

REPUBLIQUE ALGERIENNE DEMOCRATIQUE ET POPULAIRE
MINISTERE DE L'ENSEIGNEMENT SUPERIEUR ET DE LA RECHERCHE
SCIENTIFIQUE
UNIVERSITE-MENTOURI DE CONSTANTINE
FACULTE DES SCIENCES
DEPARTEMENT DE CHIMIE

N° d'ordre :.....

Série :.....

THESE

Présentée pour l'obtention du diplôme de DOCTORAT D'ETAT

En Chimie Organique

OPTION

Synthèse Organique

INTITULE

**NOUVELLES VOIES D'ACCES A DES MOLECULES
D'INTERET BIOLOGIQUE :
Acides Allonorcoronamiques et 2-Hydroxymorpholines**

Par : **DEBACHE ABDELMADJID**

Devant la commission :

D. Benachour	Président	Professeur, Université de Sétif
B. Carboni	Rapporteur	DR, CNRS, Rennes, France
N. Aouf	Examineur	Professeur, Université de Annaba
M. Laabassi	«	Professeur, Université de Batna
S. Rhouati	«	Professeur, Université de Constantine
A. Teniou	«	M.C. , Université de Constantine

19 Mars 2002

A la mémoire de ma mère

A la mémoire de mon père

A la mémoire de mes frères et de ma soeur

A ma femme et à mes enfants avec toute mon affection

A mon frère et à ma soeur

A toute ma famille et ma belle famille

-Remerciements-

Ce travail a été réalisé au sein du groupe de Synthèse et Electrosynthèse Organiques (UMR 6510) de l'Université de Rennes I, sous la direction de Monsieur le Professeur D. DANION et de Monsieur B. CARBONI, Directeur de Recherche au C.N.R.S. Je leur exprime toute ma gratitude de m'avoir donné la chance de réaliser cette thèse et de l'intérêt et de l'aide qu'ils m'ont apportés tout au long des différents séjours que j'ai effectués dans leurs laboratoires.

Je remercie Monsieur M. VAULTIER, Directeur de Recherche, Directeur de laboratoire et Directeur de l'UMR, d'avoir accepté de me recevoir dans son laboratoire sans condition aucune, au début de ce travail.

Je tiens aussi à remercier Madame R. DANION-BOUGOT pour l'aide et la sympathie qu'elle a manifestées à mon égard pendant toute la durée de ce travail.

Mes remerciements s'adressent également à Madame F. BERREE pour l'aide précieuse qu'elle m'a apportée et l'intérêt particulier qu'elle a manifesté à la réalisation de la deuxième partie de cette thèse.

J'adresse mes remerciements à Monsieur le Professeur D. BENACHOUR de l'Université de Sétif, Monsieur le Professeur N. AOUF de l'Université de Annaba, Monsieur le Professeur M. LAABASSI de l'Université de Batna, Monsieur le Professeur S. RHOUATI de l'Université de Constantine et Monsieur A. TENIOU, Maître de Conférence à l'Université de Constantine, qui ont accepté de juger ce travail et de participer à la commission d'examen.

Je tiens à remercier toutes les personnes qui ont contribué de près ou de loin à la réalisation de ce travail et en particulier Ali, Mustapha, Sylvain, Françoise, Roger, Alain, guillaume, Patrick et les autres.

Enfin, j'adresse mes remerciements à l'administration de l'Université-Mentouri de Constantine qui a apporté son soutien financier qui m'a permis de réaliser le présent travail.

-Abréviations-

- ACC : Aminocyclopropanecarboxylique
- Ac₂O : Anhydride acétique
- Ac : Acétyle
- AcOH : Acide acétique
- 9-BBN : 9-borabicyclo[3.3.1]nonane
- Bn : Benzyle
- BnOH : Alcool benzylique
- Boc₂O : Di-*tert*-butyldicarbonate
- Boc : *tert*-Butyloxycarbonate
- Bu : Butyle
- t*.BuOK : Tertiobutanoate de potassium
- CC : Chromatographie sur colonne
- Chx : Cyclohexyle
- de : Excès diastéréoisomérique
- DBU : 1,8-Diazobicyclo[5.4.0]undec-7-ène
- DCC : Dicyclohexylecarbodiimide
- DIBAH: Diisobutylaluminium hydrure
- DMAP : 4-Diméthylaminopyridine
- DME : Diméthoxyéthane
- DMF : Diméthylformamide
- DOPA : Dopamine
- DMSO : N,N-Diméthylsulfoxyde
- Eb : Point d'ébullition
- ee : Excès énantiomérique
- EPE : Enzyme formant l'éthylène
- Et : Ethyle
- Et₃N : Triéthylamine
- EtOH : Ethanol
- LDA : Lithium isopropylamide
- MeOH : Méthanol
- MsCl : Chlorure de mésyle
- Pd(OAc)₂ : Acétate de palladium
- Ph : Phényle
- i*-Pr : *iso*Propyle
- Rdt : Rendement
- TBDMSCl : chlorure de *tert*-Diméthylsilyl
- TMSCN : Cyanure de triméthylsilane
- TfO : Triflate
- TsOH : Acide p-toluènesulfonique
- Ts : Tosyle
- PdCl₂(dppf) : Dichloro-[1,1- bis(diphénylphosphino) ferrocène]palladium(II)

-Conditions Opératoires Générales-

Solvants et Réactifs

- Le tétrahydrofurane et l'éther sont distillés sur sodium/benzophénone.
- Le dichlorométhane, le chloroforme et le tétrachlorure de carbone sont distillés sur P_2O_5 .
- Les alcools (méthanol, éthanol, isopropanol) sont distillés sur magnésium en présence d'iode.
- Le chlorure de benzyle, le chlorure de thionyle sont fraîchement distillés avant utilisation.
- Les autres réactifs commerciaux sont utilisés sans purification préalable.
- Les solvants et les éluants de chromatographie sont utilisés sans purification préalable.

Chromatographie

- Les chromatographies sur colonne ont été réalisées avec du gel de silice 60 Merck (230-400 Mesh).
- Les chromatographies sur couche mince (CCM) ont été réalisées sur des plaques Merck en aluminium recouvertes de gel de silice 60F254 (0.2 mm d'épaisseur). Les révélations ont été faites à l'aide de la lampe U.V. ou d'une solution de ninhydrine à 2% dans l'éthanol.

Appareils et technique d'analyse

***Spectrométrie de Résonance Magnétique Nucléaire (RMN)**

- Appareil à transformée de Fourier BRUCKER ARX 200 (200 MHz pour le proton et 50 MHz pour le carbone 13).
- Appareil à transformée de Fourier BRUCKER ARX 300 (300 MHz pour le proton et 75 MHz pour le carbone 13).

Les déplacements chimiques (δ) sont exprimés en parties par millions (ppm) par rapport au tétraméthylsilane (TMS), utilisé comme référence interne.

Les constantes de couplage (J) sont exprimées en Hertz (Hz).

Les abréviations suivantes ont été utilisées pour décrire la multiplicité des signaux :

s : singulet ; d : doublet ; dd : doublet de doublet ; t : triplet ; td : doublet de triplet ;
q : quadruplet ; m : multiplet ; Cq : carbone quaternaire ; C-Ar : carbone aromatique.

***Spectrométrie de Masse**

-Spectromètre haute résolution à double focalisation VARIAN MAT 311.

L'énergie du faisceau électronique est de 70 eV ; l'intensité du courant d'émission est de 300 μ A et la tension d'accélération est de 3 KV.

***Mesures de Pureté Optique**

Les pouvoirs rotatoires ont été mesurés à l'aide d'un polarimètre PERKIN-ELMER 241 MC, en opérant à la longueur d'onde $\lambda=589$ nm (raie D du sodium), à température ambiante.

***Points de Fusion**

Les points de fusion ont été déterminés sur un banc KOFLER.

-SOMMAIRE-

Introduction Générale.....	3
Bibliographie.....	8

Partie 1 : Etude d'une nouvelle voie d'accès aux acides

Allonorcoronamiques

Introduction.....	10
1/-Propriétés biologiques des A.C.C.....	11
II/-Synthèses des A.C.C.....	17
II-1/-Cycloaddition à l'aide d'un 1,2-diélectrophile.....	17
II-2/-Cyclisation des 4-chloro-2-iminobutanenitriles.....	22
II-3/-Cyclopropanation par un ylure.....	22
II-4/-Cyclisation à l'aide du diazométhane.....	24
II-5/-Synthèse de Strecker.....	27
II-6/-Synthèse enzymatique.....	27
II-7/-Synthèse par catalyse au palladium.....	28
III/-Le complexe de Belokon dans la synthèse des α-aminoacides...29	
IV/-Travaux réalisés.....	34
V/-Partie expérimentale.....	41
VI/-Bibliographie.....	54

Partie 2 : Etude d'une nouvelle voie d'accès aux 2-Hydroxymorpholines

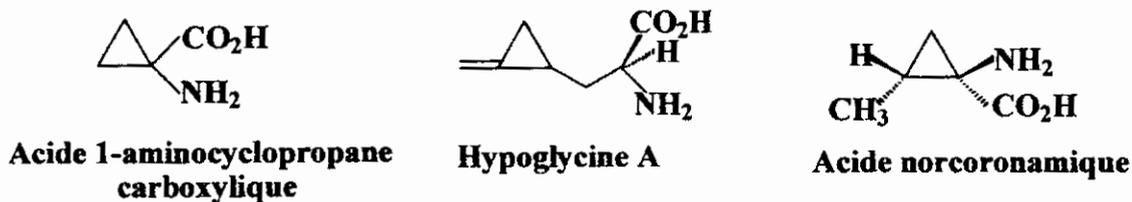
Introduction.....	60
I/-Le bore dans la formation de la liaison Carbone-Carbone.....	61
I-1/-Réactions de couplage catalysées par le palladium.....	61
I-2/-Réactions d'aldolisation.....	65
I-3/-Réactions des allylboranes.....	74
II/-Les dérivés du bore dans la réaction du type Mannich.....	80
III/-Activité biologique et méthodes de préparation	
Des 2-hydroxymorpholines.....	87
III-1/-Activité biologique des 2-hydroxymorpholines.....	87
III-2/-Méthodes de préparation des 2-hydroxymorpholines.....	89
IV/-Travaux réalisés.....	93
V/-Partie expérimentale.....	98
VI/-Bibliographie.....	104
Conclusion Générale.....	109
Annexes.....	111

INTRODUCTION GENERALE

-INTRODUCTION GENERALE-

Les α -aminoacides présentent un intérêt certain dans les domaines de l'agro-alimentaire, de l'agrochimie et de la pharmacie.

En plus de la vingtaine d' α -aminoacides protéiques, plus d'un millier d'aminoacides naturels ont été isolés du milieu vivant aussi bien animal que végétal, parmi lesquels on dénombre plusieurs à structure cyclopropanique [1,2,3].



Le rôle de l'acide 1-aminocyclopropanecarboxylique (A.C.C.) et de l'hypoglycine A est maintenant bien établi. Ils sont les précurseurs d'une phytohormone, l'éthylène, qui intervient dans les différentes étapes du développement des plantes [4,5].



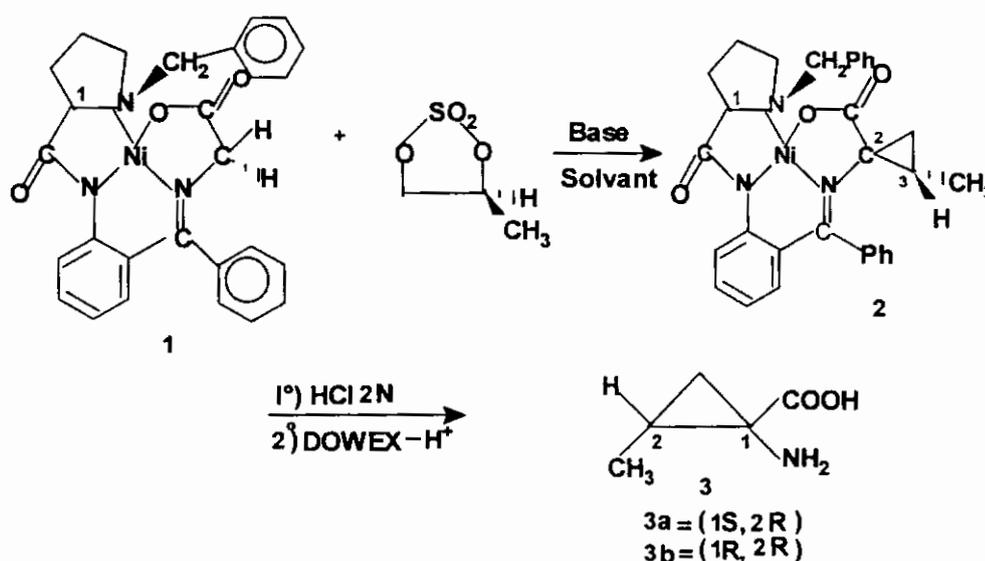
De nombreux 1-aminocyclopropanecarboxyliques différemment substitués ont été synthétisés et testés. Certains présentent des propriétés biologiques intéressantes :

Les cyclopropanes substitués en position 2 par un ou deux groupements alkyles sont des régulateurs de croissance ou des inhibiteurs d'enzymes [6]. Lorsqu'ils ont un groupement aryl dans cette position, ils présentent une activité hypotensive [7].

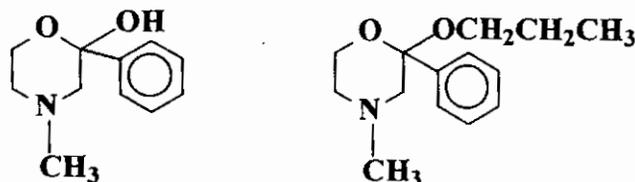
L'introduction du motif « cyclopropane » a pour conséquence de rigidifier une molécule et donc, en stabilisant une conformation particulière, de lui conférer de nouvelles propriétés potentiellement intéressantes. Cette approche a été utilisée en pharmacologie dans la perspective de découverte de nouveaux médicaments plus efficaces. En particulier l'introduction d'un aminoacide cyclopropanique dans une chaîne peptidique a eu pour conséquence une amélioration notable de l'activité biologique [8,9,10].

La synthèse des A.C.C. et des peptides correspondants a connu un développement important et reste un domaine en plein essor. On relève de nombreuses voies d'accès à cette classe de composés [11], mais les difficultés de préparation de ces α -aminoacides optiquement purs à partir d'intermédiaires facilement accessibles limitent actuellement leur développement.

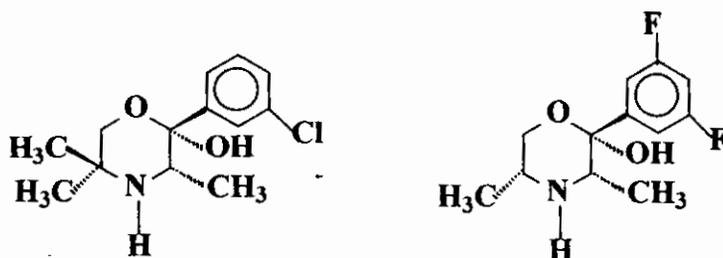
Notre travail s'inscrit dans ce cadre puisque nous présentons, dans la première partie de ce mémoire, une méthode simple pour la synthèse d' α -aminoacides cyclopropaniques optiquement purs basée sur la séquence réactionnelle suivante :



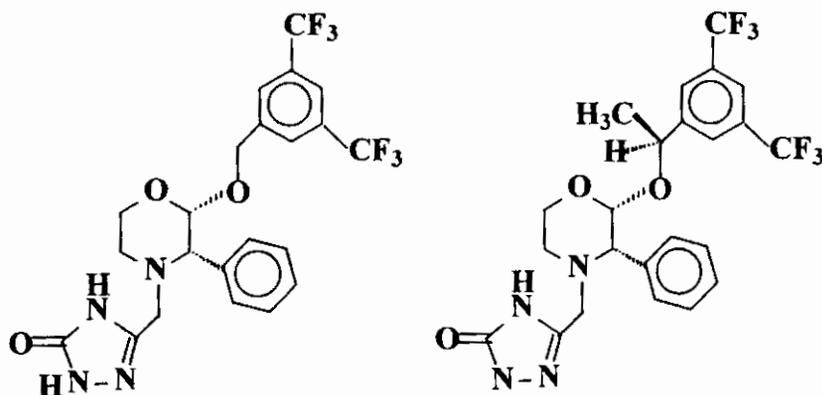
Le noyau « 2-hydroxymorpholine » constitue un élément central dans la structure de plusieurs composés biologiquement actifs. En effet, il a été montré qu'une série de 2-hydroxy-4-méthylmorpholines et 2-alkoxy-4-méthylmorpholines présentait d'intéressantes activités analgésiques [12].



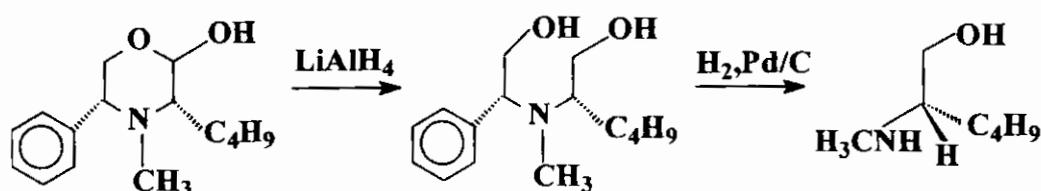
Il a été, par ailleurs, montré que des dérivés de la 2-hydroxymorpholine convenablement substitués possédaient des propriétés antidépressives et sont effectivement utilisés dans des traitements thérapeutiques [13].



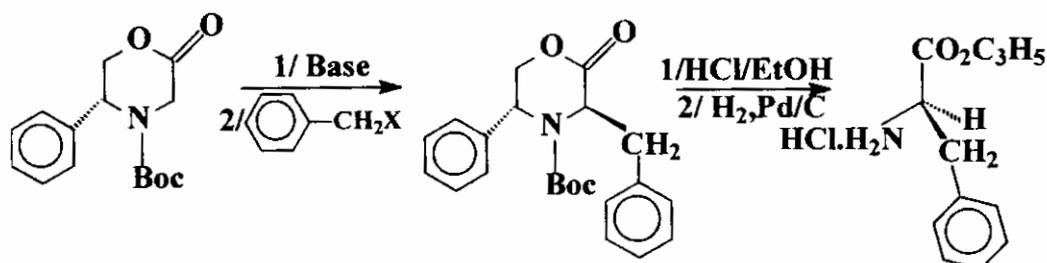
Récemment, il a également été prouvé que certains dérivés de la 2-hydroxymorpholine étaient actifs sur le récepteur humain NK-1 sur lequel la substance « P », neuropéptide intervenant dans les mécanismes de transmission et de modulation de la douleur ainsi que dans différentes maladies inflammatoires et la maladie de Parkinson, réagit préférentiellement [14].



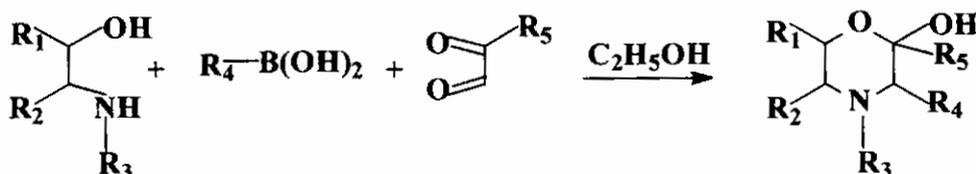
Les 2-hydroxymorpholines sont des précurseurs intéressants en synthèse organique. Elles ont, en particulier, été utilisées pour accéder à des alcools et des α -aminoesters optiquement purs [15].



Les 2-hydroxymorpholinones, formes oxydées des 2-hydroxymorpholines, constituent également d'excellents intermédiaires dans la synthèse stéréosélective des α -aminoacides et α -aminoesters [16].



Dans la deuxième partie de ce mémoire, nous présentons une méthode simple et générale qui permet la préparation des 2-hydroxymorpholines, par simple mélange des réactifs dans le même réacteur, selon la séquence réactionnelle suivante :



-BIBLIOGRAPHIE-

- [1]-S. Hunt, « *Chemistry and Biochemistry of the Amino Acids* », G.C. Barrett Ed., Chapman and Hall, London, New York, **1985**, chapitre 4.
- [2]-C.H. Stammer, *Tetrahedron*, **1990**, *46*, 2231.
- [3]-A. Alami ; M. Calmes ; J. Daunis ; R. Jacquier, *Bull. Soc. Chim. Fr.*, **1993**, *130*, 30.
- [4]-S.F. Yang ; D.O. Adams ; C. Lizada ; Y. Yu ; K.J. Bradford ; A.C. Cameron ; N.E. Hofman, in *Plant Growth Substances*, **1979**, Ed. by K.F. Skoog, Springer, Berlin, 219-229.
- [5]-M. Lieberman, "Biosynthesis and Action of Ethylene" in *Ann. Rev. Plant Physiol.*, **1979**, 239.
- [6]-M. Mansuri, Brit. UK. Pat. Appl. G.B. 2.127.802 ; *Chem. Abstr.*, **1985**, *101*, 72318 m.
- [7]-C. Kaiser ; C. Zirkle, *Brevet Belge* 648.020, *Chem. Abstr.*, **1965**, *63*, 14979b.
- [8]-F.H.C. Stewart, *Aust. J. Chem.*, **1981**, *34*, 2431.
- [9]-T. Ogawa ; Y. Shimohigashi ; H. Yoshitomi ; H. Sakamoto ; H. Kodama ; M. Waki ; C.H. Stammer, *Peptide Chemistry*, **1988**, 25.
- [10]-K. Burgess ; D. Lim ; K.K. Ho ; C.Y. Ke, *J. Org. Chem.*, **1994**, *59*, 2179.
- [11]-C. Cattivieira ; M.D. Diaz-de-Villegas, *Tetrahedron Asymmetry*, **2000**, *11*, 645.
- [12]-E. Rekka ; P. Kourounakis, *Eur. J. Med. Chem.*, **1989**, *24*, 179.
- [13]-J.L. Kelley ; D.L. Musso, *J. Med. Chem.*, **1996**, *39*, 347.
- [14]-J.J. Hale et Coll., *J. Med. Chem.*, **1998**, *41*, 4607.
- [15]-a)-C. Agami ; F. Couty ; B. Prince ; C. Puchot, *Tetrahedron*, **1991**, *47*, 4343.
-b)- C. Agami ; F. Couty ; C. Puchot-Kadouri, *Synlett*, **1999**, 449.
- [16]-a)-J.F. Dellaria ; B.D. Santarsiero, *Tetrahedron Lett.*, **1988**, *29*, 6079.
-b)-A.S. Anslow ; L.M. Harwood ; I.A. Lilley, *Tetrahedron asymmetry*, **1995**, *6*, 2465.
-c)-R. Chinchilla ; L.R. Falvello ; N. Galindo ; C.J. Najera, *J. Org. Chem.*, **2000**, *65*, 3034.

Chapitre 1
Nouvelle voie d'accès
Aux acides allonorcoronamiques

-INTRODUCTION-

Depuis que Burroughs [1] et Vätälö et Virtanen [2] ont isolé l'acide 1-aminocyclopropane-carboxylique (ACC) du règne végétal, un regain d'intérêt a été manifesté à ce composé et à ses dérivés. Cet intérêt s'est accru lorsqu'il a été prouvé que l'ACC était le précurseur direct d'une phytohormone, l'éthylène, qui intervient dans la régulation des différents stades de l'évolution des plantes.

L'introduction d'un motif cyclopropanique permet de créer des molécules rigides ayant une conformation modèle interdisant la rotation autour de la liaison C α -C β et d'induire des propriétés biologiques intéressantes.

Pour ces raisons l'ACC et ses dérivés ont fait l'objet d'un grand nombre de publications qui s'articulent autour de l'activité biologique et des méthodes de préparation. Ainsi depuis près de deux décennies, les chercheurs ont développé un certain nombre de méthodes de synthèse, en particulier, en série non racémique [3,4,5,6].

Dans ce chapitre nous présentons :

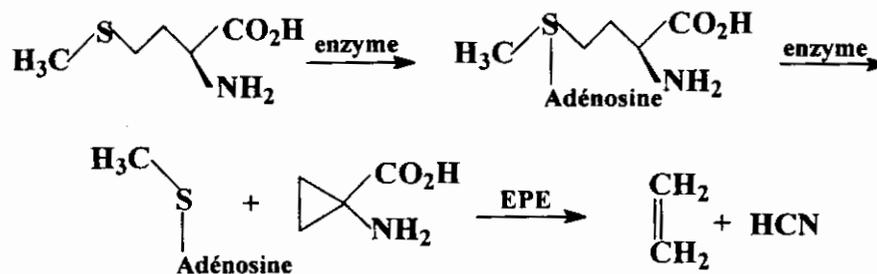
- 1/-Les propriétés biologiques des ACC
- 2/-L'essentiel des méthodes de synthèse en série asymétrique
- 3/-Le complexe de Belokon dans la synthèse des α -aminoacides
- 4/-L'essentiel des résultats de nos travaux.

I/- PROPRIETES BIOLOGIQUES DES ACC

Depuis son isolement du règne végétal, il a été prouvé que l'acide 1-aminocyclopropanecarboxylique est le précurseur direct d'une phytohormone, l'éthylène, qui intervient dans les divers stades de l'évolution des plantes, en particulier la germination, la croissance, le murissement des fruits, la chute des feuilles [7-10] .

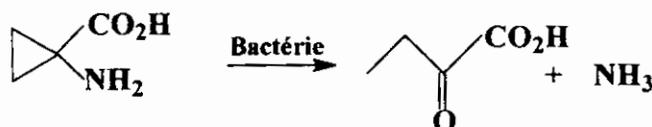
Le schéma biosynthétique de la transformation de l'ACC en éthylène a été établi . En effet, il a été montré que la méthionine est transformée en (S)-adenosylméthionine qui, à son tour, est transformée en ACC sous l'effet d'une enzyme [7-8,11-16] . Ce dernier est décarboxylé en éthylène (C_2H_2) et en acide cyanhydrique (HCN) sous l'action d'une enzyme formant l'éthylène EPE [10, 11, 14, 17-21] (Schéma 1) :

Schéma 1



L'acide 1-aminocyclopropanecarboxylique peut également être transformé en acide α -acétobutyrique et ammoniac sous l'effet de certaines bactéries [22,23] (Schéma 2) :

Schéma 2



Plusieurs dérivés de l'ACC ont été isolés du milieu naturel parmi lesquels on peut citer :

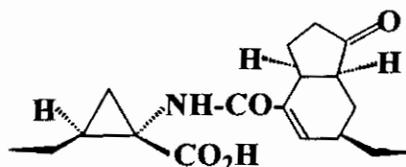
-la coronatine, phototoxine produite par *Pseudomonas syringue* [24,25]. Elle induit la chlorose des feuilles ainsi que l'hypertrophie des cellules de certaines plantes [25,26]. L'hydrolyse de la coronatine conduit à l'acide (1S,2S)-2-éthyl-1-aminocyclopropane (acide coronamique).

-la norcoronatine isolée également de *Pseudomonas syringue* et qui contient le fragment le l'acide (1S,2S)-2-méthyl-1-aminocyclopropanecarboxylique (acide norcoronamique).

-l'acide N-méthyl norcoronamique, isolé de *Streptomyces braegensis* [27,28], est un des constituants du cycle d'un antibiotique .

-la carnosadine isolée d'une algue rouge *Grateloupia carnosa* [29].

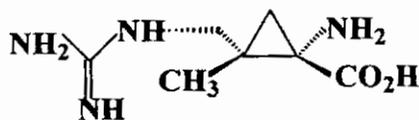
-Acides cyclopropaniques naturels-



Coronatine



Acide norcoronamique



Carnosadine



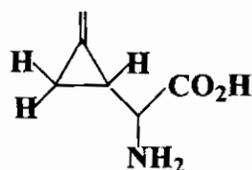
Acide N-méthylnorcoronamique

Des aminoacides cyclopropaniques en position 3,4 ou 4,5 ont également été isolés du milieu naturel :

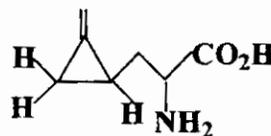
-le 2-(méthylèncyclopropyl)glycine et le 3-(méthylèncyclopropyl)alanine ont été trouvés dans *Blighia sapida*[30].

-le 3-(méthylèncyclopropyl)-3-méthylalanine a été isolé de *Aesculus californica* et le 2-(carboxycyclopropyl)glycine cis- et trans- de *Aesculus parviflora* et *Blighia sapida* [30].

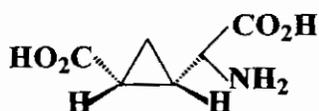
-Acides 3,4 et 4,5-cyclopropaniques naturels-



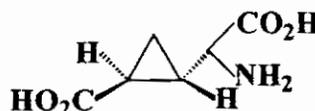
2-(Méthylèneglycyl)cyclopropane-1-carboxylic acid



3-(Méthylèneglycyl)cyclopropane-1-carboxylic acid



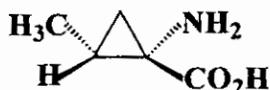
Cis- 2-(carboxycyclopropyl)glycine



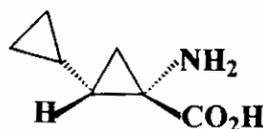
Trans- 2-(carboxycyclopropyl)glycine

Divers dérivés de l'acide 1-aminocyclopropanecarboxylique ont été préparés et leur activité biologique testée et prouvée [31].

Les dérivés alkylés et dialkylés en position 2 de l'ACC sont des régulateurs de croissance de plantes [31-34], des substrats d'enzymes ou des inhibiteurs de l'EPE [32-35]. Ainsi l'acide allonorcoronamique et l'acide 2-cyclopropyl-1-aminocyclopropanecarboxylique sont des inhibiteurs efficaces de la biosynthèse de l'éthylène [36,39].



acide (1R,2S)-allonorcoronamique

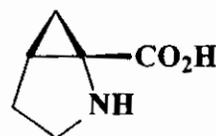


acide -1-amino-2-cyclopropylcyclopropanecarboxylique

De leur côté, l'acide 1-aminocyclopropèneglycyl et la 2,3-méthanoproline sont des inhibiteurs de l'enzyme formant l'éthylène (EPE) [40].



acide -1-aminocyclopropèneglycyl
carboxylique



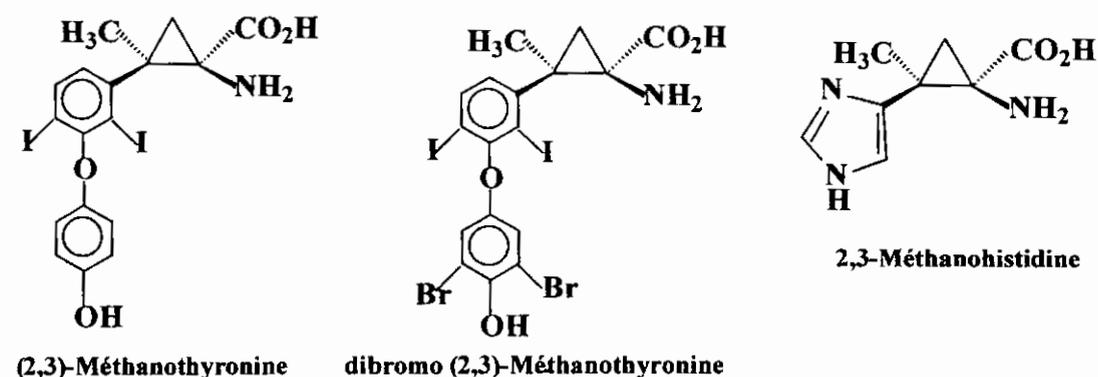
-2,3-méthanoproline

Les dérivés aromatiques de l'ACC ont également fait l'objet d'investigations et certains présentent des propriétés biologiques fort intéressantes. On a noté par exemple que :

-L'acide 1-amino-2-(-3,4-dihydroxyphényl)cyclopropanecarboxylique est un inhibiteur de la DOPA décarboxylase et de la tyrosine amino transférase [41] .

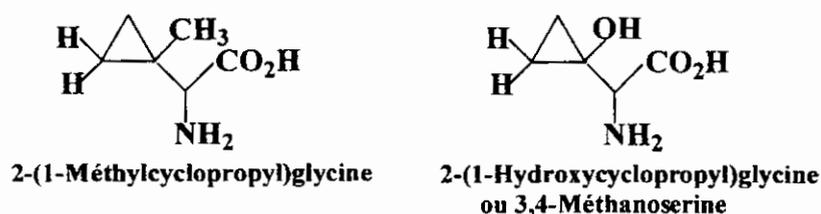
-La (Z)-2,3-méthanothyronine et son dérivé dibromé possèdent la même activité biologique que la thyroxine, une hormone thyroïdienne [42].

-La (Z)-2,3-méthanothistidine est un inhibiteur efficace de l'histidine décarboxylase [43].

