

CHAPITRE II

**STRATÉGIES INTERMOLÉCULAIRES DE SYNTHÈSE
DIASTÉRÉOSÉLECTIVE D'AMINES BENZyliQUES :
NOUVELLE RÉACTION DE MANNICH PHÉNOLIQUE
DIASTÉRÉODIVERGENTE À TROIS COMPOSANTS**

CHAPITRE II. : STRATÉGIES INTERMOLÉCULAIRES DE SYNTHÈSE DIASTÉRÉOSÉLECTIVE D'AMINES BENZyliQUES : NOUVELLE RÉACTION DE MANNICH PHÉNOliQUE DIASTÉRÉODIVERGENTE À TROIS COMPOSANTS

II-A. Additions nucléophiles sur les aldimines⁸³

II-A.1. Réactivité des liaisons C=N

a. Introduction

Comme pour les dérivés carbonyles, l'addition de réactifs organométalliques sur les doubles liaisons C=N des dérivés imines (hydrazones, oximes) est une réaction ancienne et bien connue. Le développement de ces additions a cependant été sévèrement limité par la faible électrophilie du carbone azométhine, et par la tendance à la tautomérisation des imines par déprotonation. Pour contourner ces problèmes, diverses méthodes ont été développées et ont nettement amélioré l'efficacité des additions d'organométalliques sur les imines et leurs dérivés.

L'électrophilie de l'atome de carbone de la liaison C=N peut être augmentée par *N*-alkylation, *N*-oxydation, *N*-acylation, ou *N*-sulfonylation pour donner des sels d'iminiums plus réactifs, des nitrones, des acylimines et des sulfonylimines. L'inconvénient est que ces méthodes nécessitent le clivage des groupes activateurs pour générer l'amine libre, ce qui n'est pas toujours aisé.

Pour cette raison, une autre stratégie consiste à activer la liaison C=N par coordination d'un acide de Lewis avec la paire d'électrons libres de l'atome d'azote (voir II-A.2.).

Finalement, dans le but de minimiser le second problème dû à l'abstraction de proton, des réactifs moins basiques comme les allylboranes, allylboronates, allylstannanes, alkylcuivrés ou alkylcuprates, et organocériques ont été développés.

b. Stéréosélectivité

Les additions diastéréosélectives de réactifs organométalliques sur la double liaison C=N d'imines chirales, et sur les imines non chirales en présence d'un catalyseur chiral, ont fait l'objet d'un intérêt considérable, car elles ouvrent l'accès à des méthodologies de synthèse très utiles pour préparer des amines énantiopures. Les amines optiquement actives sont

⁸³ Pour des revues récentes sur l'addition nucléophile sur les imines, voir : (a) Enders, D.; Reinhold, U. *Tetrahedron: Asymmetry* **1997**, 8, 1895. (b) Kobayashi, S.; Ishitani, H. *Chem. Rev.* **1999**, 99, 1069. (c) Bloch, R. *Chem. Rev.* **1998**, 98, 1407. (d) Alvaro, G.; Savoia, D., 1407. (d) Alvaro, G.; Savoia, D. *Synlett* **2002**, 651. et références citées.

utilisées pour synthétiser des composés d'intérêt pharmaceutique, mais aussi en synthèse organique comme agents de résolution chiraux, auxiliaires chiraux pour la synthèse asymétrique, ou comme intermédiaires synthétiques.

Les modèles utilisés pour prédire la diastéréosélectivité faciale des attaques d'organométalliques sur les imines sont basés ceux des composés carbonylés (Figure 6).⁸⁴ Cependant, dans le cas des imines, l'azote substituant constitue un nouveau facteur qui peut influencer la stéréosélectivité de la réaction. Un modèle décrit par Yamamoto, basé sur le modèle de Cram, propose une explication pour la sélectivité faciale apportée par cet azote.⁸⁵

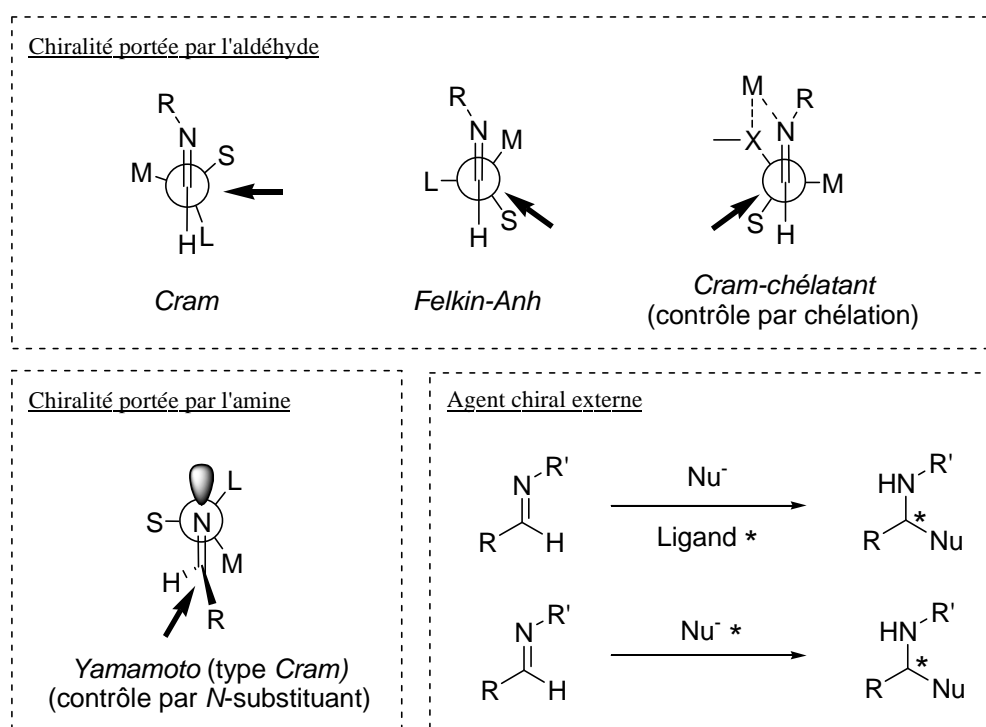


Figure 6. Modèles d'addition diastéréosélective nucléophile sur les aldimines.

Dans le cas où la chiralité est portée par l'aldéhyde, différentes études ont été menées pour tenter de généraliser leur réactivité avec les organométalliques.

- Addition sur les α -alkoxy aldimines

Yamamoto fut le premier à montrer que l'addition d'organocuprates complexés avec BF_3 produit une sélectivité pour le produit *anti*, en accord avec le modèle non-chélatant de Felkin-

⁸⁴ Voir: (a) Reetz, M. T. *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.* **1984**, 23, 556 et références citées. (b) Chérest, M.; Felkin, H.; Prudent, N. *Tetrahedron Lett.* **1968**, 2199. (c) Chérest, M.; Felkin, H. *Tetrahedron Lett.* **1968**, 2205.

⁸⁵ (a) Yamamoto, Y.; Komatsu, T.; Maruyama, K. *J. Am. Chem. Soc.* **1984**, 106, 5031. (b) Yamamoto, Y.; Nishii, S.; Maruyama, K.; Komatsu, T.; Ito, W. *J. Am. Chem. Soc.* **1986**, 108, 7778.

Ahn.⁸⁶ De même les organocuivrés complexés avec BF_3 donnent une excellente sélectivité *anti* sous un contrôle non chélaté avec les imines contenant un groupe chélatant α -alkoxy. De manière surprenante, bien que les organocuprates mixtes de magnésium donnent une excellente sélectivité *anti*, la sélectivité obtenue avec les organocuprates mixtes de lithium est souvent beaucoup moins importante, sauf dans le cas particulier des *N*-benzylimines (**101 anti**).⁸⁷ Par opposition, l'addition d'organolithiens mène sélectivement au composé **101 syn** par formation d'un intermédiaire cyclique chélaté au groupe α -alkoxy et à l'azote de l'imine (Schéma 25). Cependant certains résultats restent encore inexplicables, comme l'addition *anti* du chlorure d'allylmagnésium, et les variations de sélectivité observées selon la température ou le solvant utilisé.⁸⁸

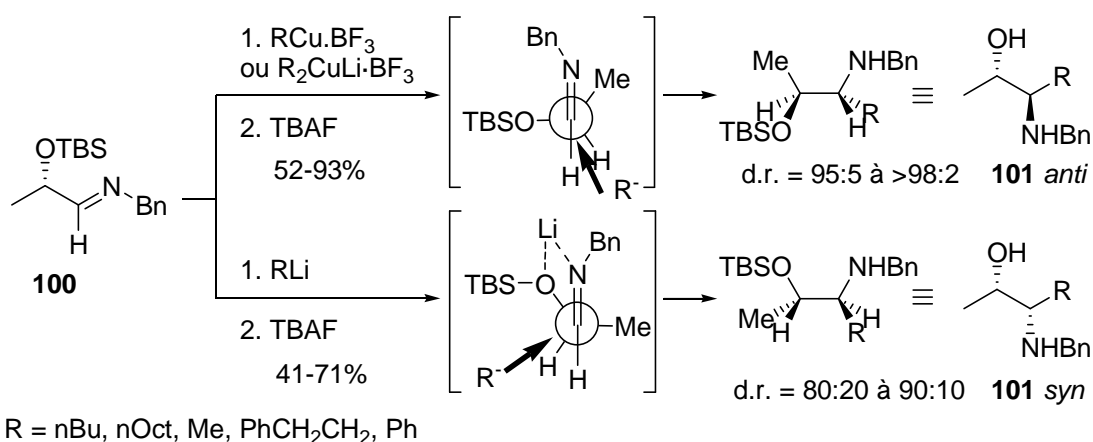
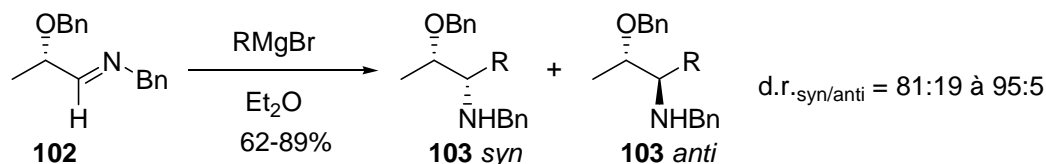


Schéma 25. Addition d'organométalliques sur les α -alkoxy aldimes.

Une étude intéressante a été menée par l'équipe de Jäger sur la *N*-benzylimine α -*O*-benzylée **102**.⁸⁹ L'addition d'organomagnésien mène au produit **103 syn** avec de bons rendements et une excellente diastéroselectivité bien qu'un proton acide soit présent en α de l'imine. Ce résultat est expliqué par les bonnes propriétés chélatantes du groupe *O*-benzyle et à la basicité de Lewis de l'azote de l'imine.



R = Me, nBu, iPr, iBu, CyCH_2 , Ph, Bn, allyl

Schéma 26. Addition d'organomagnésiens sur les α -benzyloxy aldimes.

⁸⁶ Yamamoto, Y. *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.* **1986**, 25, 947.

⁸⁷ Ishimaru, K.; Tsuru, K.; Yabuta, K.; Wada, M.; Yamamoto, Y.; Akiba, K. *Tetrahedron* **1996**, 52, 13137.

⁸⁸ Canelli, G.; Giacomini, D.; Walzl, M. *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.* **1995**, 34, 2150.

⁸⁹ Franz, T.; Hein, M.; Veith, U.; Jäger, V.; Peters, K.; Von Schnering, H. G. *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.* **1994**, 33, 1298.

• Addition sur les α -*N,N*-dibenzylamino aldimines

Le remplacement du groupe alkoxy par un groupe *N,N*-dibenzylamino diminue fortement l'électrophilie de l'imine. L'addition sur **86** de réactifs de Grignard dans différents solvants, de R_2CuLi complexé ou non avec BF_3 , ou d'alkyllithiens dans le THF ne se produit pas. Par contre, l'addition d'organolithiens dans l'éther en présence ou non de $CeCl_3$ se produit avec une grande diastéréosélectivité selon un contrôle chélaté menant aux adduits *syn*.^{64b}

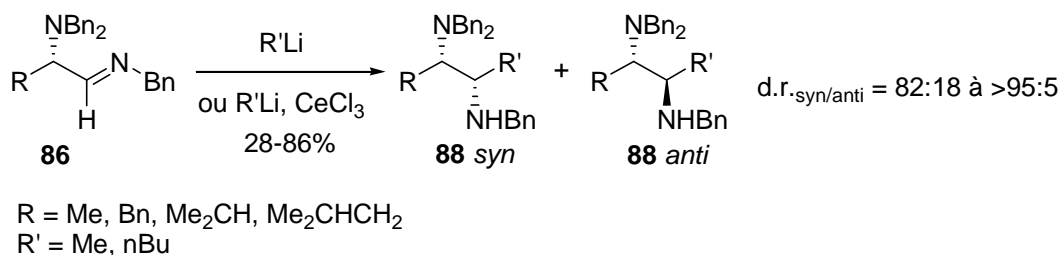


Schéma 27. Addition *syn* d'organométalliques sur les α -*N,N*-dibenzylamino aldimines.

Ces résultats contrastent cependant avec la même addition de RLi ou $RLi/CeCl_3$ réalisée sur les α -*N,N*-dibenzylamino aldéhydes qui donnent environ 90% d'adduits *anti* sous contrôle non chélaté.^{73a} Comme nous l'avons vu précédemment au chapitre I-B.2.e., la sélectivité peut être inversée en remplaçant le groupe benzyle de l'azote de l'imine par un groupe électroattracteur tosyloxy qui abaisse sa basicité et empêche le contrôle par chélation (**89**).^{64b} Il est à noter que le groupe tosyloxy accroît de plus l'électrophilie de la liaison $C=N$ ce qui permet d'atteindre d'excellents rendements avec l'addition d'organomagnésiens.

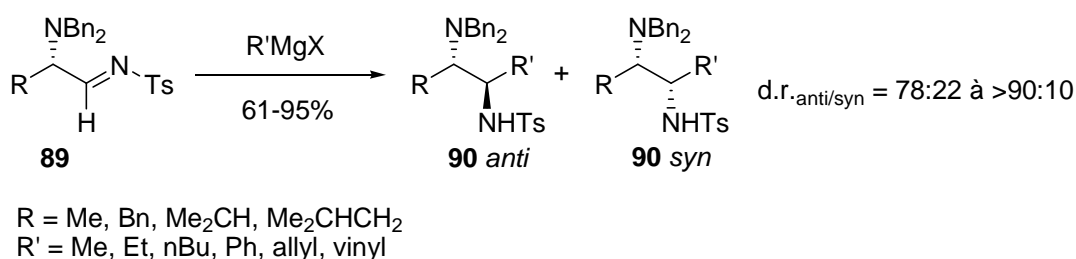


Schéma 28. Addition *anti* d'organométalliques sur les α -*N,N*-dibenzylamino aldimines.

• Addition sur les α,β -dialkoxy aldimines

Deux modèles de chélation peuvent être considérés dans ce cas, impliquant un cycle à cinq ou un cycle à six chaînons. En principe, le cycle à cinq chaînons se forme préférentiellement. Les bromures de méthyl- et de phényl- magnésium, en présence ou non de $CeCl_3$, s'additionnent sur la *N*-benzyl imine **104** dérivée du (2*R*)-2,3-di-*O*-benzylglycéraldéhyde pour

donner un seul isomère **105** *syn* correspondant à la formation d'un chélate à cinq chaînons (Schéma 29).⁹⁰ CH_3Li et $\text{CH}_3\text{Cu}\cdot\text{BF}_3$ ne réagissent pas. Dans le cas où seul le groupe hydroxy adjacent à la *N*-benzylglycéraldimine est protégé, l'addition peut se produire compétitivement sur un intermédiaire à six chaînons, avec des sélectivités variant selon le substrat.⁸⁹

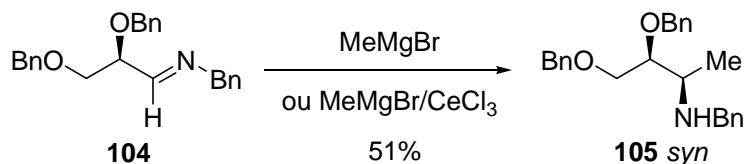


Schéma 29. Addition d'organomagnésien sur la *N*-benzyl-2,3-di-*O*-benzylglycéraldimine.

De manière très surprenante, un résultat de 1997 suggère l'existence d'un intermédiaire à six centres pour l'addition du bromure de phénylmagnésium sur la *N*-benzyl imine **106** dérivée du (2*R*)-2,3-*O*-isopropylidène glycéraldéhyde qui ne donne que le composé **107** *anti*.^{90b} Ce résultat est totalement en opposition avec celui décrit au schéma 29. Un effet similaire sur les aldéhydes correspondants a été rapporté,⁹¹ et a été attribué à une chélation difficile due aux tensions de cycle importantes que créerait un intermédiaire chélaté.

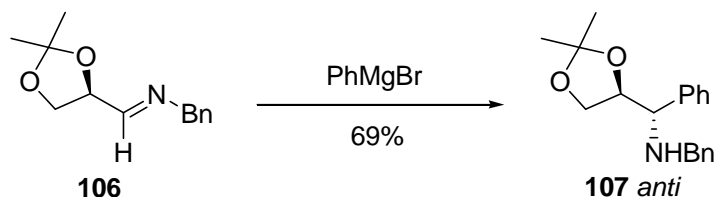


Schéma 30. Addition d'organomagnésien sur la *N*-benzyl-2,3-*O*-isopropylidène glycéraldimine.

Un autre résultat surprenant concerne l'addition d'acétylures sur des imines chirales dérivées de la L-sérine **108a** ou de la L-cystéine **108b**.⁶¹ Quelles que soient les conditions, chélatantes ($\text{M} = \text{Li}$, ZnBr) ou non ($\text{M} = \text{Cu}\cdot\text{BF}_3$), l'addition fournit les composés **109** *syn*, sans qu'une explication possible n'ait été encore proposée.

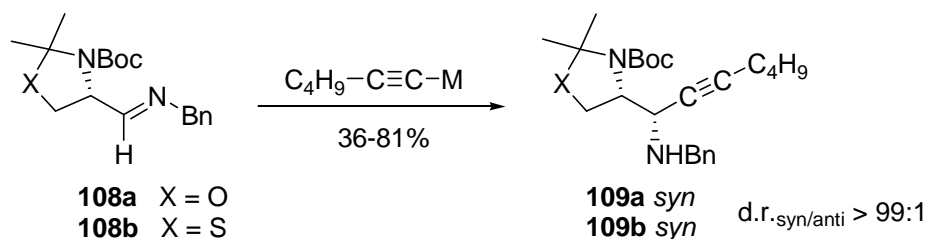


Schéma 31. Addition d'acétylures sur des aldimes dérivées de la sérine et de la cystéine.

⁹⁰ (a) Cativiela, C.; Diaz De Villegas, M. D.; Galvez, J. A. *Tetrahedron: Asymmetry* **1996**, 7, 529. (b) Badorrey, R.; Cativiela, C.; Diaz De Villegas, M. D.; Galvez, J. A. *Tetrahedron* **1997**, 53, 1411.

⁹¹ Mead, K.; MacDonald, T. L. *J. Org. Chem.* **1985**, 50, 422.

II-A.2. Activation d'imines par les acides de Lewis

Les réactions catalysées par des acides de Lewis sont d'un grand intérêt, car elles permettent des réactivités et des sélectivités intéressantes sous des conditions douces.^{40,92} Traditionnellement, les acides de Lewis tels que AlCl_3 , BF_3 , TiCl_4 , SnCl_4 ..., sont utilisés, mais nécessitent souvent une quantité surstoéchiométrique. De plus ces acides de Lewis sont sensibles à l'humidité et se décomposent ou se désactivent facilement en présence de traces d'eau. Ils ne peuvent pas être recyclés après réaction.

