Sharpless, *Ibid.*, **120**, 1998, 6844-6845.
- <sup>48</sup> R. Bartnik et G. Mloston, *Tetrahedron*, **40**, 1984, 2569-2576.
- <sup>49</sup> Z. Lu, Y. Zhang et W. D. Wulff, *Journal of the American chemical society*, **129**, 2007, 7185-7194.
- <sup>50</sup> D. N. Butler, J. R. Malpass, D. Margetic, R. A. Russell, G. Sun et R. Warren, N., *Synlett*, 1998, 588-589.
- <sup>51</sup> Y.-G. Wang, W.-M. Xu et X. Huang, *Synthesis*, 2007, 28-32.
- <sup>52</sup> G. Brogini, I. De Marchi, M. Martinelli, G. Paladino et A. Penoni, *Letters in organic chemistry*, **1**, 2004, 221-223.
- <sup>53</sup> A. Bernardi, S. Cardani, T. Pilati, G. Poli, C. Scolastico et R. Villa, *Journal of organic chemistry*, **53**, 1988, 1600-1607.

- 
- <sup>54</sup> Meunier, Jean-François. 2002. «Synthèse asymétrique des 2-isoxazolines par l'entremise d'auxiliaires chiraux dérivés de la noréphédrine.» **Mémoire de maîtrise** Département de chimie Montréal, UQÀM.
- <sup>55</sup> R. Ducray et M. A. Ciufolini, *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.*, **41**, 2002, 4688-4691.
- <sup>56</sup> K. S. Yang et K. Chen, *Journal of organic chemistry*, **66**, 2001, 1676-1679.
- <sup>57</sup> E. Baumann, *Ber.*, **19**, 1886, 3218.
- <sup>58</sup> Substituted-phenyl ketones and a process for the manufacture thereof, Roche Products Ltd, Grande-Bretagne, **GB1517164**, 1978.
- <sup>59</sup> C. Schmuck, T. Rehm, L. Geiger et M. Schafer, *Journal of organic chemistry*, **72**, 2007, 6162-6170.
- <sup>60</sup> L. Belvisi, C. Gennari, G. Poli, C. Scolastico, B. Salom et M. Vassallo, *Tetrahedron*, **48**, 1992, 3945-3960.
- <sup>61</sup> T.-J. Lu, J.-F. Yang et L.-J. Sheu, *Journal of organic chemistry*, **60**, 1995, 2931-2934.
- <sup>62</sup> C. K. Ingold, *Structure and Mechanism in Organic Chemistry*, London, Cornell Univ. Press, 1969.
- <sup>63</sup> a) P. Deslongchamps, S. Dubé, C. Lebreux, D. R. Patterson et R. Taillefer, J., *Canadian journal of chemistry*, **53**, 1975, 2791-2807. b) P. Deslongchamps et R. Taillefer, J., *Canadian journal of chemistry*, **53**, 1975, 3029-3037.
- <sup>64</sup> C. W. Plummer et N. L. Drake, *Journal of the American chemical society*, **76**, 1954, 2720-2722.
- <sup>65</sup> L. I. Bagal, M. S. Pevzner et A. N. Frolov, *Journal of organic chemistry USSR*, **5**, 1969, 1767.
- <sup>66</sup> C. Yip, S. Handerson, G. K. Tranmer et W. Tam, *Journal of organic chemistry*, **66**, 2001, 276-286.
- <sup>67</sup> M. Karplus, *Journal of the American chemical society*, **85**, 1963, 2870-2871.
- <sup>68</sup> M. Kambe, E. Arai, M. Suzuki, H. Tokuyama et T. Fukuyama, *Organic Letters*, **16**, 2001, 2575-2578.
- <sup>69</sup> A. Kadowaki, Y. Nagata, H. Uno et A. Kamimura, *Tetrahedron Letters*, **48**, 2007, 1823-1825.
- <sup>70</sup> P. Garner, W. B. Ho, S. K. Grandhee, W. J. Youngs et V. O. Kennedy, *Journal of organic chemistry*, **56**, 1991, 5893-5903.

---

<sup>71</sup> K. Murthy et A. Hassner, *Tetrahedron Letters*, **28**, 1987, 97-100.

<sup>72</sup> J. Wu, X. Sun, W. Sun et S. Ye, *Synlett*, 2006, 2489-2491.