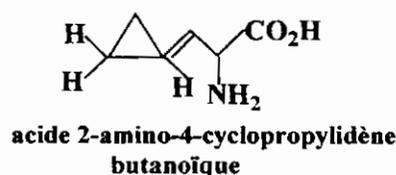
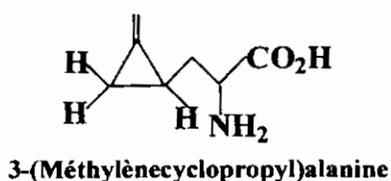


Les aminoacides cyclopropaniques en positions 3,4- et 4,5- présentent également des propriétés biologiques avérées :

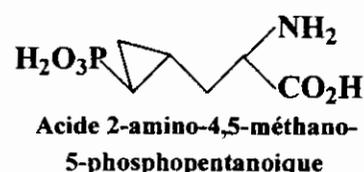
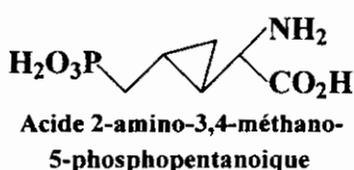
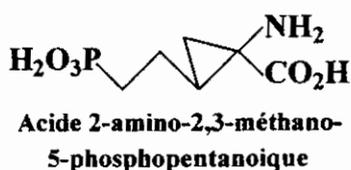
-La 2-(1-méthylcyclopropyl)glycine possède une activité antimicrobienne [44] alors que la 2,3-méthanosérine est une composante d'un antibiotique [45].



-La 3-(2-méthylèncyclopropyl)alanine ou hypoglycine A est mortelle à fortes doses par induction d'une hypoglycémie [46] alors que son métabolisme à doses modérées donne une co-enzyme qui bloque l'oxydation des corps gras [47]. Son isomère l'acide 2-amino-4-cyclopropylidènebutanoïque possède également des propriétés inhibitrices [48].

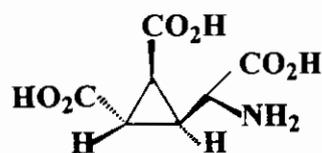


Les homologues cyclopropaniques de l'acide 2-amino-5-phosphopentanoïque ont quant à eux une activité sur les récepteurs du système nerveux central [49].



Le développement des maladies résultant de la dégénérescence des cellules cérébrales poussent les chercheurs à l'élaboration de molécules capables d'améliorer l'état de santé de ce type de patients et certains aminoacides cyclopropaniques tels que les composés 1 à 6 semblent présenter des voies prometteuses tant leur action est positive [50-56].

-Acides cyclopropaniques de synthèse biologiquement actifs-



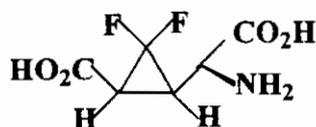
2-(2,3-dicarboxycyclopropyl)glycine

-1-



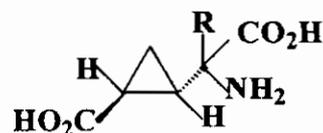
2-(2-carboxycyclopropyl)glycine

-2-



2-(2-carboxy-3,3-difluoro cyclopropyl)glycine

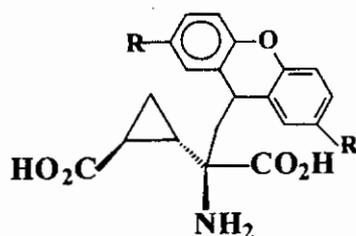
-3-



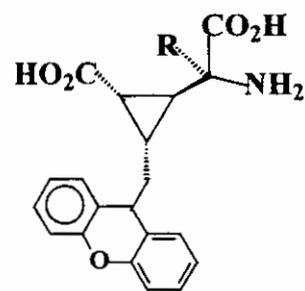
1-alkyl-2-(2-carboxycyclopropyl)glycine

R=PhCH₂CH₂, Ph₂CHCH₂.....

-4-



-5-



-6-

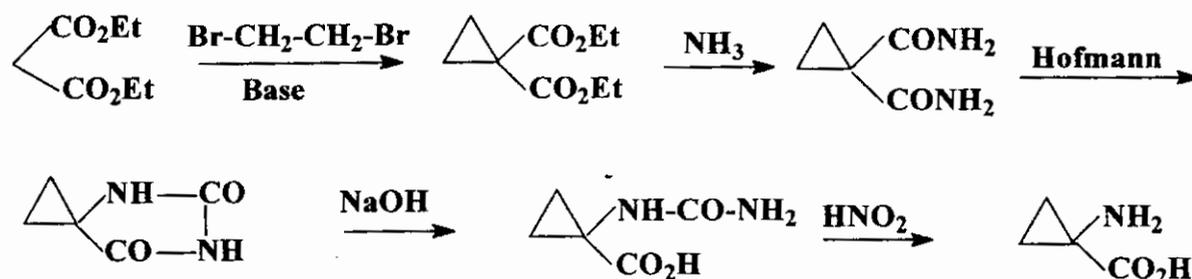
L'introduction d'un motif cyclopropanique a pour effet de rigidifier une molécule et de stabiliser sa conformation. Ainsi l'introduction d'un aminoacide cyclopropanique ou le remplacement d'un aminoacide naturel sur une chaîne peptidique peut introduire des propriétés biologiques fort intéressantes : cette approche est examinée en pharmacochimie dans le but de trouver des moyens thérapeutiques plus efficaces [57].

II/-SYNTHESE DES ACIDES 1-AMINO- -2-METHYLCYCLOPROPANECARBOXYLIQUES

II-1/Cycloaddition d'un 1,2-diélectrophile sur un dérivé ou un précurseur de la glycine

C'est Ingold et coll. [58] qui, en 1922, ont décrit la première synthèse de l'acide 1-aminocyclopropanique à partir du malonate d'éthyle et du 1,2-dibromoéthane (Schéma 1) :

Schéma 1



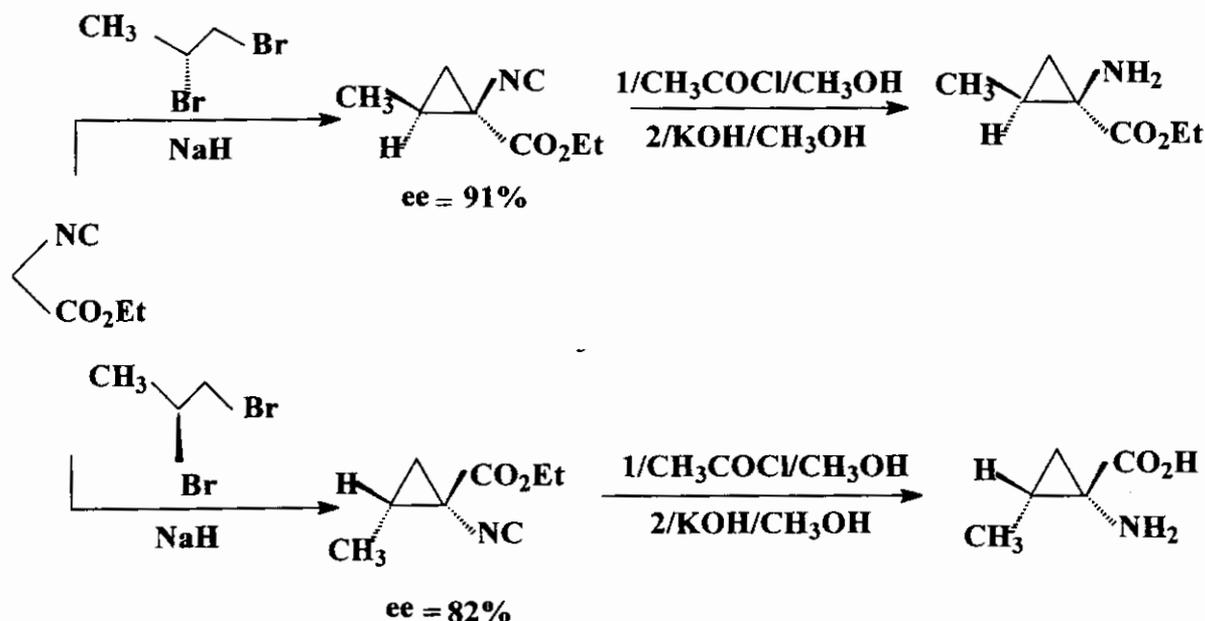
La présence d'un troisième substituant sur le cyclopropane rend les deux fonctions esters différentes et permet, par des réarrangements de Curtius et Hofmann, de préparer sélectivement les dérivés « *Cis* » et « *Trans* » et ainsi d'accéder à des aminoacides optiquement purs : cela constitue une première stratégie de synthèse asymétrique.

L'utilisation des dérivés N-substitués de la glycine permet la synthèse de précurseurs des acides 1-aminocyclopropanecarboxyliques sans recours à des réactions de réarrangements : cette voie constitue la deuxième stratégie de synthèse asymétrique.

Pirrung et coll. [59] ont, les premiers, en 1986, appliqué ce type de stratégie à la synthèse asymétrique des acides 2-substitués 1-aminocyclopropaniques.

La réaction du 1,2-dibromopropane sur l'isocynoacétate d'éthyle conduit préférentiellement aux composés « cis ». Ainsi, l'utilisation respectivement du (*R*) ou du (*S*)-1,2-dibromopropane donne les acides (*1R,2S*)- ou (*1S,2R*)-1-amino-2-méthylcyclopropaniques avec des excès enantiomériques de 91% et 82% (Schéma 2):

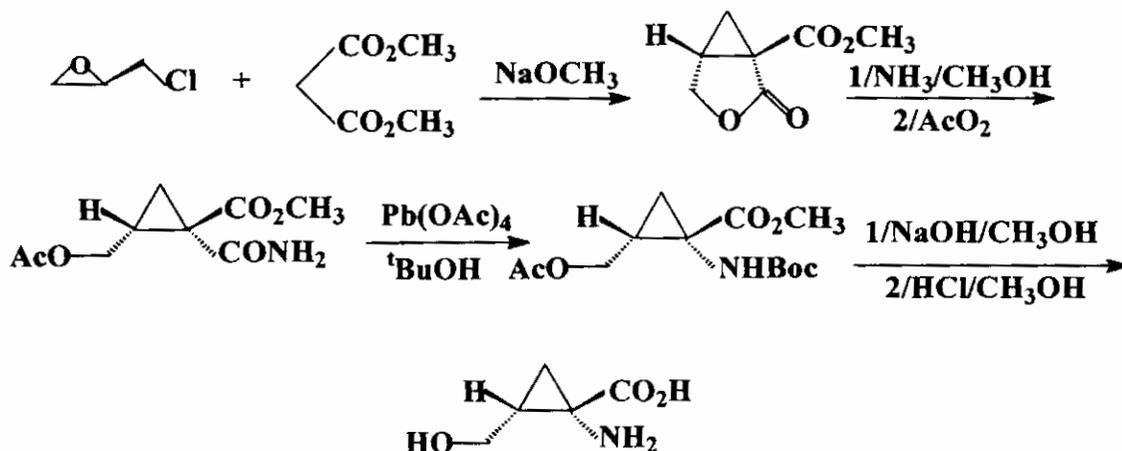
Schéma 2



Pirung et coll. [60] ont également décrit la préparation de l'acide (*1S,2R*)-1-amino-2-hydroxyméthylcyclopropanecarboxylique par réaction de la (*R*)-épichlorhydrine. L'aminolyse de la lactone intermédiaire, l'acétylation du groupe hydroxyméthyle et le réarrangement d'Hofmann conduit au précurseur qui permet d'obtenir l'acide libre (Schéma 3).

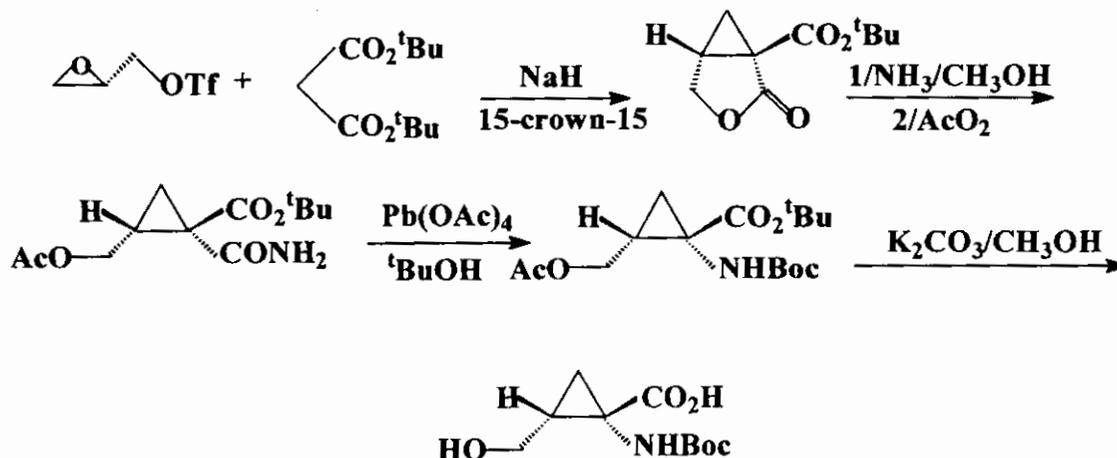
La même réaction réalisée à partir de la (*S*)-épichlorhydrine permet l'accès à l'énantiomère (*1R,2S*)-.

-19-
Schéma 3



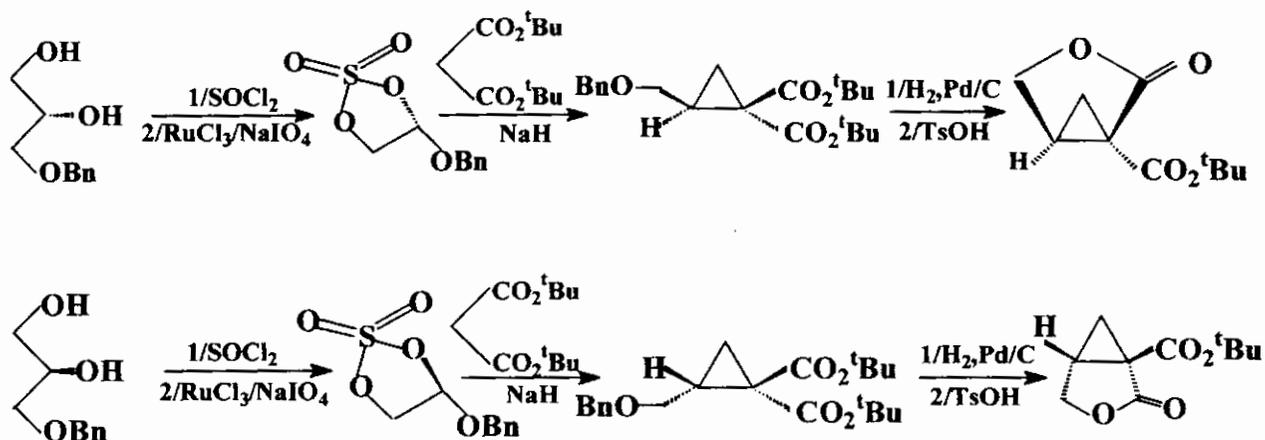
Burgess et coll.[61] ont proposé plusieurs synthèses en s'appuyant sur la même stratégie et en utilisant comme substrat chiral le triflate de glycydol en présence du malonate de di^tbutyle (schéma 4) :

Schéma 4



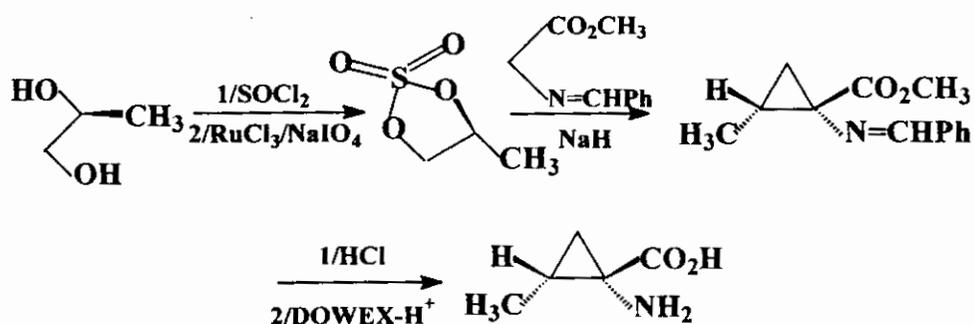
Burgess et Coll. [62,63] ont également proposé, pour la synthèse des lactones énantiomères, précurseurs des acides 1-amino-2-substitués cyclopropanecarboxyliques, l'action des sulfates cycliques, comme 1,2-diélectrophiles, sur le malonate de di-^tbutyle (Schéma 5) :

-20-
Schéma 5



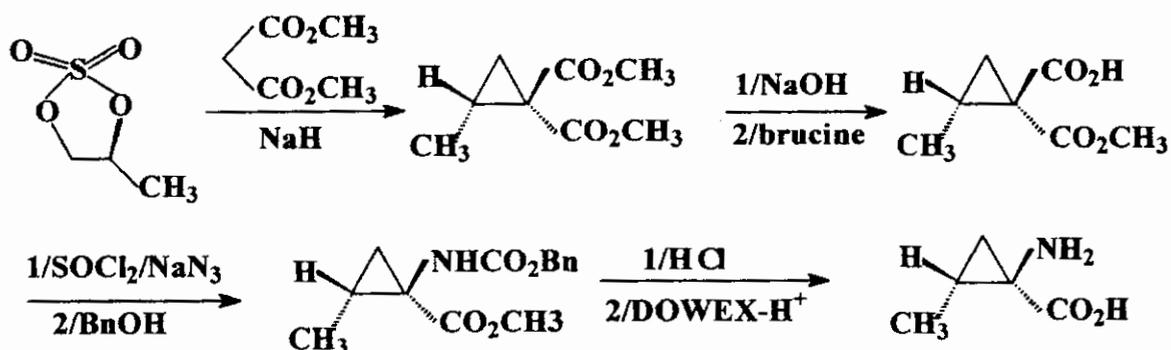
Hercouet et Le Corre [64] ont préparé l'acide (1*S*,2*R*)-allo-norcoronamique par l'action du sulfate cyclique optiquement pur, obtenu à partir du (*S*)-1,2-propanediol, comme diélectrophile, sur le benzylidène-glycinate de méthyle comme nucléophile (Schéma 6) :

Schéma 6



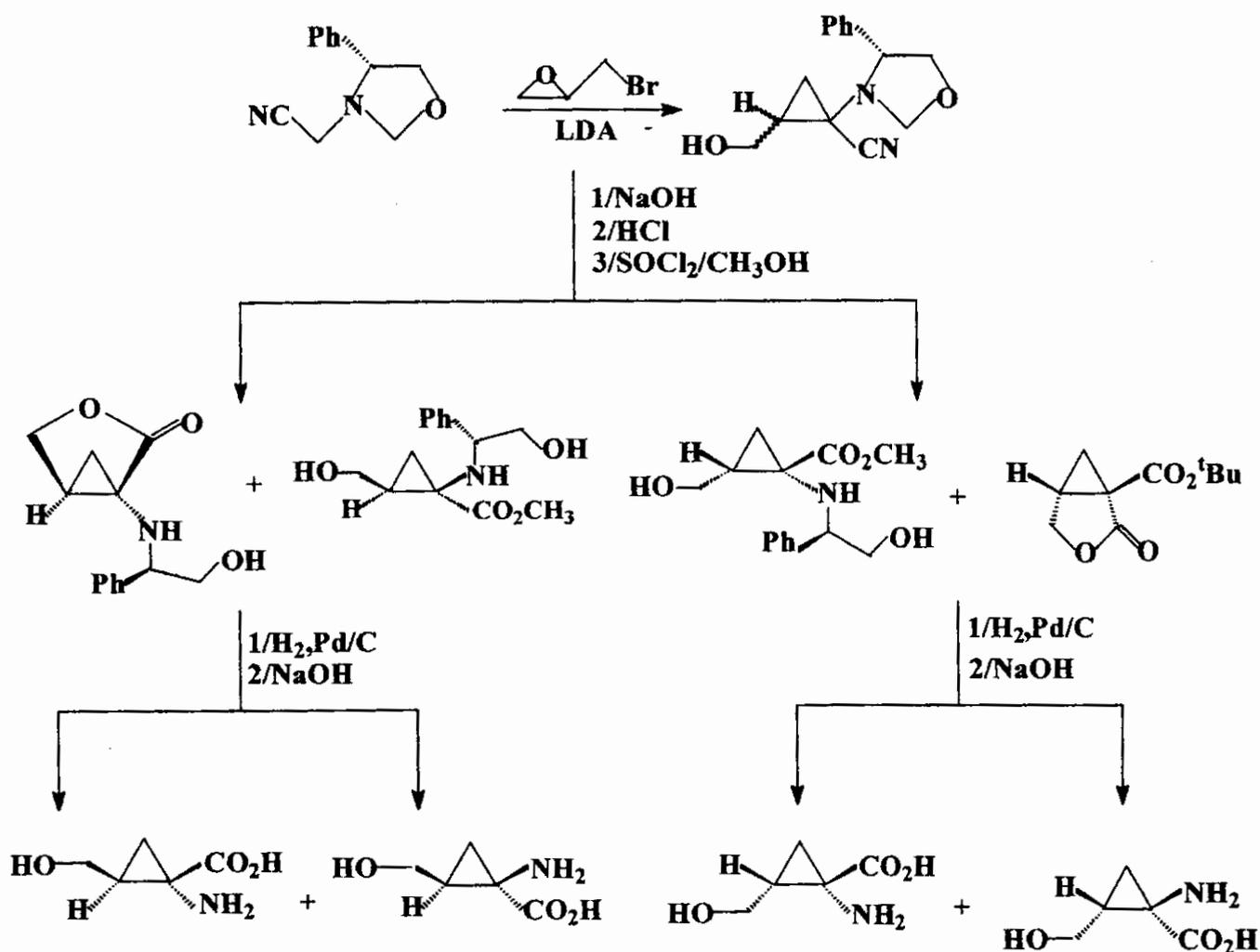
Les mêmes auteurs [65] ont également préparé l'acide (1*R*,2*R*)-norcoronamique en utilisant le même sulfate cyclique comme 1,2-diélectrophile et le malonate de méthyle comme nucléophile. La saponification sélective de l'intermédiaire cyclopropanique, suivie d'une réaction de Curtius, conduit à l'aminoacide libre optiquement pur (Schéma 7) :

Schéma 7



Husson et coll.[66,67] ont condensé l'épibromhydrine ou le triflate de glycidol sur la (R)-N-cyanométhyl-4-phényloxazolidine . Ils obtiennent un mélange de quatre diastéréoisomères qui sont séparés par chromatographie . Après clivage de l'auxiliaire chiral, les quatre isomères de 2,3-méthanohomosérine sont obtenus (Schéma 8) :

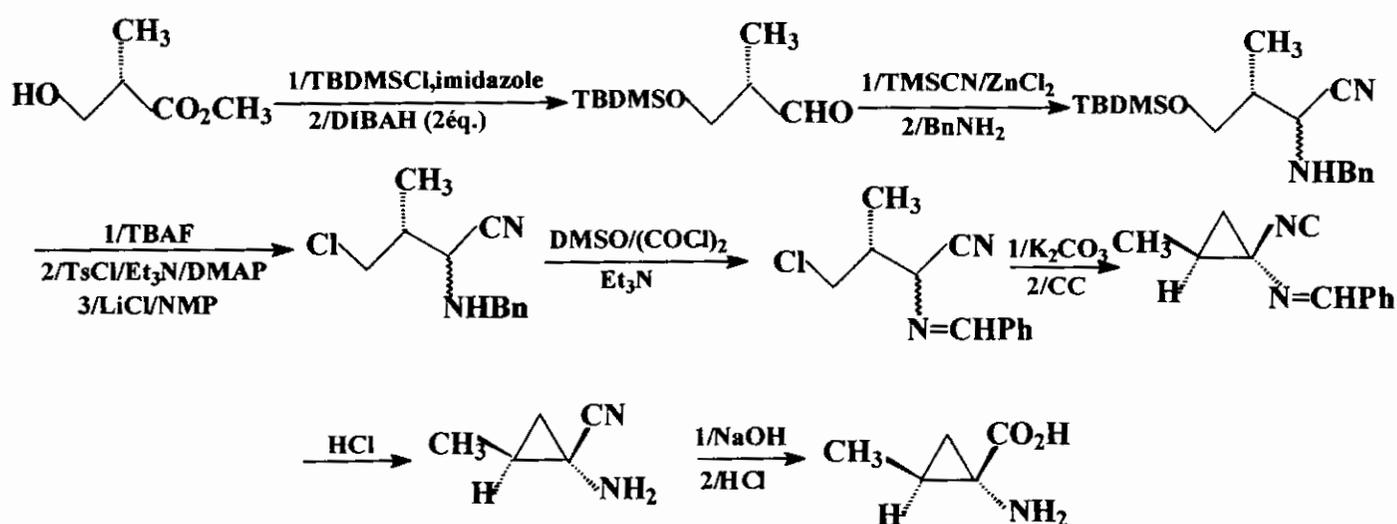
Schéma 8



II-2/Cyclisation de 4-chloro-2-iminobutanenitriles

Salaun et coll. [68,69] ont publié plusieurs résultats relatifs à la cyclisation des 4-chloro-2-iminobutanenitriles optiquement actifs. En effet, il est possible de transformer le (S)-(+)-3-hydroxy-2-méthylpropionate de méthyle commercial en 4-chloro-2-imino-3-méthylbutanenitrile qui se cyclise facilement sous l'effet du carbonate de potassium en iminocyclopropanecarbonitrile dont l'hydrolyse conduit aux aminoacides attendus (Schéma 9) :

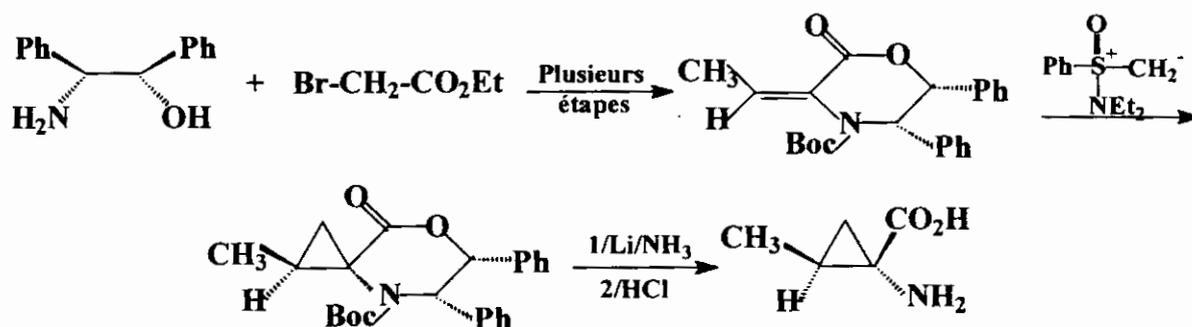
Schéma 9



II-3/Cyclopropanation par un ylure

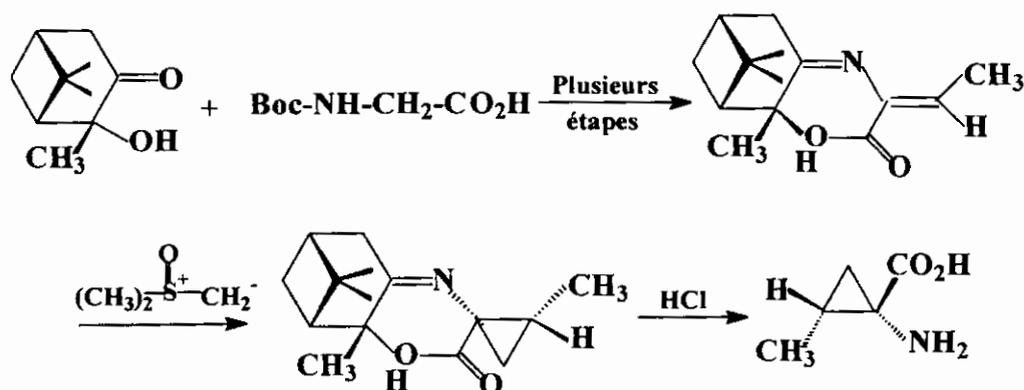
Williams et coll.[70,71] sont les premiers à décrire la première synthèse des acides 1-amino 2-substitués cyclopropanecarboxyliques par l'action d'un ylure, en l'occurrence le [(diéthylamino)méthylphényl] oxosulfonium, sur une oxazinone chirale préparée en plusieurs étapes à partir du (1R,2S) 1,2-diphényl-2-aminoéthanol (Schéma 10) :

Schéma 10



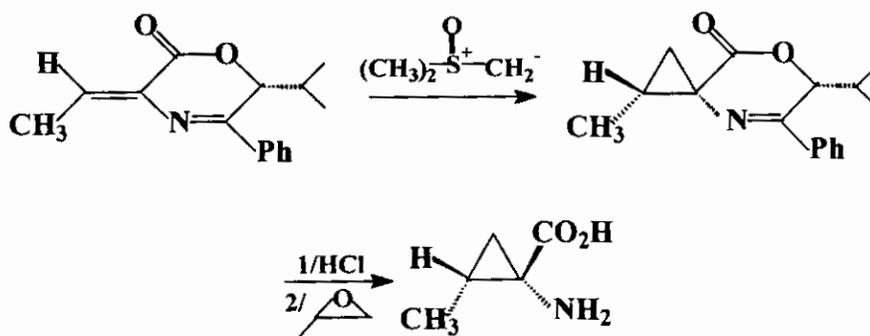
Calmes et coll.[72] ont également préparé des méthanoaminoacides par condensation du méthylure de diméthylsulfoxonium sur une alkylidèneoxazinone préparée à partir de la 2-hydroxypinan-3-one optiquement active et la glycine suivie d'une hydrolyse (Schéma 11) :

Schéma 11



Chinchilla et coll.[73] ont utilisé , en s'appuyant sur la même stratégie, une autre oxazinone et ont préparé l'acide (1*S*,2*R*)-allo-norcoronamique énantiériquement pur (Schéma 12):

Schéma 12

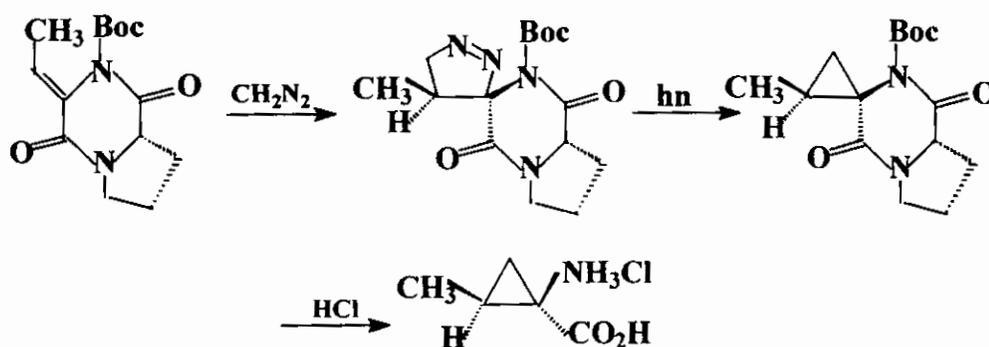


II-4/Cyclisation d'un dérivé chiral α,β -didéhydroaminoacide à l'aide du diazométhane

L'utilisation du diazométhane est une bonne méthode de préparation de composés contenant un motif cyclopropanique. Son addition sur un α,β -didéhydroaminoacide permet la préparation des acides 1-aminocyclopropanecarboxyliques.