En 1991 apparaissent les premiers acides de Lewis tolérants et stables dans l'eau, les triflates de lanthanides $[\text{Ln}(\text{OTf})_3]$.⁹³ Vinrent ensuite non seulement les triflates de La, Ce, Pr, Nd, Sm, Eu, Gd, Tb, Dy, Ho, Er, Tm, Yb, Lu, mais aussi de scandium (Sc) et d'yttrium (Y) qui se révélèrent être stables dans l'eau. De nombreuses réactions catalysées par les triflates de terres rares ont ensuite été développées dans l'eau. Ces catalyseurs présentent de plus l'avantage d'être recyclables. Ils fonctionnent aussi dans de nombreux solvants organiques, et sont actifs en présence de diverses bases de Lewis contenant des atomes d'azote, d'oxygène, de phosphore et de soufre. Les plus efficaces dans plusieurs réactions se sont révélés être généralement $\text{Sc}(\text{OTf})_3$ et $\text{Yb}(\text{OTf})_3$. Leur rayon ionique de petite taille leur confèrerait leurs excellentes propriétés de sélectivité.⁹⁴

Les triflates de terres rares ont été notamment utilisés pour catalyser des réactions de type Mannich dans des conditions douces. Jusqu'alors, pour mettre en œuvre ces réactions il était nécessaire de préformer les sels d'iminiums ou les imines qui libèrent un équivalent d'eau lors de leur préparation.⁹⁵ Cependant ces intermédiaires sont alors souvent hygroscopiques et/ou thermiquement instables.

Les réactions d'imines avec les acétals silylés d'alcènes se font dans des conditions douces en présence de 5 mol % de $\text{Yb}(\text{OTf})_3$ pour donner les α -amino esters correspondants avec des rendements modérés à excellents,⁹⁶ alors qu'une quantité stœchiométrique TiCl_4 est nécessaire pour un même résultat. De même la condensation à trois composants entre un

⁹² Schinzer, D. Dans *Selectivities in Lewis Acid Promoted Reactions*; Kluwer Academic Publishers: Dordrecht, 1989.

⁹³ Pour des revues récentes sur l'utilisation des $[\text{Ln}(\text{OTf})_3]$ en synthèse, voir : (a) Kobayashi, S. *Chem. Soc. Rev.* **1999**, 28, 1. (b) Kobayashi, S.; Sugiura, M.; Kitagawa, H.; Lam, W. W.-L. *Chem. Rev.* **2002**, 102, 2227.

⁹⁴ *Advanced Inorganic Chemistry, 5th ed*; Cotton, F. A.; Wilkinson, G., Eds.; Wiley: New York, 1988; p 973.

⁹⁵ Arend, M.; Westermann, B.; Risch, N. *Angew. Chem., Int. Ed.* **1998**, 37, 1045.

⁹⁶ Kobayashi, S.; Araki, M.; Ishitani, H.; Nagayama, S.; Hachiya, I. *Synlett* **1995**, 233.

aldéhyde, une amine, et un éther d'énol silylé (voir schéma 32) se fait avec de bons rendements et une bonne stéréosélectivité en présence de 5-10% mol de $\text{Yb}(\text{OTf})_3$.⁹⁷

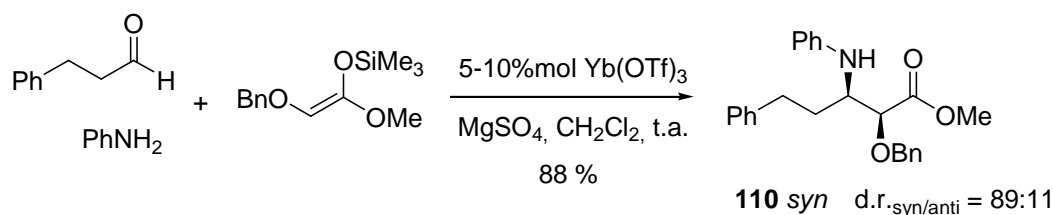
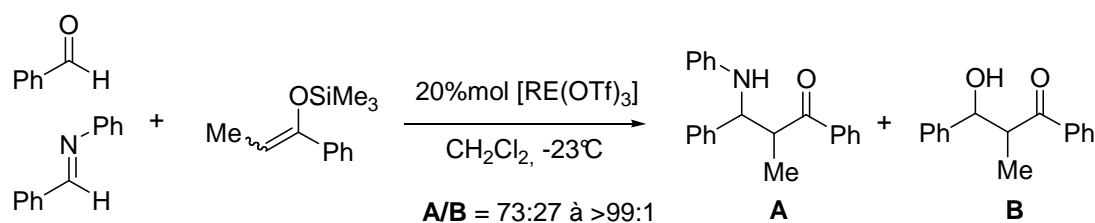


Schéma 32. Addition nucléophile diastéréosélective catalysée par $\text{Yb}(\text{OTf})_3$.

Comparées aux aldéhydes, les aldimines sont beaucoup moins réactives envers les additions nucléophiles. Cependant un changement radical de réactivité est observé en employant $\text{Yb}(\text{OTf})_3$ comme catalyseur.⁹⁸ En effet, les aldimines sont préférentiellement activées par une quantité catalytique de $\text{Yb}(\text{OTf})_3$ en présence d'aldéhydes lors d'addition nucléophile d'éthers d'énols silylés et d'acétals silylés d'alcènes (Schéma 33).⁹⁹



RE = Sc, Y, La, Ce, Pr, Nd, Sm, Eu, Gd, Dy, Ho, Er, Tm, Yb, Lu

Schéma 33. Activation sélective des aldimines par les triflates de terres rares.

Kobayashi a proposé à cet effet une nouvelle classification des acides de Lewis sur la base de leur activité et de leur sélectivité.¹⁰⁰ Entre autres les chlorures de Sc, Fe, In, Bi mais aussi de Si, Co, Cu^{II} , Cu^{I} , Y, Yb sont sélectifs des aldimines, tandis que ceux par exemple de B, Al, Ti, Zr, ou de Sn sont sélectifs des aldéhydes. La sélectivité dépend aussi du contre-ion et de la quantité d'acide de Lewis utilisé : la sélectivité pour les aldimines augmente avec les contre-ions faiblement basiques (TfO^- , ClO_4^- ,...), tandis que la sélectivité pour les aldéhydes augmente avec l'utilisation de quantités surstoéchiométriques d'acide de Lewis.⁹⁹

⁹⁷ Kobayashi, S.; Araki, M.; Yasuda, M. *Tetrahedron Lett.* **1995**, 36, 5773

⁹⁸ Yamamoto et son équipe ont aussi rapporté une allylation sélective des imines via une réaction palladocatalysée avec un allylstannane. (a) Nakamura, H.; Iwama, H.; Yamamoto, Y. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1996**, 1459. (b) Nakamura, H.; Iwama, H.; Yamamoto, Y. *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, 118, 6641.

⁹⁹ Kobayashi, S.; Nagayama, S. *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, 119, 10049.

¹⁰⁰ Kobayashi, S.; Busujima, T.; Nagayama, S. *Chem. Eur. J.* **2000**, 6, 3491.

II-B. Expériences sur l'aldéhyde de Garner

II-B.1. Travaux de Casiraghi sur les aldolisations phénoliques

De manière surprenante, bien que les aldolisations phénoliques asymétriques entre un aldéhyde α -aminé chiral et un phénol soient bien connues,^{78,101} la réaction de Mannich phénolique, ou imino Friedel-Crafts avec une aldimine α -aminée chirale n'est pas rapportée.^{102,103} En effet, l'électrophilie réduite d'une imine par rapport à un aldéhyde, et sa tendance élevée à la tautomérisation imine-énamine menant à sa racémisation rendent cette transformation particulièrement délicate.

Les travaux de Casiraghi sur les aldolisations phénoliques asymétriques à partir de l'aldéhyde de Garner **91** donnent accès aux motifs phénol *ortho*-2-amino-1,3-diol **99** diastéréomériquement contrôlés et énantiomériquement purs.⁷⁸ La réaction est *ortho*-spécifique et procède par l'intermédiaire d'un phénolate.

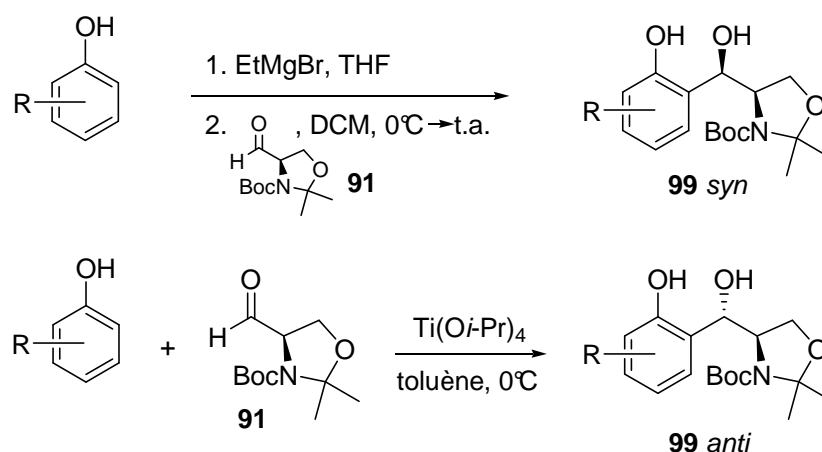


Schéma 34. Travaux de Casiraghi.

Le choix du métal est ici responsable de la diastéréodivergence observée puisque l'utilisation de phénolates de bromomagnésium ($ML_n = MgBr^+$) donne accès aux 1-aryl-2-amino-1,3-propanediols homochiraux **99 syn**. En revanche, l'utilisation de phénolates de triisopropoxytitane [$ML_n = Ti(O-i-Pr)_3^+$] dans le toluène anhydre fournit avec une inversion complète de stéréochimie les 1-aryl-2-amino-1,3-propanediols homochiraux **99 anti**.

¹⁰¹ (a) De Paolis, M.; Blankenstein, J.; Bois-Choussy, M.; Zhu, J. *Org. Lett.* **2002**, *4*, 1235. (b) De Paolis, M.; Chiaroni, A.; Zhu, J. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **2003**, 2896.

¹⁰² Diastereoselective Passerini reaction with chiral *N,N*-dibenzylamino aldehyde: Cuny, G.; Gamez-Montano, R.; Zhu, J. *Tetrahedron* **2004**, *60*, 4879.

¹⁰³ Pour une revue récente, voir : Bandini, M.; Melloni, A.; Umani-Ronchi, A. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2004**, *43*, 550.

La différence d'induction est expliquée par les auteurs par le modèle de Cram chélaté avec un état de transition Mg-chélaté entre l'oxygène de l'aldéhyde et l'oxygène du groupement Boc, menant aux adduits **99** *syn* (Figure 7), et le modèle de Felkin-Ahn avec un état de transition Ti(O-*i*-Pr)₃⁺-monocoordiné menant aux adduits **99** *anti* (Figure 8).⁷¹

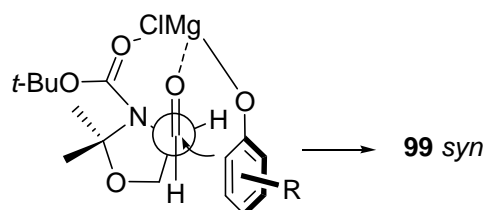


Figure 7. Addition selon le modèle de Cram chélaté.

Il est probable, bien que ce ne soit pas spécifié dans les travaux de Casiraghi, que la capacité de coordination du Ti^{IV} au carbonyl *N*-Boc soit inhibée pour des raisons de répulsions stériques avec les groupements isopropyloxy, expliquant la coordination simple de l'aldéhyde et l'attaque nucléophile suivant le modèle de Felkin-Ahn.

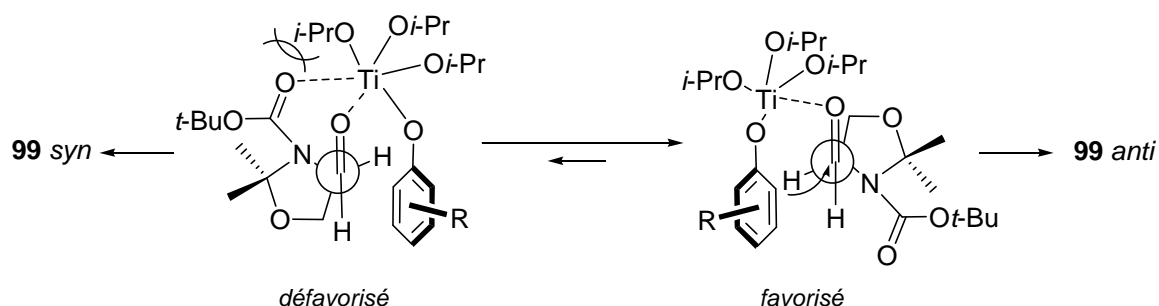


Figure 8. Addition selon le modèle de Felkin-Ahn.

L'idée d'adapter cette réaction en série azotée nous a donc paru être un premier challenge intéressant d'un point de vue synthétique et méthodologique.

II-B.2. Synthèse d'imines dérivées de l'aldéhyde de Garner

L'aldéhyde de Garner **91** est synthétisé à partir de la D-sérine selon le protocole suivant (Schéma 35).^{72c,104} La fonction acide de la D-sérine est transformée un ester méthylique, puis

¹⁰⁴ McKillop, A.; Taylor, R. J. K.; Watson, R. J.; Lewis, N. *Synthesis*, **1994**, 31.

l'amine libre est protégée par un groupement Boc. L'oxazolidine **112** est formée par réaction avec le 2,2-diméthoxypropane catalysée par $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$, puis après réduction par LiBH_4 formé in situ et oxydation de Swern,¹⁰⁵ l'aldéhyde de Garner **91** est obtenu avec un rendement de 72% pour 5 étapes.

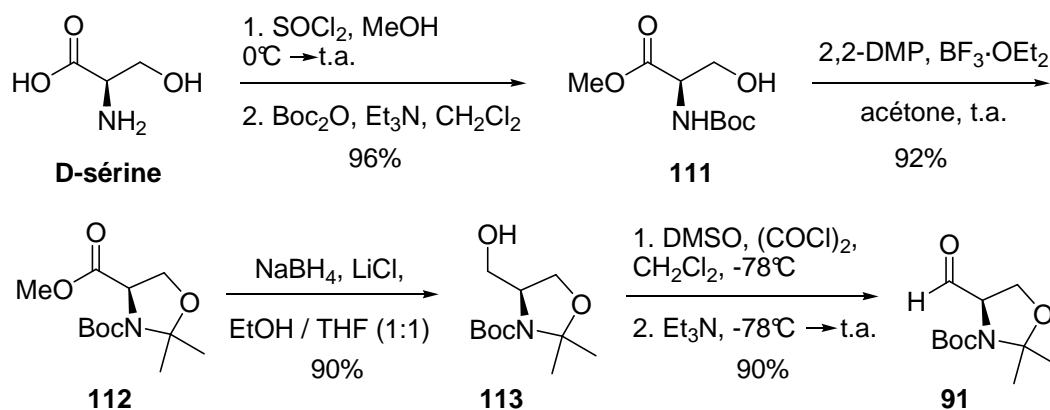


Schéma 35. Synthèse de l'aldéhyde de Garner.

L'aldimine **114** a été préparée avec un bon rendement de 94% à partir de la benzylamine et de l'aldéhyde de Garner dans l'éther à 0°C (Schéma 36).¹⁰⁶

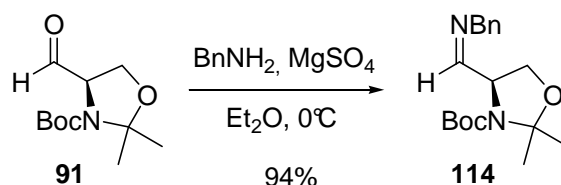


Schéma 36. Synthèse de l'aldimine **114**.

II-B.3. Expériences d'aminokylation de phénols

a. Conditions de Casiraghi

Les conditions de Casiraghi⁷⁸ utilisant un magnésien pour la synthèse des adduits *syn* ont alors été appliquées à l'aldimines **114**. Le sésamol, déjà utilisé par Casiraghi, est un phénol simple et peu cher, et a été choisi comme modèle pour cette réaction par analogie avec notre synthon **F**. Son caractère riche en électrons est susceptible de favoriser l'attaque nucléophile sur une aldimine peu activée.

¹⁰⁵ Omura, K.; Swern, D. *Tetrahedron*, **1978**, 1651.

¹⁰⁶ Stojanovich, A.; Renaud, P. *Helv. Chim. Acta* **1998**, *81*, 353.

Cependant, malgré les précautions prises pour éviter toute introduction d'eau et d'oxygène dans le milieu qui détruirait le phénolate de magnésium, les adduits **115** *syn* et *anti* n'ont été obtenus qu'avec de faibles rendements peu reproductibles (0-60%).¹⁰⁷ La conversion n'a jamais dépassé les 60%, et le sésamol, pourtant en défaut a systématiquement été récupéré en quantité importante (Schéma 37).

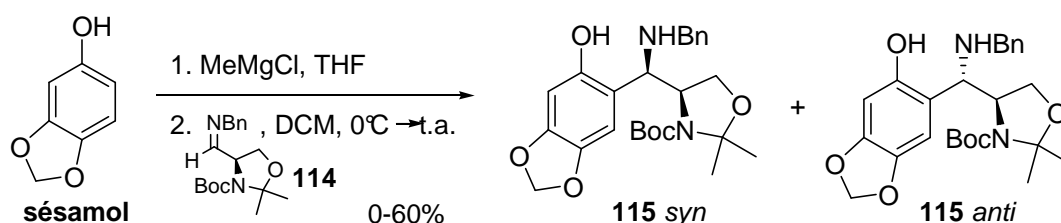


Schéma 37. Conditions de Casiraghi sur l'aldimine **114**.

Les deux diastéréoisomères obtenus ont été séparés difficilement sur plaque préparative de silice, ne permettant pas une caractérisation complète de leur structure à ce stade. Le rapport diastéréoisomérique d.r. a cependant été mesuré par RMN ¹H et confirmé par une étude HPLC entre 1.5:1 et 2.5:1, mais n'a pas pu être attribué à ce moment.

Les conditions non chélatantes de Casiraghi utilisant Ti(O*i*-Pr)₄ dans le toluène à 0°C n'ont en revanche conduit à aucun produit. Seuls les produits de départ sont récupérés.

Nous avons donc décidé de nous tourner vers un autre moyen d'activer l'aldimine **114** avec un autre agent chélatant de type acide de Lewis, avec dans l'objectif de trouver de meilleures conditions, plus reproductibles, avec si possible une meilleure diastéréosélectivité. Les triflates de terres rares nous ont paru être des catalyseurs de choix pour augmenter l'électrophilie de l'imine **114**.

b. Utilisation d'un acide de Lewis

Notre choix s'est tourné notamment vers les triflates d'ytterbium et de scandium, étant d'excellents coordinants pour les imines, et susceptibles de chélater l'oxygène du carbonyle *N*-Boc et celui du phénol nucléophile pour conduire à l'adduit *syn* désiré (Figure 9).

¹⁰⁷ MeMgCl en solution dans le THF est dosé avant son utilisation par addition sur une solution titrée de L-menthol dans le THF anhydre, en présence d'indicateur coloré 1,10-phénanthroline.

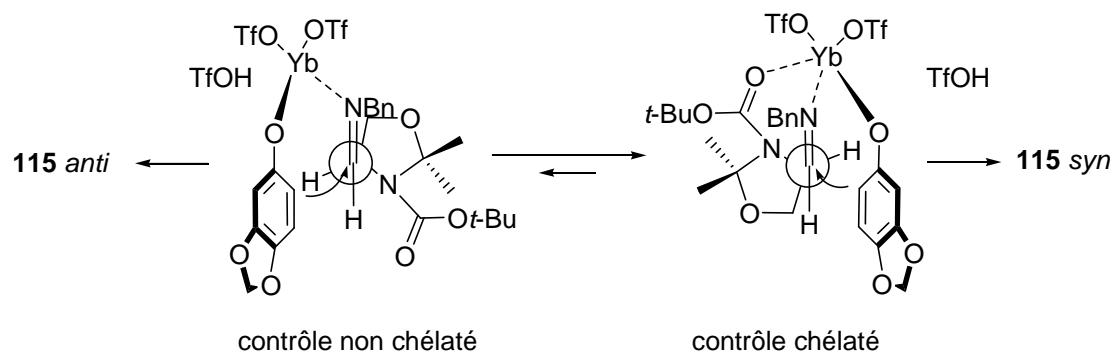


Figure 9. Modèles de prévision de la diastéréosélectivité.

Les résultats obtenus sont présentés dans le tableau 3. Le rapport entre les deux diastéréoisomères a été mesuré à chaque fois par RMN ^1H et confirmé par HPLC.

N°	Catalyseur	Solvant	Additif	Rdt	d.r	N°	Catalyseur	Solvant	Additif	Rdt	d.r
1	Yb(OTf) ₃ 15%	DCM	-	95%	1.5:1	8	Yb(OTf) ₃ 15%	THF	-	0	-
2	Sc(OTf) ₃ 15%	DCM	-	90%	1.5:1	9	Yb(OTf) ₃ 15%	THF/H ₂ O	-	0	-
3	Yb(OTf) ₃ 15%	DCM	MS 4Å	90%	1.5:1	10	Yb(OTf) ₃ (1éq.)	DCM	-	0	-
4	Sc(OTf) ₃ 15%	DCM	MS 4Å	85%	1.5:1	11	InCl ₃ 15%	DCM	-	70%	1.5:1
5	Yb(OTf) ₃ 15%	DCM	Lut. ^a 15%	65%	2.3:1	12	BF ₃ ·OEt ₂ 20%	MeCN	H ₂ O (10éq.)	faible	1:1
6	Yb(OTf) ₃ 15%	DCM	DIPEA 15%	faible	1.5:1	13	BF ₃ ·OEt ₂ 20%	DCM	-	50%	1:1
7	Yb(OTf) ₃ 15%	DCM	(R)-Bin.+Am ^b	<50%	2.3:1	14 ^c	MeMgCl (1éq.)	DCM	-	0-60%	1.5:1

^a : Lut. = 2,6-lutidine. ^b : (R)-Bin.+Am = (R)-binaphthol 18% + DIPEA 36%. ^c : pour rappel.

Tableau 3. Utilisation d'acides de Lewis pour l'addition de Mannich phénolique sur l'imine 114.

Les meilleurs résultats sont en effet obtenus avec Yb(OTf)₃ et Sc(OTf)₃ (entrées 1 et 2), avec un rendement allant jusqu'à 95% dans le premier cas. Yb(OTf)₃ semble ainsi légèrement plus actif que Sc(OTf)₃. L'ajout de tamis moléculaire n'améliore pas la réaction (entrées 3 et 4),¹⁰⁸ et diminue même un peu le rendement. Ici encore Yb(OTf)₃ donne un meilleur résultat que Sc(OTf)₃. Le rapport diastéréoisomérique observé est de 1.5:1 dans tous les cas. Shibasaki, dans une étude sur les additifs et cocatalyseurs en synthèse asymétrique,¹⁰⁹ cite des travaux de Buchwald qui décrit que l'ajout de base comme additif lors d'additions nucléophiles sur les imines est susceptible d'améliorer le rendement et la sélectivité de la réaction.¹¹⁰ Cependant, l'ajout de 2,6-lutidine (entrée 5), même si elle améliore très légèrement le rapport diastéréoisomérique à 2.3:1, fait chuter le rendement à 65%. La

¹⁰⁸ Pour une étude sur le rôle du tamis moléculaire, voir : Terada, M.; Matsumoto, Y.; Nakamura, Y.; Mikami, K. *Chem. Commun.* **1997**, 281.

¹⁰⁹ Volg, E. M.; Gröger, H. Shibasaki, M. *Angew. Chem., Int. Ed.* **1999**, 38, 1570.

¹¹⁰ Verdaguer, X.; Lange, U. E. W.; Buchwald, S. L. *Angew. Chem., Int. Ed.* **1998**, 37, 1103.

diisopropyléthylamine (entrée 6) inhibe drastiquement la réaction. En 1994, Kobayashi développe un catalyseur chiral à base de $\text{Yb}(\text{OTf})_3$, du ligand chiral (R)-binaphthol et d'une amine tertiaire, pour la catalyse énantiosélective de la réaction de Diels-Alder.¹¹¹ L'utilisation de ce catalyseur dans notre cas n'a pas donné de résultat probant, puisque le rapport diastéréoisomérique ne change pas et le rendement passe sous les 50% (entrée 7). Nous avons examiné l'influence du solvant et de la présence d'eau, connues pour avoir des effets importants sur la sélectivité des réactions d'aldolisation catalysées par les triflates de terres rares.¹¹² L'utilisation de THF anhydre (entrée 8) ou d'un mélange THF/ H_2O 9:1 (entrée 9) n'a pas produit de résultat. InCl_3 est un acide de Lewis utilisé en synthèse organique depuis les années 1990,¹¹³ notamment pour des aldolisations de Mukaiyama, des réactions de Diels-Alder et de Barbier,¹¹⁴ et de nombreuses autres réactions catalysées par les acides de Lewis.¹¹⁵ Pour notre réaction, un rendement de 70% est obtenu, mais sans amélioration de la sélectivité (entrée 11). De même l'utilisation de $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$ dans l'acétonitrile en présence d'eau,¹¹⁶ ou dans le dichlorométhane anhydre ne donne pas de bons résultats (entrées 12 et 13).

Lors de ces expériences, l'obtention d'une quantité suffisante de produits a permis de réaliser des cristaux de l'isomère minoritaire. Après analyse par diffraction de rayons X, sa structure s'est révélée être celle de l'adduit **115** *anti* (Figure 10).

Bien que de bons rendements soient possibles, la réaction procède toujours avec la même sélectivité reproductible *syn/anti* de 1.5:1, quel que soit l'acide de Lewis utilisé. Ceci laisse supposer que l'addition nucléophile du phénol ne se fait pas sous un contrôle chélaté tel que présenté à la figure 9 par l'intermédiaire de $\text{Yb}(\text{OTf})_3$, mais uniquement par contrôle stérique. $\text{Yb}(\text{OTf})_3$ ne semble pas pouvoir se chélater sur le groupe carbonyle *N*-Boc, permettant la libre rotation autour de la liaison C-C. Le rapport diastéréoisomérique observé traduirait alors la proportion dans le milieu de chaque conformère lors de l'attaque du phénol. $\text{Yb}(\text{OTf})_3$ ne

¹¹¹ (a) Kobayashi, S.; Ishitani, H. *J. Am. Chem. Soc.* **1994**, *116*, 4083. (b) Kobayashi, S.; Ishitani, H.; Hachiya, I.; Araki, M. *Tetrahedron* **1994**, *50*, 11623.

¹¹² Kobayashi, S.; Hachiya, I. *J. Org. Chem.* **1994**, *59*, 3590.

¹¹³ (a) Araki, S.; Shimizu, T.; Johar, P. S. *J. Org. Chem.* **1991**, *56*, 2538 et références citées. (b) Araki, S.; Jin, S.; Idou, Y.; Butsugan, Y. *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1992**, *65*, 1736.

¹¹⁴ Pour des revues sur les halogénures d'indium, voir : (a) Li, C.-J.; Chan, T.-H. *Tetrahedron* **1999**, *55*, 11149. (b) Ranu, B. C. *Eur. J. Org. Chem.* **2000**, 2347.

¹¹⁵ Pour des exemples de réactions, voir : (a) Chakraborti, A. K.; Gulhane, R. *Tetrahedron Lett.* **2003**, *44*, 6749. (b) Garzya, V.; Forbes, I. T.; Laurus, S.; Maragni, P. *Tetrahedron Lett.* **2004**, *45*, 1499. (c) Yadav, J. S.; Subba Reddy, B. V.; Sadashiv, K.; Harikishan, K. *Tetrahedron Lett.* **2002**, *43*, 2099. (d) Price, S.; Edwards, S.; Wu, T.; Minehan, T. *Tetrahedron Lett.* **2004**, *45*, 5197.

¹¹⁶ Akiyama, T.; Takaya, J.; Kagoshima, H. *Chem. Lett.* **1999**, 947.

servirait alors que d'activateur de la liaison C=N pour permettre l'addition nucléophile du phénol.

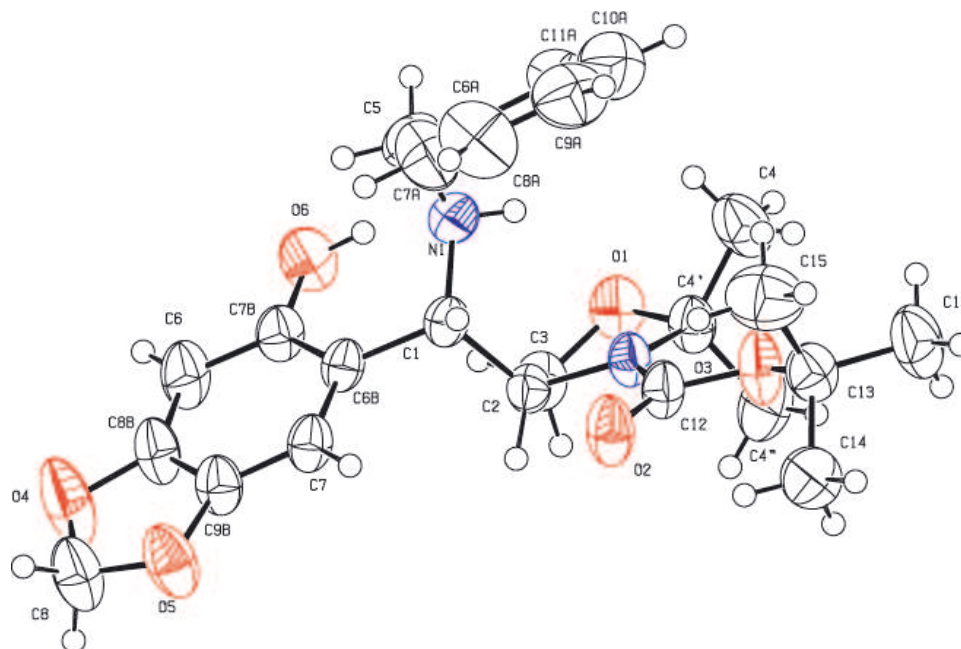


Figure 10. Structure cristallographique de **115 anti** par diffraction de rayons X.

Dans ce cas, la même réaction effectuée sur une aldimine dont la chaîne n'est pas contrainte par un cycle devrait donner une sélectivité différente.⁹⁰ Pour vérifier cette hypothèse, une *N*-benzyl aldimine *N*-Boc-protégée ouverte **119**, dérivée de la phénylalanine, a été synthétisée (Schéma 38). L'amine de la L-phénylalanine est protégée par un groupement Boc, puis la fonction acide est réduite par le procédé de Yamada en passant par un anhydride mixte.¹¹⁷ L'alcool **117** obtenu est oxydé par une réaction de Swern,¹⁰⁵ puis l'aldéhyde **118** est transformé en *N*-benzyl aldimine **119**.¹¹⁸

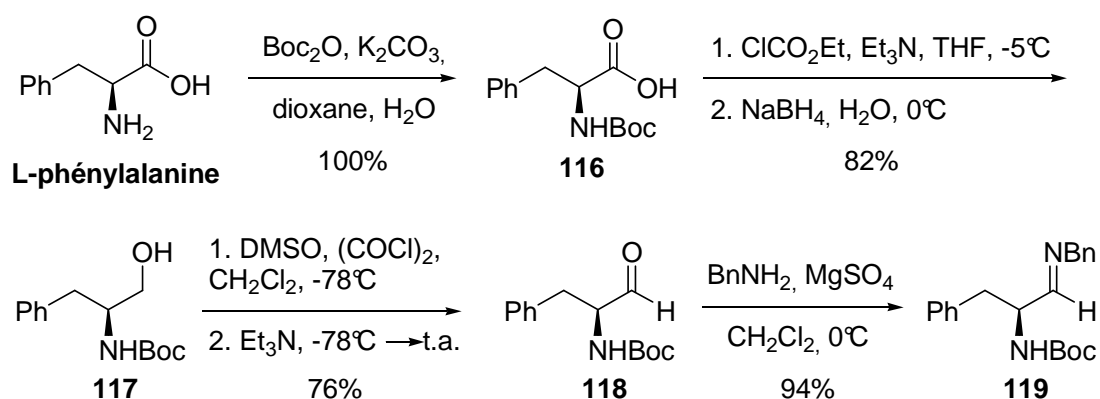


Schéma 38. Synthèse de l'aldimine **119**.

¹¹⁷ (a) Ishizumi, K.; Koga, K.; Yamada, S.-I. *Chem. Pharm. Bull.* **1968**, *16*, 492. (b) Spaltenstein, A.; Carpino, P. A.; Miyake, F.; Hopkins, P. B. *J. Org. Chem.* **1987**, *52*, 3759.

¹¹⁸ Palomo, C.; Cossio, F. P.; Cuevas, C.; Lecea, B.; Mielgo, A.; Roman, P.; Luque, A.; Martinez-Ripoll, M. *J. Am. Chem. Soc.* **1994**, *114*, 9360.

Malheureusement l'aldimine non contrainte **119**, soumise aux conditions précédemment décrites n'a fourni aucun produit (Tableau 4). Dans tous les cas les produits de départ sont récupérés, sans conversion. Il est surprenant que cette aldimine soit aussi peu électrophile comparée à **114**. Le groupement *N*-Boc non contraint, désormais plus proche de la liaison C=N, pourrait alors créer une gêne stérique plus grande empêchant l'approche correcte du phénol, mais cela paraît peu probable à la vue des résultats du paragraphe suivant. Une autre explication serait que le remplacement de la fonction β -alkoxy de la sérine par un groupe phényle soit responsable de l'électrophilie plus faible de cette aldimine.

N°	Catalyseur	Solvant	Additif	Rdt	d.r	N°	Catalyseur	Solvant	Additif	Rdt	d.r
1	Yb(OTf) ₃ 15%	DCM	-	0	-	5	Yb(OTf) ₃ 15%	DCM	(<i>S</i>)-Bin.+Am ^b	0	-
2	Yb(OTf) ₃ 15%	DCM	MS 3Å	0	-	6	Yb(OTf) ₃ 15%	DCM	-70°C, MS 3Å	0	-
3	Yb(OTf) ₃ 15%	DCM	Lut. ^a 15%	0	-	7	InCl ₃ 15%	DCM	-	0	-
4	Yb(OTf) ₃ 15%	DCM	(<i>R</i>)-Bin.+Am ^b	0	-	8	Yb(OTf) ₃ 15%	DCM	Na ₂ SO ₄	0	-

^a: Lut. = 2,6-lutidine. ^b: Bin.+Am = binaphthol 18% + DIPEA 36%.

Tableau 4. Utilisation d'acides de Lewis pour l'addition de Mannich phénolique sur l'imine **119**.

De même, les essais réalisés avec une amine aliphatique, préparée à partir d'éthanolamine sélectivement *O*-benzylée (Schéma 29),¹¹⁹ n'ont donné aucun résultat, sinon une dégradation des produits.

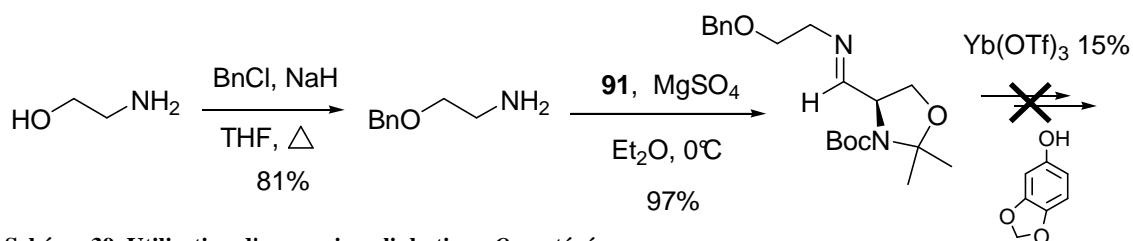


Schéma 29. Utilisation d'une amine aliphatique *O*-protégée.

Nous avons donc décidé de nous tourner vers les travaux de Reetz sur les *N,N*-dibenzyl α -aminoaldimines, connues pour permettre l'obtention de diastéréosélectivités élevées lors d'additions nucléophiles, et de nous inspirer des bases de Betti **98** issues d'une réaction de Mannich phénolique, entre un phénol ou un naphthol, un aldéhyde et une amine,⁷⁶ donnant accès à des motifs *ortho*-aminophénols chiraux.⁷⁷

¹¹⁹ Eric Hu, X.; Cassady, J. M. *Synth. Commun.* **1995**, 25, 907.

II-C. Expériences à trois composants sur les aldéhydes α -*N,N*-dibenzylaminés

II-C.1. Les aldéhydes α -*N,N*-dibenzylaminés

a. Travaux de Reetz

Les aldéhydes α -aminés n'étant pas chimiquement stables, leur fonction amine doit être protégée. En 1987,^{68,73} Reetz introduisit le concept de tuning de groupes protecteurs comme moyen d'atteindre des hauts niveaux d'induction asymétrique lors de l'addition d'organométalliques impliquant des aldéhydes *N,N*-dibenzylaminés.^{64b,65b,73a,120} Ceux-ci, comme leurs dérivés aldimines, ont l'avantage d'être configurationnellement stables à température ambiante, et ils présentent une diastéréosélectivité prévisible et reproductible (souvent > 90%) avec de nombreux organométalliques, contrairement aux dérivés *N*-Boc et *N*-Cbz classiquement utilisés jusque là. Ceci les rendent donc très utiles comme briques chirales. Il est apparu en effet que l'influence de l'encombrement stérique généré par la présence de deux groupes benzyles est cruciale pour atteindre des hauts degrés de diastéréosélectivité. Dans tous les cas, la sélectivité procède uniquement par un contrôle stérique non chélaté, en accord avec le modèle de Felkin-Ahn. Les études menées sur les analogues *N,N*-diméthylaminés beaucoup moins encombrés, ont montrés qu'aucune sélectivité correcte n'était obtenue dans ce cas.¹²¹

Nous avons tout d'abord choisi de travailler à partir de l'aldéhyde **121** dérivé de la phénylalanine.¹²²

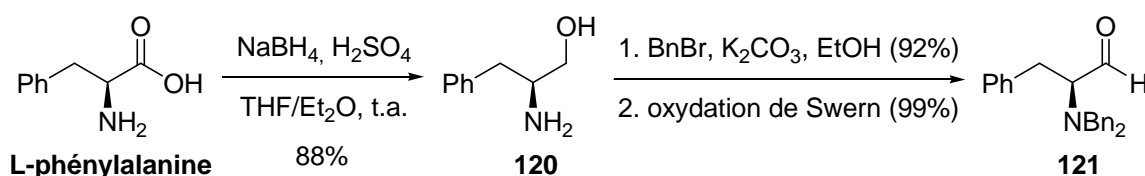


Schéma 40. Synthèse du *N,N*-dibenzylphénylalaninal.

La L-phénylalanine est réduite en phénylalaninol **120** par le procédé de Masamune.¹²³ Celui-ci est ensuite dibenzylé puis oxydé par une réaction de Swern¹⁰⁵ pour donner le *N,N*-dibenzylphénylalaninal **121** optiquement pur.

¹²⁰ Duhamel, P.; Duhamel, L.; Gralak, J. *Tetrahedron Lett.* **1972**, *13*, 2329.

¹²¹ Reetz, M. T.; Drewes, M. W.; Harmat, N.; Hübel, M.; Lennick, K.; Reif, W.; Schmitz, A.; Wehrsigt, T.; Wunsch, T., résultats non publiés. Voir référence 64b.

¹²² Beaulieu, P. L.; Wernic, D. *J. Org. Chem.* **1996**, *61*, 3635.