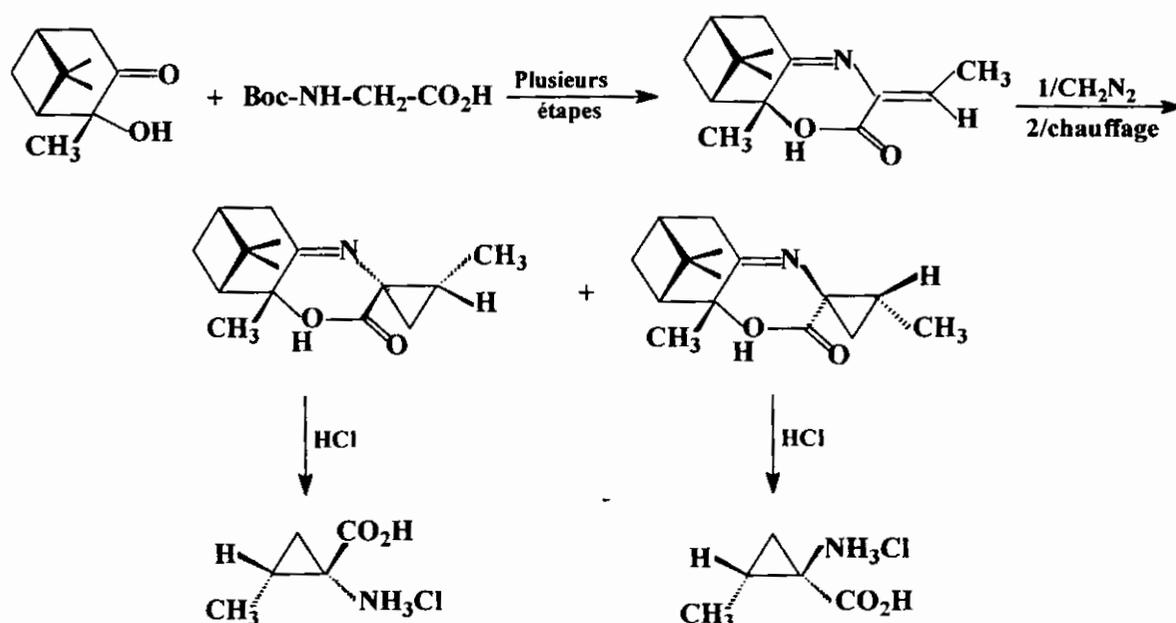
Alcaraz et coll.[74,75], ont utilisé, afin d'obtenir une bonne diastéréosélectivité, une dicétopipérazine chirale sur laquelle ils ont fait réagir le diazométhane. Ils obtiennent un seul diastéréoisomère. La photolyse de la pyrazoline intermédiaire donne un spirocyclopropane dont l'hydrolyse conduit à l'acide allonorcoronamique (Schéma13):

Schéma 13



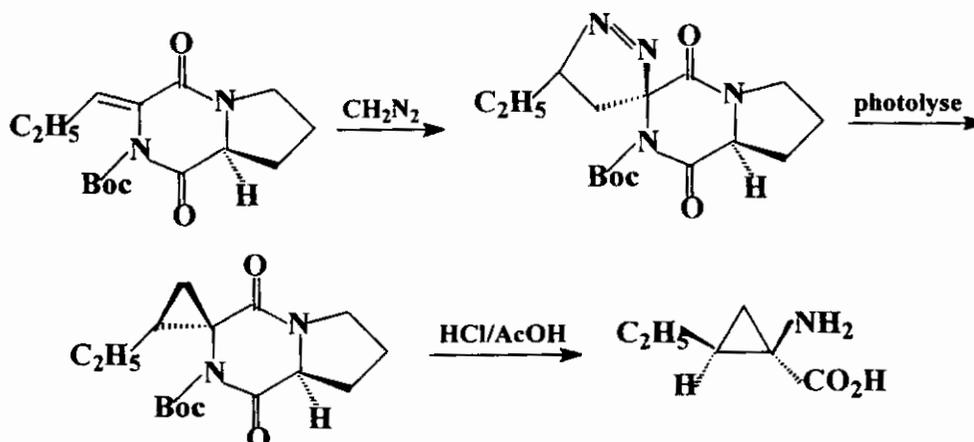
Viallefont et coll.[76] ont utilisé un dérivé α,β -didéhydroaminoacide sous forme d'oxazinone chirale dérivant de la pinone et de la glycine. L'insertion du diazométhane donne un seul diastéréoisomère dont la décomposition thermique conduit à deux stéréoisomères cyclopropaniques. L'hydrolyse acide permet la préparation des acides (*1S,2R*) – et (*1R,2S*)-1-amino-2-méthylcyclopropaniques optiquement purs (Schéma 14):

Schéma 14



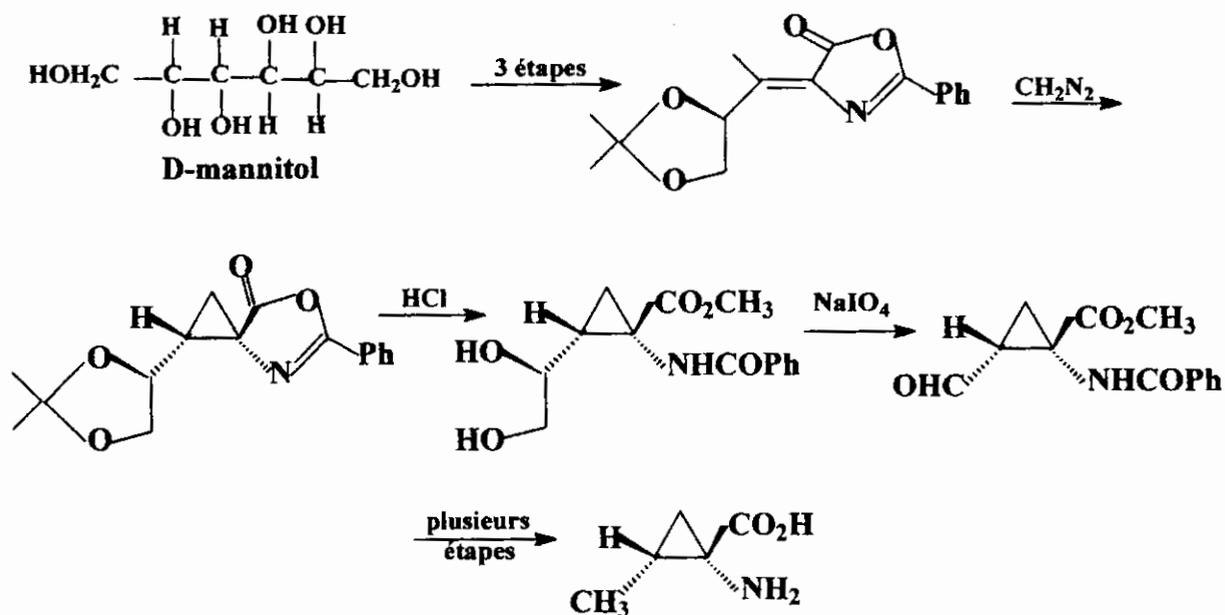
Fernandez et coll.[77], puis Alcaraz et coll. [98] ont remplacé l'oxazinone par une dicétopipérazine chirale de configuration *Z*. L'action du diazométhane conduit à un diastéréoisomère majoritaire dont la photolyse conduit à un spirocyclopropane. L'hydrolyse ultérieure donne l'acide (*1R,2S*)-allonorcoronamique, après séparation de la proline (Schéma 15):

Schéma 15



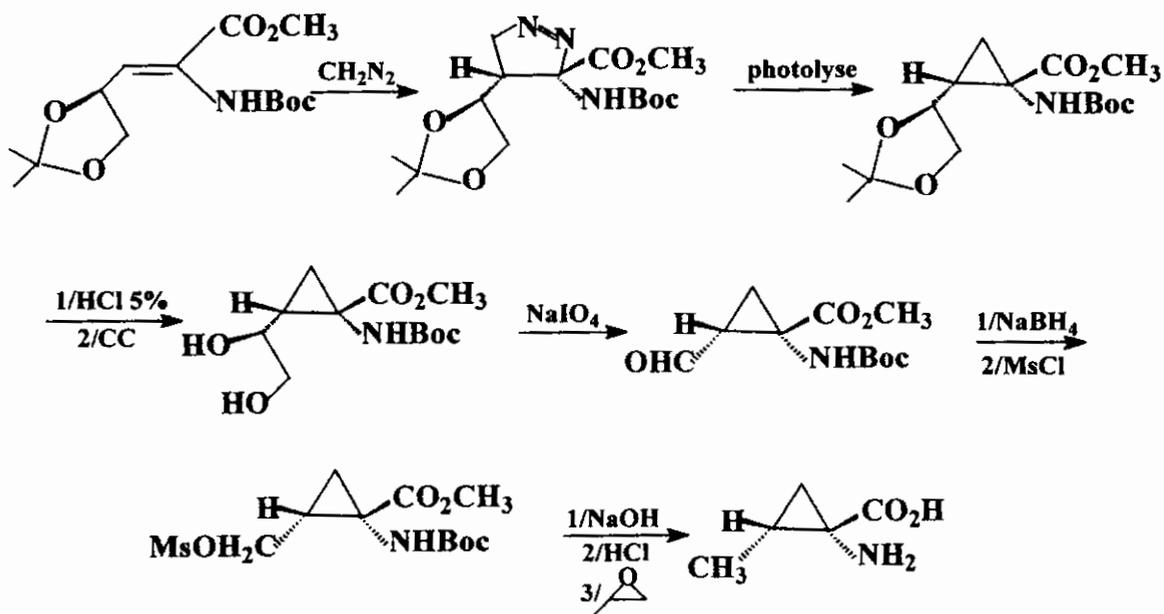
Cativiela et coll.[78-82] ont décrit plusieurs synthèses de dérivés d'acides 1-aminocyclopropanecarboxyliques à partir d'une azlactone chirale de configuration *Z*, obtenue en trois étapes, à partir du D-mannitol et du diazométhane. Ils ont, en particulier, synthétisé l'acide (*1S,2R*)-allonorcoronamique (Schéma 16):

Schéma 16



Jiménez et coll.[83-86] ont préparé un dérivé chiral α,β -didéhydroaminoacide à partir du D-glycéraldéhyde dont la cyclopropanation à l'aide du diazométhane fournit sélectivement une seule pyrazoline. Plusieurs synthèses ont été développées autour de cette pyrazoline parmi lesquelles l'accès à l'acide (*1S,2R*)-allonorcoronamique (Schéma 17):

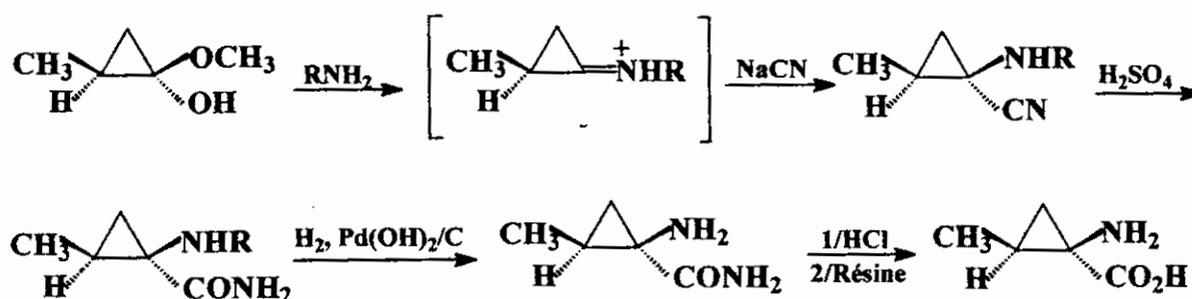
Schéma 17



II-5/Synthèse de Strecker

Fadel et coll. [87,88] sont les seuls à préparer des dérivés de l'acide 1-amino-2-substitué cyclopropanecarboxylique en appliquant la réaction de Strecker. En effet l'addition d'un cyanure à un hémiacetal alkylcyclopropane chiral en présence d'une amine chirale donne un alkylcyclopropane aminonitrile qui est ensuite transformé en acide 1-amino-2-méthylcyclopropanecarboxylique optiquement pur (Schéma 18):

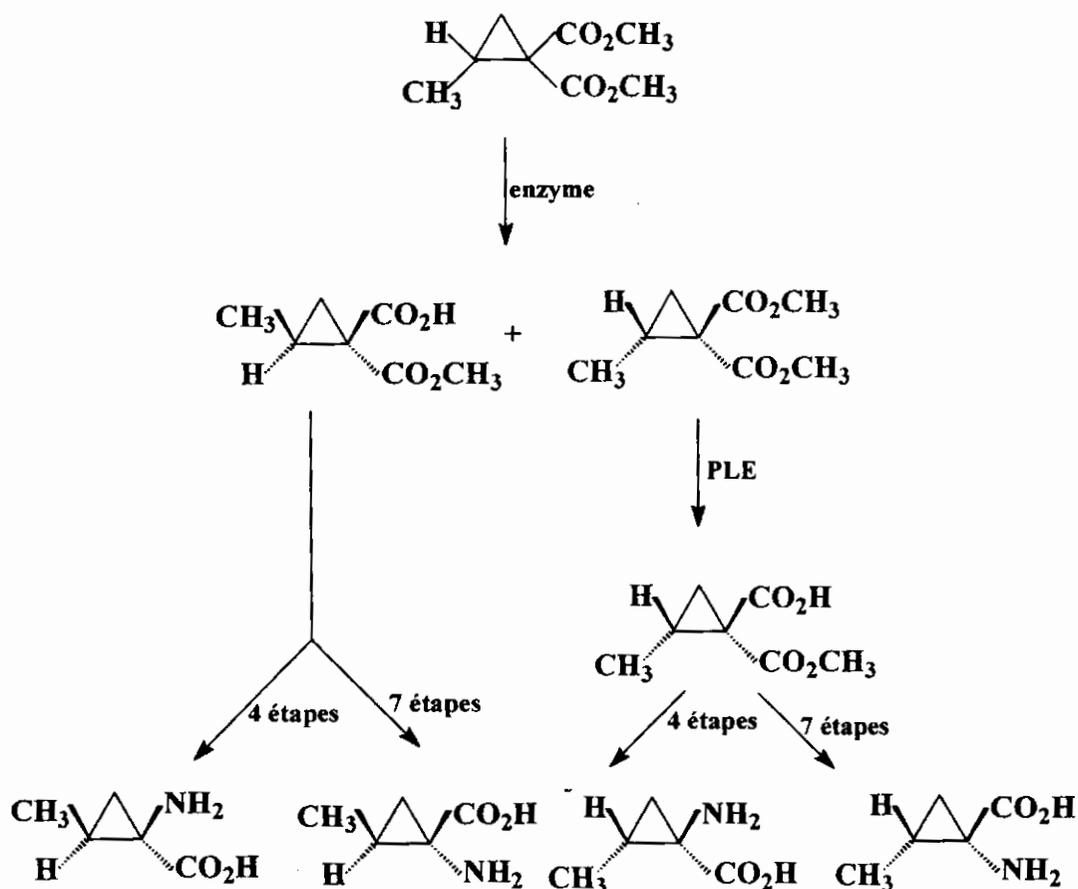
Schéma 18



II-6/Synthèse enzymatique

Rusconi di Lugano et coll. [89] ont préparé les quatre acides 1-amino-2-méthylcyclopropanecarboxyliques stéréoisomères par résolution enzymatique du mélange racémique du 2-méthylcyclopropanecarboxylate de diméthyle. Ils ont utilisé deux enzymes différentes pour la séparation des énantiomères puis ils ont achevé l'accès aux différents aminoacides optiquement purs par une série de réactions chimiques (Schéma 19)

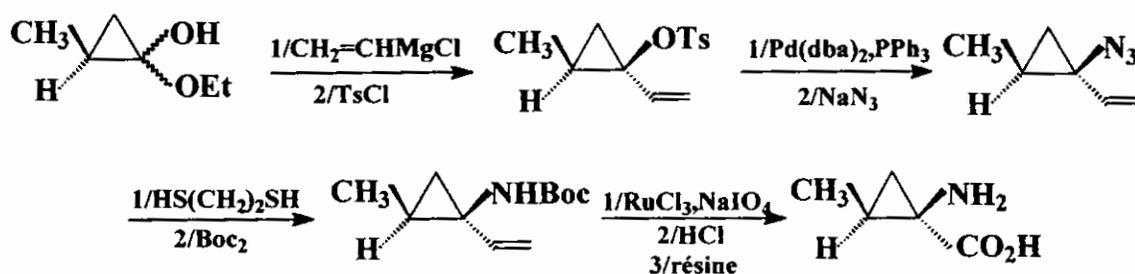
Schéma 19



II-7/ Synthèse par catalyse au palladium(0)

Atlan et coll. [90] ont préparé l'acide (*1R,2S*)-1-amino-2-méthylcyclopropane-carboxylique par une réaction d'azidation d'un ester 1-(1-alcényl)cyclopropyle catalysée par le palladium(0). La réaction est achevée par la réduction de la fonction azide, puis par la coupure oxydative de la double liaison éthylénique (Schéma 20):

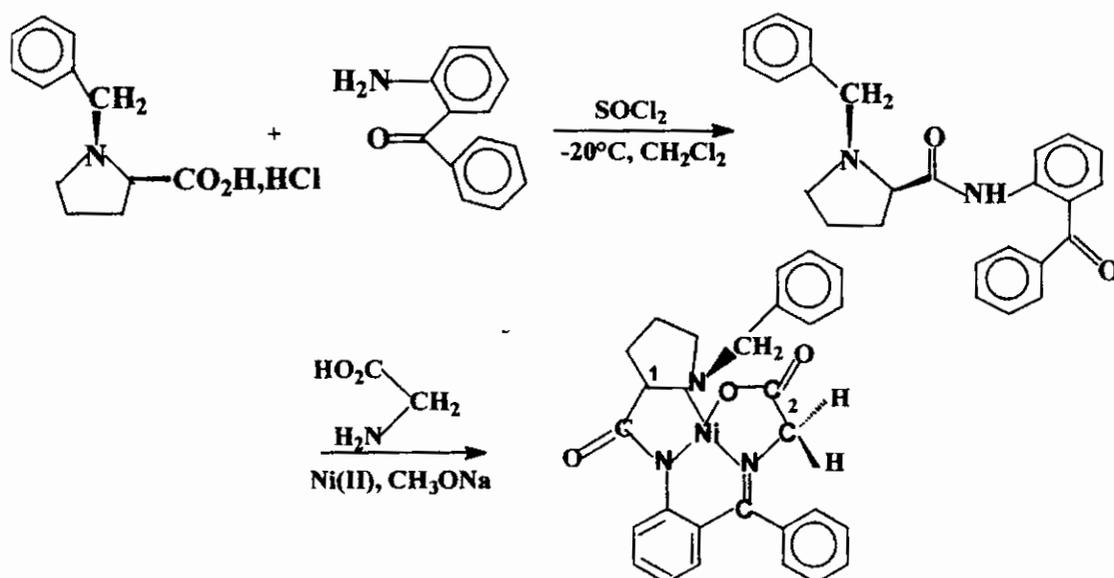
Schéma 20



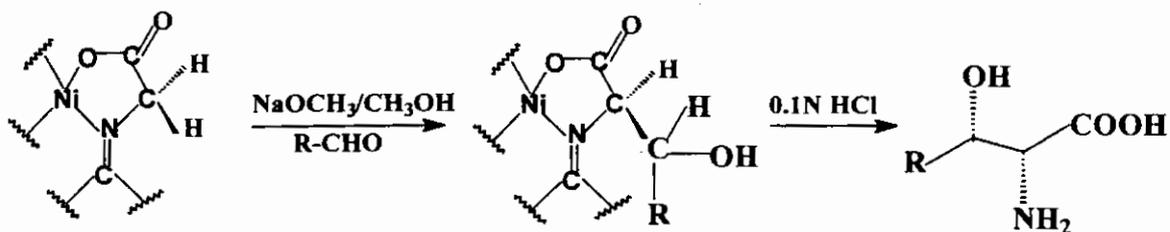
III/ LE COMPLEXE DE BELOKON DANS LA SYNTHÈSE DES α -AMINOACIDES

En 1985- puis en 1998- Belokon et coll. [91,92] ont préparé une copule chirale à partir de la L-proline. Celle-ci se présente comme un complexe de Ni(II) de la base de Schiff dérivant de la glycine (ou de l'alanine) et de la (*S*)-[N-(N'-benzylprolyl)amino]-benzophénone (BPB) (Schéma 21) :

Schéma 21



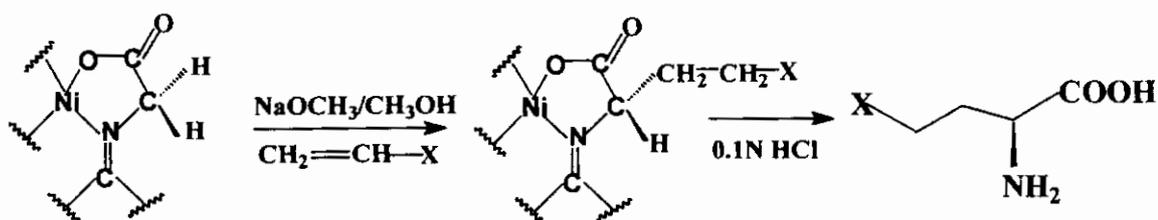
La copule a ensuite été utilisée pour la préparation énantiosélective de β -hydroxy- α -aminoacides, par l'action de dérivés carbonyles [91, 93, 94]. En fonction du pH du mélange réactionnel, on peut préparer stéréosélectivement soit le produit de configuration (*S*)- soit celui de configuration (*R*)- avec un excès énantiomérique de l'ordre de 85%. En effet, l'utilisation du méthylate de sodium NaOCH₃ comme base conduit à la configuration (*R*)- alors que la triéthylamine donne préférentiellement la configuration (*S*)- (Schéma 22):

Schéma 22

R=CH₃CH-; (CH₃)₂C-; C₆H₅-; O₂NC₆H₄-;

FC₆H₄-; CH₂O₂C₆H₄-; (CH₃)₂CH-.....

Belokon et coll. [95,96] ont préparé des dérivés de l'acide glutamique et de la proline par des réactions d'addition du type Michael. L'induction asymétrique sur le carbone "α" est de l'ordre de 95%, en faveur de la configuration (S)- (Schéma 23):

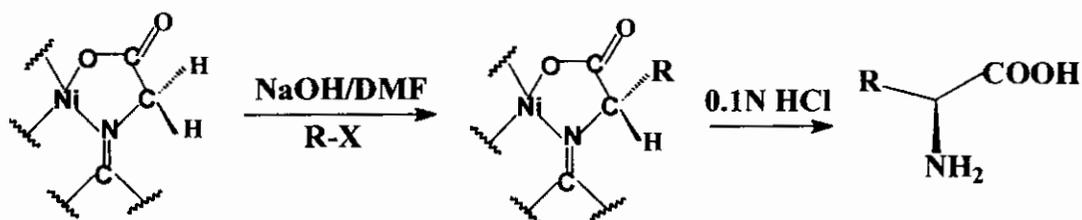
Schéma 23

X=CO₂CH₃; -CN; -CHO; -COCH₃.

Belokon et coll. [97,98] ont également étudié la réaction d'alkylation du complexe à l'aide de dérivés halogénés et ont pu accéder, dans des conditions particulièrement simples, à un grand nombre d'α-aminoacides optiquement purs. En effet, le couple NaOH(ou KOH)/DMF, à température ambiante, permet la réaction d'alkylation en 5 à 20 minutes avec un excès énantiomérique dépassant en général les 90%.

L'hydrolyse acide conduit à l'acide aminé de configuration (S)- avec des rendements de l'ordre de 85 % (Schéma 24) :

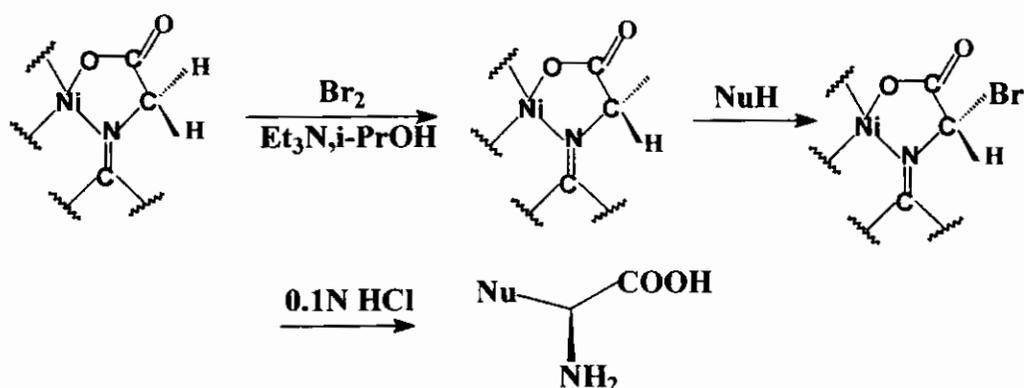
Schéma 24



$R = \text{CH}_3\text{-}; \text{C}_6\text{H}_5\text{-CH}_2\text{-}; \text{C}_4\text{H}_9\text{-}; (\text{CH}_3)_2\text{-CH-}; 3,4\text{-(CH}_3\text{O)}_2\text{C}_6\text{H}_3\text{CH}_2\text{-};$
 $\text{CH}_2=\text{CH-CH}_2\text{-}; 2\text{-naphtyl-CH}_2\text{-}; (o,m,p)\text{-F-C}_6\text{H}_4\text{-CH}_2\text{-}; (\text{C}_6\text{H}_5)_t\text{-CH}_2\text{-} .$

Belokon et coll. [99,100] ont par ailleurs transformé le complexe de Ni(II), de BPB et de la glycine en une entité électrophile, par une réaction de bromation. Cette entité a été, par la suite, le siège de diverses réactions de substitutions nucléophiles et a permis d'accéder à plusieurs α -aminoacides optiquement purs de configuration (S)- (Schéma 25):

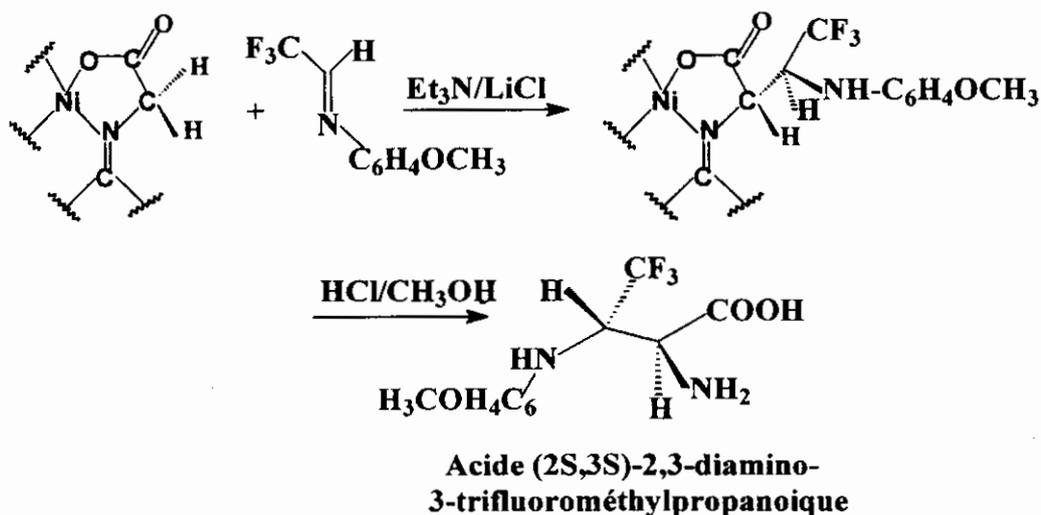
Schéma 25



$\text{NuH} = (\text{CH}_3)_2\text{NH}; \text{C}_6\text{H}_5\text{-OH}; \text{CH}_2(\text{COOEt})_2; \text{CH}_3\text{OH}.$

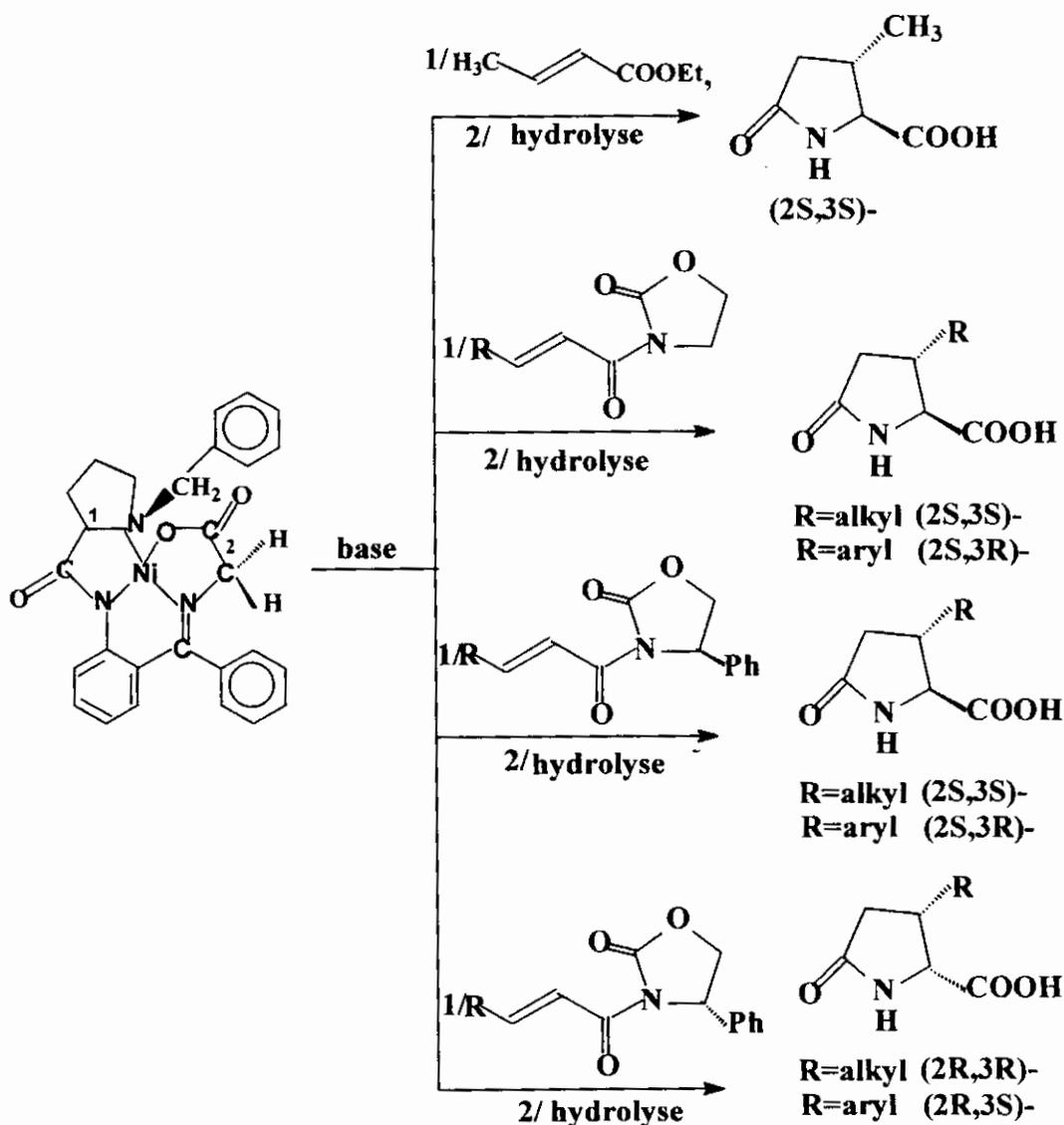
Soloshonok et coll.[101] ont fait réagir le complexe chiral de Ni(II) et de la glycine sur l'imine N-(p-méthoxyphényl) du trifluoroacétaldéhyde et ont pu accéder à l'acide 3-trifluorométhyl-2,3-diamino optiquement pur de configuration (S)- avec un rendement de 91% (Schéma 26) :

Schéma 26



Plus récemment Soloshonok et coll.[102,103,104,105] ont publié plusieurs synthèses stéréosélectives et énantiosélectives en partant du complexe Ni(II) de la base de Schiff de la BPB et de la glycine comme nucléophile. Ils ont utilisé comme électrophiles le crotonate d'éthyle ou le 4,4,4-trifluorocrotonate d'éthyle [102,103], la N-crotonyloxazolidine [104] et les N-crotonyl-4-phényloxazolidin-2-ones chiraux [105] (Schéma 27) :

Schéma 27

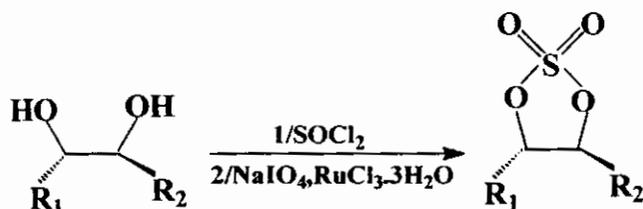


Le complexe de Belokon s'avère être un bon moyen pour l'introduction stéréosélective et énantiosélective de la fonction aminoacide. Par la variété des réactions possibles, il permet d'accéder à une large variété d' α -aminoacides avec des rendements convenables. Par ailleurs, sa synthèse est réalisée par des réactions simples à mettre en oeuvre, dans des conditions opératoires ordinaires et, comme il est résistant à l'eau et à l'air, sa manipulation ne nécessite aucune précaution particulière.

III/-TRAVAUX REALISES

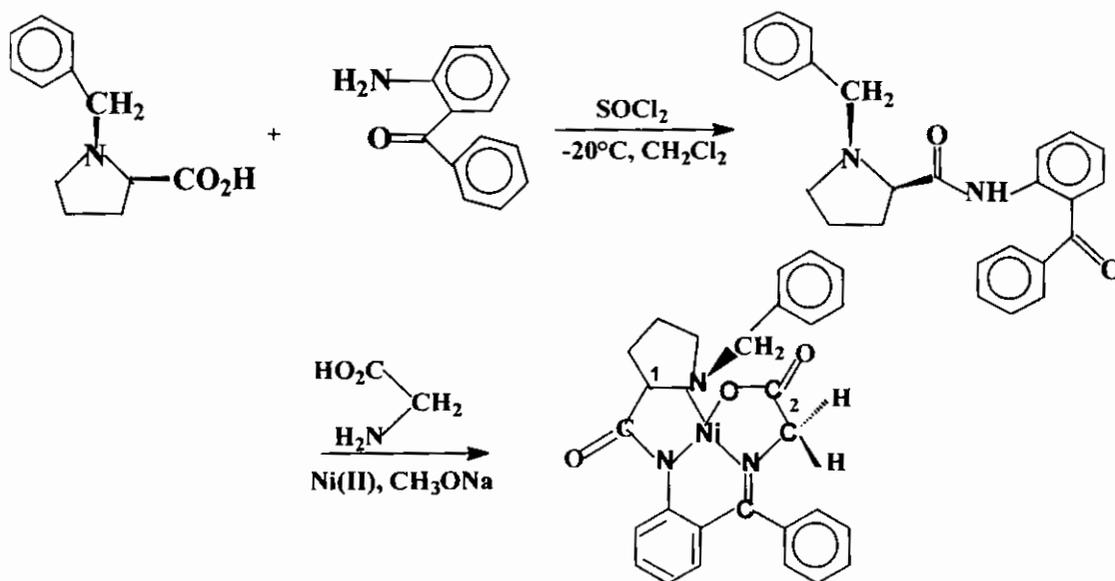
Pour la synthèse des acides 1-amino-2-méthylcyclopropanecarboxyliques nous avons utilisé, comme 1,2-diélectrophile, pour introduire la partie cyclopropanique, un sulfate cyclique. Celui-ci est préparé selon une synthèse mise au point par Sharpless et coll. [106], par oxydation du 1,2-propanediol, préalablement traité par le chlorure de thionyle, à l'aide du périodate de sodium, en présence du trichlorure de ruthénium (Schéma 28).

Schéma 28



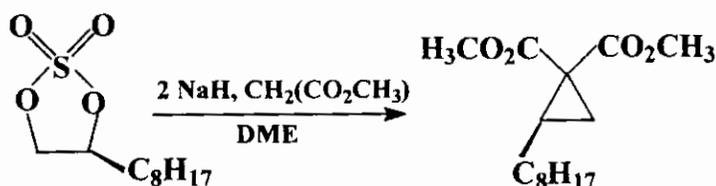
Pour l'introduction de la fonction aminoacide nous avons choisi, comme précurseur, le complexe de Belokon et coll. [91, 92] facilement accessible à partir de la proline chirale et de la glycine (Schéma 29).

Schéma 29



Les propriétés chimiques des sulfates cycliques vis-à-vis des divers nucléophiles ont été étudiées par Sharpless et coll. [106]. Ils ont, en particulier, étudié l'action du dérivé du 1,2-décanediol sur le malonate du diméthyle et montré, qu'après une première attaque nucléophile, l'intermédiaire obtenu subit une deuxième attaque nucléophile et donne un dérivé cyclopropanique (Schéma 30).

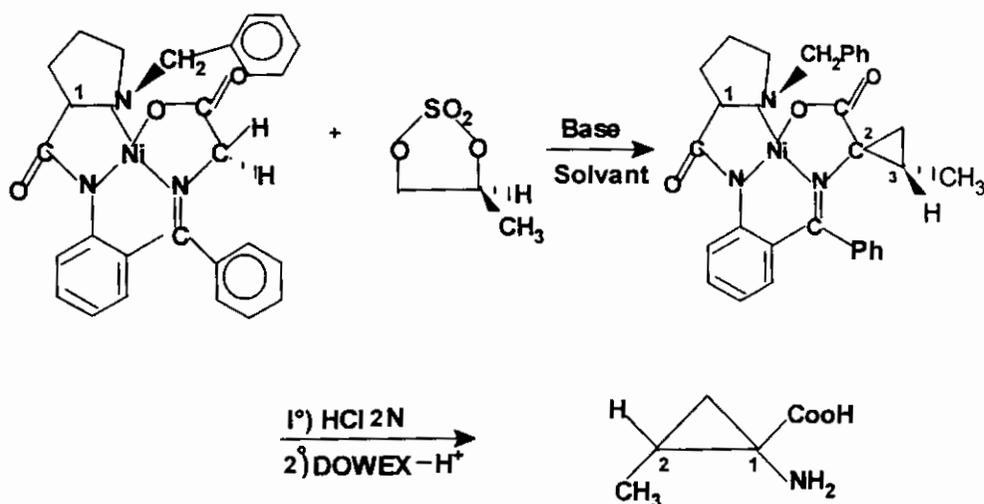
Schéma 30



Comme nous l'avons déjà signalé dans les rappels bibliographiques, les sulfates cycliques ont été peu utilisés dans la synthèse directe des acides 1-aminocyclopropanecarboxyliques. En effet, dans la littérature on relève les travaux de Burgess et coll. [62,63] qui utilisent le sulfate dont l'action sur le malonate de diméthyle donne un intermédiaire lactonique, clé de leurs différentes synthèses. On relève également les travaux de Hercouet et coll. [64,65] qui font réagir le sulfate cyclique sur, entre autre, le benzylidèneglycinate de méthyle et obtiennent le précurseur direct de l'acide (1*R*,2*S*)-allonorcoronamique.

Pour notre part nous proposons une nouvelle voie de synthèse des acides (1*S*,2*R*)-allonorcoronamique et (1*R*,2*S*)-allonorcoronamique par l'action de sulfates cycliques sur le complexe de Belokon suivie d'une hydrolyse acide et d'un traitement par une résine échangeuse d'ions (Schéma 31).

Schéma 31



Les premiers essais de cyclopropanation étaient peu concluants . En effet les conditions opératoires classiques pour ce genre de réactions mises au point par Sharpess et coll. [106], à savoir le couple Hydrure de sodium/Diméthoxyéthane (**NaH/DME**), conduisent à un mélange complexe difficile à exploiter .

Nous avons alors essayé les conditions opératoires mises au point par Belokon et coll. [100] dans des réactions d'alkylation de leur complexe, à savoir le couple **NaOH/DMF** . Les résultats étaient peu encourageants ou nuls lorsque le complexe était préparé à partir de la D-proline .

Les difficultés que nous avons rencontrées nous ont amenés à faire une étude systématique de l'action de différents couples **Base/Solvant** , en variant les conditions de température et de temps. L'ensemble de nos résultats sont rassemblés dans le tableau 1 .

Tableau 1 : Cyclopropanation du complexe de Ni-BPB-Gly .

Base/Solvant	Temp.°C	Temps	Rendement*	d.e**
K ₂ CO ₃ /DMF	T.A	2h	0%	-
NaOH/DMF	-20 à T.A	1,5h+,5h	36%	>98
NaOH/DMF	60	2h -	0%	-
NEt ₃ /CH ₂ Cl ₂	Reflux	24h	0%	-
t.BuOK/DMF	T.A	4h	30%	>98
t.BuOK/DMF	-20 à 25	1,5h+2h	32%	>98
NaH/DME	25 à 40	24h	0%	
NaOH/CH ₃ CN	25 à 40	4h+2h	52%	>98
t.BuOK/THF	0 à 40	0,5+2h+2h	70%	>98

*Rendements calculés après chromatographie

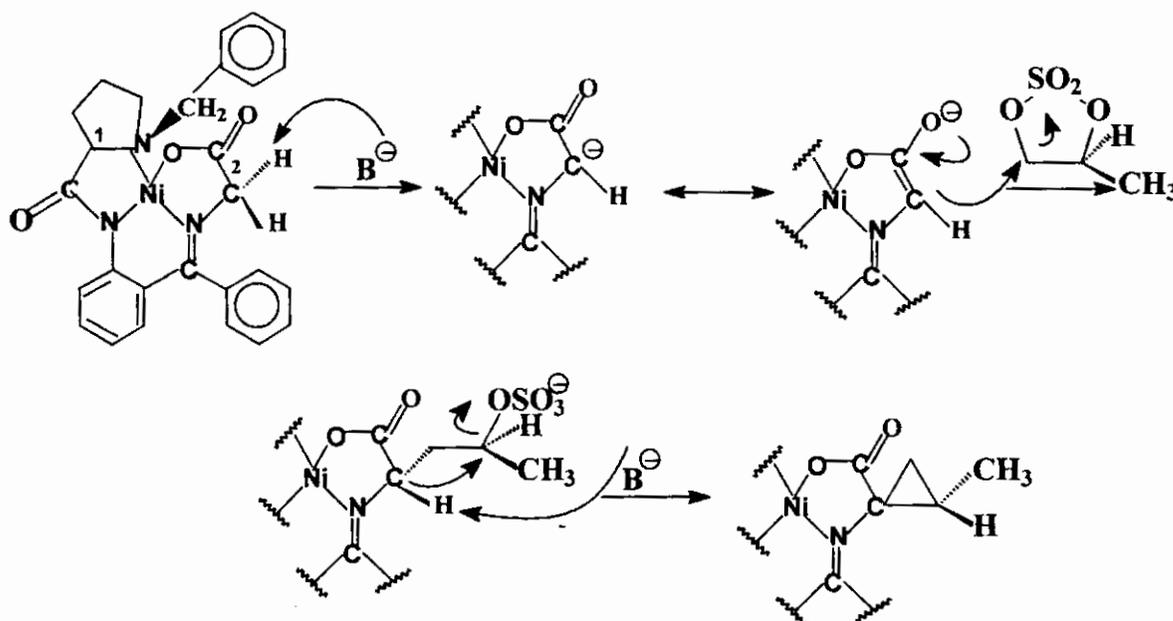
**Rapports déterminés par RMN ¹H

Le tableau montre que les résultats optimaux sont obtenus avec le couple **t.BuOK/THF** : En effet, dans des conditions douces et un temps de réaction relativement court, on aboutit au précurseur de l'acide libre avec un rendement convenable moyen de l'ordre de 70% .

Ces résultats sont reproductibles quelque soit la stéréochimie du complexe et celle du sulfate.

Le mécanisme se fait probablement en deux étapes. La base arrache le premier proton et, l'énol résultant réagit sur le sulfate dans une première réaction d'alkylation. L'arrachement du deuxième proton permet une réaction d'alkylation intramoléculaire et conduit à l'intermédiaire cyclopropanique avec inversion de configuration du carbone asymétrique (Schéma 32) :

Schéma 32



Afin de déterminer l'orientation de l'induction asymétrique, nous avons étudié en RMN ^1H la stéréochimie de l'acide aminé obtenu, après déprotection, par comparaison avec les données de la littérature. Les résultats que nous avons obtenus sont rassemblés dans le tableau 2.

Tableau 2 : Résultats récapitulatifs

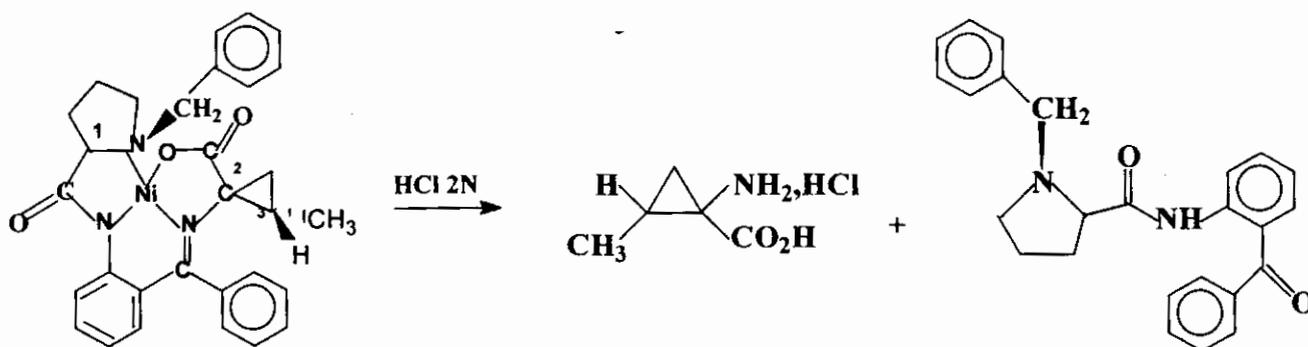
Complexe	Sulfate	Cyclopropane	Aminoacide
S	S	1S,2S,3R	1S,2R
S	R	1S,2R,3S	1R,2S
R	S	1R,2S,3R	1S,2R
R	R	1R,2R,3S	1R,2S
S	R,S	1S,2R,3S et 1S,2S,3R	1R,2S et 1S,2R
R	R,S	1R,2R,3S et 1R,2S,3R	1R,2S et 1S,2R

L'étude stéréochimique a montré que c'est le sulfate qui impose la stéréochimie de la réaction et donc on peut préparer l'acide (*1S,2R*)-allonorcoronamique à partir du sulfate (*S*)- et l'acide (*1R,2S*)-allonorcoronamique à partir du sulfate (*R*)-.

Les deux acides (*1S,2R*)- et (*1R,2S*)-1-amino-2-méthylcyclopropanecarboxyliques peuvent aussi être obtenus à partir du sulfate racémique et du complexe (*S*)-. En effet le mélange de deux complexes cyclopropaniques est facilement résolu par chromatographie sur colonne de gel de silice ; les deux R_f étant très différents dans un éluant tel que $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{Acétone}$ (5/1).

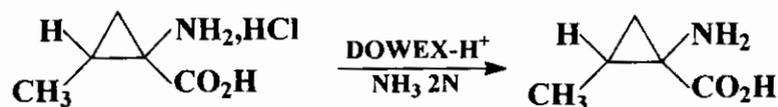
L'hydrolyse acide des complexes cyclopropaniques se fait facilement et quantitativement à l'aide d'une solution d'acide chlorhydrique 2N à 80°C. Elle permet de récupérer à 80% le ligand chiral qui permet de préparer de nouveau le complexe de Belokon (Schéma 33).

Schéma 33



L'acide libre est obtenu par chromatographie sur colonne de résine échangeuse d'ions cationiques (Dowex 50x8 sous forme H^+) : élution à l'aide d'une solution NH_3 2N après élimination des ions Cl^- (Schéma 34).

Schéma 34



Nous avons réalisé les réactions entre le complexe (*S*)- et le sulfate racémique puis entre le complexe (*R*)- et le sulfate racémique . Les séparations sur colonne de chromatographie sur colonne de gel de silice (éluant : CH₂Cl₂/Acétone : 5/1) nous a permis d'obtenir quatre fractions dont les spectres RMN ¹H sont identiques deux à deux .

Après hydrolyse acide, on obtient un spectre RMN ¹H identique pour les quatre fractions dont la comparaison avec les données de la littérature correspond à la stéréochimie (*1S,2R*)- et (*1R,2S*)- des aminoacides . Cette conclusion a été confortée par les valeurs mesurées des pouvoirs rotatoires (Tableau 3) .

Tableau 3 :Pouvoirs rotatoires

[α]	Acide (<i>1S,2R</i>)-	Acide (<i>1R,2S</i>)-
[α] (Litt.[51,61])	-74(c=0.3, H ₂ O)	+70(c=0.7, H ₂ O)
[α] (mesurés)	-72.7(c=0.3,H ₂ O)	+62(c=0.3, H ₂ O)

Les réactions entre le complexe (*S*)- et le sulfate (*S*)- et entre le complexe (*R*)- et le sulfate (*R*)- conduisent, après hydrolyse, à des aminoacides libres contaminés par la glycine : ils seront facilement purifiés par chromatographie sur colonne de gel de silice (éluant : éthanol/ammoniaque : 10/1) . Par contre les réactions croisées conduisent à des complexes cyclopropaniques purs et donc à des aminoacides libres non contaminés par la glycine.

L'éventualité d'une résolution cinétique a également été examinée . En effet nous avons réalisé une suite de réactions entre le complexe (*S*)- et le sulfate racémique à différentes stochéométries (entre 2 et 5équivalents) mais aucun résultat concluant n'a été observé : les deux complexes cyclopropaniques ont été, à chaque fois, obtenus à des quantités presque égales . Par contre nous avons noté une chute du rendement lorsque la concentration en sulfate est trop importante . Ceci est certainement dû à la prédominance de la réaction de dialkylation par rapport à la réaction de cyclopropanation .

-CONCLUSION-

L'action d'un sulfate cyclique chiral ou racémique sur le complexe de Belokon , en présence de **t.BuOK** dans le **THF**, constitue une bonne méthode d'accès aux 1-amino-2-méthylcyclopropanecarboxyliques . L'étude détaillée de la réaction nous permet de dire :

-1/- Le sulfate impose la stéréochimie à la réaction et donc aux aminoacides .

-2/- Le complexe de Belokon constitue un bon support pour l'introduction de la fonction aminoacide .

-3/- Les mélanges des diastéréoisomères résultant des réactions avec le sulfate racémique sont facilement purifiables par chromatographie sur colonne de gel de silice .

-4/- Les acides 1-amino-2-méthylcyclopropanecarboxyliques contaminés par la glycine sont facilement purifiés par chromatographie sur colonne de gel de silice .

-5/- La réaction entre le complexe (*S*)- et le sulfate (*R*)- donne le complexe cyclopropanique (*1S,2R,3S*)- pur alors que celle entre le complexe (*R*)- et le sulfate (*S*)- donne le complexe cyclopropanique (*1R,2S,3R*)- pur . Donc, on peut obtenir les deux aminoacides (*1R,2S*)- et (*1S,2R*)- optiquement purs (non contaminés par la glycine) et donc sans purification supplémentaire .

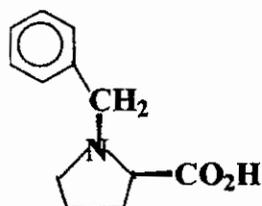
-6/- La récupération à près de 80%, après hydrolyse, du ligand permettant l'accès au complexe de Belokon présente un avantage certain à cette méthode de synthèse des aminoacides cyclopropaniques par rapport à toutes les autres.

PARTIE EXPERIMENTALE

IV/- PARTIE EXPERIMENTALE

A/-Synthèse du complexe (S)- du Ni(II) et de la base de Schiff dérivant de la Glycine et de la (S)-2-[N-(N'-benzylpropyl)amino]benzophénone (BPB)

Synthèse de la (S)-N-benzylproline (BP)



Méthode A [91]

Dans un tricol surmonté d'un réfrigérant ascendant, on place 4.6 g (0.04 mol) de (S)-proline, 1 mL d'une solution à 10% d'hydroxyde de tétraméthylammonium dans 30 mL d'eau et 20 mL d'une solution de NaOH 2M puis on ajoute, goutte à goutte et sous atmosphère d'azote, 5.8 mL (0.05 mol) de chlorure de benzyle fraîchement distillé. Après une agitation vigoureuse à 65°C pendant 2 heures, on rajoute au mélange réactionnel 2 mL (0.017 mol) de chlorure de benzyle et 5 mL de la solution de soude 2M.

Après une heure supplémentaire de réaction, le mélange réactionnel est neutralisé à pH 7 à l'aide d'une solution de HCl 1M, puis on évapore le solvant sous vide. L'addition de 75 mL d'éthanol entraîne la formation d'un précipité qui est éliminé par filtration. Le filtrat est évaporé de nouveau sous vide et le résidu est purifié par chromatographie sur colonne de gel de silice (éluant : EtOH/CH₂Cl₂, 1/1). On obtient 4.5 g de poudre blanche de N-benzylproline (Rdt : 55%).

Méthode B [92]

Une solution de 43.25 g (0.376 mol) de (S)-proline et de 63.5 g (1.13 mol) de KOH dans l'isopropanol (250 ml) est préparée dans un tricol de 1 litre par agitation à 40°C.

Lorsqu'elle devient transparente, on ajoute, goutte à goutte, 52 g (0.45 mol) de chlorure de benzyle (fraîchement distillé) à l'aide d'une ampoule à brome pendant 1 heure.

La solution est alors agitée à 40°C pendant 6 heures. Le milieu réactionnel est ensuite neutralisé avec une solution aqueuse de HCl 12N (environ 40 mL) jusqu'à pH 5-6. On ajoute alors 100 mL de CHCl₃ et on laisse le milieu réactionnel sous agitation pendant une nuit.

On filtre le précipité sur fritté de porosité 4 et on lave plusieurs fois avec CHCl₃. Les fractions de CHCl₃ sont combinées, séchées sur MgSO₄ et évaporées. Le résidu est repris dans l'acétone, filtré sur fritté de porosité 4 et lavé plusieurs fois à l'acétone. Le précipité est séché sous vide et sur P₂O₅. On obtient 70.3g de (S)-N-benzylproline (0.343 mol) (Rdt : 91.2%).

Poudre blanche

T_f = 165°C.

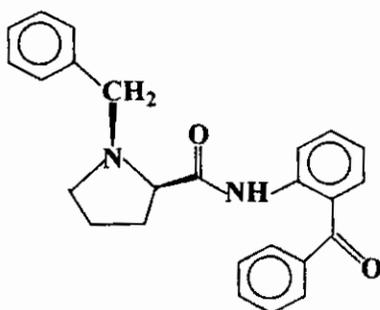
RMN ¹H (CDCl₃, J Hz) :

1.80-2.15 (m, 2H) ; 2.15-2.45 (m, 2H) ; 2.90-3.70 (m, 2H) ; 3.85 (m, 1H) ; 4.22 et 4.40 (AB, 2H, J_{AB}=13 Hz) ; 7.45 (m, 5H, H-Ar).

RMN ¹³C (CDCl₃, δ ppm) :

22.7 (CH₂) ; 28.8 (CH₂) ; 53.3 (CH₂) ; 57.6 (CH₂) ; 67.5 (CH) ; 129.0-131.2 (CAr) ; 171.3 (CO₂H).

Synthèse de la (S)-2-[N-(N'-benzylprolyl)amino]bezophénone (BPB)



Méthode A [91]

A un mélange de 3.62 g (0.015 mol) de chlorhydrate de la (*S*)-benzylproline- obtenu après évaporation du solvant et séchage sur P_2O_5 de la (*S*)-benzylproline traitée par une solution de HCl 1M- et de 2.96 g (1.5 éq.) d'o.aminobenzophénone dans 20 mL de CH_2Cl_2 distillé, on ajoute , en trois fois, à $-20^\circ C$ et sous agitation, 4.64 g (1.5 éq.) de DCC (dicyclohexylcarbodiimide). Le mélange réactionnel est laissé sous agitation à $-20^\circ C$ et sous agitation vigoureuse pendant 2 heures.

Après addition de 60 mL d'eau et de 120 mL de toluène, le pH est ajusté à 9 à l'aide de Na_2CO_3 anhydre. Après filtration, la phase aqueuse est extraite 5 fois avec 60 mL de toluène. Les fractions organiques sont réunies et séchées sur $MgSO_4$; le solvant est évaporé sous vide et le résidu est purifié par chromatographie sur colonne de gel de silice (éluant : CH_2Cl_2). On obtient 4.5 g d'un solide jaune (Rdt: 78%).

Méthode B [92]

A une solution de 70.3 g (0.343 mol) de BP dans 300 ml de CH_2Cl_2 dans un tricol de 1 litre, on ajoute, goutte à goutte, pendant 10 minutes, sous agitation et à $-30^\circ C$, 51.05 g (0.429 mol) de $SOCl_2$ fraîchement distillé. On agite à $-10^\circ C$ jusqu'à ce que la solution soit transparente. On ajoute alors une solution de 43 g (0.214 mol) de 2-aminobenzophénone dans 200 mL de CH_2Cl_2 . L'agitation est maintenue pendant 10 heures (ou une nuit) à température ambiante.

On ajoute, à $0^\circ C$, sous agitation, très lentement (formation de mousse), une solution de 69.08 g (0.652 mol) de Na_2CO_3 dans 200 mL d'eau distillée. La phase organique est séparée et la phase aqueuse est lavée plusieurs fois avec CH_2Cl_2 .

Les fractions organiques sont combinées, séchées sur $MgSO_4$ et évaporées. On récupère environ 80 g de résidu que l'on dissout à chaud dans un minimum d'éthanol absolu. On laisse refroidir et cristalliser lentement. On filtre et on rince plusieurs fois à l'éthanol. On sèche sous vide et sur P_2O_5 . On obtient 44.545 g (0.116 mol) d'un solide jaune.

Rendement : 54%

Cristaux jaunes

T[°]f = 101°C.

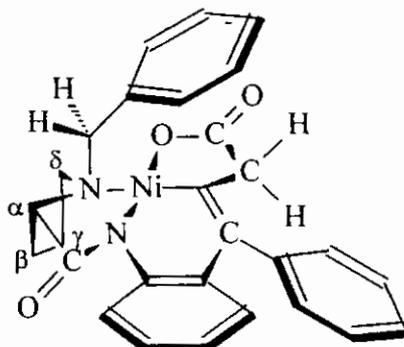
RMN ¹H (CDCl₃, δ ppm, J Hz) :

1.70-1.85 (m, 2H) ; 1.85-2.00 (m, 1H) ; 2.12-2.47 (m, 2H) ; 3.12-3.35 (m, 2H) ; 3.59 et 3.92 (AB, 2H, J_{AB}=13Hz) ; 7.09-8.59 (m, 14H, H-Ar).

RMN ¹³C (CDCl₃, δ ppm) :

24.1 (CH₂) ; 31.0 (CH₂) ; 53.8 (CH₂) ; 59.8 (CH₂) ; 68.2 (CH) ; 121.4-132.3 (C-Ar) ; 174.6 (NCO) ; 198.0 (CO).

Synthèse du complexe (S)- du Ni(II) et de la base de Schiff dérivant de la glycine et de la BPB (Gly-Ni-BPB)



Méthode A [91]

A un mélange de 3 g (0.0078 mol) de **BPB** et 4.54 g (2 éq.) de Ni(NO₃)₂·6H₂O dans 50 mL de méthanol anhydre, on ajoute 2.92 g (5 éq.) de glycine dissous dans 50 mL d'une solution de méthylate de sodium 1.2 M puis on porte à 60°C sous atmosphère d'azote.

Après 2 heures sous agitation, on additionne 150 mL d'eau et on extrait 3 fois avec 80 mL de CH₂Cl₂, on sèche sur MgSO₄ et on évapore le solvant. Le résidu est purifié par chromatographie sur colonne de gel de silice (éluant : CH₂Cl₂/Acétone). On obtient 2.94 g d'une poudre rouge (Rdt: 88.5 g) que l'on peut recristalliser dans de l'ether.

Méthode B [92]

Dans un tricol de 1 litre, on introduit 30 g (0.078 mol) de **BPB**, 45.366 g (0.156 mol) de $\text{NiNO}_3 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$, 29.277g (0.390 mol) de glycine et 275 mL de méthanol. On chauffe à 40-50°C sous atmosphère inerte. On additionne alors une solution de 30.576 g (0.546 mol) de KOH dans 115 mL de méthanol. Le milieu réactionnel résultant est agité à 55-65°C pendant 1 heure.

On neutralise ensuite avec de l'acide acétique jusqu'à pH 5-6. On verse alors le mélange réactionnel dans 1.2 litre d'eau distillée. On laisse cristalliser pendant au moins 6 heures. Les cristaux sont alors filtrés, lavés à l'eau et broyés au mortier. On laisse sécher un peu sous vide et sur P_2O_5 . On rince à l'éther et on sèche sous vide. On obtient 30.309 g (0.062 mol) de complexe **Gly-Ni-BPB** (Rdt: 79.4%).

Poudre rouge

$T^{\circ}\text{f} = 220^{\circ}\text{C}$.

RMN ^1H (CDCl_3 , δ ppm, J Hz) :

1.97-2.33 (m, 2H) ; 2.34-2.65 (m, 2H) ; 3.21- 3.44 (m, 1H) ; 3.47 (dd, $J=10.6$ et 6.6 Hz, 1H)
3.66 et 4.46 (AB, $J_{\text{AB}}=12.7$ Hz, 2H) ; 3.68- et 3.78 (AB, $J_{\text{AB}}=19.9$ Hz, 2H); 6.64-8.29
(m, 14H, H-Ar)

RMN ^{13}C (CDCl_3 , δ ppm) :

23.7 ($\underline{\text{C}}\text{H}_2$); 30.7 ($\underline{\text{C}}\text{H}_2$); 57.6 ($\underline{\text{C}}\text{H}_2$); 61.2 ($\underline{\text{C}}\text{H}_2$); 63.2 ($\underline{\text{C}}\text{H}_2$); 69.9 ($\underline{\text{C}}\text{H}$); 120.8-142.5
($\underline{\text{C}}$ -Ar); 171.6 ($\underline{\text{C}}=\text{N}$); 177.3 ($\text{N}\underline{\text{C}}=\text{O}$); 181.4 ($\text{O}\underline{\text{C}}=\text{O}$).

Remarque :

Toutes les réactions précédentes ont été également réalisées à partir de la (R)-proline pour aboutir finalement au complexe (R)- du Ni(II) et de la base de Schiff dérivant de la glycine et de la (R)-BPB.

B/-Synthèse de (S)-4-méthyl-2,2-dioxo-1,2,3-dioxathiolane

Synthèse de (S)-(+)-1,2-propanediol

On additionne à une solution de 11.8 g (0.1 mol) de L-lactate d'éthyle dans 80 mL de chloroforme, 11 mL (0.11 mol) de complexe borane-sulfure de méthyle et on porte à reflux pendant 2 heures dans un bain à 110°C.

On refroidit vers 50°C puis on ajoute goutte à goutte 60 mL de méthanol et porte de nouveau à reflux pendant 30 mn . Après évaporation des solvants, le (S)-(+)-1,2-propanediol est obtenu par distillation sous pression réduite (m=4.9 g, Rdt : 64%) .

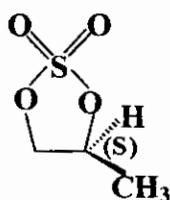
RMN ¹H (CDCl₃, δ ppm, J Hz) :

1.13 (d, 3J=6.5 Hz, 3H) ; 3.33-3.43 (m, 1H) ; 3.54-3.58(m, 1H) ; 3.86(sl, 1H) ; 4.49(sl, 1H)

RMN ¹³C (CDCl₃, δ ppm) :

18.63 (CH₃) ; 67.70 (CH₂) ; 68.2 (CH).

Synthèse de (S)-4-méthyl-2,2-dioxo-1,2,3-dioxathiolane



A une solution de 7.6 g (0.1mol) de (S)-(+)-1,2-propanediol dans 100 mL de CCl₄ on additionne, goutte à goutte, 8.7 mL (0.12 mol) de chlorure de thionyle. On porte à reflux pendant 1 heure, refroidit la solution et dilue avec 100 mL d'acétonitrile.

On ajoute ensuite 17 mg (0.06 mmol)le trichlorure de ruthénium, 32 g de périodate de sodium (0.150 mol) , 150 mL d'eau et agite la suspension obtenue pendant 1 heure à température ambiante .

On ajoute 800 mL d'éther, sépare les deux phases, lave la phase organique par 40 mL d'eau, 2x40 mL d'une solution saturée d'hydrogénosulfate de sodium, sèche sur sulfate de magnésium et filtre sur silice . Le sulfate cyclique obtenu après évaporation est utilisé sans autre purification (m=13.1 g, Rdt : 95%) .

RMN ^1H (CDCl_3 , δ ppm, J Hz) :

1.53(d, 3J=6.3, 3H) ; 4.24-4.30(m, 1H) ; 4.68-4.73(m, 1H) ; 5.04-5.15(m, 1H) .

RMN ^{13}C (CDCl_3 , δ ppm) :

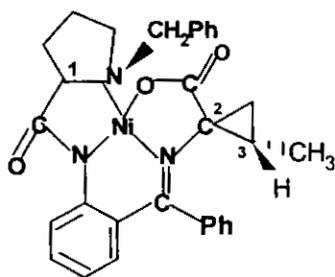
17.6($\underline{\text{C}}\text{H}_3$) ; 74.3($\underline{\text{C}}\text{H}_2$) ; 80.1($\underline{\text{C}}\text{H}$) .

Synthèse du (R)- et du (R,S)-4-méthyl-2,2-dioxo-1,3,2-dioxathiolane .

Les synthèses ont été réalisées selon le mode opératoire précédent à partir respectivement du (R)-1,2-propanediol et du (R,S)-1,2-propanediol commerciaux .

C/-Cyclopropanation utilisant t.BuOK comme base et le THF comme solvant.

1-Complexe (S)-Ni-BPB-Gly et Sulfate (S) :



Dans un bicol muni d'un réfrigérant, on place 1g (2 mmol) de (S)-Ni-BPB-Gly dans 12 mL d THF anhydre et 0.304 g (2.2 mmol) de sulfate (S). On refroidit à 0°C et on ajoute, sous N_2 , 0.896 g (4 équivalents) de t.BuOK par petites quantités (l'addition dure 30 mn).

On enlève le bain de glace et on laisse la température revenir à l'ambiante à laquelle on maintient l'agitation pendant 3 heures puis on chauffe à 35-40°C pendant 2 heures.

Le solvant est ensuite évaporé et le résidu repris avec 50mL de H₂O. On acidifie à l'aide d'une solution d'acide acétique à 5% puis on extrait avec 3x50mL de CH₂Cl₂, sèche sur MgSO₄, évapore le solvant.

Le produit brut est purifié par chromatographie sur colonne de gel de silice (éluant CH₂Cl₂/Acétone : 2/1). On obtient 800 mg (Rdt:74%) de produit de cyclopropanation de configuration (1S,2S,3R) qui peut être ainsi utilisé pour la réaction d'hydrolyse .

Il peut néanmoins être débarrassé des traces du glycinate de départ par chromatographie sur plaques préparatives (éluant : Acétonitrile).

RMN ¹H (CDCl₃, δ ppm, J Hz) :

-0.28 à -0.22 (m, J=6.63 Hz, 1H) ; 1.40-1.48 (dd, J=6.93 Hz, J=9.79 Hz, 1H) ; 1.64-1.75 (m, 1H) ; 1.95-2.09 (m ; 1H) ; 2.25-2.35 (m, 1H) ; 2.55-2.95 (m, 2H) ; 3.35-3.46 (m, 3H) ; 3.8-4.0 (m, 1H) ; 4.31 (d, J=12.61 Hz, 1H) ; 6.66-8.11 (m, 14H).