¹²³ Abiko, A.; Masamune, S. *Tetrahedron Lett.* **1992**, *33*, 5517.

b. Bases de Betti et réaction d'aminosylation de phénols

La réaction de Mannich phénolique entre un phénol, un aldéhyde et une amine est une réaction connue depuis longtemps. Les bases de Betti **98**, développées au début du 20^{ème} siècle,^{76,124} trouvent aujourd'hui un regain d'intérêt en synthèse,¹²⁵ depuis leur utilisation par Cardellicchio en 1998 comme ligands chiraux pour l'addition asymétrique catalytique du diéthylzinc sur le benzaldéhyde.⁷⁷ De plus, les aminophénols sont utilisés comme produits pharmaceutiques,^{126a,b} stérilisateurs des insectes,^{126c} substances photo- et thermo-chromiques,^{126d} et ligands pour l'imagerie médicale.^{126e}

Jusqu'à récemment, les ligands aminoalkylphénols chiraux étaient obtenus par réduction stéréosélective des 2-imidoylphénols correspondants, ou par dédoublement racémique des sels d'acide tartrique des diastéréoisomères issus d'une réaction de Mannich phénolique.

En 2000, l'équipe de Palmieri rapporte le premier des rares travaux de synthèse diastéréosélective d'aminosylnaphthols **122**, par condensation de naphth-2-ol, d'un aldéhyde aromatique et d'une amine primaire chirale (Schéma 41).¹²⁷ Dans cette voie élégante, la chiralité est cependant induite par une amine chirale, moins sujette à racémisation que dans notre cas où la chiralité est portée par un aldéhyde α -aminé. Peu après, Chan publie des travaux similaires utilisant une amine secondaire chirale.^{125b}

Cette synthèse possède cependant certaines limitations, car la diastéréosélectivité obtenue est souvent faible, seuls les aldéhydes aromatiques donnent des rendements corrects, et très peu de variations sur l'amine chirale sont possibles.

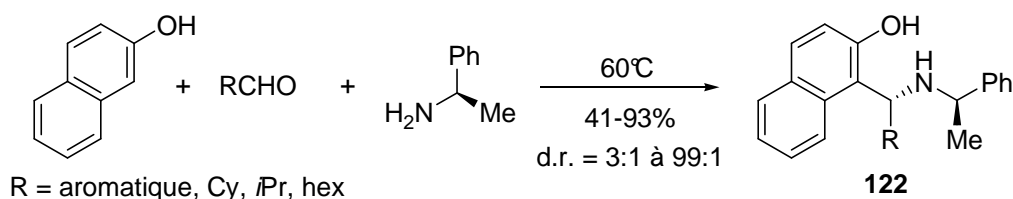


Schéma 41. Travaux de Palmieri : aminosylation diastéréosélective du naphth-2-ol.

¹²⁴ (a) Littman, J. B.; Brode, W. R. *J. Am. Chem. Soc.* **1930**, *52*, 1655. (b) Brode, W. R.; Littman, J. B. *J. Am. Chem. Soc.* **1931**, *53*, 1531.

¹²⁵ Pour des travaux récents sur l'utilisation des bases de Betti chirales en catalyse asymétrique, voir : (a) Wang, X.; Dong, Y.; Sun, J.; Xu, X.; Li, R.; Hu, Y. *J. Org. Chem.* **2005**, *70*, 1897 et références citées. (b) Ji, J.-X.; Qiu, L.-Q.; Yip, C. W.; Chan, A. S. C. *J. Org. Chem.* **2003**, *68*, 1589. (c) Wang, Y.; Li, X.; Ding, K. *Tetrahedron: Asymmetry* **2002**, *13*, 1291.

¹²⁶ (a) Barlin, G. B.; Ireland, S. J.; Nguyen, T. M. T.; Kotecka, B.; Rieckmann, K. H. *Aust. J. Chem.* **1994**, *47*, 1143. (b) *ibid.* 1553. (c) Jurd, L. J. *Heterocycl. Chem.* **1985**, *22*, 993. (d) Komissariv, V. N.; Ukhin, L.; Yu, L.; Kharlanov, V. A.; Lokshin, V.; Bulgarevich, E.; Yu, E. *Bull. Acad. Sci. USSR, Div. Chem. Sci.* **1992**, *41*, 1875. (e) Wilson, J. G.; Katsifis, A. G. *Aust. J. Chem.* **2000**, *53*, 583.

¹²⁷ (a) Palmieri, G. *Tetrahedron: Asymmetry* **2000**, *11*, 3361. (b) Cimarelli, C.; Mazzanti, A.; Palmieri, G.; Volpini, E. *J. Org. Chem.* **2001**, *66*, 4759. (c) Cimarelli, C.; Palmieri, G.; Volpini, E. *Tetrahedron: Asymmetry* **2002**, *13*, 2417. (d) Liu, D.-X.; Zhang, L.-C.; Wang, Q.; Da, C.-S.; Xin, Z.-Q.; Wang, R.; Choi, M. C. K.; Chan, A. S. C. *Org. Lett.* **2001**, *3*, 2733.

II-C.2. Réaction de Mannich phénolique à trois composants

a. Étude à température ambiante

Nous avons commencé par mettre au point des conditions réactionnelles avec cette fois-ci un aminoaldéhyde *N,N*-dibenzylé dans une réaction à trois composants.

Le sésamol, le *N,N*-dibenzylphénylalaninal et la benzylamine sont mis en réaction dans le dichlorométhane à une concentration de 0.5 mol.L⁻¹, en présence d'un acide de Lewis (15% mol) et d'un desséchant (Na₂SO₄) pour capter l'eau libérée par la formation in situ de l'imine (Schéma 42). La réaction dure 24 heures, de 0°C à température ambiante.

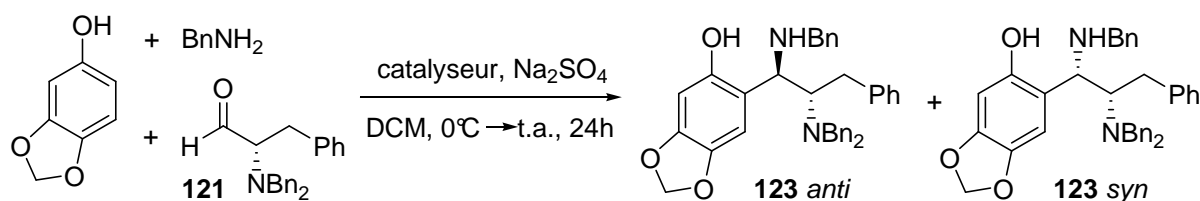


Schéma 42. Réaction de Mannich phénolique avec le sésamol, à température ambiante.

Là encore (voir tableau 5), les triflates d'ytterbium et de scandium donnent de très bons résultats en terme de rendements (>70%), qui s'avèrent tout à fait reproductibles (entrées 1-3). Le nombre d'équivalents engagés n'a que peu d'influence. InCl₃ fonctionne aussi assez bien (entrée 4), puisque le rendement est supérieur à 60%. Cependant les sélectivités observées sont faibles (entre 1.5:1 et 4.5:1) et semblent peu reproductibles.

De plus, il est intéressant d'observer que la réaction fonctionne aussi sans acide de Lewis (entrée 5), mais avec un temps de réaction plus long et une sélectivité plus faible.¹²⁸

Les deux produits **123** *syn* et **123** *trans* ont été isolés sous forme d'huiles jaunes, qui se révèlent instables sur silice et se dégradent en quelques semaines lors de leur conservation.

L'attribution de la configuration des deux diastéréoisomères n'a pas pu être réalisée à ce stade.

N°	Catalyseur	Nb éq. ^a	Solvant	Rdt	d.r	N°	Catalyseur	Nb éq.	Solvant	Rdt	d.r
1	Yb(OTf) ₃ 15%	0.9 / 0.9 / 1.0	DCM	87%	3:1	3	Sc(OTf) ₃ 15%	1.1 / 1.1 / 1.0	DCM	>70%	1.5:1
2A	Yb(OTf) ₃ 15%	1.1 / 1.1 / 1.0	DCM	68%	4.5:1	4	InCl ₃ 15%	1.1 / 1.1 / 1.0	DCM	>60%	2:1
2B	Yb(OTf) ₃ 15%	1.1 / 1.1 / 1.0	DCM	>70%	3.5:1	5	- ^b	1.1 / 1.1 / 1.0	DCM	71%	1.25:1

^a : Nb éq. = nombres d'équivalents engagés en phénol / amine / aldéhyde. ^b : sans catalyseur, réaction pendant 48h.

Tableau 5. Réaction de Mannich phénolique avec le sésamol, à température ambiante.

¹²⁸ Scandium triflate-catalyzed three-component imino Friedel-Crafts reaction: Huang, T.; Li, C.-J. *Tetrahedron Lett.* **2000**, *41*, 6715.

Nous avons alors essayé cette réaction avec d'autres substrats, pour mieux comprendre son fonctionnement et tenter de l'améliorer.

L'utilisation d'éthanolamine, que l'on rencontre dans la bioxalomycine, réagit et fournit les adduits **124** avec un rendement de 52%, dans un rapport 3:1 non reproductible.¹²⁹ Le naphth-1-ol est un cycle aromatique riche en électrons, susceptible d'être suffisamment nucléophile pour attaquer l'aldimine. En effet, son addition conduit aux composés **125** avec un excellent rendement de 84%, mais aucune sélectivité à température ambiante. À l'inverse le *p*-tert-butylphénol moins riche en électrons ne condense pas sur l'aldimine.

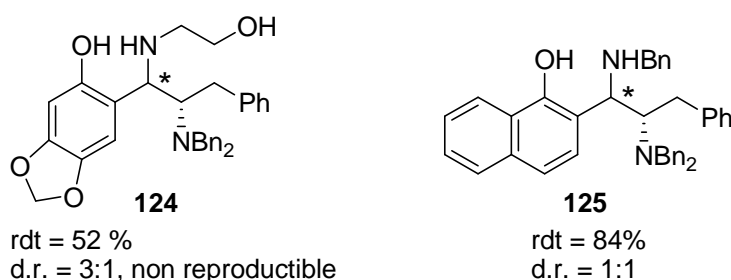


Figure 11. Réaction de Mannich phénolique avec d'autres substrats, à température ambiante.

Chaque diastéréoisomère de **124** s'est aussi révélé très instable sur silice et lors de sa conservation. Les adduits **125** ont pu être séparés, et sont apparus plus stables.

Afin de pouvoir manipuler des produits plus stables, nous avons alors cherché à protéger la fonction phénol libre. Ceci a été réalisé directement sur les composés **123** et **124** bruts par un groupement *tert*-butyldiméthylsilyle (schéma 43).

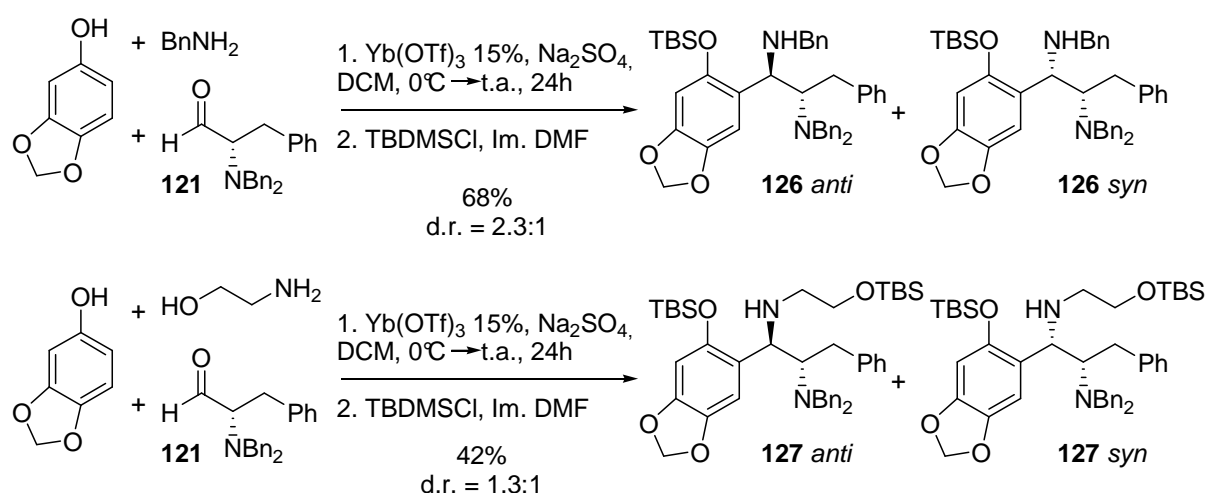


Schéma 43. Protection des adduits par un groupe TBS.

¹²⁹ Lors d'une autre expérience dans les mêmes conditions, les produits **124** ont notamment été observés par RMN¹H dans un rapport inversé 1:9 très surprenant, avant d'être engagés dans une autre réaction.

Les produits **126** sont isolés et séparés, avec un rendement de 68% pour deux étapes, dans un rapport 2.3:1 consistant avec les précédents résultats. De même les composés **127** sont obtenus et séparés, avec un rendement de 42% et dans un rapport de 1.3:1. Cependant ces produits se sont aussi révélés instables, et n'ont pas permis d'attribuer les configurations des adduits.

Pour obtenir des produits plus stables, nous avons alors penser à rigidifier leur structure. La présence du phénol libre et d'une amine secondaire en β devrait permettre l'établissement d'un cycle à 6 chaînons. La réaction qui apparut la plus évidente fut l'action du phosgène pour créer ce motif oxazinanone. Ce réactif gazeux particulièrement dangereux existe sous des formes différentes plus faciles à manipuler, comme le *N,N'*-carbonyldiimidazole (CDI),¹³⁰ ou le triphosgène.¹³¹ L'utilisation de CDI dans le THF en présence de triéthylamine sur le mélange des adduits **123** n'a pas donné de résultats. En revanche le triphosgène dans les mêmes conditions fourni les composés **128** en 45 minutes avec un rendement de 75% (Schéma 44). Le mélange d'adduits obtenu s'est révélé stable sur silice et lors de sa conservation, malheureusement les deux diastéréoisomères, visibles en RMN ¹H, n'ont pas pu être séparés sous cette forme.

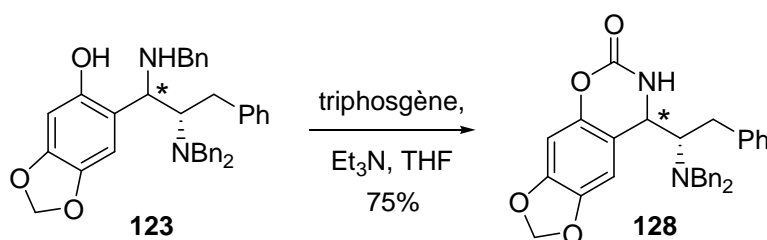


Schéma 44. Protection des adduits **123** par le triphosgène.

Afin de comprendre pourquoi la sélectivité semble peu reproductible pour des expériences à priori identiques, nous avons décidé d'examiner l'influence de certains paramètres. Si la réaction procède sans intermédiaire chélaté, mais sous contrôle stérique, alors il est probable que l'on puisse observer une influence de la température. Nous avons donc supposé que l'un des adduits est sous contrôle cinétique, tandis que l'autre serait sous contrôle thermodynamique.

¹³⁰ (a) Wright, W. B., Jr. *J. Heterocycl. Chem.* **1965**, 2, 41. (b) *Encyclopedia of Reagents for Organic Synthesis*; Paquette, L. A., Ed.; J. Wiley & Sons: Chichester, 2002; Vol 2, pp 1006-1010.

¹³¹ (a) Eckert, H.; Foster, B. *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.* **1987**, 26, 894. (b) *Encyclopedia of Reagents for Organic Synthesis*; Paquette, L. A., Ed.; J. Wiley & Sons: Chichester, 2002; Vol 1, pp 575-576.

b. Diastéréodivergence avec la température

Nous avons donc reproduit la synthèse des adduits **125**, isolés avec un excellent rendement à température ambiante, en faisant varier la température (Tableau 6). De manière très intéressante, la diastéréosélectivité s'avère être dépendante de la température.^{132,133,134}

À -20°C, la réaction produit majoritairement le diastéréoisomère *anti* avec un d.r.*anti/syn* = 14:1 (entrée 2, pour l'attribution de la stéréochimie relative, voir II-C.2.e.), tandis que la sélectivité décroît avec la température en passant par 0°C puis 20°C (entrées 3-4). La réaction devient nettement sélective de l'isomère *syn* à 60°C (entrée 5), avec un d.r.*syn/anti* = 18:1. Le rendement plus faible obtenu s'explique probablement par la dégradation des composés avec la chaleur, notamment de l'aldéhyde **121**.

La encore, de manière intéressante, la réaction peut se dérouler en l'absence d'acide de Lewis, mais les sélectivités obtenues sont moins bonnes. À -20°C pendant 16 heures, l'adduit **125 anti** est obtenu avec un bon rendement de 90% mais avec un d.r.*anti/syn* plus faible de 11:1. À 60°C pendant 4 heures, l'adduit **125 syn** est obtenu avec un rendement de 53% et un d.r.*syn/anti* aussi plus faible de 7:1.

La concentration s'avère n'avoir que peu d'influence, puisque la réaction conduite à 20°C en 2 heures à 0.1 mol.L⁻¹ fournit les adduits **125** avec 60% de rendement et un d.r.*anti/syn* = 7:1, à 0.5 mol.L⁻¹ le rendement est de 75% avec un d.r.*anti/syn* = 7:1, tandis qu'à une concentration de 1 mol.L⁻¹, le rendement est de 71% avec un d.r.*anti/syn* = 9:1 mais la manipulation de très faibles volumes de solvants volatiles devient problématique.

Ces derniers résultats suggèrent cependant qu'un temps de réaction court favorise l'adduit *anti*, qui se formerait donc rapidement.

N°	Température	Solvant	Durée	Rdt	d.r. <i>anti/syn</i>
1	-40°C	DCM	22h	45%	8:1
2	-20°C	DCM	21h	88%	14:1
3	0°C	DCM	20h	79%	9:1
4	0→20°C	DCM	16h	84%	1:1
5	60°C	DCM	4h	44%	1:18

Tableau 6. Influence de la température sur la synthèse des adduits **125**.

¹³² Petasis, N. A. Multicomponent Reactions with Organoboron Compounds. Dans *Multicomponent Reactions*; Zhu, J.; Bienaymé, H., Eds.; Wiley-VCH: Weinheim, 2005; pp 199-223.

¹³³ Banfi, L.; Basso, A.; Guanti, G.; Riva, R. Asymmetric Isocyanide-based MCRs. Dans *Multicomponent Reactions*; Zhu, J.; Bienaymé, H., Eds.; Wiley-VCH: Weinheim, 2005; pp 1-32.

¹³⁴ Seayad, J.; List, B. Catalytic Asymmetric Multicomponent Reactions. Dans *Multicomponent Reactions*; Zhu, J.; Bienaymé, H., Eds.; Wiley-VCH: Weinheim, 2005; pp 277-299.

Dans ce cas, l'apparition de l'isomère *syn* pour un temps de réaction plus long ne peut provenir que d'une isomérisation du composé *anti*. Une surveillance plus attentive de la réaction à 60°C montre en effet une évolution du rapport diastéréoisomérique *anti/syn* au cours du temps, en faveur du produit *syn*. Après 30 minutes de réaction, le rapport mesuré en RMN ^1H est de $\text{d.r.}_{anti/syn} = 2:1$. À 1 heure il est de $\text{d.r.}_{anti/syn} = 1:1$, puis passe à $\text{d.r.}_{anti/syn} = 1:18$ après 4 heures. Le composé **125** *anti* est donc le produit cinétique de la réaction formé en premier, tandis que **125** *syn* est le produit thermodynamique plus stable vers lequel la réaction tend à s'équilibrer.

Afin de vérifier cette hypothèse d'isomérisation du composé **125** *anti* en **125** *syn*, nous avons mené une expérience de contrôle : un suivi par RMN ^1H montre que l'isomère **125** *syn* est produit en chauffant simplement à 55°C une solution du composé diastéréoisomériquement pur **125** *anti* dans CDCl_3 (schéma 45).