RMN ¹³C (CDCl₃, δ ppm) :

13.0 (CH₃) ; 23.80 (CH₂) ; 24.08 (CH₂) ; 28.27 (CH) ; 31.07 (CH₂) ; 56.94 (CH₂) ; 58.07 (C_O) ; 62.67 (CH₂) ; 71.01 (CH) ; 120.56-142.61 (C-Ar) ; 168.04 (C=N) ; 176.87 (NC=O) ; 179.82 (OC=O).

HRMS (LSIMS):m/z=538 [M]⁺ :calculée pour C₃₀H₂₉N₃O₃Ni=538.1641 trouvée=538.1635

2-Complexe (R)-Ni-BPB-Gly et Sulfate(S) :

La réaction est réalisée selon le mode opératoire -1- et à partir des mêmes quantités de réactifs. La chromatographie sur colonne de gel de silice (éluant CH₂Cl₂/Acétone : 5/1) donne 740 mg (Rdt=69%) de produit de cyclopropanation pur de configuration (1R,2S,3R).

RMN ¹H (CDCl₃, δ ppm, J Hz) :

-0.30 à -0.23 (m, 1H) ; 1.11 (d, J=6.16Hz, 3H) ; 1.39-1.47 (dd, J=6.85Hz, J=9.47Hz, 1H) ; 1.6-1.75 (m, 1H) ; 1.8-2.3 (m, 4H) ; 2.8-2.95 (m, 1H) ; 3.02 (d, J=12.82Hz, 1H) ; 3.80-3.86 (m, 1H) ; 4.17 (d, J=12.82Hz, 1H) ; 4.32-4.41 (m, 1H) ; 6.66-8.63 (m, 14H).

RMN ^{13}C (CDCl_3 , δ ppm) :

12.80 (CH_3); 22.72 (CH_2) ; 24.14 (CH_2); 28.37 (CH) ; 29.55 (CH_2) ; 58.40 (C_O) ; 59.54 (CH_2) ; 60.13 (CH_2) ; 68.69 (CH) ; 120.49-143.37 (C-Ar) ; 168.69 (C=N); 177.12 (NC=O) ; 181.15 (OC=O).

HRMS (LSIMS): $m/z=538$ $[\text{M}]^+$:calculé pour $\text{C}_{30}\text{H}_{29}\text{N}_3\text{O}_3\text{Ni}=538.1641$ trouvé= 538.164

3-Complexe (S)-Ni-BPB-Gly et sulfate (R) :

La réaction est réalisée selon le mode opératoire -1- à partir des mêmes quantités de réactifs. La chromatographie sur colonne de gel de silice (éluant $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{Acétone}$: 5/1) donne 720 mg (Rdt=67%) de produit de cyclopropanation pur de configuration (1S,2R,3S) .

RMN ^1H (CDCl_3 , δ ppm, J Hz) :

-0.30 à -0.23 (m, 1H) ; 1.11 (d, $J=6.16\text{Hz}$, 3H) ; 1.39-1.47 (dd, $J=6.85\text{Hz}$, $J=9.47\text{Hz}$, 1H) ; 1.6-1.75 (m, 1H) ; 1.8-2.3 (m, 4H) ; 2.8-2.95 (m, 1H) ; 3.02 (d, $J=12.82\text{Hz}$, 1H) ; 3.80-3.86 (m, 1H) ; 4.17 (d, $J=12.82\text{Hz}$, 1H) ; 4.32-4.41 (m,1H) ; 6.66-8.63 (m, 14H).

RMN ^{13}C (CDCl_3 , δ ppm) :

12.80 (CH_3); 22.72 (CH_2) ; 24.14 (CH_2); 28.37 (CH) ; 29.55 (CH_2) ; 58.40 (C_O) ; 59.54 (CH_2) ; 60.13 (CH_2) ; 68.69 (CH) ; 120.49-143.37 (C-Ar) ; 168.69 (C=N); 177.12 (NC=O) ; 181.15 (OC=O).

HRMS (LSIMS): $m/z=538$ $[\text{M}]^+$:calculé pour $\text{C}_{30}\text{H}_{29}\text{N}_3\text{O}_3\text{Ni}=538.1641$ trouvé= 538.164

4-Complexe (S)-Ni-BPB-Gly et sulfate racémique (R,S) :

La réaction est réalisée suivant le mode opératoire -1- à partir de 2 g de complexe (S)-Ni-BPB-Gly et 0.610 g de sulfate racémique (R,S) . Le mélange des 2 stéréoisomères est résolu par chromatographie sur colonne de gel de silice :

-L'élution par le mélange $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{Acétone}$ 5/1 donne 0.720 g (Rdt:34%, $R_f=0.57$) de produit de cyclopropanation pur de configuration (1S,2R,3S).

Les enregistrements spectraux sont identiques à ceux du -2-

-L'éluion par le mélange $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{Acétone}$ 2/1 donne 0.820g (38%) de produit de cyclopropanation de configuration (1S,2S,3R) contaminé par du glycinate de départ.

Les enregistrements spectraux sont identiques à ceux du -1-.

5-Complexe (R)-Ni-BPB-Gly et sulfate racémique (R,S) :

La réaction est réalisée dans les mêmes conditions que -4- et on obtient 34% de (1R,2S,3R) pur et 38% de (1R,2R,3S) et les enregistrements spectraux sont identiques à ceux du paragraphe -4-..

6-Complexe (S)-Ni-BPB-Gly et sulfate (S) en excès

La réaction est réalisée dans les mêmes conditions que -1- à partir de 1.25G de complexe (S)-Ni-BPB-Gly et 0.864g (2.5équivalents) de sulfate (S).

La chromatographie sur colonne de silice (éluant $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{Acétone}$ 2/1) donne 0.350g (Rdt=26%) de produit de cyclopropanation (1S,2S,3R) .

D-Hydrolyse des complexes cyclopropaniques .

1-Complexe (1S,2S,3R) :

On dissout 2 g du complexe (1S,2S, 3R) dans 25 mL de CH_3OH . On chauffe à 50°C puis on ajoute, goutte à goutte, 25 mL d'une solution HCl 2N . On porte à 80°C jusqu'à disparition de la couleur rouge (15-30 mn) . Après refroidissement, on ajuste le pH à 9 par addition de NH_3 concentré . On extrait par 2x50 mL de CH_2Cl_2 puis on évapore à sec la solution aqueuse

Le résidu blanc obtenu est chromatographié sur une colonne de résine échangeuse d'ions du type DOWEX- H^+ (éluant NH_3 2N). On obtient 0.410 g (Rdt=96%) d'acide qui est débarrassé de la glycine qui n'a pas réagi par chromatographie éclair sur colonne de gel de silice (éluant Ethanol/ NH_3 : 10/1) .



Acide
(1S,2R)-allo-norcoronamique

RMN ^1H (CDCl_3 , δ ppm, J Hz) :

0.78-0.83 (m, 1H) ; 1.13 (d, J=6.47 Hz, 3H) ; 1.37 (dd, J=5.86Hz, J=9.62Hz, 1H) ; 1.54-1.62 (m, 1H) .

RMN ^{13}C (CDCl_3 , δ ppm) :

14.23 ($\underline{\text{C}}\text{H}_3$) ; 21.19 ($\underline{\text{C}}\text{H}_2$) ; 22.16 ($\underline{\text{C}}\text{H}$) ; 42.33 ($\underline{\text{C}}\text{O}$) ; 178.9 ($\underline{\text{C}}\text{O}_2\text{H}$).

HRMS(E.I) : $m/z = 115$ $[\text{M}]^+$ calculé pour $\text{C}_5\text{H}_9\text{NO}_2 = 115.06$ trouvé = 115.0637

$[\alpha] = -72.7$ (c=0.3, H_2O) .

2-Hydrolyse du complexe (1R,2S,3R) :

La réaction est réalisée selon le mode opératoire -1- à partir de 1.4 g de complexe .
On obtient 0.280 g (Rdt=94%) d'acide libre (1S,2R) après chromatographie sur DOWEX- H^+ .



Acide
(1S,2R)-allo-norcoronamique

RMN ^1H (CDCl_3 , δ ppm, J Hz) :

0.78-0.83 (m, 1H) ; 1.13 (d, J=6.47 Hz, 3H) ; 1.37 (dd, J=5.86Hz, J=9.62Hz, 1H) ; 1.54-1.62 (m, 1H) .

RMN ^{13}C (CDCl_3 , δ ppm) :

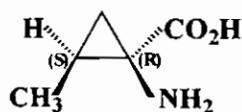
14.23 ($\underline{\text{C}}\text{H}_3$) ; 21.16 ($\underline{\text{C}}\text{H}_2$) ; 22.16 ($\underline{\text{C}}\text{H}$) ; 42.33 ($\underline{\text{C}}\text{O}$) ; 178.9 ($\underline{\text{C}}\text{O}_2\text{H}$).

HRMS(E.I) : $m/z = 115$ $[\text{M}]^+$ calculé pour $\text{C}_5\text{H}_9\text{NO}_2 = 115.06$ trouvé = 115.0637

$[\alpha] = -69$ (c=0.3, H_2O) .

3-Hydrolyse du complexe (1S,2R, 3S)

La réaction est réalisée selon le mode opératoire -1- à partir de 0.870 g de complexe (1S,2R,3S). On obtient 0.172 g (Rdt=93%) d'acide libre (1R,2S) après chromatographie sur DOWEX-H⁺



Acide

(1R,2S)-allo-norcoronamique

RMN-¹H (D₂O, δ ppm, J Hz) :

0.78-0.83 (m, 1H); 1.13 (d, J=6.47 Hz, 3H), 1.37 (dd, J=5.86Hz, J=9.62hz, 1H) ;1.54-1.62 (m, 1H) .

RMN-¹³C (D₂O, δ ppm) :

14.23 (CH₃) ; 21.19 (CH₂); 22.16 (CH); 42.33 (C_O) ; 178.9 (C_O2H) .

HRMS(E.I) : m/z =115 [M]⁺ calculée pour C₃H₉NO₂=115.06 trouvée=115.0637

[α]=+69 (c=0.3, H₂O)

4-Hydrolyse du complexe (1R,2R,3S) :

La réaction est réalisée selon le mode opératoire -1- à partir de 0.800 g de complexe (1R,2R,3S) .

On obtient 0.163 g (Rdt=96%) d'acide (1R,2S) libre après chromatographie sur DOWEX-H⁺ .



Acide

(1R,2S)-allo-norcoronamique

RMN-¹H (D₂O, δ ppm, J Hz) :

0.78-0.83 (m, 1H) ; 1.13 (d, J=6.47 Hz, 3H), 1.37 (dd, J=5.86Hz, J=9.62hz, 1H) ; 1.54-1.62 (m, 1H) .

RMN-13C (D₂O, δ ppm) :

14.23 (CH₃) ; 21.19 (CH₂) ; 22.16 (CH) ; 42.33 (C_Q) ; 178 .9 (CO₂H) .

HRMS(E.I) : m/z =115 [M]⁺ calculée pour C₅H₉NO₂=115.06 trouvée=115.0637

[α]_D=+69 (c=0.3, H₂O).

BIBLIOGRAPHIE

-BIBLIOGRAPHIE-

- [1]- L. Burroughs, *Nature*, **1957**, 360.
- [2]- M.L. Vähätalo ; A. Virtanen, *Acta. Chem. Scand.*, **1957**, 741.
- [3]- C.H. Stammer, *Tetrahedron*, **1990**, 46, 2231.
- [4]- A. Alami ; M. Calmes ; J. Daunis ; R. Jacquier , *Bull. Soc. Chim. Fr.*, **1993**, 130, 5.
- [5]- K. Burgess ; K.-K. Ho ; D. Moye-Sherman, *Synlett*, **1994**, 575.
- [6]- C. Catiuela ; M.D. Diaz-de-Villegas, *Tetrahedron Asymmetry*, **2000**, 11, 645.
- [7]- M. Lieberman, *Ann. Rev. Plant. Physiol.*, **1979**, 30 ; 533.
- [8]- D. Adams ; S. Yang, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, **1979**, 76, 170.
- [9]- K. Lurssen ; K. Naumann ; R. Schroder, *Z. Pflanzenphysiol.*, **1979**, 92, 285.
- [10]- S. Yang ; N. Hoffman, *Ann. Rev. Plant. Physiol.* , **1984**, 35, 155 .
- [11]- A. Kuichi ; M. Lieberman ; L. Mapson ; D. Wardale, *Plant. Physiol.*, **1966**, 41, 376
- [12]- M. English ; C. H. Stammer, *Biochem. Biophys. Res. Commun.*, **1978**, 85, 780.
- [13]- T. Boller ; R. Herner ; H. Kende, *Planta*, **1979**, 145, 293.
- [14]- M. Honma, T. Shimonura ; K. Shiraishi ; A. Ichiara, S. Sakamura, *Agric. Biol. Chem.*, **1979**, 43, 1677.
- [15]- S. Khani-Oskouee ; J. Jones ; R. Woudard, *Biochem. Biophys. Res. Commun.* , **1984**, 121, 181.
- [16]- K. Ramalingam ; K.M. Lee ; R. Woudard ; A. Bleeker ; H. Kende, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, **1985**, 82, 7820.
- [17]- N. Hoffman ; S. Yang ; A. Ichihara ; S. Sakamura, *Plant. Physiol.* , **1982**, 70, 195.
- [18]- M. Pirrung ; G. MacGeehan, *J. Org. Chem.* **1983**, 48, 5143.
- [19]- M. Pirrung, *J. Org. Chem.* , **1987**, 52 , 4179.
- [20]- M. Pirrung ; J. Brauman, *Plant. Physiol. Biochem.* , **1987**, 25, 55.
- [21]- M . Pirrung , *Bioorg. Chem.* , **1985**, 13, 219.
- [22]- H. W. Liu. R. Auchus ; C. Walsh, *J. Am. Chem. Soc.* , **1984**, 106, 5335.
- [23]- K. Ramalingam ; D. Kalvin ; R. Woodard, *J. Labelled Compd. Radiopharm.* , **1984**, 21, 833.
- [24]- A. Ichihara ; K. Shiraishi, *J. Am. Chem. Soc.* , **1977**, 99, 636.
- [25]- R. Mitchell, *Physiol. Plant. Pathol.* , **1982** , 20, 83.

- [26]- R. Mitchell ; H. Young, *Phytochemistry*, **1978**, *17*, 2028.
- [27]- M. Rance ; J. Ruddock, *J. Antibiot.* , **1989**, *42*, 206 .
- [28]- K. Fox, *J. Antibiot.* , **1990**, *43*, 1307 .
- [29]- T. Wakamiya ; H. Nakamoto ; T. Shiba, *Tetrahedron Lett.* , **1984**, *25*, 4411.
- [30]- I. Wagner ; H. Musso, *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* , **1983**, *22*, 816.
- [31]- J. Salaün, *Topics in Current Chemistry*, **2000**, *Vol. 207*, 1.
- [32]- J. Day ; R. Searle, *Eur. Pat. Appl. EP 51.884* ; *Chem. Abstr.*, **1982**, *97*, 127131 .
- [33]- E. Buschmann ; G. Schulz ; B. Zeeh ; J. Johann, *Ger. Offen. DE 3.128.148* ; *Chem. Abstr.* , **1983**, *98*, 178810 a .
- [34]- N. Amrhein ; H. Skorupka ; S. Tophof, *Ger. Offen. DE 3.122.240*, *Chem. Abstr.*, **1983**, *98*, 88868 w .
- [35]- M. Mansuri ; *Brit. UK Pat. GB 2.127.802* ; *Chem. Abstr.* , **1984**, *101*, 72318 m .
- [36]- M. Pirrung ; G. McGeehan , *J. Org. Chem.* , **1986**, *51*, 2103.
- [37]- C. Sucking, *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* , **1988**, *27*, 537.
- [38]- C. Walsh, *Tetrahedron*, **1982**, *38*, 871.
- [39]- a)- M. Pirrung ; G. McGeehan , *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.*, **1985**, *24*, 1044.
-b)- M. Pirrung ; G. McGeehan, *Patent U.S. 4, 851-035*, **1986**.
- [40]- M.C. Pirrung ; U.P. Trinks, *J. Chem. Soc. Chem. Comm.*, **1989**, 857.
- [41]- M. Suzuki ; S.D. Kumar ; C.H. Stammer, *J. Org. Chem.*, **1983**, *48*, 4769 ;
- [42]- R. Pages ; A. Burger, *J. Med. Chem.* , **1967**, *10*, 435.
- [43]- R. Pages ; A. Burger, *J. Med. Chem.* , **1966**, *9*, 767.
- [44]- M.S. Dappen ; R. Pellicciari ; B. Natalini ; J.B. Monahan ; C. Chiarri ; A.A. Cordi, *J. Med. Chem.*, **1991**, *34*, 161.
- [45]- D.W. Choi ; S.M. Rothman, *Annu. Rev. Neurosci.*, **1990**, *11*, 171.
- [46]- a)- H.S.A. Sherrat ; H. Osmudsen , *Biochem. Pharmacol.*, **1976**, *25*, 743.
-b)- D. Billington ; H. Osmudsen ; H.S.A. Sherrat, *Biochem. Pharmacol.*, **1979**, *27*, 2891.
- [47]- D. Billington ; H. Osmudsen ; H.S.A. Sherrat, *Biochem. Pharmacol.*, **1979**, *27*, 2879.
- [48]- A. Stolle, *Thèse*, Université d'Hambourg, **1992** .
- [49]- a)- M.S. Dappen ; R. Pellicciari ; B. Natalini ; J.B. Monahan, C. Chiorri ; A.S. Cordi, *J. Med. Chem.*, **1991**, *34*, 161 .
-b)- R. Pellicciari ; B. Natalini ; M. Marinozzi ; B.M. Sadeghpour ; A.S. Cordi ; T.B. Lanthorn ; W.F. Hood ; J.B. Monathan, *Il Farmaco*, **1991**, *46*, 1243 .

- [50]- C.M. Testa ; Z.R. Hollingsworth ; H. Shinozaki J.B. Penney ; A.B. Young, *Brain Res.*, **1997**, 773, 15.
- [51]- Y. Uyama ; M. Ishida ; H. Shinozaki, *Brain Res.*, **1997**, 752, 327.
- [52]- D.D. Schoepp ; B.G. Johnson ; R.A. Wight ; C.R. Salhoff ; N.G. Mayne ; S. WU ; S.L. Cockerham ; J.P. Burnett ; R. Belegaje ; B. Bleakman ; J.A. Monn, *Neuropharmacology*, **1997**, 36, 1.
- [53]- A. Bond ; J.A. Monn ; D. Lodge, *Neuroreport*, **1997**, 8, 1463.
- [54]- D.W. Ma ; Z.C. Ma, *Tetrahedron Lett.*, **1997**, 38, 7599.
- [55]- P.L. Ornstein ; M.B. Arnold ; T.J. Bleisch ; R.A. Wright ; W.J. Wheeler ; D.D. Schoepp , *Bioog. Med. Chem. Lett.*, **1998**, 8, 1919.
- [56]- I. Collado ; J. Ezquerra ; A. Mazon ; C. Pedregal ; B. Yruretagoyena ; A.E. Kingston ; R. Tomlinson ; R.A. Wright ; B.G. Johnson ; D.D. Schoepp, *Bioog. Med. Chem. Lett.*, **1998**, 8, 2849.
- [57]- K. Brugess ; D. Lim ; K.-K. Ho ; C.-Y. Ke, *J. Org. Chem.*, **1994**, 59, 2179 .
- [58]- C. Ingold ; S. Sako ; J.J. Field-Thorpe, *J. Chem. Soc. ,* **1922**, 121, 1177.
- [59]- M.C. Pirrung ; G.M. McGeehan , *J. Org. Chem.*, **1986**, 51, 2103 .
- [60]- M.C. Pirrung ; S.E. Dunlap ; U.P. Trinks, *Helv . Chim. Acta.*, **1989**, 72, 1301.
- [61]- K. Burgess ; K.-K. Ho , *Tetrahedron Lett .*, **1992**, 33, 5677.
- [62]- K. Burgess ; C.-Y. Ke, *Synthesis*, **1996**, 1463 .
- [63]- K. Burgess ; K.-K. Ho ; C.-Y. Ke, *J. Org. Chem. ,* **1993**, 58, 3767 .
- [64]- A. Hercouet ; B. Bessières ; M. Le Corre, *Tetrahedron : Asymmetry*, **1996**, 7, 283.
- [65]- A. Hercouet ; N. Godbert ; M. Le Corre, *Tetrahedron : Asymmetry*, **1998**, 9, 2233.
- [66]- D.J. Aitken ; J. Royer ; H.-P. Husson, *Tetrahedron Lett. ,* **1988**, 29, 3315.
- [67]- D.J. Aitken ; J. Royer ; H.-P. Husson, *J. Org. Chem. ,* **1990**, 55, 2914 .
- [68]- A. Gaucher ; J. Ollivier ; J. Salaün, *Synlett*, **1991**, 151.
- [69]- A. Gaucher ; J. Ollivier ; J. Marguerite ; R. Paugam ; J. Salaün, *Can. J. Chem.*, **1994**, 72, 1312.
- [70]- R. M. Williams ; G.J. Fegley, *J. Am. Chem. Soc. ,* **1991**, 113, 8796.
- [71]- R. M. Williams ; G.J. Fegley, *J. Org. Chem. ,* **1993**, 58, 6933.
- [72]- M. Calmes ; J. Daunis ; F. Escale, *Tetrahedron : Asymmetry*, **1996**, 7, 395.
- [73]- R. Chinchilla ; L.R. Falvelo ; N. Galindo ; C. Nájera, *Tetrahedron : Asymmetry*, **1998**, 9, 2223.

- [74]- C. Alcaraz ; M.D. Fernández ; M.P. DeFutos ; J.L. Marco ; M . Bernabé, *Tetrahedron*, **1994**, *50*, 12443.
- [75]- C. Alcaraz ; A. Herrero ; J.L. Marco ; E. Fernández-Alvarez ; M . Bernabé, *Tetrahedron Lett.*,**1992**, *33*, 5605.
- [76]- A. Alami ; M. Calmes ; J. Daunis ; F. Escale ; R. Jacquier ; M.L. Roumestant ; P. Viallefont, *Tetrahedron : Asymmetry*, **1991**, *2*, 175.
- [77]- M.D. Fernández ; M.P. DeFutos ; J.L. Marco ; E. Fernández-Alvarez ; M . Bernabé, *Tetrahedron Lett.*, **1989**, *30*, 3101.
- [78]- C. Cativiela ; M.D. Diaz-de-Villegas ; A.I. Jiménez ; F. Lahoz, *Tetrahedron Lett.*, **1994**, *35*, 617.
- [79]- C. Cativiela ; M.D. Diaz-de-Villegas ; A.I. Jiménez, *Tetrahedron*,**1997**, *53*, 4479.
- [80]- C. Cativiela ; M.D. Diaz-de-Villegas ; A.I. Jiménez, *Tetrahedron : Asymmetry*, **1995**, *6*, 177.
- [81]- C. Cativiela ; M.D. Diaz-de-Villegas ; A.I. Jiménez, *Tetrahedron:Asymmetry*, **1995**, *6*., 2067.
- [82]- C. Cativiela ; M.D. Diaz-de-Villegas ; A.I. Jiménez, *Tetrahedron*, **1996**, *52*, 5881.
- [83]-J.M. Jiménez ; R. Casas ; R.M. Ortuno, *Tetrahedron Lett.*, **1994**, *35*, 5945.
- [84]- J.M. Jiménez ;J. Rifé; R.M. Ortuno, *Tetrahedron : Asymmetry*, **1995**, *6*, 1849.
- [85]-J.M. Jiménez ;J. Rifé; R.M. Ortuno, *Tetrahedron : Asymmetry*, **1996**, *7*, 537.
- [86]- J.M. Jiménez ; R.M. Ortuno, *Tetrahedron : Asymmetry*, **1996**, *7*, 3203.
- [87]- A. Fadel, *Synlett*, **1993**, 503.
- [88]- A. Fadel ; A. Khesrani, *Tetrahedron : Asymmetry*, **1998**, *9*, 305.
- [89]- F. Rusconi di Lugano ; J. Monteiro ; C. Fliche ; J. Braun ; F. Le Goffic, *Synth. Commun.*, **1992**, *22*, 1155.
- [90]- V. Atlan ; S. Racouchot ; M. Rubin ; C. Bremer ; J. Ollivier ; A. de Meijere ; J. Salaün, *Tetrahedron : Asymmetry*, **1998**, *9*, 1131.
- [91]-Y.N. Belokon ; A.G. Bulychev ; S.V. Vitt ; Y.T.Struchkov ; A.S. Batsanov ; T.V. Timofeesa ; V.A. Tsyryapkin ; M.G. Ryzhov ; L.A. Lysova ;V.A. Bakhmutov ; V.M. Belikov, *J. Am. Chem. Soc.*, **1985**, *107*, 4252.
- [92]- Y.N. Belokon ; V.I. Taranov ; V.I. Maleev ; T.F.. Savel'eva ; M.G. Ryshov, *Tetrahedron : Asymmetry*. **1998**, *9*,4249.

- [93]-V.A. Soloshonok ; V.P. Kukhar ; S.V. Galushko ; N.Y. Svistunova ; D.V. Avilov ; N.A. Kuz'mina ; N.I. Raevski ; Y.T. Struchkov ; A.P. Pysarevsky ; Y.N. Belokon, *J. Chem. Soc. Trans. I*, **1993**, 3143.
- [94]- V.A. Soloshonok ; D.V. Avilov ; Y.T. Struchkov ; V.I. Taranov ; T.F.. Savel'eva ; T.D. Churkina ; N.S. Ikonnikov ; K.A. Kochetkov ; S.A. Orlova ; A.P. Pysarevsky ; Y.T. Struchkov ; N.I. Raevsky ; y ; n ; Belokon, *Tetrahedron : Asymmetry*, **1995**, 6, 1741.
- [95]-Y.N. Belokon ; A.G. Bulychev ; M.G. Ryzhov ; S.V. Vitt ; A.S. Batsanov ; Y.T.Struchkov ; V.A. Bakhmutov ; V.M. Belikov, *J. Chem. Soc. Trans. I*, **1986**, 1865.
- [96]-Y.N. Belokon ; A.G. Bulychev ; V.A. Pavlov ; E.B. Federova ; V.A. Tryryapkin ; V.A. Bakhmutov ; V.M. Belikov, *J. Chem. Soc. Trans. I*, **1988**, 2075.
- [97]-Y.N. Belokon ; V.I. Bakhmutov ; N.I. Chernoglasova ; K.A. Kochetkov ; S.V. Vitt ; N.S. Garbalinskaya ; V.M. Belikov, *J. Chem. Soc. Trans. I*, **1988**, 305.
- [98]- V.I. Taranov ; T.F.. Savel'eva ; N.Y. Kusnetsov ; N.S. Ikonnikov ; S.A. Orlova ; Y.N. Belokon ; M. North, *Tetrahedron : Asymmetry*, **1997**, 8, 79.
- [99]- Y.N. Belokon ; A.N. Popkov ; N.I. Chernoglasova ; M.B. Saporovskaya ; N.S. Garbalinskaya ; V.I. Bakhmutov ; V.M. Belikov, *J. Chem. Soc. Trans. I*, **1988**, 1336.
- [100]- Y.N. Belokon, *Janssen Chimica Acta*, **1992**, 10, 4.
- [101]- V.A. Soloshonok ; D.V. Avilov ; V.P. Kukhar ; L.V. Meervelt ; N. Mischenko, *Tetrahedron Lett.*, **1997**, 38, 4671.
- [102]- V.A. Soloshonok ; C. Cai ; V.J. Rhuby ; L.V. Meervelt ; N. Mischenko, *Tetrahedron*, **1999**, 55, 12031.
- [103]- V.A. Soloshonok ; C. Cai ; V.J. Rhuby ; L.V. Meervelt , *Tetrahedron*, **1999**, 55, 12045.
- [104]- V.A. Soloshonok ; C. Cai ; V.J. Rhuby , *Tetrahedron : Asymmetry*, **1999**, 10, 4265.
- [105]- V.A. Soloshonok ; C. Cai ; V.J. Rhuby , *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2000**, 39, 2172.
- [106]- Y. Gao ; K.B. Sharpless, *J. Am. Chem. Soc.* , **1988**, 110, 7538.

Chapitre 2
Nouvelle voie d'accès
Aux 2-hydroxymorpholines

-INTRODUCTION-

Depuis la description de la réaction d'hydroboration, en 1957, par H.C. Brown et coll.[1] la chimie du bore a connu un essor considérable. Et, actuellement l'utilisation des dérivés borylés dans la formation de la liaison Carbone-Carbone constitue une méthode de choix [2]. En effet on relève plusieurs axes de développement de cette chimie parmi lesquels on peut citer :

-la réaction de couplage catalysée par le palladium, connue sous le nom de réaction de Suzuki [3], qui a connu de nombreuses applications pour la synthèse dans plusieurs classes de composés.

-la réaction des énolates de bore [4] a été largement utilisée, en particulier, en synthèse asymétrique.

-l'action des allylboranes sur les aldéhydes et cétones [2], devenue rapidement une bonne méthode de synthèse asymétrique.

-la réaction d'homologation décrite en premier lieu par Matteson et coll.[5] et qui occupe une bonne place dans la synthèse asymétrique de nombreux dérivés.

Dans ce chapitre, sans être exhaustifs, nous présenterons :

1°/-les méthodes les plus significatives dans la formation de la liaison Carbone-Carbone via un dérivé borylé.

2°/-les dérivés du bore dans la réaction de Mannich

3°/-les méthodes de préparation des 2-hydroxymorpholines

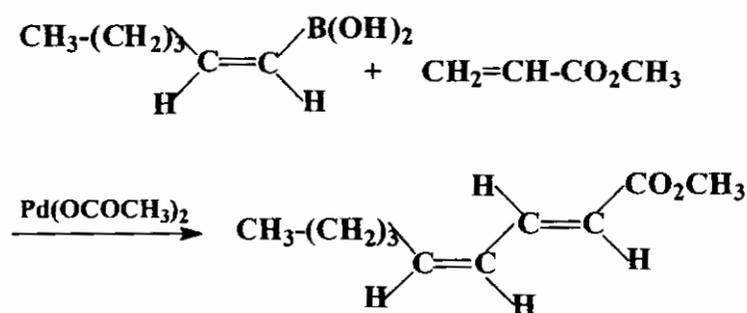
4°/-l'essentiel des résultats de nos travaux.