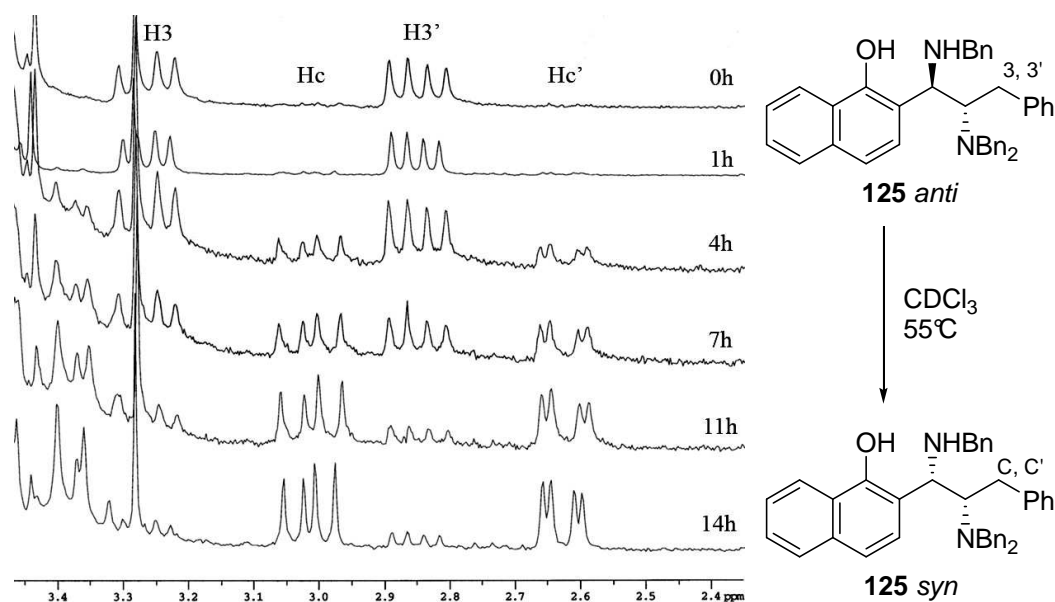


Schéma 45. Inversion de configuration de **125** *anti* observée par RMN ^1H .

Nous supposons donc que la stéréodivergence observée ne provient pas d'un changement de sélectivité faciale lors de l'addition nucléophile du phénol sur l'aldimine, mais est une conséquence d'un équilibre entre les deux diastéréoisomères formés. Comme nous l'avons vu pour le cas de l'aldimine **114**, $\text{Yb}(\text{OTf})_3$ doit se coordiner sur l'azote de l'imine et accroître son caractère électrophile, mais ne doit pas former d'intermédiaire chélaté à 5 chaînons (Figure 12). La réaction procède alors par contrôle non-chélaté, selon le modèle de Felkin-Ahn. Dans ce cas, la sélectivité prédite *anti* explique en effet celle du produit cinétique **125** *anti* formé en premier à basse température. La formation du produit **125** *syn* proviendrait alors d'un réarrangement de l'adduit *anti* en produit thermodynamiquement plus stable *syn*.

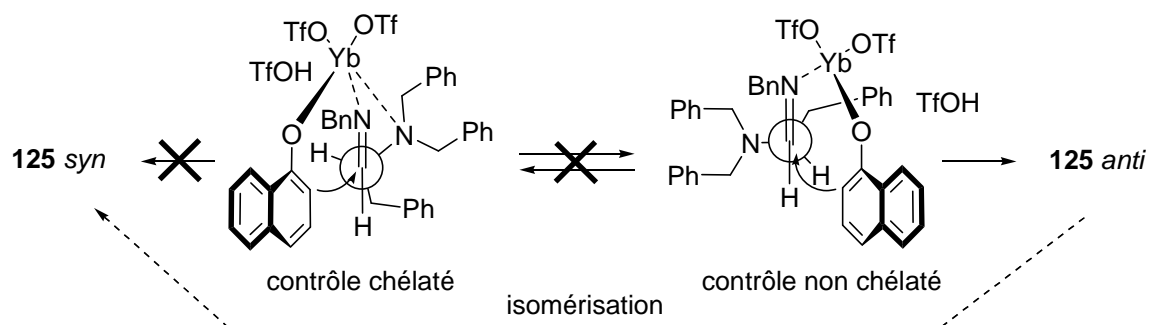
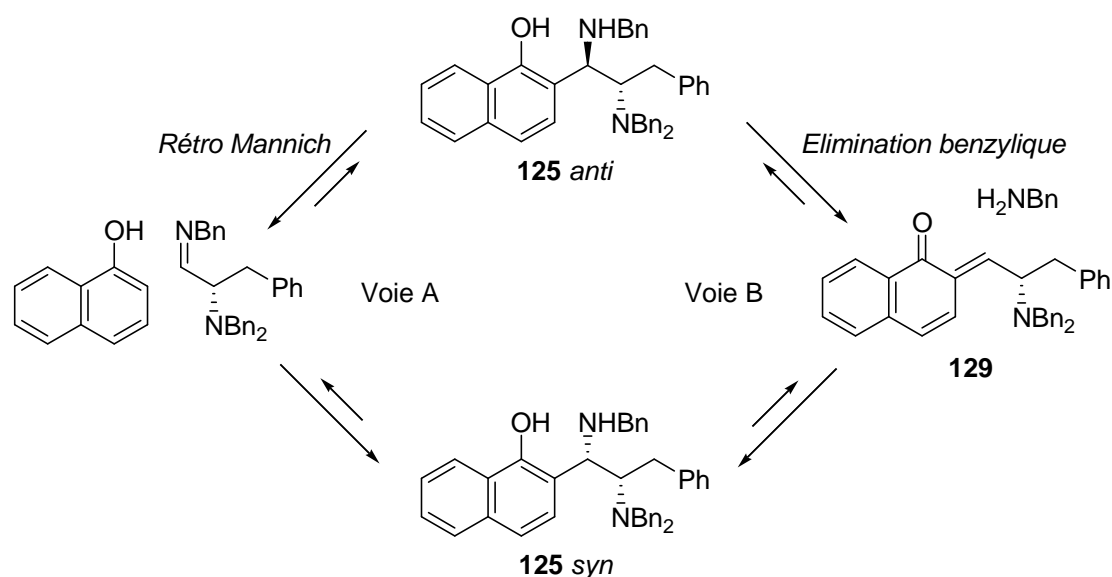


Figure 12. Modèles de prévision de la diastéréosélectivité.

c. Étude mécanistique

Les mécanismes théoriquement prévisibles pour cette transformation asymétrique sont présentés au schéma 46. Il est tout d'abord possible d'envisager une réaction de rétro-Mannich phénolique (voie A) qui libérerait le phénol et l'aldimine. Celle-ci réattaquerait avec une sélectivité préférentiellement inversée à haute température. La voie B suppose l'élimination 1,4 de l'amine en position benzylique, assistée par le phénol voisin et peut-être la basicité de la fonction benzylamino, qui générerait un intermédiaire *ortho*-quinone méthylène **129**. Une addition de Michael de l'amine libre sur cet intermédiaire **129**, toujours en accord avec le modèle de Felkin-Ahn, conduirait alors à l'adduit *syn* observé.¹³⁵

Schéma 46. Mécanismes supposés d'inversion de configuration de **125 anti**.

¹³⁵ Pour des exemples récents de formation/interception d'*ortho*-quinone méthylènes, voir : (a) Van de Water, R. W.; Magdziak, D. J.; Chau, J. N. C.; Pettus, T. R. R. *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 6502. (b) Lindsley, C. W.; Chan, L. K.; Goess, B. C.; Joseph, R.; Shair, M. D. *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 422. (c) Pande, P.; Shearer, J.; Yang, J.; Greenberg, W. A.; Rokita, S. E. *J. Am. Chem. Soc.* **1999**, *121*, 3773. (d) Angle, S. R.; Rainier, J. D.; Woytowicz, C. *J. Org. Chem.* **1997**, *62*, 5884.

Dans le cas A, l'ajout d'un phénol différent lors du chauffage de **125 anti** devrait conduire à son addition compétitive sur l'aldimine, et à un mélange de deux composés *syn* avec un noyau phénolique différent. Le cas B peut être aussi vérifié en incorporant une autre amine dans le milieu, et en observant un mélange de deux composés *syn* avec une amine benzylique différente.

Afin de comprendre cette intrigante inversion de configuration spontanée de l'adduit **125 anti** en **125 syn** avec la température, nous avons donc mené ces deux expériences croisées pour explorer le mécanisme d'épimérisation.

Le composé **125 anti** est chauffé pendant 24 heures à 55°C dans le 1,2-dichloroéthane, en présence de 2 équivalents de sésamol, avec 10% de triflate d'ytterbium et du sulfate de sodium (Schéma 47). Un suivi par RMN¹H ne montre aucune formation de l'adduit **123 syn** résultant d'une insertion du sésamol, seul le composé **125 syn** est obtenu. La voie A de rétro-Mannich n'est donc pas un mécanisme pertinent pour notre inversion de configuration.

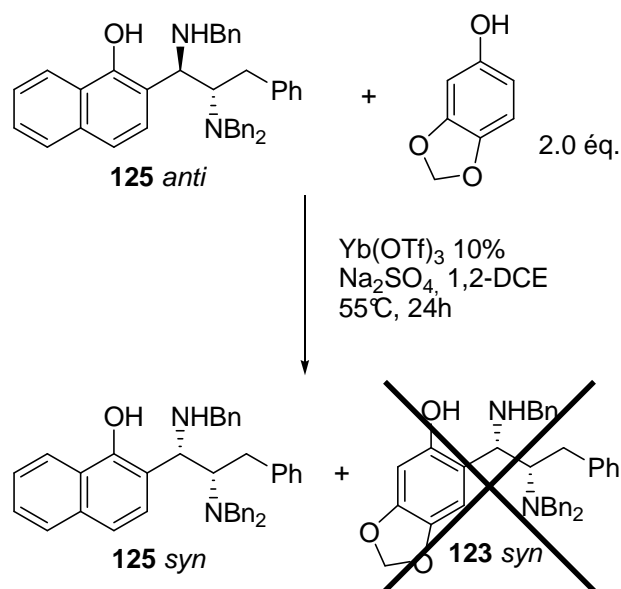
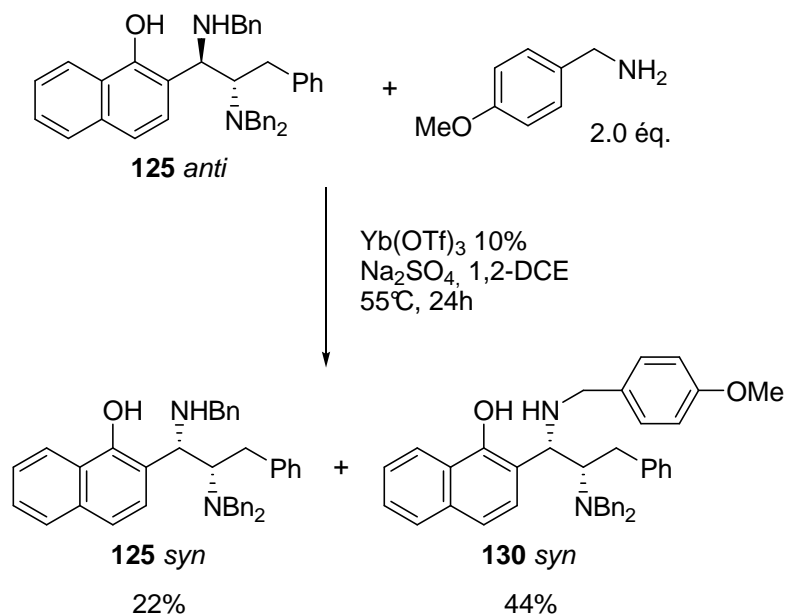
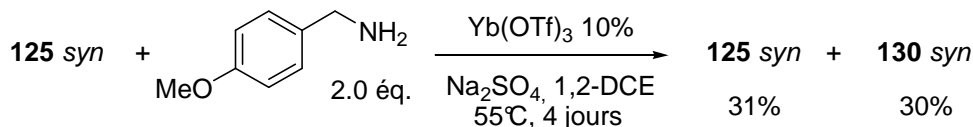


Schéma 47. Vérification du mécanisme A : insertion du sésamol.

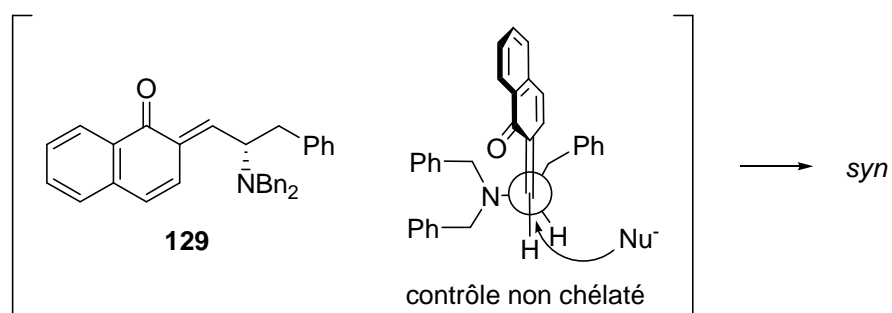
Cependant, le composé **125 anti** chauffé dans les mêmes conditions en présence de 2 équivalents de *p*-méthoxybenzylamine montre en RMN¹H non seulement la formation du composé **125 syn**, mais aussi de l'adduit **130 syn** résultant d'une insertion de la *p*-méthoxybenzylamine (Schéma 48). **125 syn** est isolé avec 22% de rendement, tandis que **130 syn** est récupéré avec 44% de rendement, soit exactement deux fois plus, prouvant le caractère compétitif de l'insertion de l'amine.

Schéma 48. Vérification du mécanisme B : insertion de la *p*-méthoxybenzylamine.

De même si l'on chauffe l'adduit thermodynamique **125 syn** en présence de 2 équivalents de *p*-méthoxybenzylamine, un mélange des composés **125 syn** et **130 syn** est récupéré après 4 jours dans rapport 1:1, et avec 61% de rendement (Schéma 49).

Schéma 49. Insertion de la *p*-méthoxybenzylamine sur l'adduit **125 syn**.

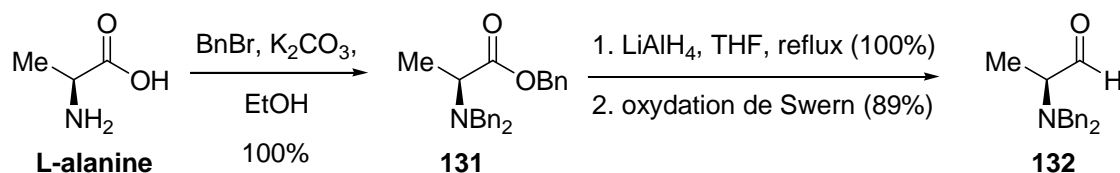
Ces observations nous font donc proposer le mécanisme B comme étant à l'origine de l'inversion de configuration des adduits *anti* en adduits *syn*. Le modèle de l'attaque de l'amine sur l'intermédiaire *ortho*-quinone méthylène selon un état non chélaté de type Felkin-Ahn explique en effet la formation de l'adduit *syn* (Schéma 50).

Schéma 50. Modèle de Felkin-Ahn de l'addition sur l'intermédiaire *o*-quinone méthylène.

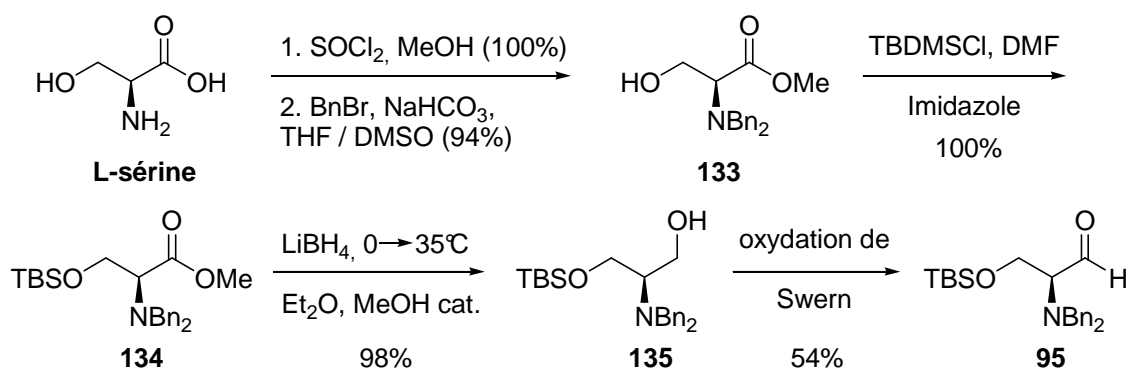
d. Généralité de la réaction

La généralité de cette réaction de Mannich phénolique à trois composants a été examinée avec différents substrats, dont 7 phénols, 5 amines et 5 α -amino aldéhydes protégés dérivés de la phénylalanine, de l'alanine et de la sérine.

Le *N,N*-dibenzylphénylalaninal **121**, l'aldéhyde de Garner **91**, ainsi que le *N*-Boc phénylalaninal **118** ont notamment été utilisés. Nous avons de plus préparé deux autres aldéhydes. Le *N,N*-dibenzylalaninal **132** a été synthétisé selon le schéma 51.¹²² L'amine libre et la fonction acide carboxylique de la L-alanine sont benzylés quantitativement par le bromure de benzyle, puis l'ester benzylique est réduit en alcool par LiAlH_4 à reflux dans le THF. Celui-ci est alors oxydé par une réaction de Swern¹⁰⁵ pour donner **132** avec un rendement de 89% sur trois étapes.

Schéma 51. Synthèse du *N,N*-dibenzylalaninal.


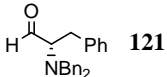
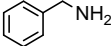
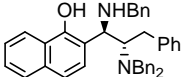

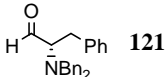
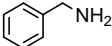
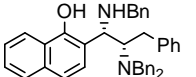

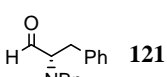
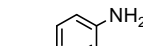
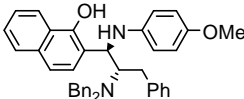

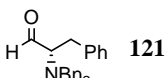
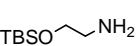
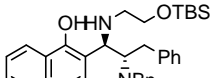

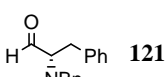

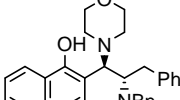

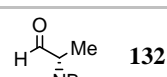
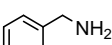
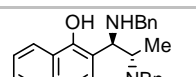

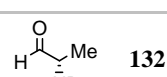
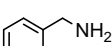
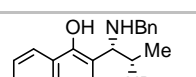
Notre laboratoire a notamment développé une synthèse du *N,N*-dibenzylsérinal *O*-TBS protégé optiquement pur **95**, lors d'études consacrées à la synthèse asymétrique d'aminodiols et de β -hydroxy- α -aminoacides (Schéma 52).^{74,75}

Schéma 52. Synthèse du *N,N*-dibenzylsérinal.

Après être transformée en ester méthylique, l'amine libre de la L-sérine est sélectivement benzylée pour donner l'alcool **133**, qui est protégé quantitativement par un groupement *tert*-

butyldiméthylsilyle. L'ester **134** est alors réduit par LiBH_4 dans l'éther en présence de méthanol, et fournit l'aminoalcool **135** avec 98% de rendement.¹³⁶ À ce stade, aucune racémisation due à la migration du groupement silyle ne se produit, en accord avec les observations de Meyers.¹³⁷ Une oxydation de Swern¹⁰⁵ donne l'aldéhyde **95**. Bien que l'oxydation procède proprement, l'aldéhyde se dégrade lors de sa purification par chromatographie sur colonne de silice, menant à des rendements modérés en produit isolé (45-55%). Whiting rapporte que le gel de silice peut catalyser la décomposition des *N,N*-dibenzylaminoaldéhydes, et propose un mécanisme possible.¹³⁸ Le *N,N*-dibenzylsérinal **95**, obtenu après les traitements classiques d'hydrolyse de la réaction de Swern, a donc été utilisé brut pour les expériences d'addition nucléophile de phénols.

Les résultats obtenus sont rassemblés dans les tableaux 7 et 8.

N°	Phénol	α -amino aldéhyde	Amine	Produit majoritaire	T (°C)	Rdt ^a	d.r.-anti/syn
					-20	88%	14/1
2					60	48%	1/18
3					-20	64%	6/1
4					-20	95%	100/0
5					-20 0	0% 0%	- -
6					-20	52%	17/1
7					20	100%	0/100

^a = rendement isolé en diastéréoisomère majoritaire.

Tableau 7. Réaction de Mannich phénolique diastéréodivergente avec la température.

¹³⁶ Soai, K.; Ookawa, A.; Hayashi, H. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1983**, 668.

¹³⁷ Novachek, K. A.; Meyers, A. I. *Tetrahedron Lett.* **1996**, 37, 1743.

¹³⁸ Adia, M.; Hénaff, N.; Whiting, A. *Tetrahedron Lett.* **1997**, 38, 3101.

N°	Phénol	α -amino aldéhyde	Amine	Produit majoritaire	T (°C)	Rdt ^a	d.r. _{anti/syn}	
8					140 anti	-20	31%	6/1
9					123 anti	-20	70%	12/1
10					123 syn	60	25%	0/100
11					124 anti	-20 0 20	0% 37% 52%	- 4/1 3/1
12					115 syn	-20 0 40	0% 30% 74%	- 1/2 1/2.3
13					141 anti	20	0%	-
14					142 anti	-20	0%	-
15					143 anti	-20	51%	100/0
16					143 syn	60	0%	-
17					144 anti	-20	43%	6/1
18					145 anti	-20	14%	100/0
19					146 anti	-20	0%	-
20					147 anti	-20	0%	-

^a = rendement isolé en diastéréoisomère majoritaire.

Tableau 8. Réaction de Mannich phénolique diastéréodivergente avec la température.

La réaction s'avère être relativement générale, et donne aussi bien des adduits *anti* que *syn* selon la température, avec des bons rendements et une diastéréosélectivité bonne à excellente.

Comme nous l'avons vu, les amines benzyliques participent sans problème à la réaction avec un large variété de substrats (entrées 1-2, 6-10, 12, 15,17-18, et schéma 48).

Les amines aromatiques fonctionnalisées sont susceptibles de participer à la réaction puisque l'utilisation de *p*-méthoxyaniline fournit le produit **136** *anti* avec un bon rendement de 64% et un d.r.*anti/syn* = 6:1 correct (entrée 3).

Le rendement et la diastéréosélectivité deviennent excellents avec une amine aliphatique fonctionnalisée (entrée 4), le produit **137** *anti* étant obtenu avec 95% de rendement sous la forme d'un seul diastéréoisomère. Cependant l'entrée 11 tempère ce résultat car en utilisant le sésamol au lieu du naphth-1-ol, la réaction est considérablement ralentie à basse température, et la diastéréosélectivité n'est par conséquent pas très élevée à 0°C et à 20°C (4:1 et 3:1 respectivement). Ceci peut provenir du caractère plus riche en électrons du naphthol, qui est alors plus nucléophile.

De manière surprenante les amines secondaires comme la morpholine ne donne pas lieu à une réaction (entrées 5 et 14).

Seuls les phénols suffisamment riches en électrons participent à la réaction. Le *p*-*tert*-butylphénol ne fournit aucun produit (entrée 20), et même des phénols fonctionnalisés par un groupe alkoxy donneur d'électrons réagissent difficilement. Le *m*-méthoxyphénol permet de récupérer l'adduit **145** *anti* avec 14% de rendement sous la forme d'un seul diastéréoisomère (entrée 18), alors que le *p*-méthoxyphénol ne réagit pas (entrée 19).

Les composés naphthols participent très bien à la réaction, notamment à basse température. Avec le naphth-1-ol à -20°C, **125** *anti* est obtenu par exemple avec un excellent rendement de 88% et un d.r.*anti/syn* = 14:1, et les diastéréosélectivités sont souvent élevées (entrée 4 : 100/0, entrée 6 : 17/1, entrée 7 : 6/1). Le naphth-2-ol conduit à l'adduit **143** *anti* avec 51% de rendement sous la forme d'un seul isomère (entrée 15), tandis que le 4-méthoxynaphth-1-ol donne **144** *anti* à 43% avec une diastéréosélectivité de 6:1 (entrée 17).

La réaction menée à température élevée fonctionne avec le naphth-1-ol, **125** *syn* est obtenu à 60°C avec 48% de rendement et un d.r.*syn/anti* = 18:1 (entrée 2), et **139** *syn* provient d'une inversion spontanée de configuration de **139** *anti* à 20°C en 48 heures (entrée 7). Cependant le chauffage conduit à une dégradation des produits avec le naphth-2-ol (entrée 16).

Le sésamol, plus riche en électrons que les méthoxyphénols, réagit aussi correctement. Sur l'aldéhyde **121** en présence de benzylamine, il fournit à -20°C l'adduit **123** *anti* avec 70% de rendement et une excellente diastéréosélectivité de 12:1 (entrée 9). À 60°C , **123** *syn* n'est obtenu qu'avec 25% de rendement mais sous la forme d'un seul diastéréoisomère (entrée 10).

Les α -amino aldéhydes protégés *N,N*-dibenzylphénylalaninal **121**, *N,N*-dibenzylalaninal **132**, ainsi que *N,N*-dibenzylsérinal **95**, participent à la réaction.

Le *N,N*-dibenzylalaninal **132** fournit à -20°C le composé **139** *anti* avec 52% de rendement et une excellente diastéréosélectivité de 17:1 (entrée 6). Un aldéhyde plus fonctionnalisé comme le *N,N*-dibenzylsérinal **95** permet d'obtenir l'adduit **140** *anti* avec 31% de rendement et une bonne diastéréosélectivité de 6:1 (entrée 8).

Alors que les *N,N*-dibenzyl- α -amino aldéhydes ont tout d'abord été sélectionnés pour résoudre le problème de la diastéréosélectivité, il apparaît que le groupe *N*-protecteur joue un rôle décisif dans la réaction de Mannich phénolique développée.

En effet le *N*-Boc-phénylalaninal **118** ne donne lieu à aucune réaction (entrée 13), tandis que la sérine protégée sous forme d'aldéhyde de Garner **91** ne donne pas du tout de diastéréosélectivité comparable aux dérivés *N,N*-dibenzyles.

Comme nous l'avons vu au chapitre II-B.3.b, l'aldéhyde de Garner **91** est en effet susceptible de participer à la réaction, mais la température n'a en fait que peu d'influence sur la diastéréosélectivité (entrée 12). À -20°C aucune réaction ne se produit, tandis qu'à 0°C la diastéréosélectivité est déjà de 2:1 en faveur du composé **115** *syn* comme à température ambiante (voir tableau 3, page 44, entrée 1), avec un rendement de 30% seulement. La même réaction menée à 40°C améliore le rendement à 74%, mais ne fait pratiquement pas varier la sélectivité (d.r._{*syn/anti*} = 2.3:1).

e. Détermination de la configuration relative et absolue des adduits

Afin de pouvoir identifier la configuration relative des adduits cinétiques et thermodynamiques, nous avons projeté de déprotéger les amines afin de les transformer en imidazolidinones rigides. Le couplage observé en RMN ^1H entre les deux protons aux pieds d'une imidazolidinone permet en effet d'en déduire la configuration relative de la structure.¹³⁹

¹³⁹ Cortes, S.; Kohn, H. *J. Org. Chem.* **1983**, *48*, 2246.

Le composé **123 anti** a alors été mis pendant 48 heures dans des conditions de débenzylation sous atmosphère d'hydrogène en présence d'hydroxyde de palladium catalytique (Schéma 53). Cependant, que ce soit dans le méthanol, ou dans l'acétate d'éthyle, ces réactions n'ont conduit qu'à l'isolement du diastéréoisomère **123 syn** et à un mélange complexe de sous-produits.

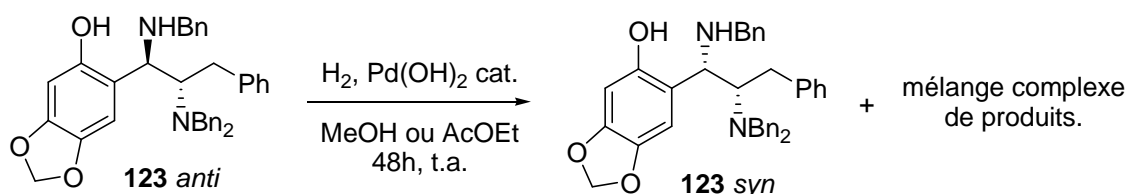


Schéma 53. Tentative de déprotection de **123 anti**.

Lors de l'étude des composés **123**, ceux-ci ont été protégés par le triphosgène en produits **128** plus stables (voir schéma 44). Nous avons repris cette réaction sur les deux diastéréoisomères **123 anti** et **123 syn** obtenus séparément dans les conditions cinétiques et thermodynamiques, pour obtenir les oxazinones **128 anti** et **128 syn** avec des rendements de 75% et 38% respectivement (Schéma 54).

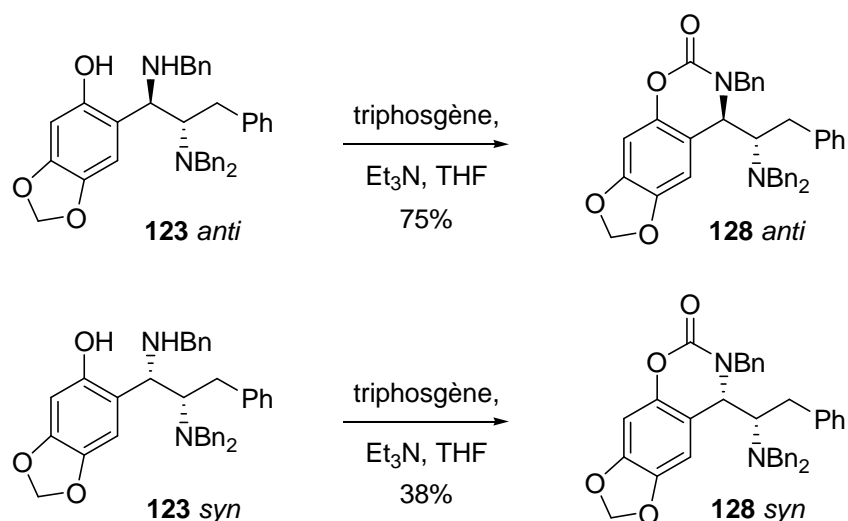
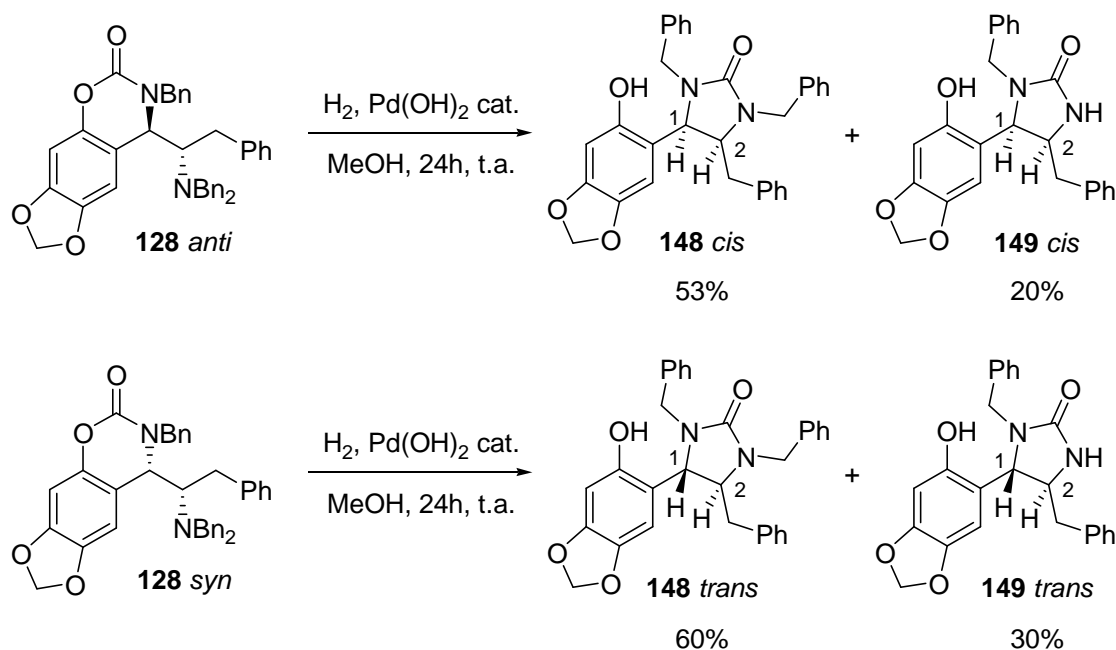


Schéma 54. Formation des oxazinones **128 anti** et **syn**.

Celles-ci ont alors été mises dans les conditions d'hydrogénation précédemment décrites (Schéma 55).

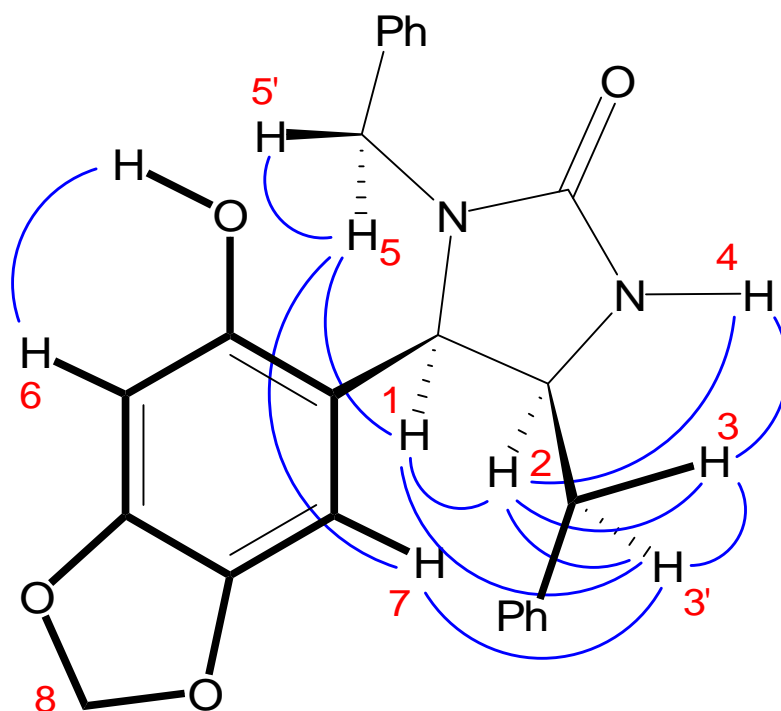
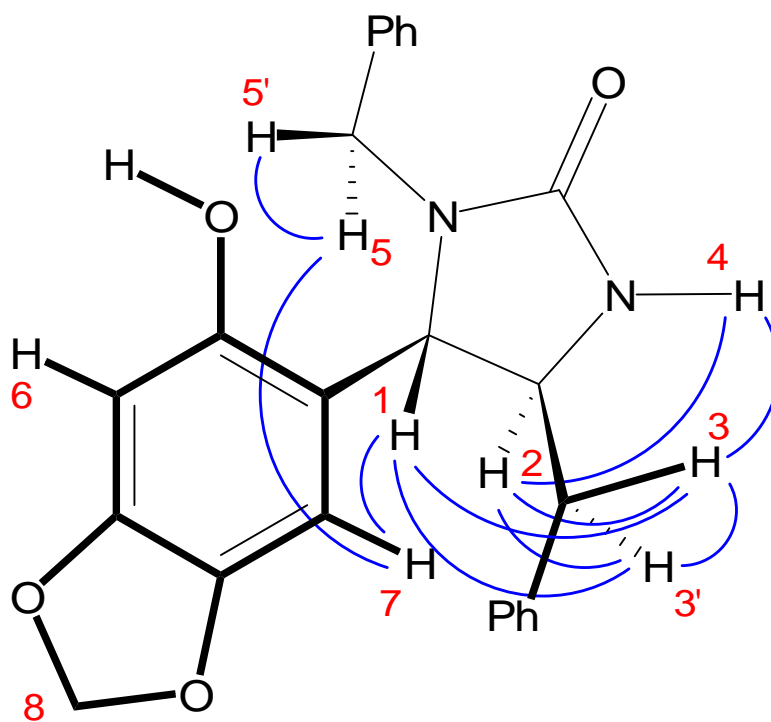
Schéma 55. Formation des imidazolidinones **148** et **149** *cis* et *trans*.

Par une surprenante, et bienvenue, séquence de débenzylation partielle suivie d'une transacylation intramoléculaire, l'hydrogénation du composé **128 anti** fournit les deux imidazolidinones **148 cis** (53%) et **149 cis** (30%), différant uniquement par leur degré de *N*-substitution. De même, l'hydrogénation de l'adduit **128 syn** a conduit aux imidazolidinones **148 trans** (60%) et **149 trans** (20%).

L'observation en RMN ^1H de la constante de couplage $J_{\text{H1-H2}} = 8.5 \text{ Hz}$, avec un signal NOE de couplage croisé entre les protons H1 et H2 de **149 cis** indique la configuration relative *cis* entre ces deux protons, et donc la stéréochimie relative *anti* de **123 anti** (Figure 13).¹³⁹ Le composé **148 cis** donne de même une constante de couplage $J_{\text{H1-H2}} = 8.8 \text{ Hz}$.

À l'inverse, les protons H1 et H2 du composé **149 trans** couplent avec une constante $J_{\text{H1-H2}} = 6.2 \text{ Hz}$, indiquant la relation *trans* entre eux, et donc la configuration relative *syn* du produit **123 syn**.¹³⁹ Le proton H1 donne en effet un signal NOE croisé avec H3, mais pas avec H2 (Figure 14). Le composé **148 trans** donne de même une constante de couplage $J_{\text{H1-H2}} = 5.9 \text{ Hz}$.

La position de la substitution *N*-benzyle sur les imidazolidinones **149 cis** et *trans* a été déterminé dans les deux cas grâce aux corrélations observées en RMN ^1H NOESY entre le proton H3 de la chaîne alkyle et le proton NH (H4) de l'imidazolidinone, ainsi qu'entre le proton H5 du groupement *N*-benzyle et le proton aromatique H7 (Figures 13 et 14).

Figure 13. Corrélations en RMN ^1H NOESY du composé 149 *cis*.Figure 14. Corrélations en RMN ^1H NOESY du composé 149 *trans*.