I/-LE BORE DANS LA FORMATION DE LA LIAISON CARBONE-CARBONE

I-1/- Réaction de couplage catalysée par le Palladium

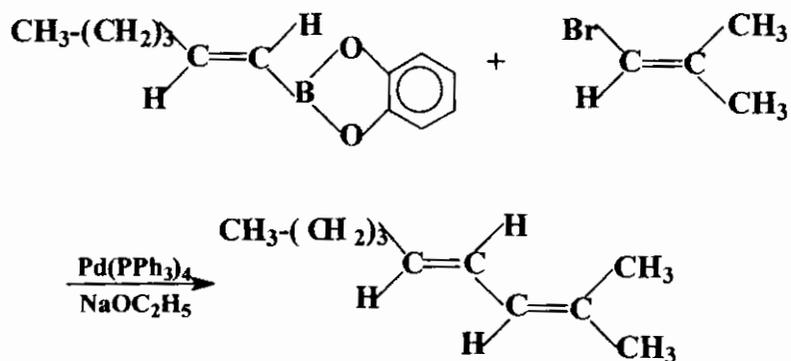
C'est Dieck et coll.[6] qui ont décrit la première réaction de couplage d'un dérivé borylé catalysée par le palladium. En effet, ils ont pu préparer des esters 2,4-nonadiénate de méthyle par l'action des acides (*Z*)- et (*E*)-hexénylboroniques sur l'acrylate de méthyle en présence d'acétate de palladium avec un rendement de l'ordre de 70% (Schéma 1) :

Schéma 1



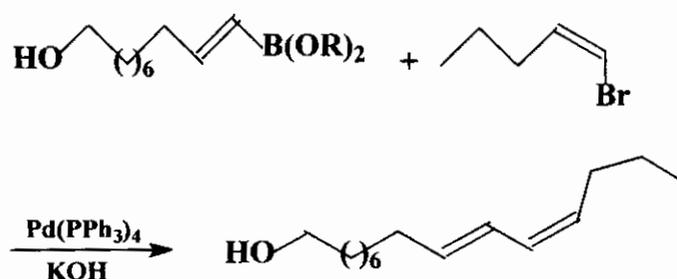
Suzuki et coll.[7] ont amélioré la réaction du point de vue de la stéréosélectivité et de la régiosélectivité par condensation d'un dérivé borylé vinylique sur un halogénure vinylique, en utilisant, comme catalyseur, le tétrakis(triphénylphosphine)palladium, en présence d'une base telle que l'éthylate ou le méthylate de sodium (Schéma 2) :

Schéma 2



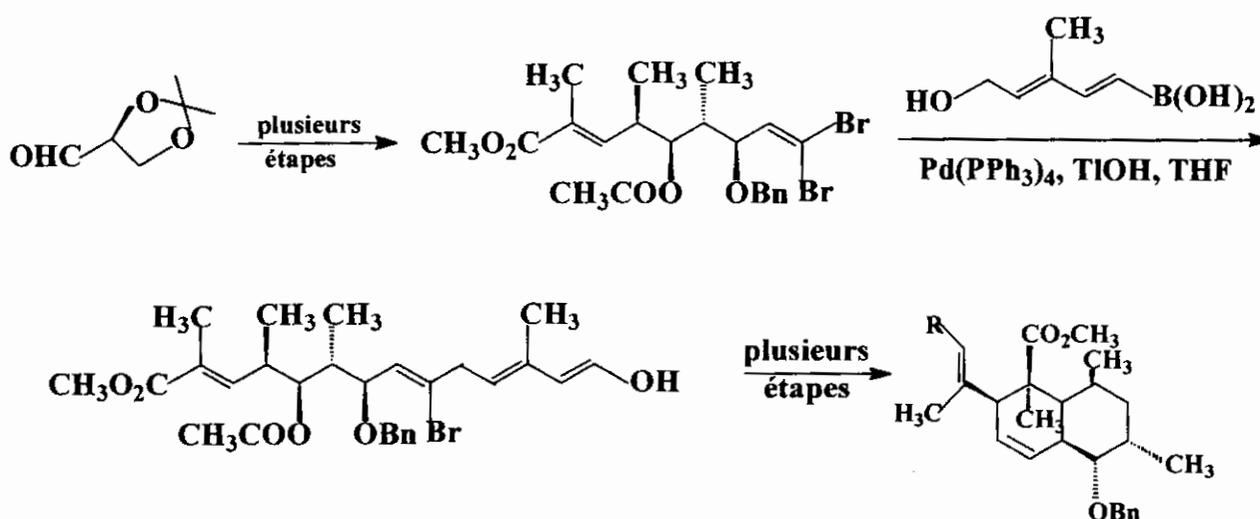
La méthode proposée par Suzuki et coll.[7] a connu un développement considérable . Elle est devenue une stratégie de synthèse stéréosélective importante des diènes conjuguées [4, 8-12] . Elle a été, entre autre, utilisée pour la préparation d'homologues de produits naturels (Schéma 3) .

Schéma 3



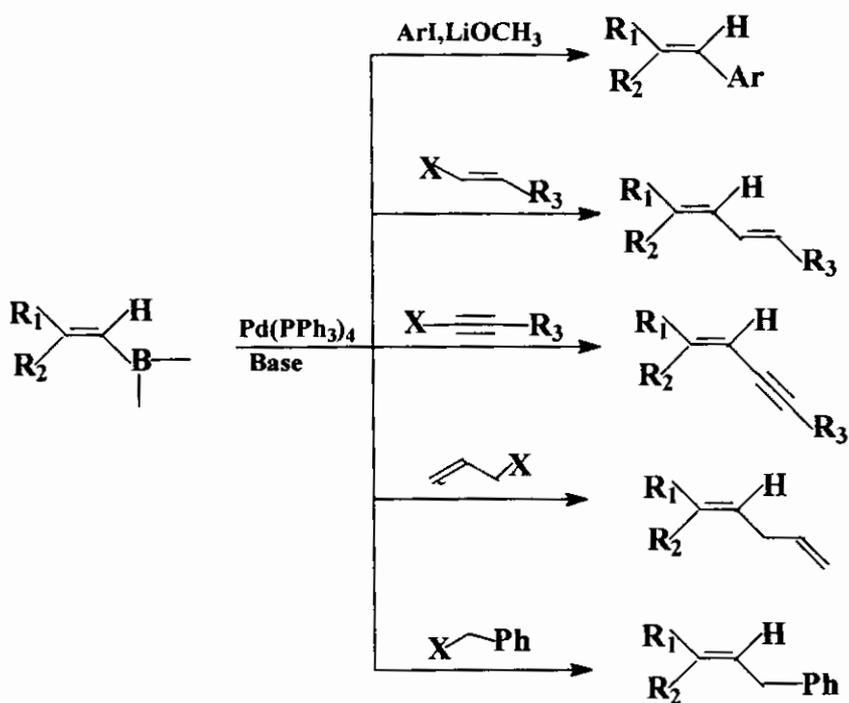
Kishi et coll.[13] ont proposé l'utilisation de l'hydroxyde de thalium comme base. Elle permet de réaliser des réactions à 0°C et permet la présence d'autres fonctions . Ces conditions opératoires ont été appliquées à la préparation de produits biologiquement actifs [14,15] (Schéma 4) :

Schéma 4



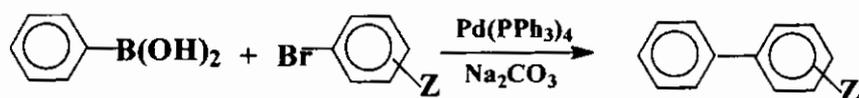
Les dérivés borylés vinyliques réagissent avec une grande variété d'halogénures tels que les 1-bromo-1-alcynes[16], les halogénures aromatiques, allyliques et bényliques [10,12,17] et permettent l'accès à une grande variété de structures (Schéma 5) :

Schéma 5



Suzuki et coll.[18] ont élargi leur méthode au couplage de l'acide benzèneboronique avec les halogénures de benzène, en présence de tétrakis(triphénylphosphine)palladium et de deux équivalents de carbonate de sodium en solution aqueuse (Schéma 6) :

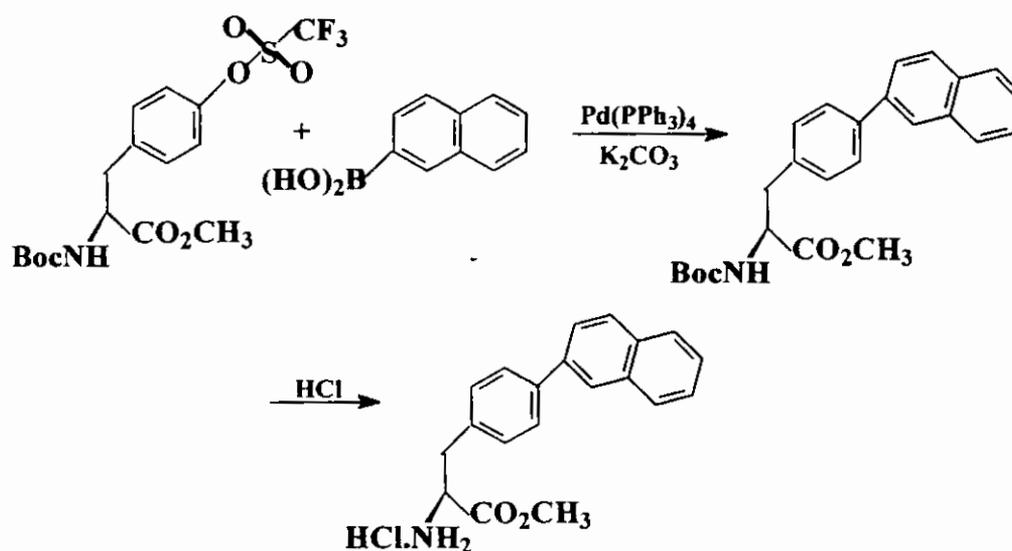
Schéma 6



La méthode a été ensuite appliquée dans la synthèse d'une multitude de produits différemment substitués en apportant quelques changements aux conditions opératoires. Ainsi a été décrite l'utilisation de différents solvants[19], des dérivés variés du palladium[20-23] ainsi que différentes bases faibles telles que Na_2CO_3 [24], Et_3N [25], TlOH [13,14], $\text{Ba}(\text{OH})_2$ [26], et K_3PO_4 [26].

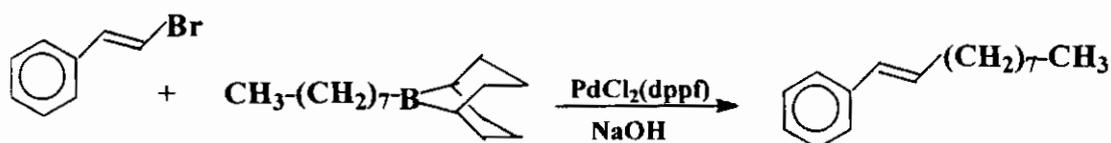
Cette stratégie de synthèse a, par exemple, servi dans la préparation des 4-arylphénylalanines (Schéma 7) :

Schéma 7



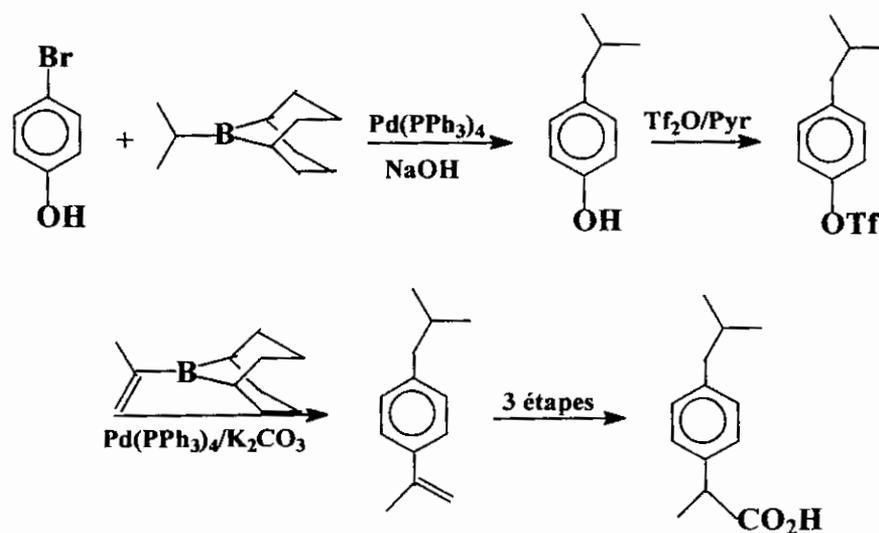
Suzuki et coll.[27,28] ont amélioré la stéréosélectivité et la régiosélectivité de la réaction de couplage en utilisant des B-alkyl-9-borabicyclo[3.3.1]nonane (B-alkyl-9-BBN), en présence de diverses bases (Schéma 8) :

Schéma 8



Divers B-alkyl-9-BBN ont été, par la suite, utilisés pour la préparation de plusieurs classes de composés[29-31] . Ils ont servi, par exemple, à préparer un anti-inflammatoire, l'Ibuprofen (Schéma 9) :

Schéma 9

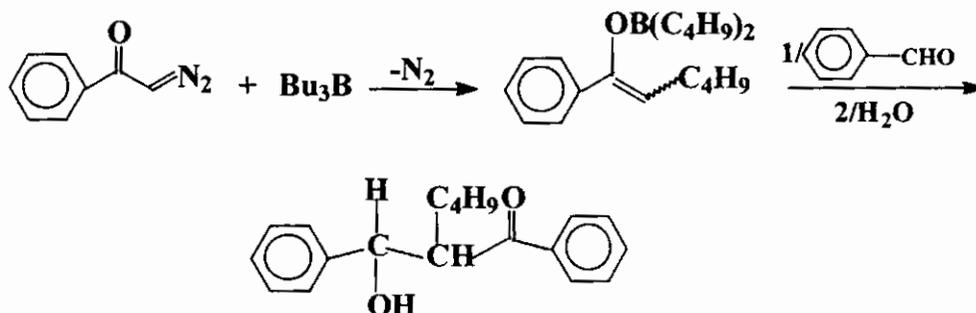


I-2/Réaction d'aldolisation

La réaction d'aldolisation, via un énolate de bore, s'est développée en plusieurs étapes et, est devenue rapidement une méthode importante en synthèse asymétrique[2]. Plusieurs travaux ont été publiés avant 1973 qui préjugeaient d'un passage par une forme énolique borylée dans certaines réactions d'aldolisation[32].

C'est Mukaiyama et coll.[33] qui ont reconsidéré la réaction des vinyloxyboranes et ont pu préparer, entre autre des β -hydroxy thioesters, esters et cétones (Schéma 10) :

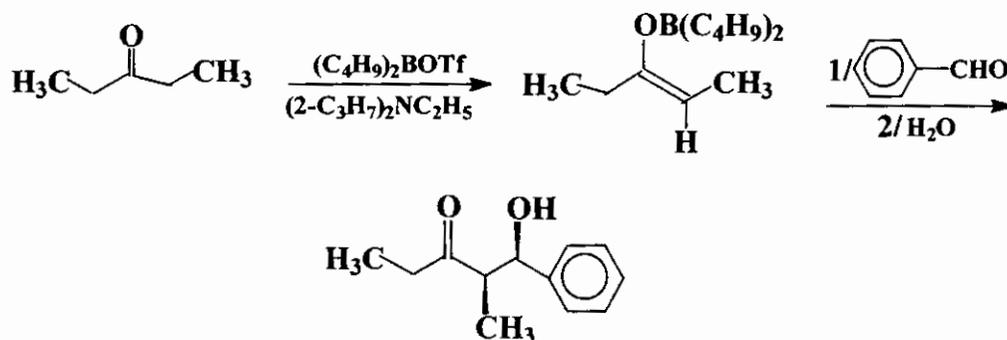
Schéma 10



La réaction a connu rapidement un important essor dès lors que sa stéréosélectivité a été démontrée. Plusieurs équipes ont simultanément publié des travaux qui montrent la formation stéréosélective de l'énolate de bore dont la réaction avec un dérivé carbonyle conduit sélectivement à un seul énantiomère : ces résultats ont été atteints en utilisant comme condition de borylation un dialkyltrifluorométhanesulfonate de bore (R_2BOTf) en présence d'une amine tertiaire comme base .

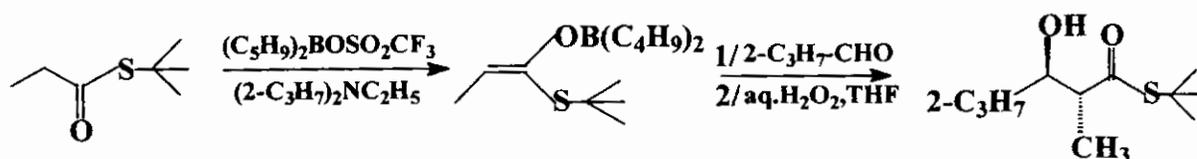
Ainsi Evans et coll.[34] ont pu obtenir sélectivement l'énolate (Z)- et l'énolate (E)- qui réagissent stéréosélectivement avec le benzaldéhyde (Schéma 11) :

Schéma 11



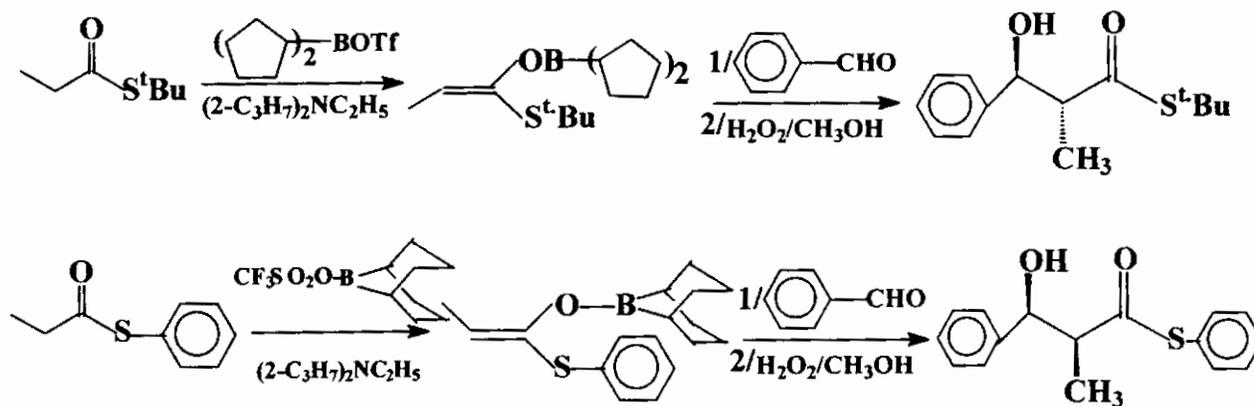
De leur côté et dans les mêmes conditions Hirama et Masamune [35] ont préparé sélectivement des β -hydroxy- α -méthylthioesters (Schéma 12) :

Schéma 12



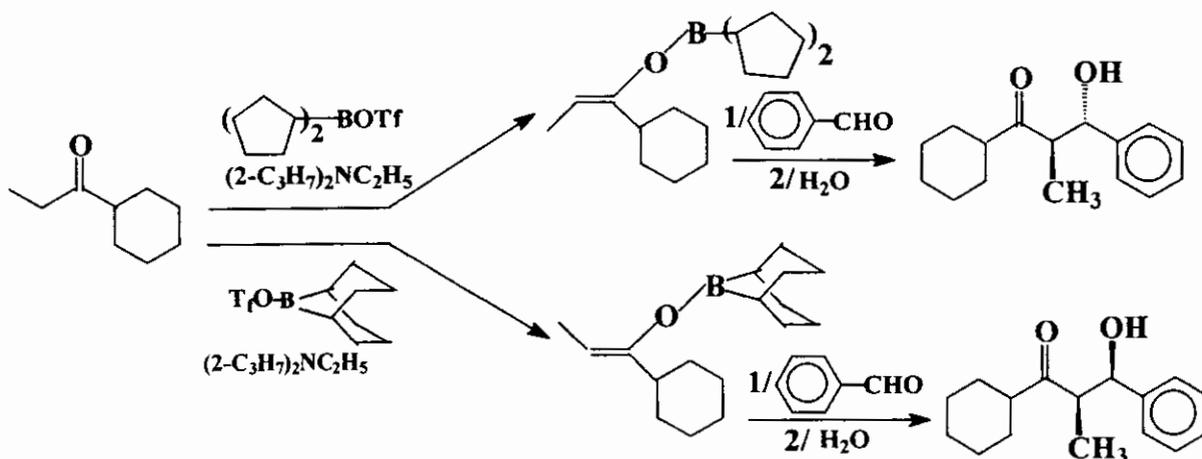
Masamune et coll.[35,36] ont montré que les choix judicieux d'un thiol et d'un triflate de dialcylborane permettaient d'obtenir sélectivement l'énolate (*Z*)- ou l'énolate (*E*)- et, par conséquent, avoir la possibilité de réaliser des réactions d'aldolisation énantiosélectives (Schéma 13) :

Schéma 13



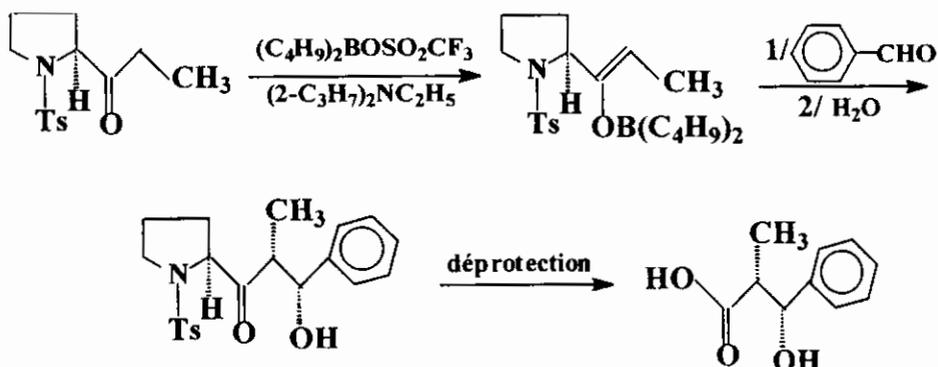
Masamune et coll. [37] ont réussi à accéder de manière sélective aux énolates de bore (Z)- et (E)-, à partir d'une même cétone mais avec des agents de borylation différents (Schéma 14) :

Schéma 14



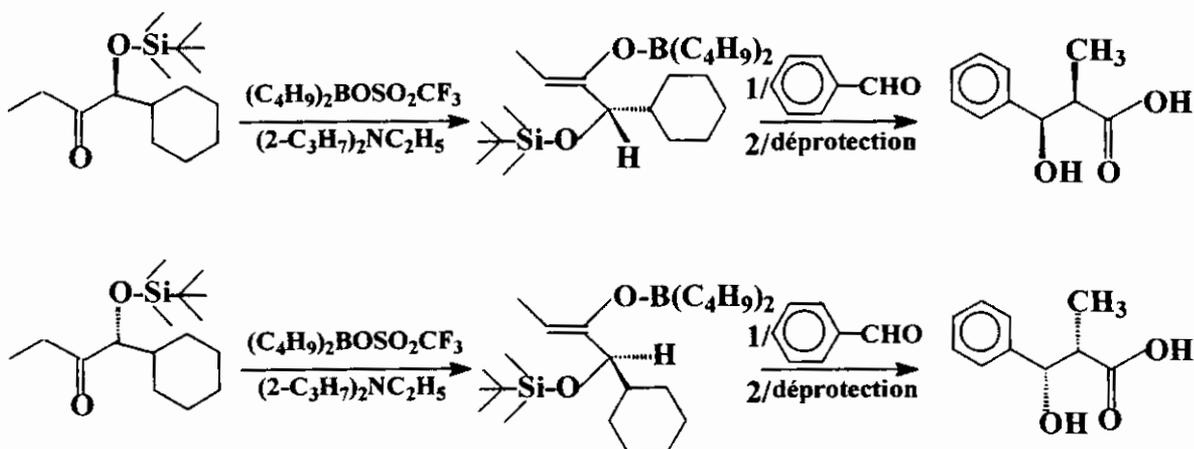
Evans et coll.[38] sont les premiers à avoir tenté avec succès une induction asymétrique en régénérant les énolates de bore à partir de cétones optiquement actives. Ils ont pu réaliser des réactions d'aldolisation énantiosélectives (Schéma 15) :

Schéma 15



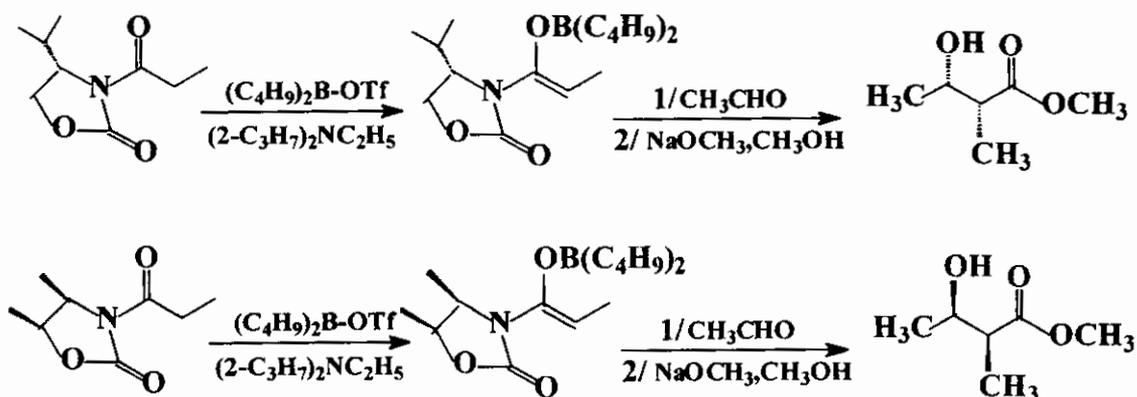
Masamune et coll.[39] ont également utilisé l'induction asymétrique dans la synthèse stéréosélective d'acides α -méthyl- β -hydroxycarboxyliques à partir de cétones optiquement pures (Schéma 16) :

Schéma 16



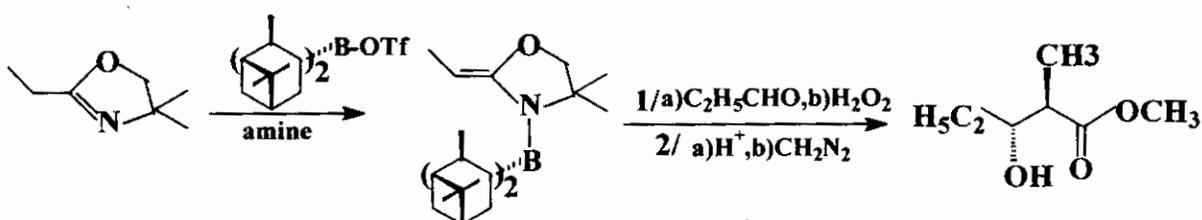
De leur côté, Evans et coll.[40] ont développé une autre stratégie de synthèse à partir de N-acyl-2-oxazolidones chirales et ont pu accéder sélectivement à des α -méthyl- β -hydroxy esters (Schéma 17) :

Schéma 17



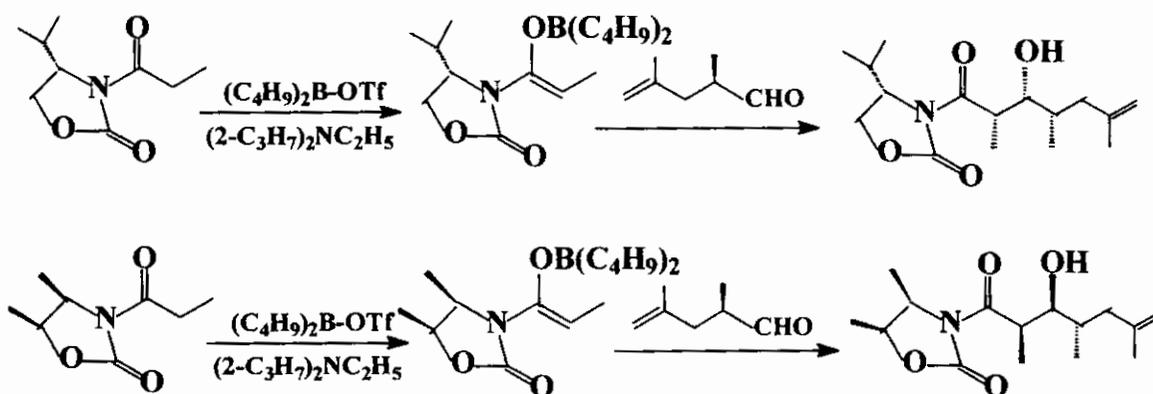
Meyers et coll.[41] ont, quant à eux, utilisé une oxazoline achirale et un agent d'énolisation chiral, en l'occurrence le diisocampheylboranetriflate, et ont pu préparer quelques esters β -hydroxylés de configuration « *anti* » (Schéma 18) :

Schéma 18



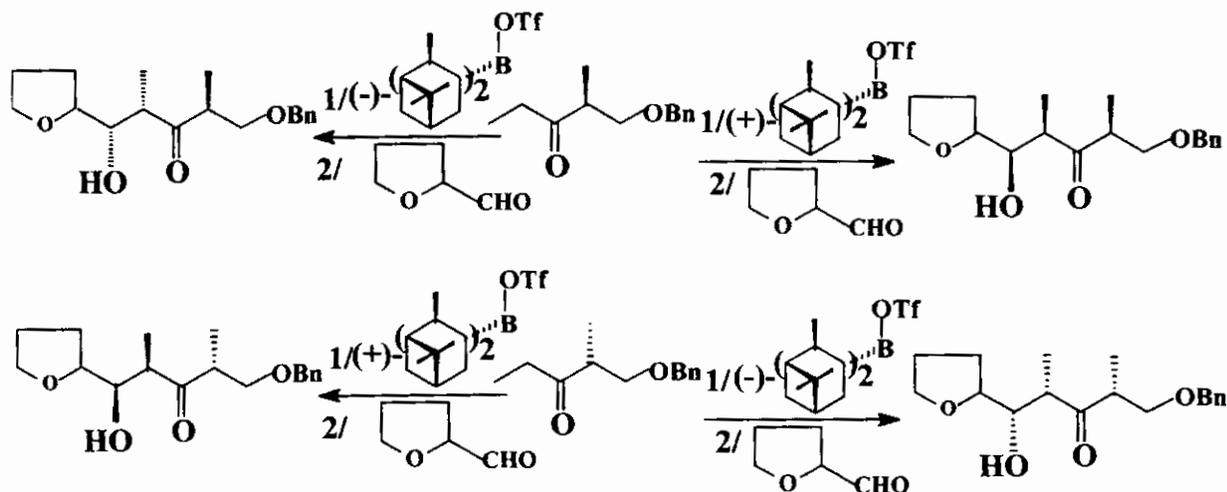
C'est Evans et Bartroli [42] qui ont les premiers étudié la double induction asymétrique en faisant réagir un énolate de bore chiral sur un aldéhyde chiral et ont réussi à créer trois centres chiraux stéréochimiquement contrôlés (Schéma 19) :

Schéma 19



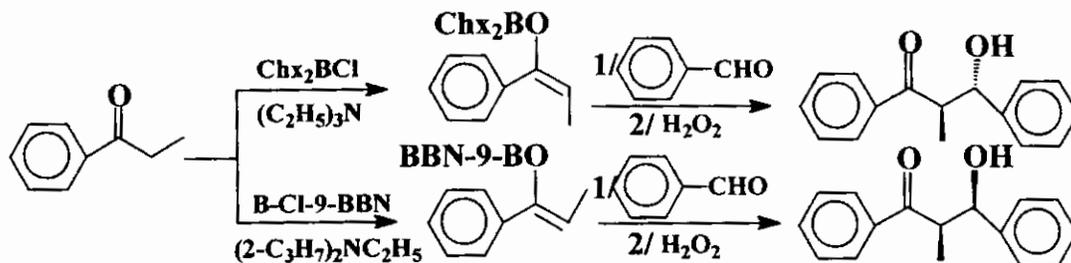
Paterson et Lister [43,44] ont utilisé des éthylcétones chirales et des agents de borylation également chiraux pour la préparation de motifs qui ont servi à la synthèse dans le domaine des antibiotiques (Schéma 20) :

Schéma 20



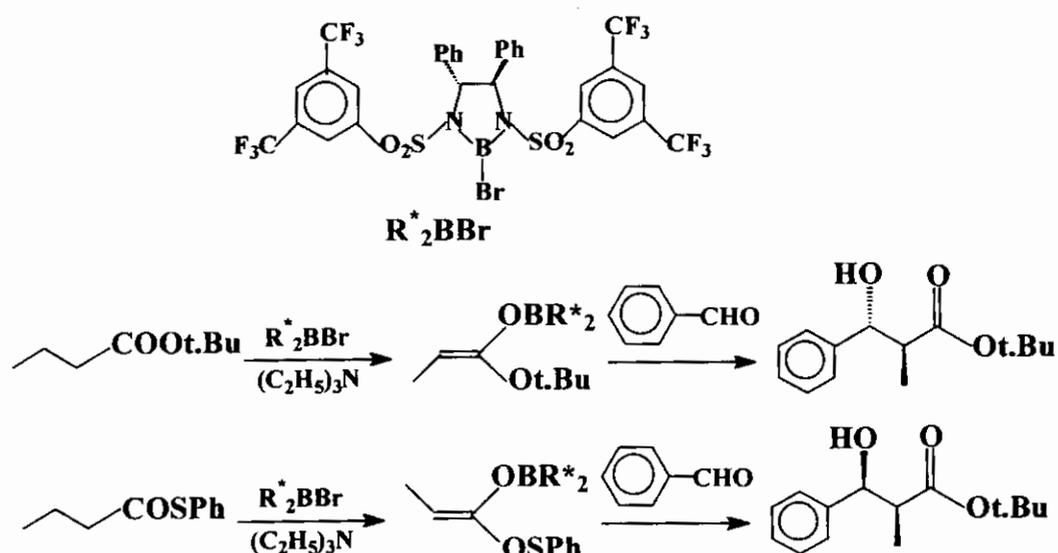
Dans la perspective d'améliorer la stéréosélectivité de la réaction d'aldolisation Brown et coll.[45] ont proposé comme réactifs d'énolisation le dicyclohexylchloroborane et le B-chloro-9-borabicyclo[3.3.1]nonane qui donnent respectivement les énolates (*E*)- et (*Z*)- (Schéma 21) :

Schéma 21



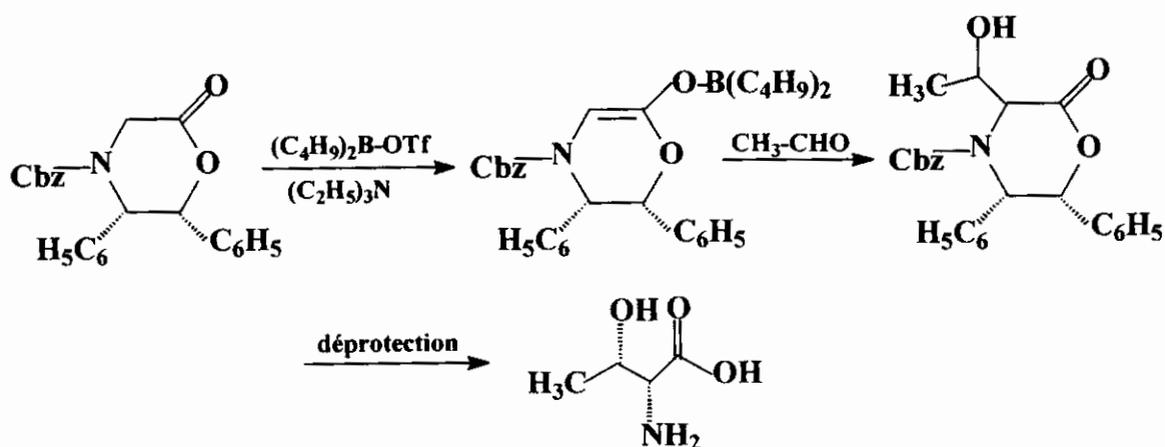
De leur part Corey et coll. [46] ont, dans la même optique, proposé un autre agent d'énolisation chiral qui, utilisé avec des esters choisis, permet sélectivement l'accès aux énolates (Z)- et (E)- (Schéma 22) :

Schéma 22



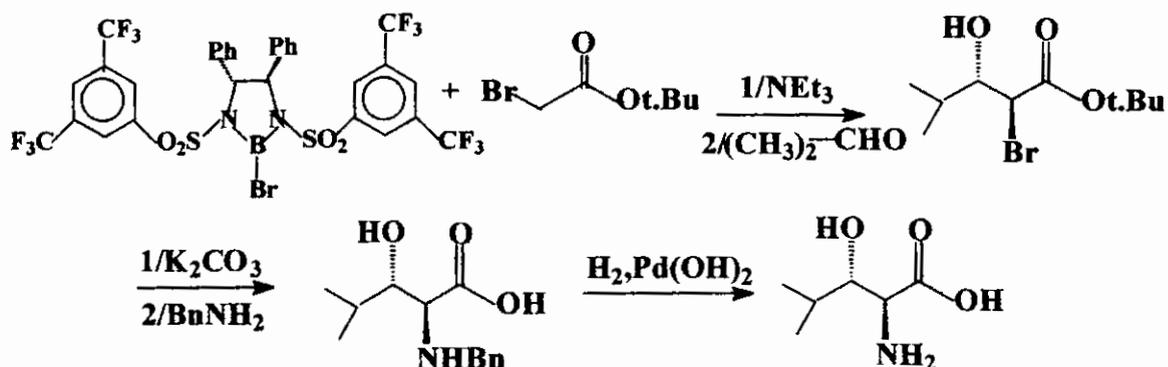
La première synthèse stéréosélective d'un α-aminoacide optiquement pur basée sur la réaction d'un énolate de bore a été proposée par Réno et coll. [47]. En effet, ils ont préparé la L-*allo*-thréonine à partir d'une oxazinone (Schéma 23) :

Schéma 23



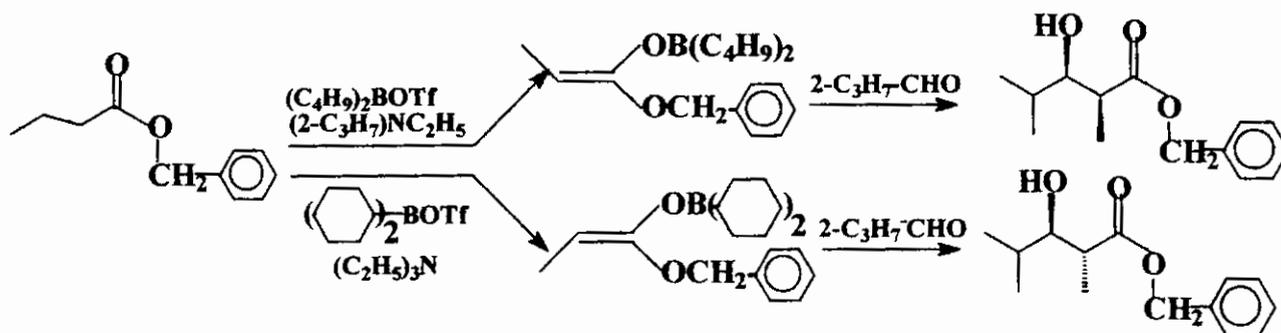
Corey et coll. [48] ont également préparé des α -aminoacides optiquement purs en s'appuyant sur des énolates de bore chiraux. Ils ont en effet pu accéder au (2*S*,3*S*)- et (2*R*,3*S*)-3-hydroxyleucine (Schéma 24) :

Schéma 24



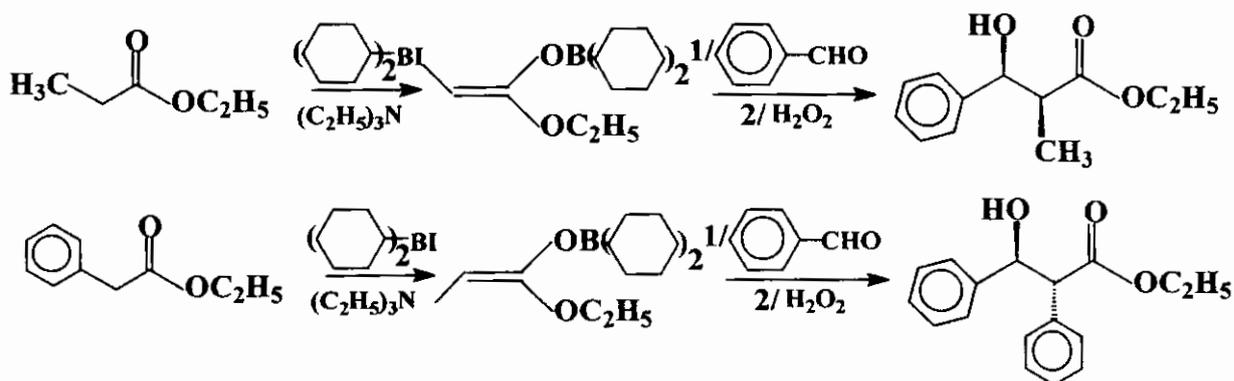
Akido et coll.[49] ont de leur part examiné le comportement de quelques esters vis à vis de différents dialcylboranes et différentes amines tertiaires et ont pu définir les conditions opératoires pour les préparations stéréosélectives des β -hydroxyesters (Schéma 25) :

Schéma 25



Ganesan et Brown [50,51] ont proposé comme agent d'énolisation le couple dicyclohexyldiodoborane/triéthylamine, étudié le comportement de quelques esters et amides et tiré les conclusions quant à la stéréosélectivité de la réaction dans ces conditions (Schéma 26) :

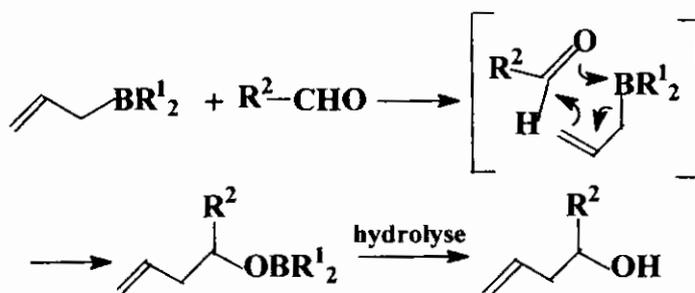
Schéma 26



I-3/ Réactions des allylboranes

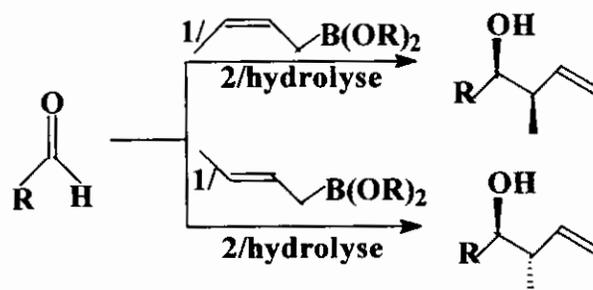
La principale réaction des allylboranes est leur condensation sur les dérivés carbonylés pour conduire à des alcools β,γ-éthyléniques [52,53] (Schéma 27) :

Schéma 27



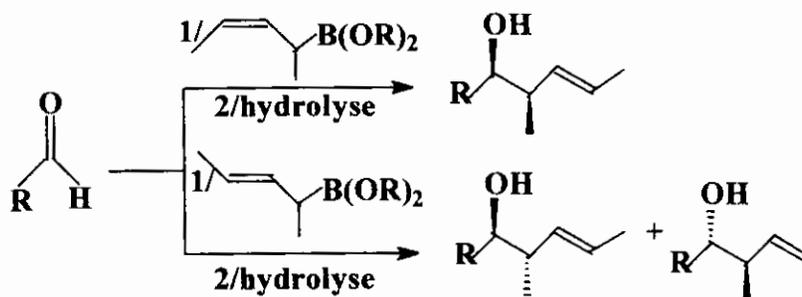
En général, l'addition des allylboranes aux aldéhydes et cétones est diastéréosélective. En effet l'allylborane (E)- conduit au diastéréoisomère « *Anti* » alors que son homologue (Z)- donne le diastéréoisomère « *Syn* » [52,54] (Schéma 28) :

Schéma 28



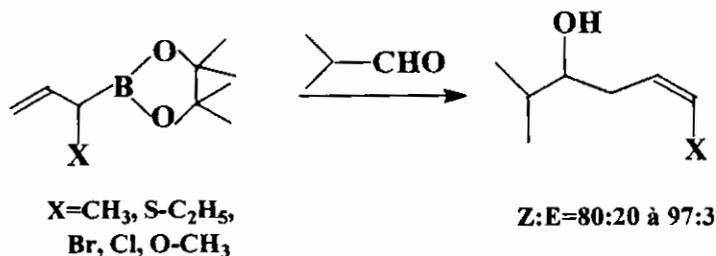
Andersen et coll.[55] ont étudié l'action du (Z)- et du (E)-penténylboronate sur les aldéhydes et ont pu montrer que le premier conduit à un seul diastéréoisomère « *Syn* » alors que le second donne le mélange de diastéréoisomères « *Anti* » (Schéma 29) :

Schéma 29



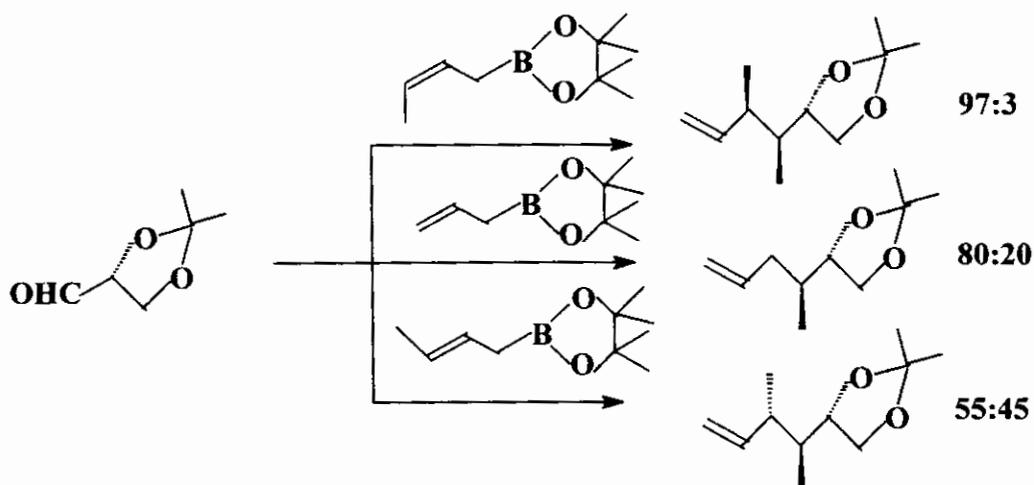
Hoffmann et coll.[56,57] ont, quant à eux, examiné l'action des allylboranes α -substitués sur les aldéhydes. Ils ont observé et expliqué la formation préférentielle des homoallylalcools de configuration (Z)- (Schéma 30) :

Schéma 30



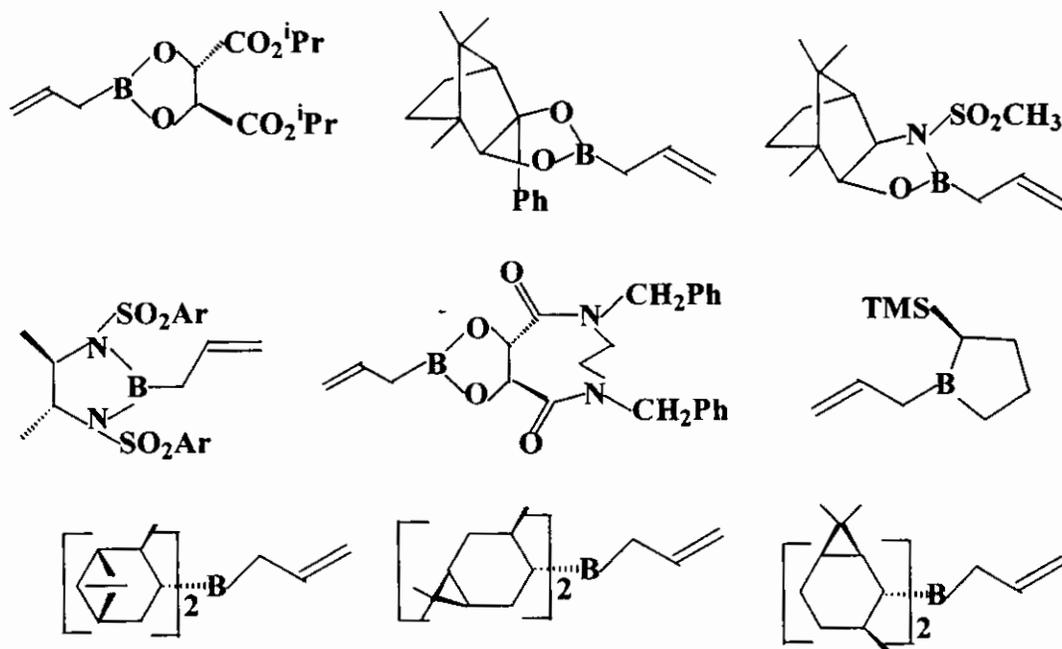
L'introduction d'un centre asymétrique en position α - de la fonction aldéhyde entraîne une 1,2-induction asymétrique et une stéréosélectivité uniquement avec le (Z)-allylborane [58] (Schéma 31) :

Schéma 31



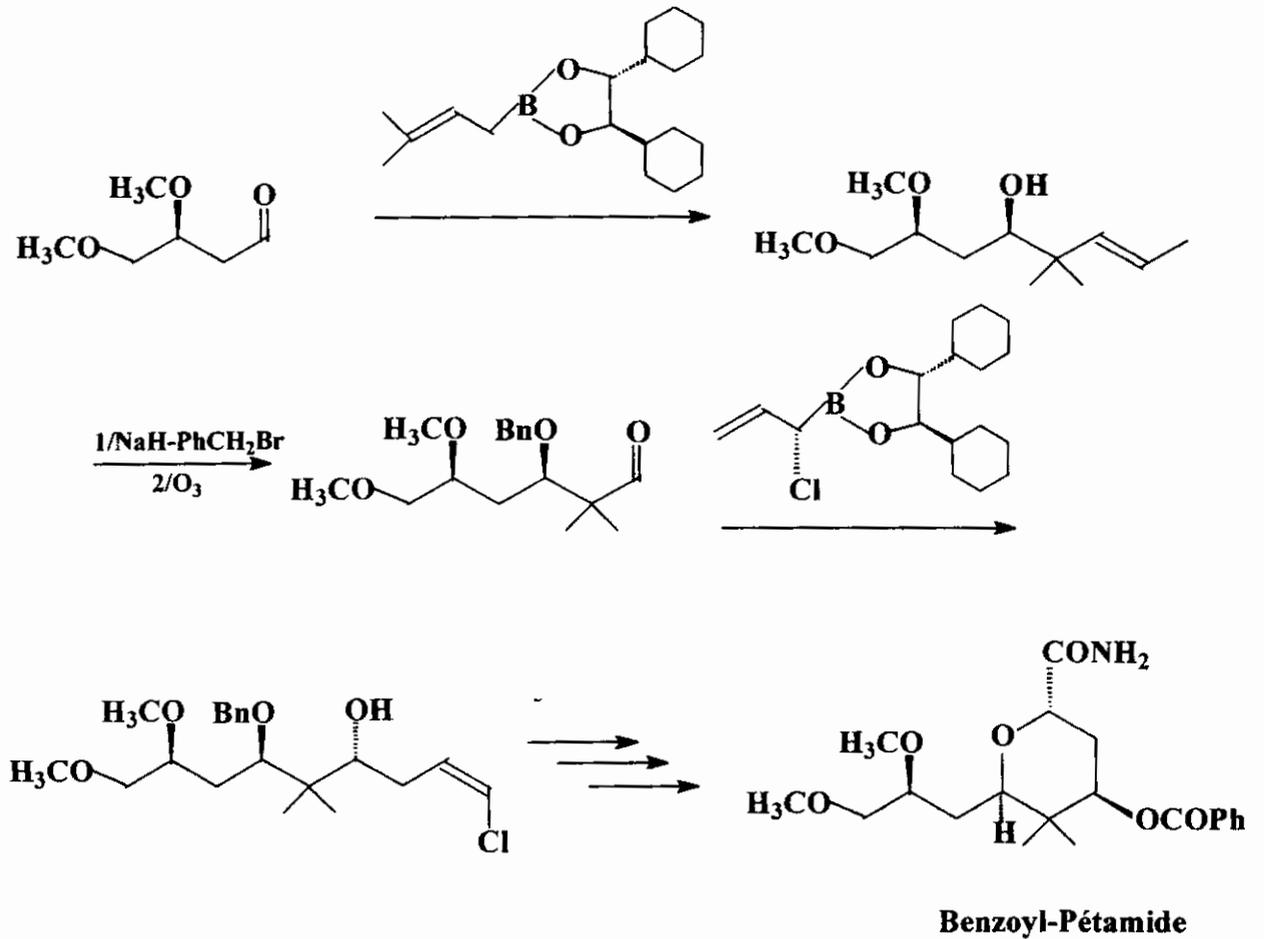
L'utilisation des allylboranes chiraux a connu un développement rapide et est vite devenue une méthode incontournable dans la synthèse énantiosélective et stéréosélective d'homoallyl alcools [52,54]. Plusieurs allylboranes ont été rapportés dans la littérature dont les plus courants sont (Schéma 32) :

Schéma32



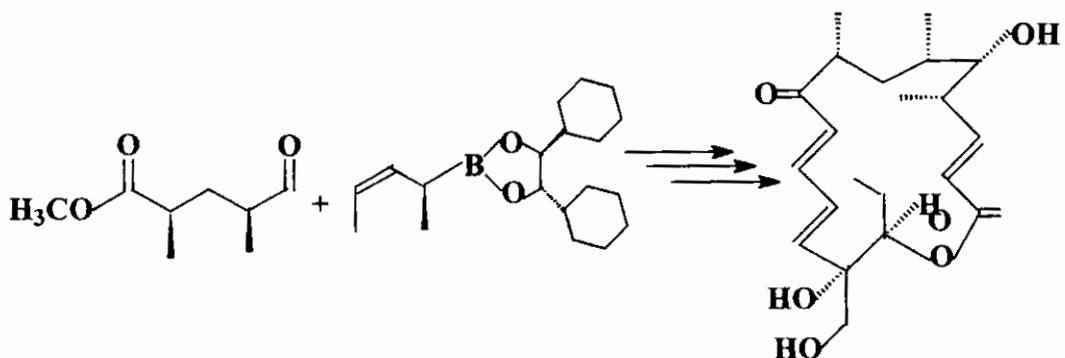
Ces allylboranes ont été utilisés dans une multitude de stratégies de synthèse [59-64]. Ainsi, par exemple, Hoffmann et Schlapbach [65] ont préparé stéréosélectivement le benzoyl-pétamide, un ligand pour la synthèse de composés biologiquement actifs (Schéma 33) :

Schéma 33



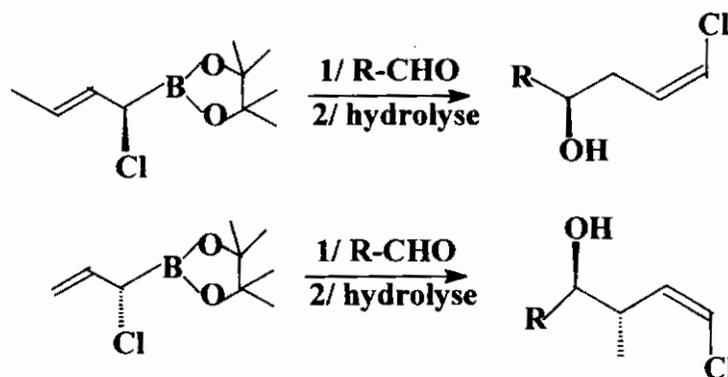
En s'appuyant sur le même type de réactions et de réactifs, Ditrich et coll. [66] ont préparé un composant d'un antibiotique de la famille des macrolides (Schéma 34) :

Schéma 34



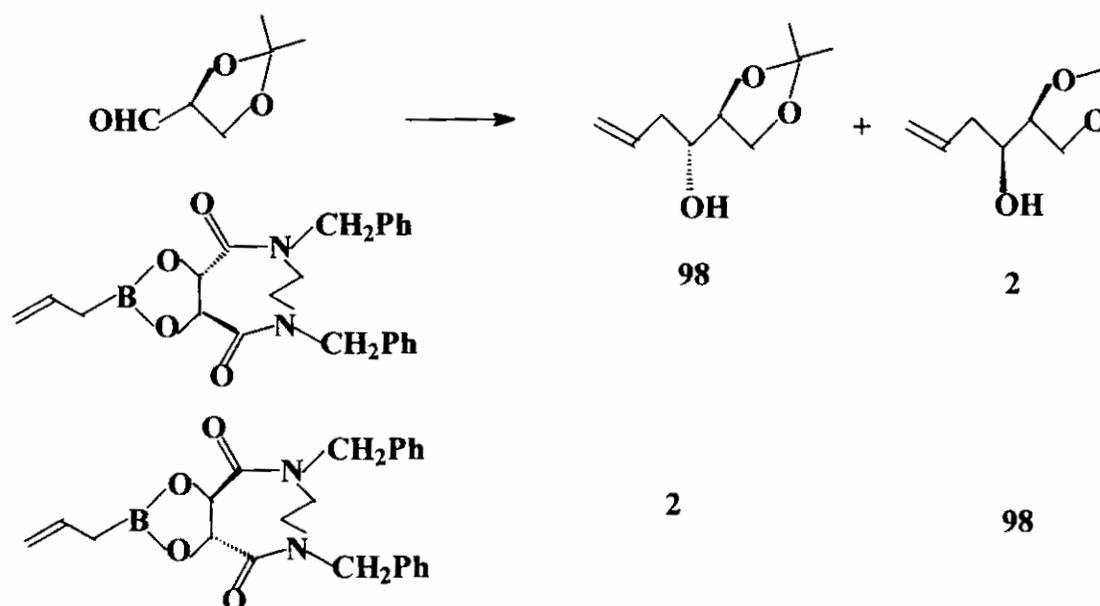
Une autre approche d'addition stéréocontrôlée sur les dérivés carbonyles a été développée et qui consiste à introduire un stéréocentre en position α - du groupe allyle [67]. On observe une induction asymétrique avec un excès énantiomérique supérieur à 90% [68-70] (Schéma 35) :

Schéma 35



Les possibilités de double induction asymétrique ont également été examinées en utilisant un allylborane chiral et un aldéhyde chiral [69,71-73]. On observe de meilleurs résultats lorsque les effets se complètent mais lorsque les effets s'opposent la stéréochimie semble être imposée par le dérivé carbonyle (Schéma 36) :

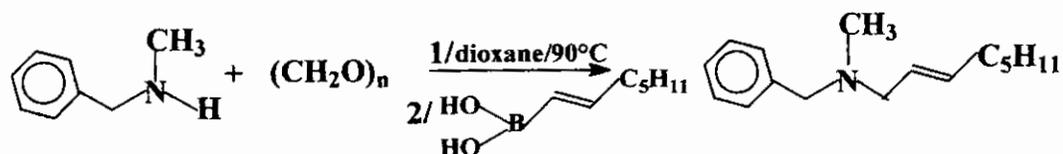
Schéma 36



II-LES DERIVES DU BORE DANS LA REACTION DU TYPE MANNICH- -REACTION DE PETASIS-

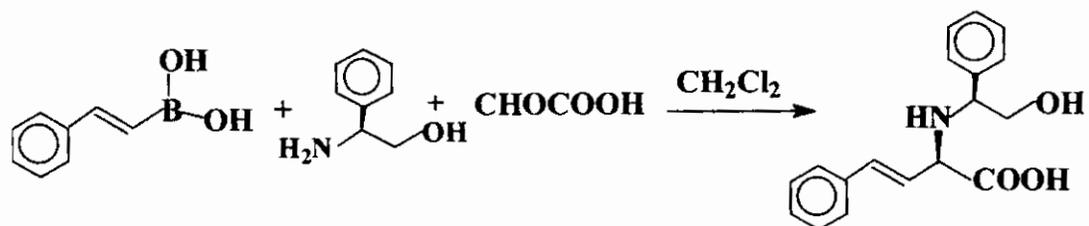
Petasis et Akritopoulou [74] ont décrit une variante de la réaction de Mannich où ils utilisent comme nucléophiles des acides vinylboroniques. Ils préparent une série d'amines vinyliques, à stéréochimies définies, potentiellement actives sur le plan biologique. La réaction se déroule en une seule étape, en chauffant l'acide vinylboronique, une amine secondaire et le paraformaldéhyde (Schéma 37) :

Schéma 37

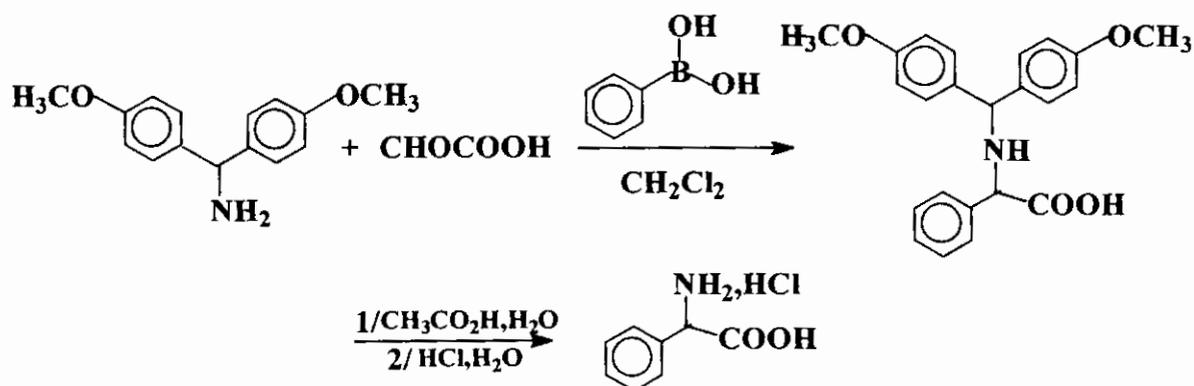


La réaction a été rapidement étendue, par Petasis et coll. [75], à la préparation d' α -aminoacides β,γ -insaturés, en remplaçant le paraformaldéhyde par un α -cétoacide. Des amines optiquement actives ont été utilisées et ont permis des synthèses stéréosélectives (Schéma 38) :

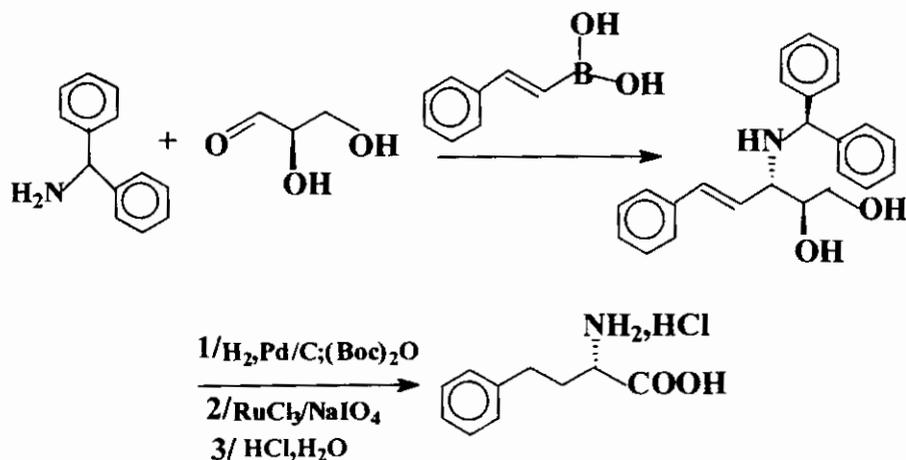
Schéma 38



L'utilisation d'acides arylboroniques et hétéroarylboroniques par Petasis et coll. [76] a permis l'accès à une série d' α -arylglycines et α -hétéroarylglycines, classe importante d' α -aminoacides non-protéiniques (Schéma 39) :

Schéma 39

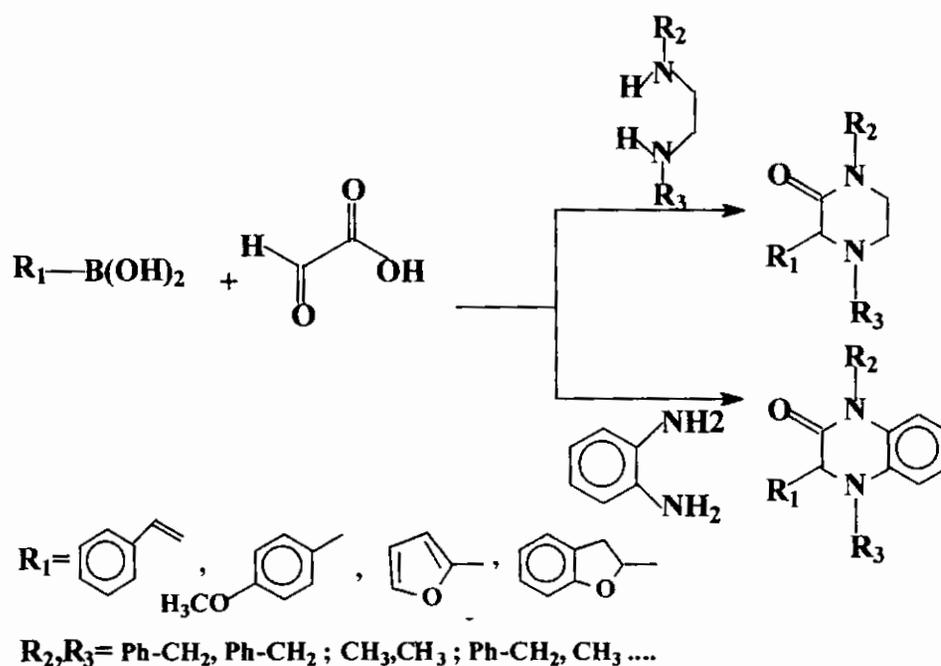
Petasis et coll.[77] ont également préparé des *anti*- β -aminoalcools et *anti*- β -aminodiols dont l'oxydation à l'aide du couple $\text{NaIO}_4/\text{RuCl}_3$ et la déprotection conduit à des α -aminoacides optiquement purs (Schéma 40) :

Schéma 40

Les acides alkényl, aryl et hétéroarylboroniques réagissent aussi sur les 1,2-diamines et l'acide glyoxylique pour donner directement, en une seule étape, les pipérazinones correspondantes.