La pureté énantiomérique du produit **148** *cis*, et par conséquent celle du composé **123** *anti*, a été déterminée par l'étude RMN ^1H des esters diastéréoisomères des acides (*R*)- et (*S*)-méthoxymandéliques correspondants (Schéma 56).¹⁴⁰

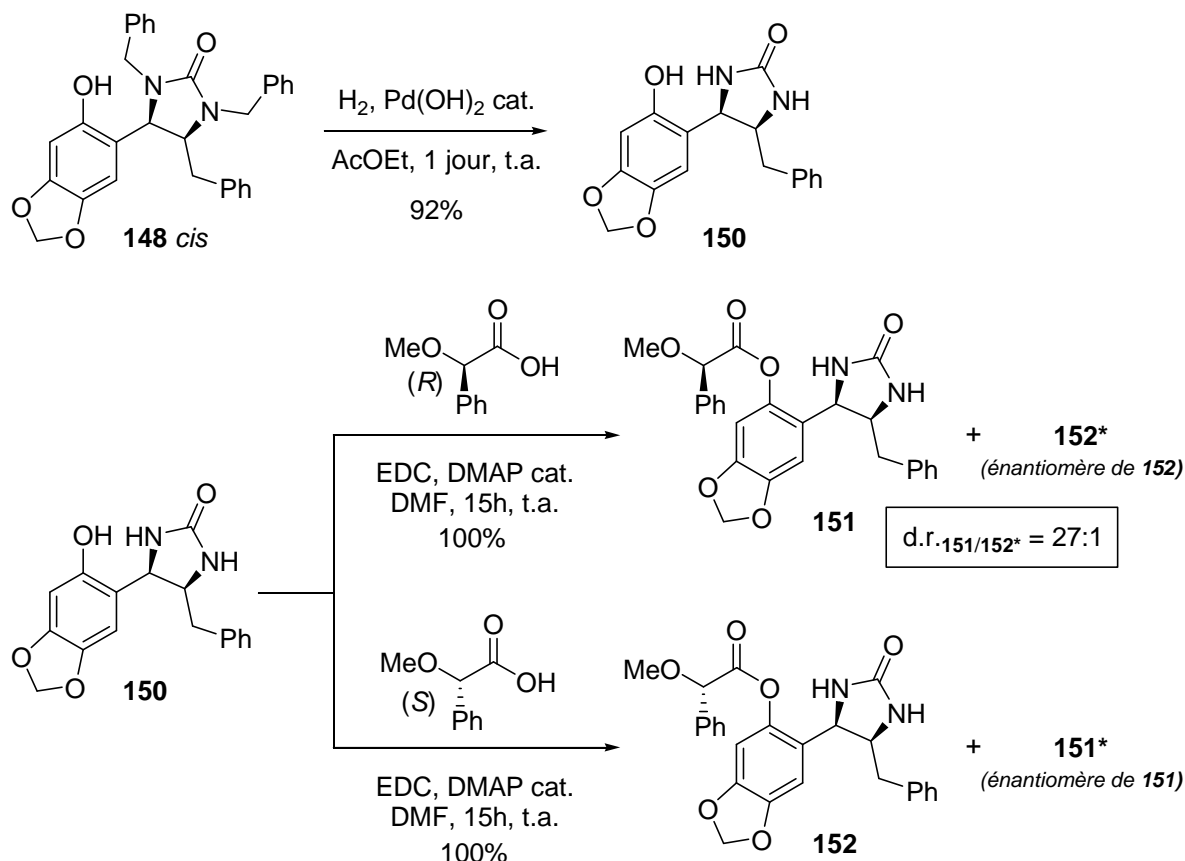


Schéma 56. Détermination de la pureté énantiomérique de **123** *anti* : formation des mandélates **151** et **152**.

Une analyse par RMN ^1H du brut de la réaction conduisant à **151** montre un rapport diastéréoisomérique entre **151** et **152*** (énantiomère de **152**) de 27:1,¹⁴¹ correspondant donc à un excès énantiomérique supérieur à 93%. Ce résultat prouve que très peu de racémisation, sinon aucune, intervient durant la présente réaction de Mannich phénolique à trois composants, et les transformations subséquentes.

¹⁴⁰ (a) Trost, B. M.; Bunt, R. C.; Pulley, S. R. *J. Org. Chem.* **1994**, *59*, 4202. (b) Helmchen, G.; Ott, R.; Sauber, K. *Tetrahedron Lett.* **1972**, 3873. (c) Raban, M.; Mislow, K. *Top. Stereochem.* **1967**, *2*, 199.

¹⁴¹ Les spectres RMN ^1H de deux énantiomères sont identiques, ce qui permet l'identification du spectre du diastéréoisomère **152** avec celui de **152***.

f. Application à la synthèse de la bioxalomycine

Dans notre objectif d'études synthétiques vers la bioxalomycine α_2 , nous avons cherché à appliquer cette nouvelle méthodologie de Mannich phénolique diastéréodivergente à trois composants pour la synthèse du noyau **E**. L'analyse rétrosynthétique de ce synthon présentée au schéma 57 suppose la synthèse des précurseurs phénol **F**, aldéhyde **H** dérivé de la D-sérine, et amine aliphatique **I** possédant un groupement hydroxyle masqué en position β .

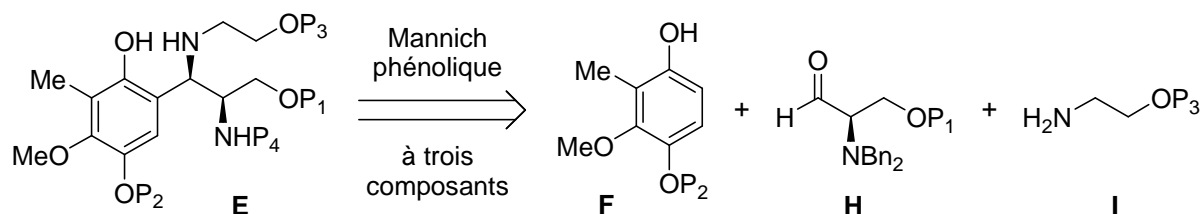


Schéma 57. Schéma rétrosynthétique du noyau **E** par réaction de Mannich phénolique.

Nous avons souhaité synthétiser un phénol **F** ayant le motif hydroquinone protégé sous forme de méthoxy ($P_2 = \text{Me}$), qui sera aisément oxydable par le DDQ pour former les fonctions quinone et hydroquinone. Pour être efficace, le procédé doit partir d'un composé facilement accessible, et comporter peu d'étapes. La vanilline et le 3,4-diméthoxybenzaldéhyde **153** répondent très bien à ces critères d'un point de vue pratique, mais ils doivent être alkylés en position 2, position la plus encombrée (Figure 15).

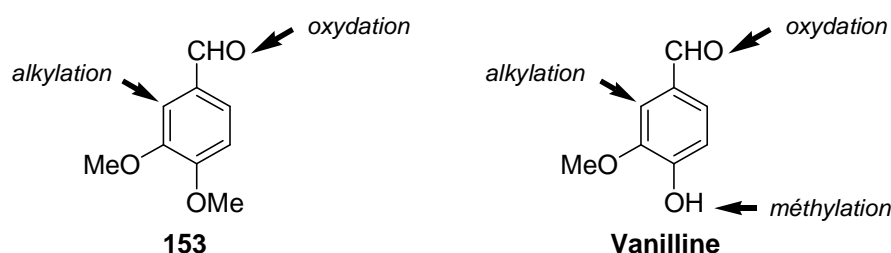


Figure 15. Produits de départ potentiels pour la synthèse du noyau phénolique **F**.

Il est connu que les groupements méthoxyméthyle et carbamate sont de bons chélateurs de cations et en particulier de lithium. Les carbamates sont préférés aux carbonates du fait d'une basicité de Lewis plus importante favorisant la coordination du métal, et défavorisant par

conséquent une attaque nucléophile sur le carbonyle. Cette caractéristique permet de contrôler le site de déprotonation et d'orienter l'alkylation du noyau aromatique.¹⁴²

Ainsi, la double chélation intramoléculaire du cation par l'oxygène de carbamate (**154**) ou de l'acétal (**155**) et le groupe méthoxy en position 3 devrait favoriser la déprotonation en position 2 la plus encombrée (Schéma 58).

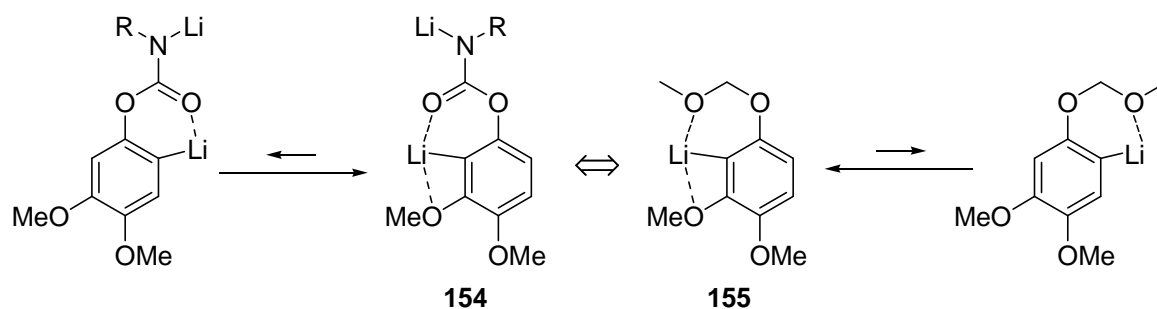


Schéma 58. Déprotonation régiosélective du noyau aromatique en position 2.

Le phénol **159** a donc été préparé à partir du 3,4-diméthoxybenzaldéhyde **153** de la façon présentée au schéma 58.

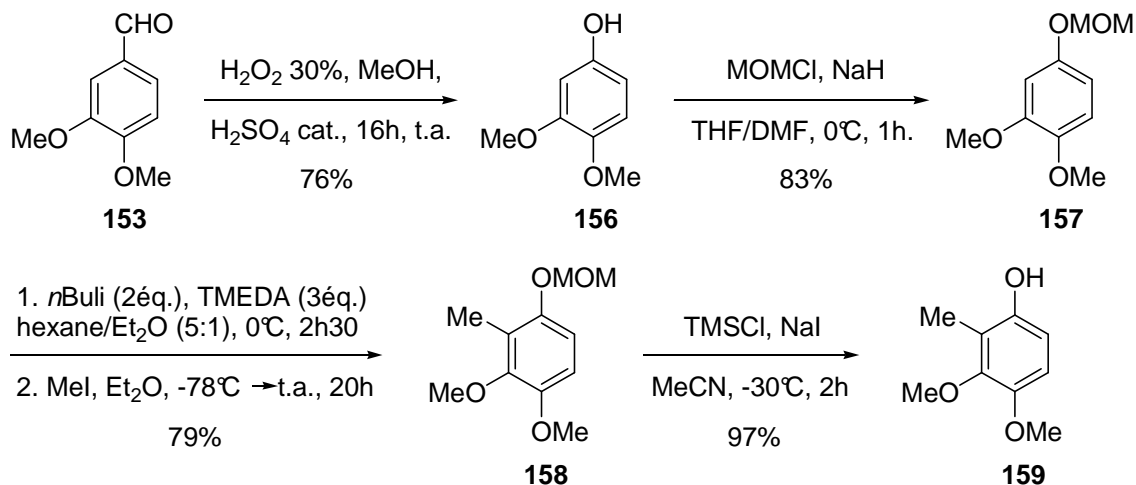


Schéma 59. Synthèse du phénol **159**.

Le 3,4-diméthoxybenzaldéhyde **153** est oxydé par une réaction de Dakin avec H_2O_2 en milieu acide,¹⁴³ pour donner le phénol libre **156** avec 76% de rendement. Celui-ci est protégé par un groupement MOM avec 83% de rendement, puis une alkylation régiosélective en

¹⁴² (a) Winkle, M. R.; Ronald, R. D. *J. Org. Chem.* **1982**, *47*, 2101. (b) Winkle, M. R.; Ronald, R. C. *Tetrahedron* **1983**, *39*, 2031.

¹⁴³ Beyer, J.; Lang-Fugmann, S.; Mühlbauer, A.; Steglich, W. *Synthesis* **1998**, *7*, 1047.

position 2 par déprotonation avec le *n*-butyllithium suivie d'une méthylation par l'iodure de méthyle à -78°C conduit au composé **158** avec 79% de rendement. Le phénol est alors déprotégé par une combinaison « acide de Lewis fort – nucléophile mou » (TMSCl / NaI) mise au point au laboratoire,¹⁴⁴ permettant de cliver le MOM puis de piéger l'oxonium **162** extrêmement électrophile libéré dans le milieu (Schéma 60).¹⁴⁵ Celui-ci autrement serait alkylé par les noyaux aromatiques présents dans le milieu (**158-161**) dont la position *ortho* libre est nucléophile, conduisant ainsi à une cascade de dégradation.

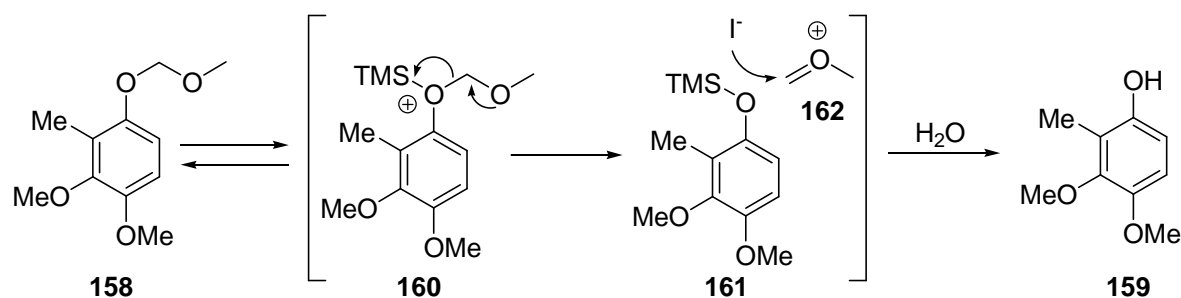


Schéma 60. Mécanisme de déprotection du groupement MOM.

Concernant l'aldéhyde **H**, nous avons décidé d'utiliser le synthon *N,N*-dibenzylsérinal *O*-TBS **95*** (énantiomère de **95**) dérivé de la D-sérine, développé au laboratoire, et susceptible de donner lieu à une réaction de Mannich phénolique dont la stéréosélectivité est contrôlable, contrairement à l'aldéhyde de Garner **91**. Le sérinal **95***, a donc été synthétisé selon le même schéma réactionnel que **95**.

Pour l'amine **I**, nous avons la possibilité d'utiliser l'éthanolamine, sous forme libre ou diversement protégée,¹⁴⁶ ou encore un ester de glycine dont la fonction ester masquerait le groupe hydroxyle (Figure 16).

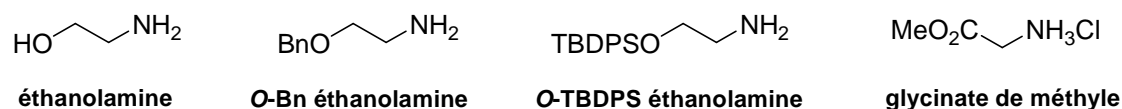


Figure 16. Amines fonctionnalisées choisies comme synthon **I**.

¹⁴⁴ Thèse de doctorat de Michaël De Paolis "Approche vers la synthèse totale de l'Ecteinascidine", 2003, Université Paris XI d'Orsay, France, n° d'ordre 7413.

¹⁴⁵ MOM en tant qu'oxonium latent, voir : Mailoi, A. T.; Civiello, R. L.; Foxman, B. M.; Gordon, D. M. *J. Org. Chem.* **1997**, *62*, 7413.

¹⁴⁶ L'éthanolamine *O*-Bn est préparée selon le schéma 39, chapitre II-B. 3. b. L'éthanolamine *O*-TBDPS est synthétisée avec un rendement de 63% à partir d'éthanolamine en présence de TBDPSCI, de Et₃N et de DMAP catalytique dans le dichlorométhane, à température ambiante pendant 16 heures.

Nous avons testé de nombreuses conditions, en faisant varier l'amine utilisée, la température (-20°C, 20°C), le solvant (DCM, THF), la quantité de Yb(OTf)₃ (10%, 50%, 110%) en suspectant une inhibition de l'acide de Lewis par chélation sur les groupes méthoxy du phénol **159**, malheureusement aucun produit de couplage n'a jamais été observé. Les produits de départ ainsi qu'un mélange complexe de produits de dégradation sont récupérés dans la plupart des cas.

L'utilisation d'un phénol plus simple **156**, précurseur non méthylé en position *ortho* du phénol **159**, n'a pas conduit non plus au produit d'addition de Mannich phénolique.

Plusieurs facteurs peuvent entrer en jeu pour expliquer cette absence de réactivité. Tout d'abord l'extrême fragilité de l'aldéhyde *N,N*-dibenzylsérinal *O*-TBS **95***. L'aldimine résultant de la condensation de cet aldéhyde **95*** et de l'amine présente est susceptible de se dégrader trop rapidement dans le milieu avant de pouvoir subir l'addition de Mannich phénolique. Deuxièmement cette aldimine peut être insuffisamment électrophile. L'entrée 8 du tableau 8 montrait en effet un rendement moyen de 31% lors de l'addition du naphth-1-ol, qui est un bon nucléophile, sur la *N*-benzylaldimine dérivé du sérinal **95**, indiquant une faible électrophilie. Enfin, une cause corollaire est que le phénol **159** ne soit pas suffisamment riche en électrons et donc assez nucléophile pour attaquer l'aldimine.

Nous avons donc abandonné cette stratégie de Mannich phénolique pour la construction du composé **E** dans notre perspective de synthèse de la bioxalomycine α_2 .

Nous avons cependant cherché à valoriser les adduits aminophénols chiraux obtenus par cette réaction, en les utilisant comme ligands chiraux pour des réactions asymétriques catalysées.

g. Utilisation des adduits comme ligands chiraux tridentés

Les bases de Betti alkylées ainsi que les 2-aminoalkylphénols sont utilisés notamment comme ligands chiraux dans diverses réactions asymétriques catalysées.

Leur application dans des réactions d'addition énantiosélective de dialkylzinciques sur des aldéhydes aromatiques a été très étudiée.^{77,127,147} Les sélectivités obtenues sont en général très

¹⁴⁷ Lu, J.; Xu, X.; Wang, C.; He, J.; Hu, Y.; Hu, H. *Tetrahedron Lett.* **2002**, 43, 8367.

élevées (>90%), et une forte accélération non linéaire de la réaction a été observée, ce qui rend ces ligands particulièrement intéressants.^{127a}

Palmieri rapporte en 2000 l'utilisation de ligands aminoalkylnaphthols dans l'addition asymétrique du diéthylzinc sur le benzaldéhyde, avec un excellent rendement et un excès énantiomérique de 87% (Schéma 61).^{127a}

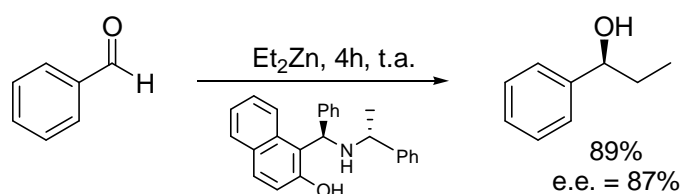


Schéma 61. Addition asymétrique du diéthylzinc sur le benzaldéhyde.

En 2003, Chan utilise un aminonaphthol tertiaire chiral comme ligand dans l'addition asymétrique d'alcénylzinciques sur divers aldéhydes aromatiques et aliphatiques (schéma 62).^{125b}

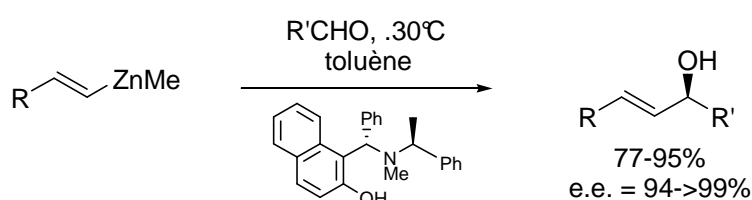


Schéma 62. Addition d'alcénylzinciques asymétrique par Chan.

Nous avons donc expérimenté nos adduits **125** dans l'addition asymétrique du diéthylzinc sur le benzaldéhyde (Schéma 63).

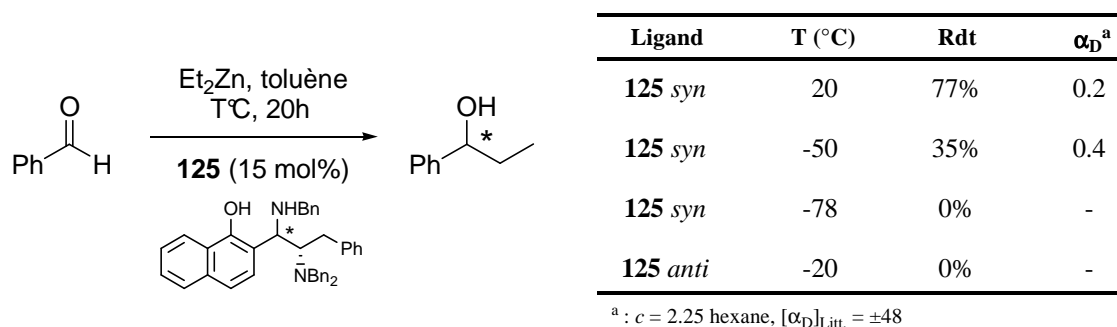


Schéma 63. Utilisation des adduits **125** dans l'addition asymétrique de Et_2Zn sur $PhCHO$.

Malheureusement, dans les conditions testées aucune induction asymétrique n'a été observée. Seul **125** *syn* permet l'addition du diéthylzinc, mais les pouvoirs rotatoires mesurés sont nuls, indiquant que le ligand n'est pas efficace.

II-D. Autres stratégies intermoléculaires

II-D.1. Essais de S_N d'un alcool benzylique par un nucléophile azoté

La possibilité d'obtenir facilement des 2-hydroxyalkylphénols chiraux par le procédé de Casiraghi, nous a incité à imaginer des stratégies de substitution en position benzylique par un nucléophile azoté.

L'hydroxyle introduit par une réaction de Casiraghi, et activé par sa position benzylique, pourrait être transformé en mésylate ou en tosylate, qui sont d'excellents groupes partants fréquemment utilisés dans les réactions de substitution nucléophile benzyliques. Rama Rao, dans sa synthèse de l'acide vancomycinique, déplace ainsi par exemple un mésylate par un azoture avec une complète inversion de configuration (Schéma 64).¹⁴⁸

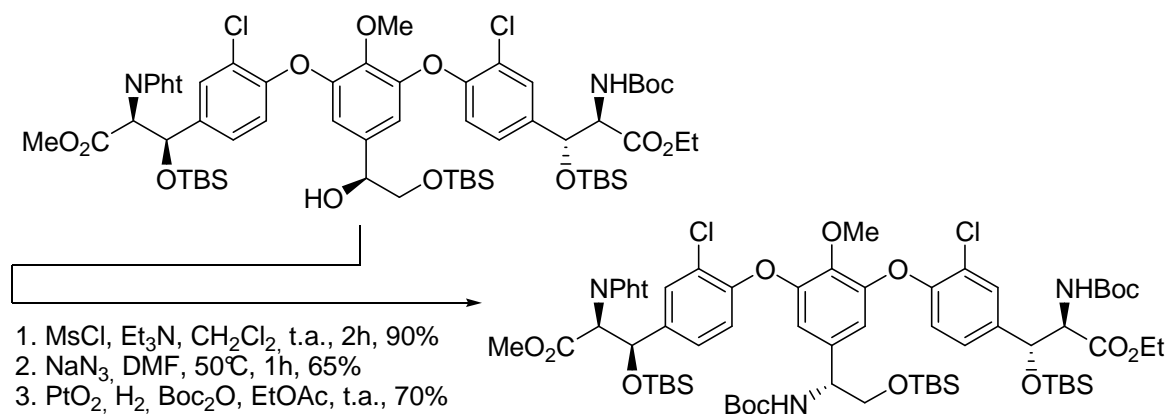


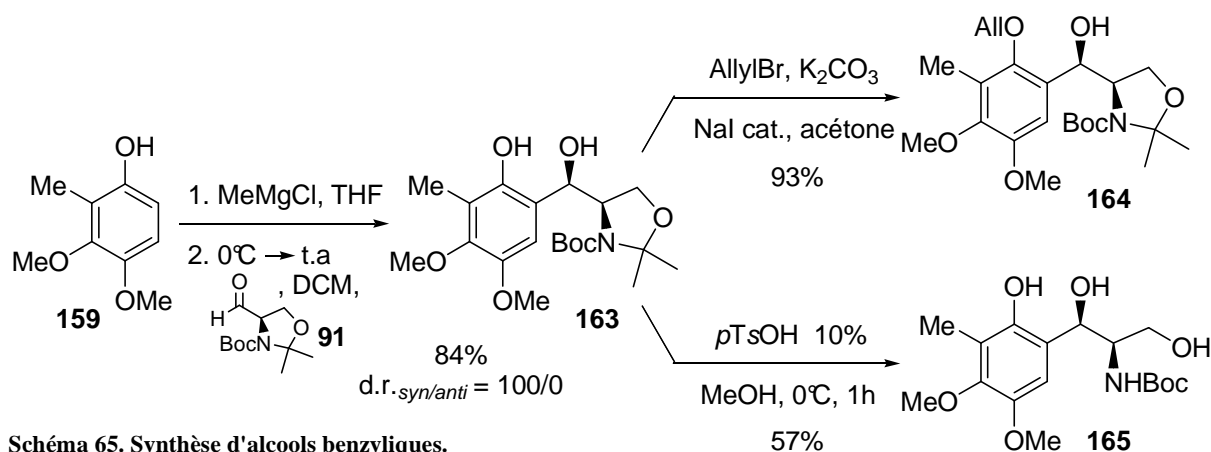
Schéma 64. Déplacement nucléophile d'un mésylate par un azoture.

Il est important de noter que le mécanisme de la substitution des mésylates et des tosylates peut se dérouler soit selon une S_N2, mais aussi en compétition avec un mécanisme par S_N1, rendant toute prévision délicate quant à la stéréosélectivité sur notre position benzylique particulièrement activée par le noyau aromatique très riche en électrons.

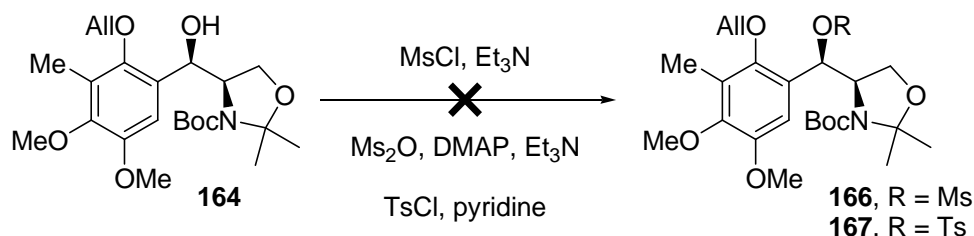
Nous avons donc tout d'abord synthétisé les alcools benzyliques **163** à **165** à partir du phénol **159** et de l'aldéhyde de Garner **91** (Schéma 65).¹⁴⁹

¹⁴⁸ Rama Rao, A. V.; Laxma Reddy, K.; Srinivasa Rao, A. *Tetrahedron Lett.* **1994**, 35, 5047.

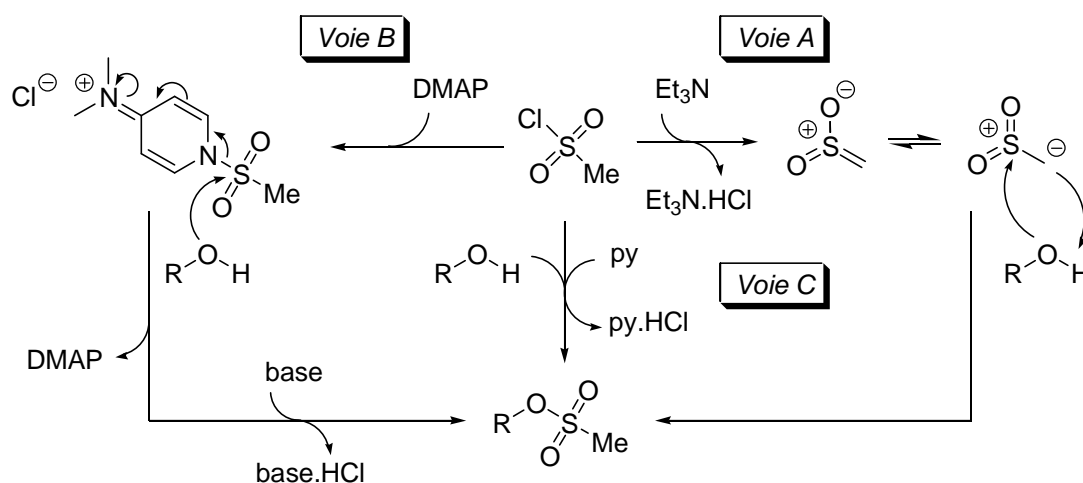
¹⁴⁹ Pour la mise au point des conditions expérimentales et la confirmation de l'attribution de la configuration relative des alcools **163-165**, voir chapitre III-B. 1.



Malheureusement, exposé au chlorure de mésyle en présence de triéthylamine, l'alcool **164** est resté inchangé. De même l'activation par l'anhydride métylique et le chlorure de tosylo n'a donné aucun résultat (Schéma 66).¹⁵⁰



La formation d'un mésylate est en général une réaction qui n'est pas stériquement sensible, contrairement au tosylate qui permet de distinguer un alcool primaire d'un secondaire. Selon la nature de la base (schéma 67), le mécanisme impliqué est différent, puisque l'on passe par des espèces anioniques avec la triéthylamine (voie A),¹⁵¹ cationiques avec la DMAP (voie B). Une troisième possibilité existe, où la pyridine joue le simple rôle de base (voie C).



¹⁵⁰ L'impossibilité de mésyler de type de dérivé a déjà été observée au laboratoire : voir référence 143.

¹⁵¹ Crossland, R. K.; Servis, K. L. *J. Org. Chem.* **1970**, *35*, 3195.

Il est à noter que la voie A est très similaire au mécanisme d'acylation par un cétène, ce qui permet, entre autres, l'acylation de fonctions stériquement peu accessibles. Il est donc assez surprenant que l'alcool **163** résiste à toutes tentatives de méthylation.

Les essais d'activation des alcools **163** et **165** par un acide de Brønsted (CSA, *p*TsOH) ou de Lewis ($\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$, InCl_3 , $\text{Yb}(\text{OTf})_3$, AlCl_3), en présence d'éthanolamine *O*-TBDPS dans le toluène, n'ont pas permis d'isoler de produits de substitution par l'amine (Schéma 68).

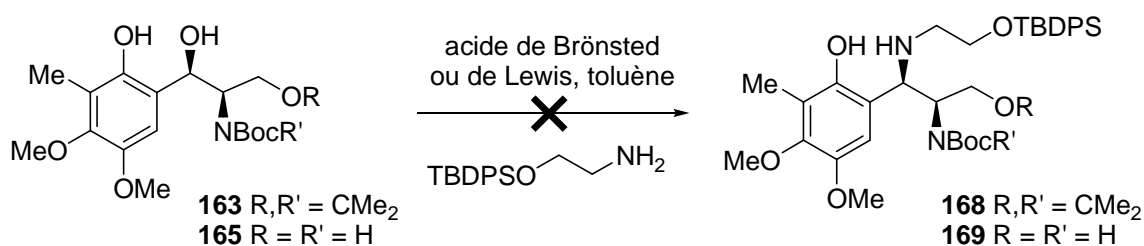


Schéma 68. Tentatives d'activation de l'alcool benzylique par un acide.

Quand les produits de départ ne sont pas récupérés ou dégradés, seul l'oxazolidinone **170** a pu être observée. Celle-ci serait issue de l'attaque par $\text{S}_{\text{N}}2$ du carbamate sur l'alcool activé (**171**), pour former un intermédiaire iminium carbonate **172** qui, en l'absence de nucléophile, se fragmenterait par perte d'isobutène pour aboutir à l'oxazolidinone **170** (Schéma 69).¹⁵²

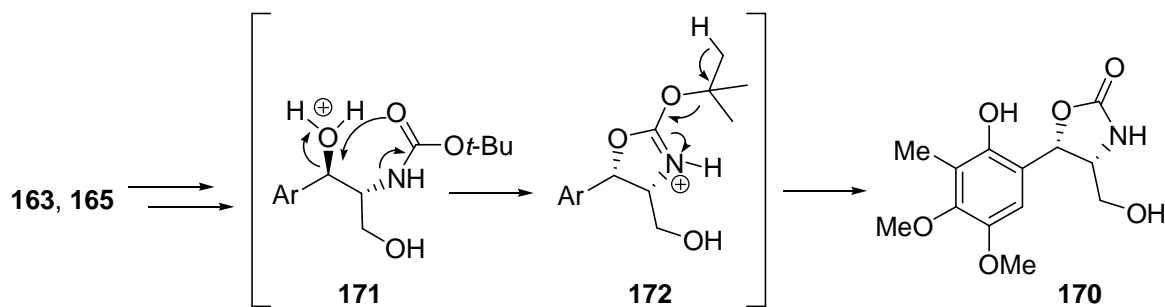


Schéma 69. Attaque du carbamate sur l'alcool benzylique en milieu acide.

D'autres possibilités d'activation de l'alcool benzylique pour le substituer par une amine existent, comme l'introduction d'un halogénure avec TMSBr^{153} ou TMSI^{154} , en présence d'une

¹⁵² La formation de ce type d'oxazolidinone a déjà été observée et étudiée plus en détails au laboratoire. Voir références 101a et 144.

¹⁵³ Clive, D. L. J.; Hisaindee, S.; Coltart, D. M. *J. Org. Chem.* **2003**, *68*, 9247.

¹⁵⁴ (a) Kamal, A.; Ashwini Kumar, B.; Arifuddin, M. *Tetrahedron Lett.* **2003**, *44*, 8457. (b) Daley, L.; Meresse, P.; Bertounesque, E.; Monneret, C. *Tetrahedron Lett.* **1997**, *38*, 2673.

amine. Plusieurs études sur la synthèse d'analogues azotés de la podophyllotoxine comme le **NPF** ont par exemple utilisé cette méthode (Schéma 70).

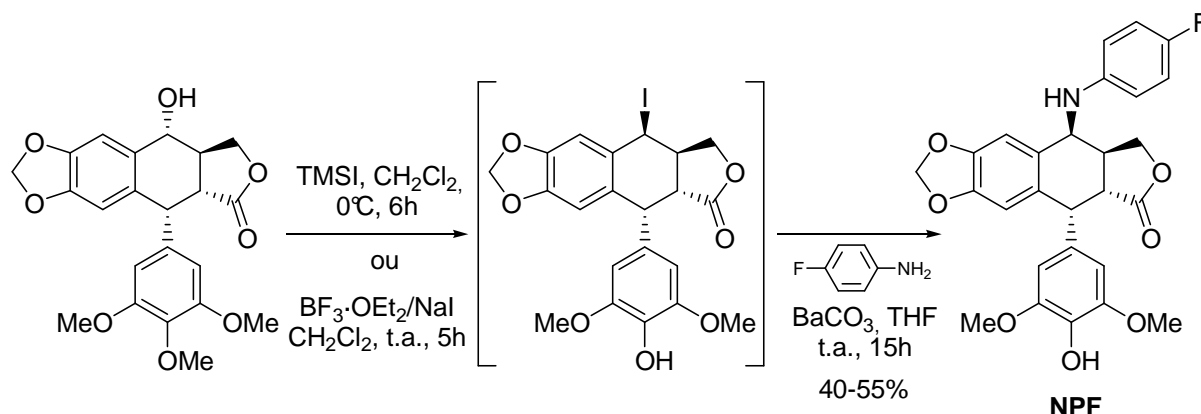


Schéma 70. Synthèse de **NPF**, dérivé de la podophyllotoxine.

Une réaction de Mitsunobu utilisant un azoture en présence de diéthylazodicarboxylate (DEAD) serait aussi envisageable, et permettrait de réaliser simultanément une inversion de configuration du centre benzylique.¹⁵⁵

Cependant, nous avons choisi de laisser de côté ces stratégies, ayant obtenu certains résultats intéressants à approfondir, selon des stratégies intramoléculaires que nous étudions en même temps.

II-D.2. Essais d'amination réductrice sur une cétone benzylique

Lors de nos études de stratégies intramoléculaires, nous avons été amenés à synthétiser la cétone benzylique **173** (voir chapitre III-B.3.c). Nous avons donc testé une réaction d'amination réductrice en soumettant la cétone **173** au cyanoborohydrure de sodium en présence de benzylamine (Schéma 71). Cependant, aucune réaction ne fut observée.

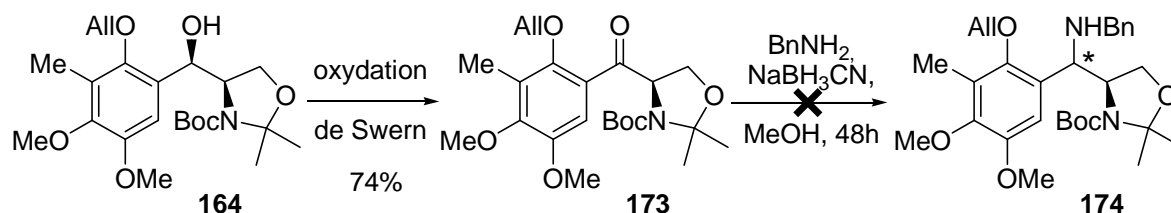


Schéma 71. Essai d'amination réductrice sur la cétone **173**.

¹⁵⁵ (a) Xu, C.; Yuan, C. *Eur. J. Org. Chem.* **2004**, 4410. (b) Rama Rao, A. V.; Gurjar, M. K.; Rao Nallaganchu, B.; Bhandari, A. *Tetrahedron Lett.* **1993**, *34*, 7085. (c) Sahasrabudhe, K.; Gracias, V.; Furness, K.; Smith, B. T.; Katz, C. E.; Srinivasa Reddy, D.; Aubé, J. *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 7914.

II-E. Conclusion

Lors de nos recherches de stratégies intermoléculaires pour la construction du motif **E**, nous avons mis au point une nouvelle réaction de Mannich phénolique à trois composants, catalysée par des acides de Lewis doux de type triflate d'ytterbium.

Elle permet la synthèse de *o*-1,2-diaminoalkylphénols chiraux à partir d'un phénol, d'un *N,N*-dibenzyl- α -amino aldéhyde et d'une amine, produits de départ facilement accessibles.

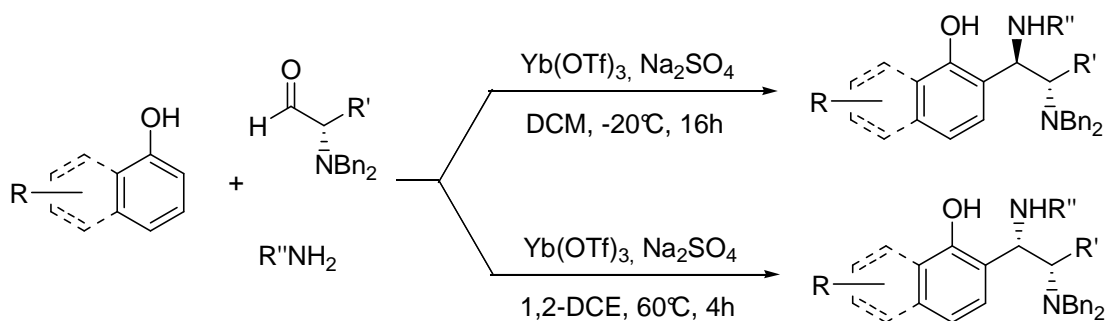


Schéma 72. Réaction de Mannich phénolique diastéréodivergente à trois composants.

Cette synthèse est diastéréosélective et stéréodivergente, permettant l'accès aux quatre énantiomères possibles simplement en changeant la configuration absolue de l'aminoaldéhyde de départ et la température de réaction. La réaction menée à basse température (-20°C) fournit les adduits cinétiques de configuration relative *anti*, tandis qu'à plus haute température ($25-60^{\circ}\text{C}$) les adduits thermodynamiques de configuration relative *syn* sont obtenus. Aucune racémisation n'est observée durant ce processus.

L'obtention des adduits *anti* procède selon un mécanisme non chélaté, et s'explique facilement par le modèle de Felkin-Ahn. Une étude mécanistique a permis de prouver que les adduits thermodynamiques *syn* se formaient par isomérisation des composés cinétiques *anti* par élimination 1,4 de l'amine en position benzylique et attaque subséquente sur la face opposée de l'intermédiaire *o*-quinone méthylène formé, là encore selon le modèle de Felkin-Ahn. Cette réaction représente l'une des plus courtes voies d'accès à ce type d'entités chirales.

Les essais d'application de cette méthodologie à la synthèse de la bioxalomycine α_2 n'ont pas abouti, de même que les tentatives d'utilisation des adduits *o*-1,2-diaminoalkylphénols comme ligands chiraux pour l'addition énantiosélective du diéthylzinc sur le benzaldéhyde.

D'autres stratégies intermoléculaires pour l'introduction stéréosélective d'une amine en position benzylique ont été testées, notamment par déplacement nucléophile d'un alcool et par amination réductrice, mais sans succès.