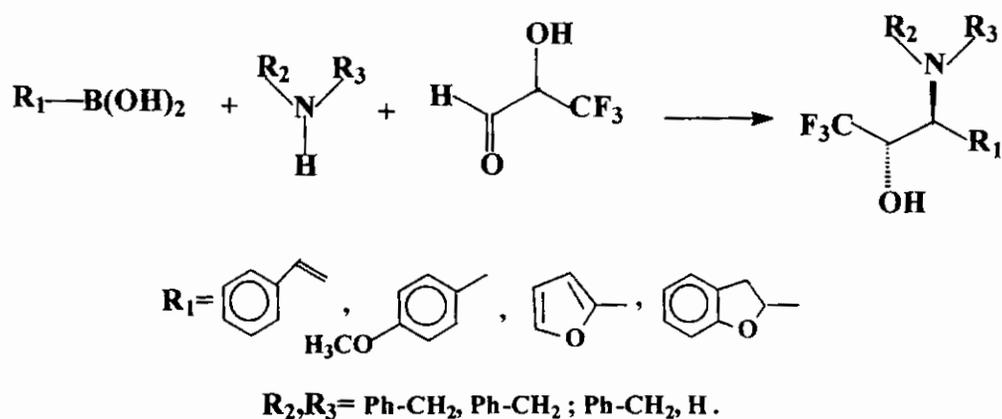
La même réaction sur la 1,2-phénylènediamine conduit aux benzopipérazinones [78] (Schéma 41) :

Schéma 41



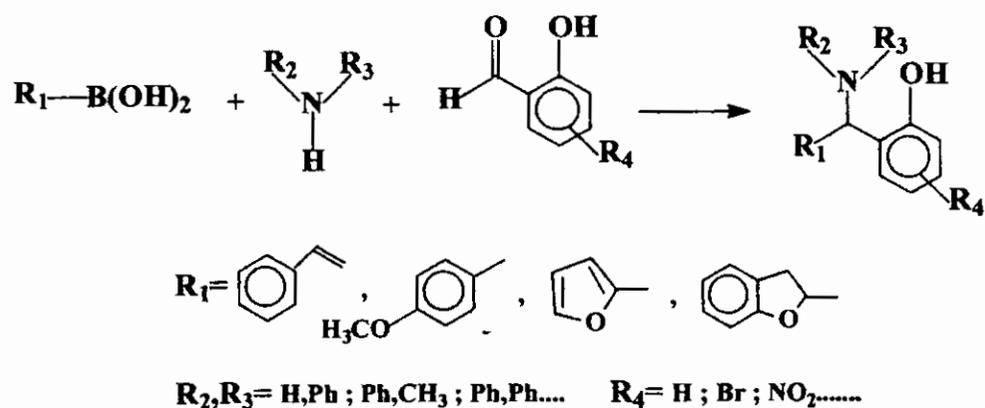
La réactivité de l'aldéhyde 3,3,3-trifluorolactique a été examinée par Petasis et coll. [79] et a permis l'obtention de plusieurs *anti*- α -(trifluorométhyl)- β -alcools. Par ailleurs l'utilisation de l'aldéhyde chiral entraîne une induction asymétrique avec un excès énantiomérique de 92% (Schéma 42) :

Schéma 42



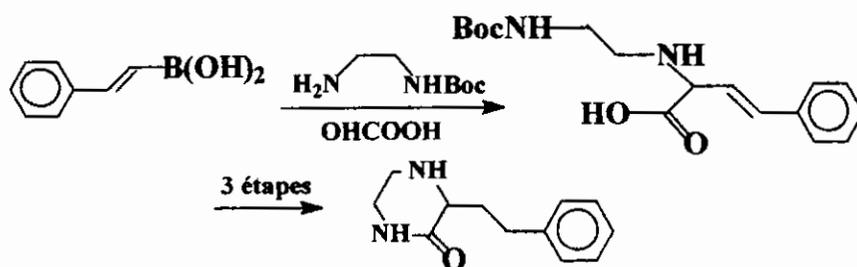
Plus récemment Petasis et coll. [80] ont généralisé leur réaction aux aldéhydes aromatiques, en l'occurrence aux aldéhydes salicyliques différemment substitués. Ils ont pu préparer une grande variété de composés, par l'utilisation de différents acides boroniques et amines (Schéma 43) :

Schéma 43



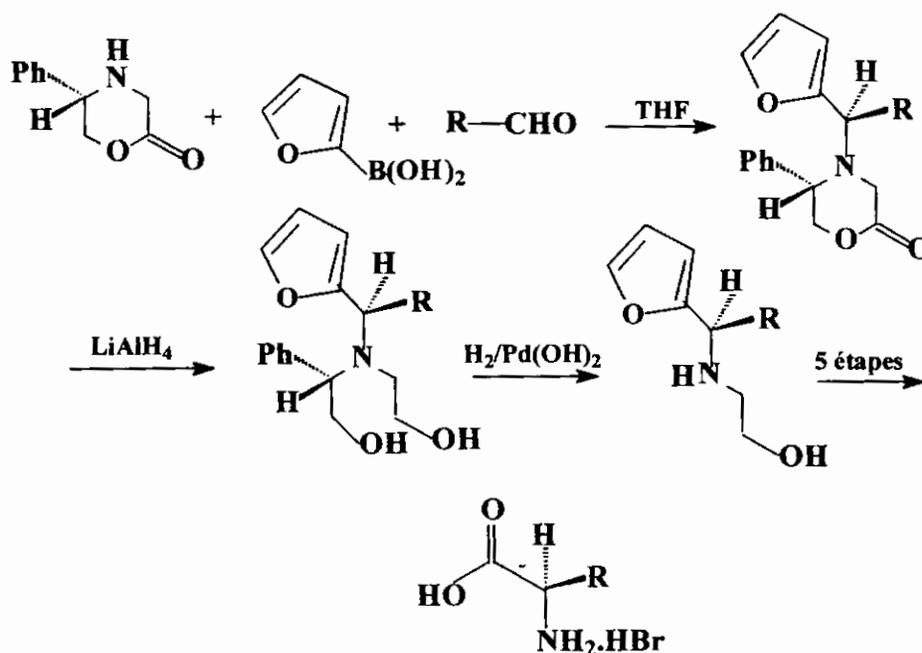
Hansen et coll. [81] ont appliqué cette variante de la réaction de Mannich dans la préparation des 2-pipérazinones, motifs ayant servi à la synthèse de certaines hormones (Schéma 44) :

Schéma 44



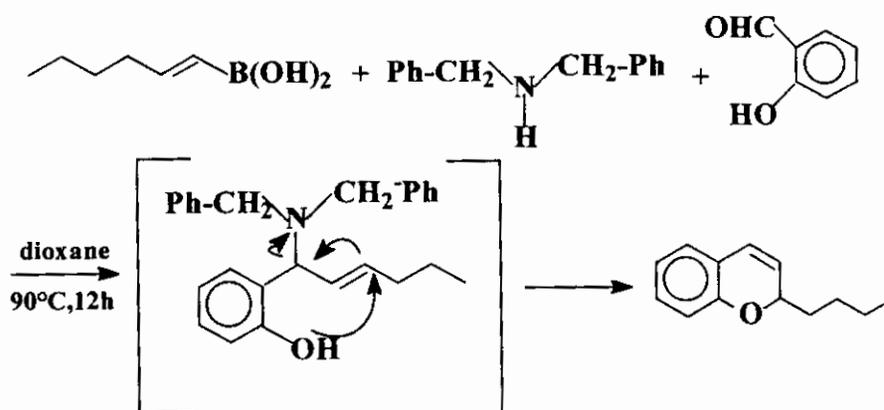
Curie et coll. [82] ont décrit une nouvelle approche de synthèse de quelques α -aminoacides optiquement purs, en utilisant, comme amine secondaire, le N-H d'une morpholinone chirale, en l'occurrence la (*S*)-5-phénylmorpholin-2-one, l'acide 2-fururylboronique et un aldéhyde convenablement choisi : le traitement judicieux des intermédiaires réactionnels permet en effet l'obtention d'acides optiquement purs (Schéma 45) :

Schéma 45



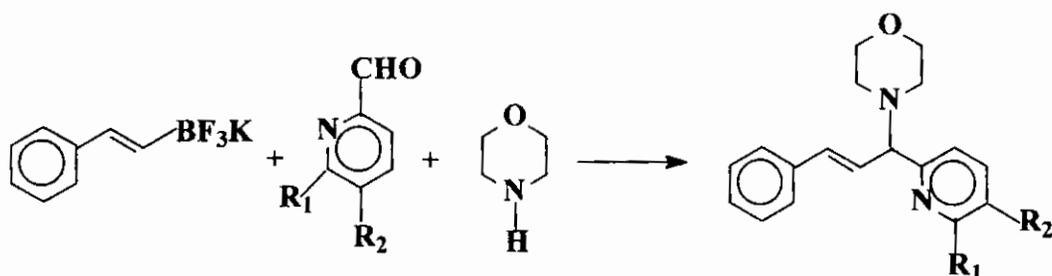
Wang et Finn [83] ont utilisé la réaction de Petasis pour accéder à des 2H-Chromènes. En effet, ils ont remarqué que l'intermédiaire résultant de la réaction entre un acide vinylboronique, d'un aldéhyde salicylique et d'une amine secondaire, pouvait subir une réaction de cyclisation intramoléculaire et donner un 2H-chromène (Schéma 46) :

Schéma 46



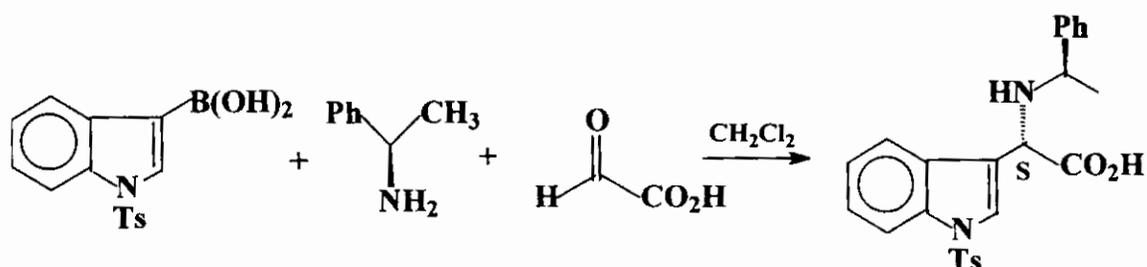
Schlienger et coll.[84] ont quelque peu changé les conditions opératoires de la réaction de Petasis. Ils ont remplacé l'acide boronique par un trifluoroborate de potassium et ont utilisé des aldéhydes hétérocycliques. Ainsi ils ont réussi à synthétiser plusieurs dérivés de la pyridine (Schéma 47) :

Schéma 47



Jiang et coll.[85] ont pu accéder à des dérivés de la glycines α -indolyle N-substitués optiquement purs en faisant réagir des acides indolyleboroniques, l'acide glyoxylique et la méthylbenzylamine chirale : la réaction est hautement diastéréosélective (Schéma 48) :

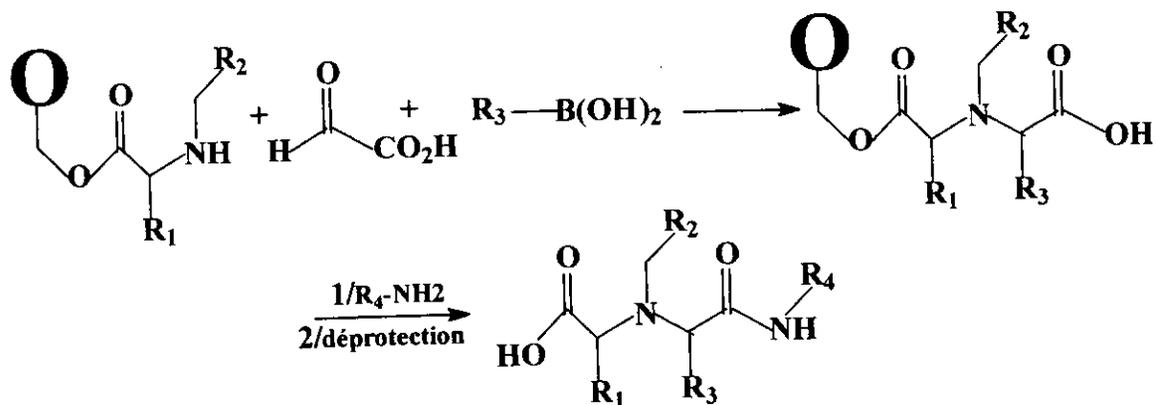
Schéma 48



Recemment plusieurs synthèses du type Petasis sur support solide ont été rapportées [86-89] parmi lesquelles on peut citer :

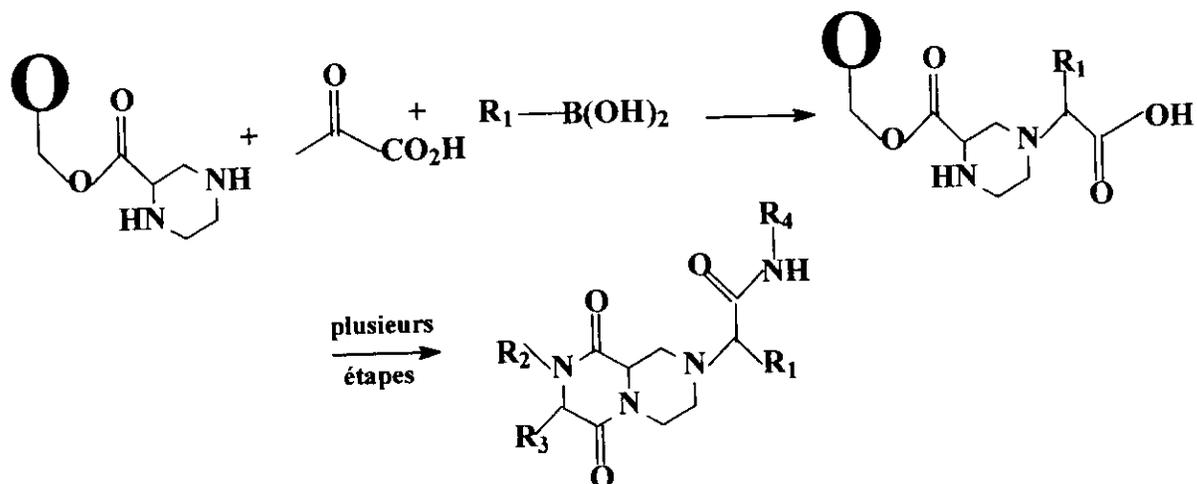
- celle de Klopfenstein et coll. [88] qui traitent de la synthèse péptidique où la fonction « amine secondaire » adéquate est fixée sur un support solide, en l'occurrence une résine, puis traitée par l'acide glyoxylique et un acide boronique (Schéma 49) :

Schéma 49



-celle de Golebiowski et coll. [89] qui préparent des bicyclicétopiperazines d'intérêt biologique (Schéma 50) :

Schéma 50

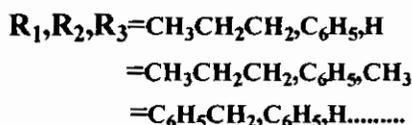
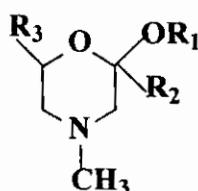


III-ACTIVITE BIOLOGIQUE ET METHODES DE PREPARATION DES 2-HYDROXYMORPHOLINES

III-1-Activité biologique des 2-hydroxymorpholines et de leurs dérivés

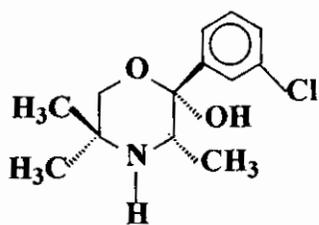
C'est en 1989 que Rekka et Kourounakis [90] ont publié les premiers résultats relatifs à l'activité biologique de quelques 2-alkoxy-4-méthyl-morpholines. Ils ont en effet montré que ces composés possédaient, entre autre, des activités analgésiques.

2-Alkoxy-4-Méthylmorpholines

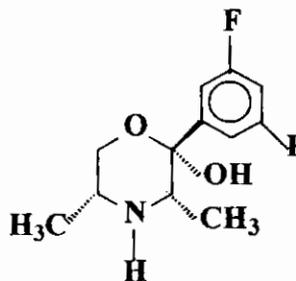


La dépression nerveuse est un désordre neurologique largement répandu dans les différentes sociétés. Il existe de multiples antidépresseurs dans la perspective de soulager les malades mais qui présentent souvent des effets secondaires indésirables.

Dans ce contexte, Kelley et coll. [91] ont montré que le (2*S*,3*S*,5*R*)-2-(3-chlorophényl)-3,5-diméthyl-2-morpholinol (**composé 1**) possède des propriétés antidépressives et que le (2*S*,3*S*,5*R*)-2-(3,5-difluorophényl)-3,5-diméthyl-2-morpholinol (**composé 2**) est un puissant antidépresseur et un inhibiteur sélectif de l'action de la Norepinephrine (ou Noradrénaline) et est effectivement utilisé dans des traitements thérapeutiques:



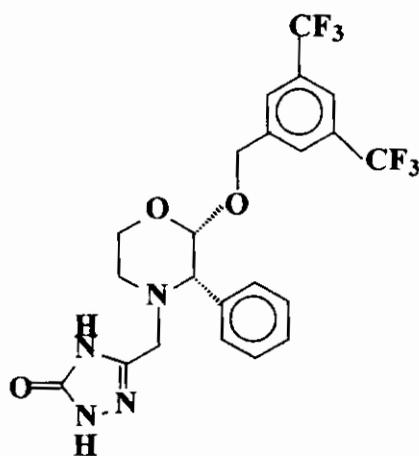
Composé 1



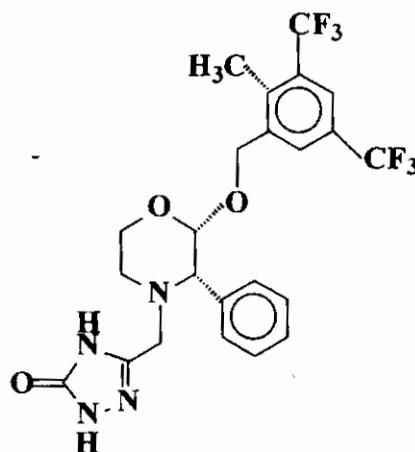
Composé 2

La substance P, un neuropeptide, intervient dans l'apparition de plusieurs maladies inflammatoires telles que la migraine, l'arthrite rhumatoïde, l'asthme et les inflammations intestinales. La substance P intervient également dans les désordres du système nerveux central tels que l'anxiété et la maladie de Parkinson. L'action de la substance P se fait entre autre par l'intermédiaire d'un récepteur appelé récepteur neurokinine-1(NK-1).

Hale et coll. [92,93] rapportent que la (2*S*)-((3,5-bis(trifluorométhyl)benzyl)-oxy)-3*S*-phényl-4-oxo-1,2,4-triazol-5-yl)méthyl)morpholine (**composé 3**) et la 2 (*R*)-(1-(*R*)-3,5-bis(trifluorométhyl)phényléthoxy)-3-(*S*)-(4-fluoro)phényl-4-(3-oxo-1,2,4-triazol(-5-yl) méthyl)morpholine (**composé 4**) sont de puissants inhibiteurs du récepteur NK-1 et constituent des alternatives sérieuses dans les différents traitements des pathologies liées à l'action de la substance P :



Composé 3



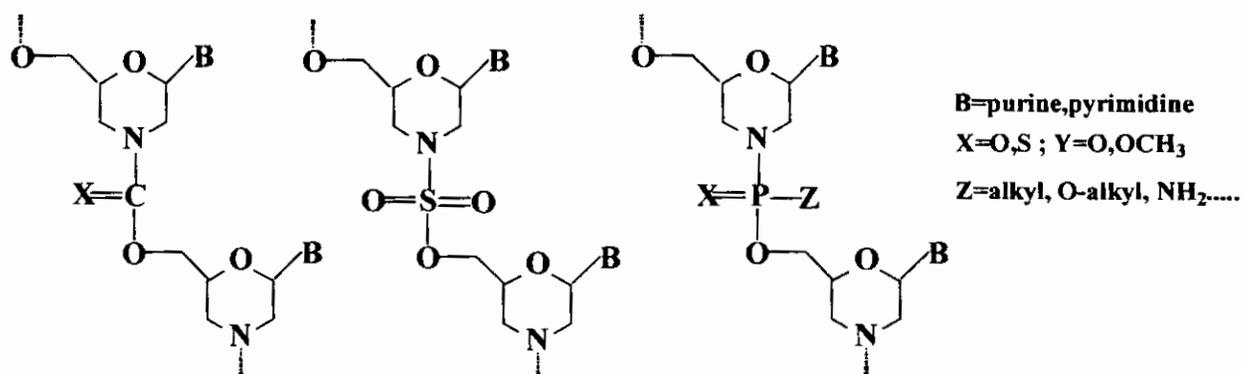
Composé 4

Certaines substances telles que les oligonucléotides ou leurs analogues sont capables de bloquer sélectivement un message génétique : elles sont appelées « oligos antisense ».

Ces substances représentent un espoir sérieux dans les possibilités de traitements de certaines maladies génétiques.

Des dérivés de la morpholine ont été testés dans ce domaine [94,95] et certains présentent des propriétés intéressantes dont les structures types sont représentées ci-dessous :

STRUCTURES TYPES UTILISEES



Ce bref aperçu montre l'intérêt que présente les dérivés de la morpholine dans différents secteurs de la médecine. Cette classe de composées occupera, dans un proche avenir, une place de choix dans le traitement de certaines maladies qui sont très répandues à travers la planète telles que la maladie de PARKINSON, les dépressions nerveuses et les maladies génétiques.

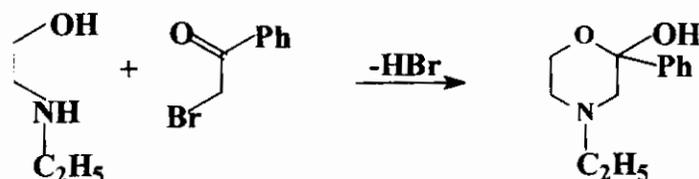
III-2-Méthodes de préparation des 2-hydroxymorpholines

On relève peu de méthodes de préparation des 2-hydroxymorpholines dans la littérature. Ces méthodes consistent, en général, en une cyclisation qui met en jeu des 1,2-amino-alcools.

La première synthèse a été décrite, en 1949, par Cromwell et coll.[96] et Lutz et coll.[97]. Elle consiste à faire réagir un amino-alcool avec une cétone α -halogénée.

La cyclisation se fait avec l'élimination de l'acide bromhydrique et conduit à des 2-hydroxymorpholines avec des rendements de l'ordre de 70% (Schéma 51) :

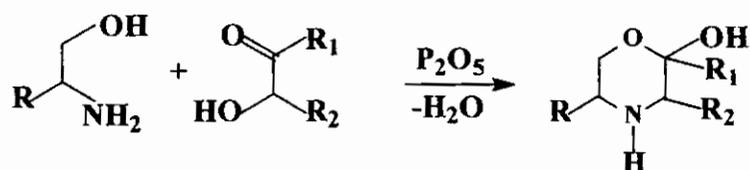
Schéma 51



Un peu plus tard, Griffin et coll.[98] ont proposé une autre méthode qui consiste à faire réagir un amino-alcool et une α -hydroxycétone, en présence de P_2O_5 .

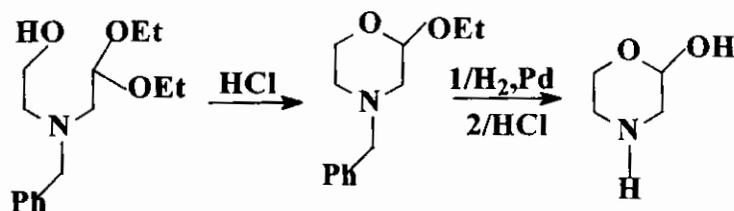
Les 2-hydroxymorpholines sont obtenues avec des rendements qui varient entre 50 et 70% suivant les substituants (Schéma 52) :

Schéma 52



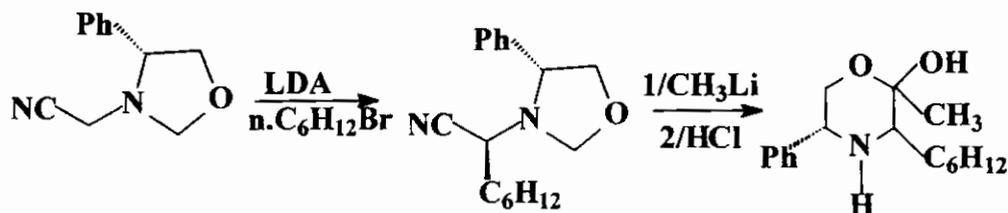
Nicola et coll.[99] ont préparé le 2-morpholinol par cyclisation intramoléculaire du diéthylacétal de la N-benzyl-N-(2-hydroxyéthyl)-2-aminoacétaldéhyde en milieu acide suivie d'une hydrogénation catalytique et d'une hydrolyse acide (Schéma 53) :

Schéma 53



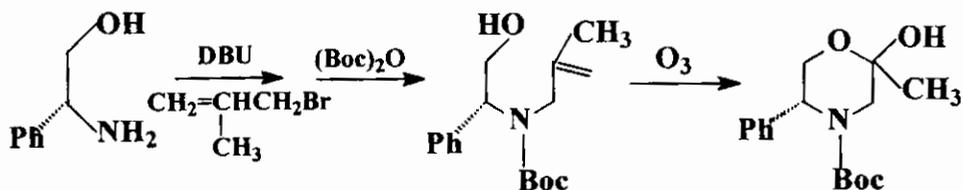
Une synthèse ponctuelle de la 2-hydroxy-3-n.hexyl-2-méthyl-5-phénylmorpholine, comme intermédiaire de synthèse de β -aminoalcools, a été décrite par Marco et coll.[100]. La réaction se fait en deux étapes, à partir de la N-cyanométhyl-4-phényl-1,3-oxazolidine (Schéma 54) :

Schéma 54



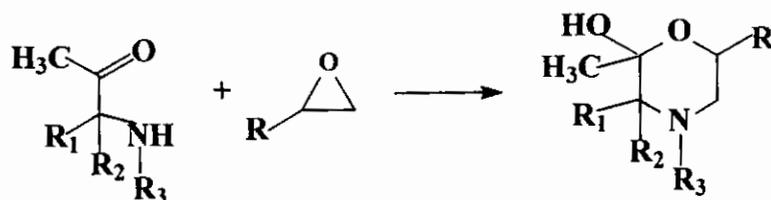
Agami et coll.[101] ont proposé également une méthode de préparation de la 2-hydroxy-2-méthyl-5-phénylmorpholine à partir du phénylglycinol qui subit une N-alkylation et une N-protection. L'ozonolyse de l'intermédiaire permet une cyclisation intramoléculaire (Schéma 55) :

Schéma 55



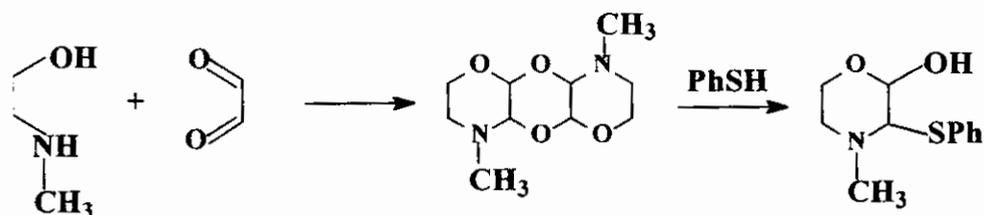
De leur part, Easton et coll.[102] puis Stevens et coll.[103] ont obtenu des 2-hydroxy-morpholines par condensation d'une amino-cétone et d'un époxyde (Schéma 56) :

Schéma 56



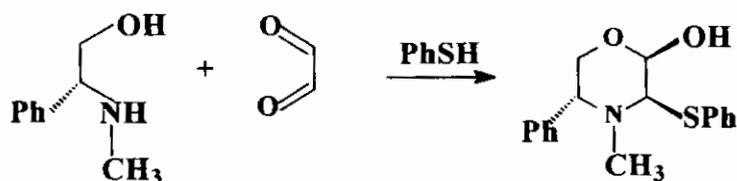
Le Rouzic et coll.[104] ont étudié l'action d'un amino-alcool sur le glyoxal. Ils ont montré le passage par un tricyclic intermédiaire qui réagit sur le thiophénol et conduit à un dérivé du 2-hydroxymorpholine (Schéma 57) :

Schéma 57



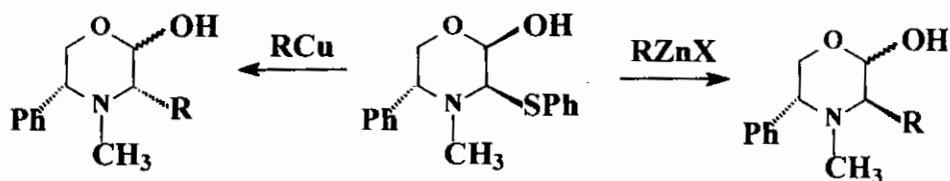
Plus récemment, Agami et coll.[105] ont reconsidéré la méthode décrite par Le Rouzic et coll.[104] et ont montré la possibilité de réaliser la réaction en une seule étape, par condensation directe entre le glyoxal, le N-méthyl-(*R*)-phénylglycinol et le thiophénol (Schéma 58) :

Schéma 58



Le 4-méthyl-5-phényl-3-(phénylthio)-2-morpholinol présente des propriétés intéressantes. Il peut réagir avec des nucléophiles variés. Ainsi, plusieurs 2-hydroxy-Morpholines ont été préparées par Agami et coll.[106] par substitution du thioether par des réactifs organométalliques (Schéma 59) :

Schéma 59

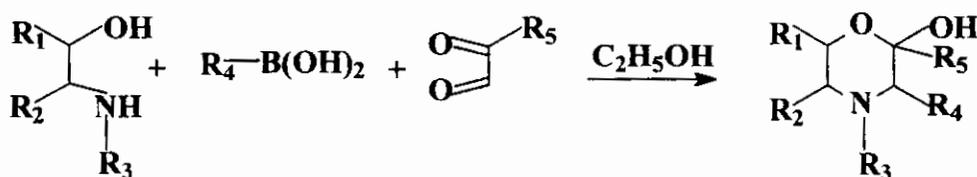


Le 4-méthyl-5-phényl-3-(phénylthio)-2-morpholinol a, par la suite, été utilisé, par Agami et coll.[105] pour la synthèse de β -amino-alcools et α -aminoacides et esters optiquement purs.

III-3-TRAVAUX REALISES

Nous avons préparé des 2-Hydroxymorpholines par une réaction « one-pot » à partir d'un amino-alcool, d'un acide boronique et du glyoxal ou un de ses dérivés (Schéma 60) :

Schéma 60



La réaction consiste à mélanger les trois réactifs, sans précautions particulières, à température ambiante, pendant 24 heures dans l'éthanol. Les produits sont facilement purifiés par chromatographie éclair sur colonne de gel de silice (éluant : acétate d'éthyle/héptane :1/2). Les résultats obtenus sont rassemblés dans le tableau 1 :

Tableau 1 : 2-hydroxymorpholines synthétisées

Composé	R ₁	R ₂	R ₃	R ₄	R ₅	Rdt% ^a	d.r. ^b
1	H	H	PhCH ₂	Ph	H	70	87/13
2	H	H	PhCH ₂	2-CH ₃ O-Ph	H	50	80/20
3	H	Ph	CH ₃	Ph	H	86	c
4	H	H	PhCH ₂	Ph	CH ₃	57	85/15
5	H	H	PhCH ₂	4-Br-Ph	CH ₃	52	76/24
6	H	H	PhCH ₂	Ph	Ph	92	89/11

*a)-Rendements calculés après purification

*b)-% déterminés par R.M.N. ¹H

*c)-Mélange de 4 diastéréoisomères

La méthode que nous proposons est une réaction à trois constituants qui peuvent être substitués par cinq groupements différents ; ce qui permet de préparer un grand nombre de 2-hydroxymorpholines, en faisant varier la nature et le nombre de radicaux.

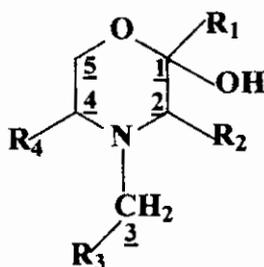
La réaction se déroule par création de centres asymétriques et on observe, en général, un mélange de diastéréoisomères. Cependant on remarque, dans la plupart des cas, la formation d'un stéréoisomère majoritaire dont le pourcentage peut atteindre 89% : les pourcentages semblent dépendre de la nature du radical porté par l'acide boronique ainsi que celui porté par l'atome d'azote.

Les 2-hydroxymorpholines synthétisées ont été caractérisées par les méthodes classiques d'analyse et qui sont la RMN ¹H, la RMN ¹³C et la Spectrométrie de masse.

Les spectres de RMN ^1H sont complexes à cause de la variété des protons présents sur les molécules. En effet, on relève plusieurs types de protons ainsi que plusieurs systèmes différents. Cependant nous avons pu réaliser les indéxations nécessaires et, tous les spectres sont conformes aux structures prévues.

Les spectres de RMN ^{13}C sont simples et sont également tous conformes aux structures proposées et, en utilisant la technique du PEDT, nous avons assigné, sans difficulté, chaque pic au carbone correspondant comme le montre le tableau 2 :

Tableau : RMN ^{13}C DES 2-HYDROXYMORPHOLINES



Déplacements chimiques en PPM

Composés	C ₁	C ₂	C ₃	C ₄	C ₅	C ₆	C _{Ar}
R ₁ =H, R ₂ =Ph R ₃ =H, R ₄ =Ph	97.91	72.04	40.80	67.38	70.80	-	127.81-138.16
R ₁ =H, R ₂ =Ph R ₃ =Ph, R ₄ =H	97.63	72.81	50.40	58.67	64.38	-	126.94-138.73
R ₁ =H, R ₂ =CH ₃ OPh R ₃ =Ph, R ₄ =H	97.65	63.0	49.90	57.60	63.14	OCH ₃ 54.65	109.79-157.16
R ₁ =CH ₃ , R ₂ =Ph R ₃ =Ph, R ₄ =H	96.16	77.43	51.27	56.27	58.24	CH ₃ 26.23	129.23-131.88
R ₁ =CH ₃ , R ₂ =BrPh R ₃ =Ph, R ₄ =H	95.94	75.53	52.73	59.77	60.02	CH ₃ 25.81	122.38-138.40
R ₁ =Ph, R ₂ =Ph R ₃ =Ph, R ₄ =H	97.78	77.43	52.89	59.84	60.39	-	126.73-141.44

L'examen des valeurs des déplacements chimiques et la technique du DEPT montrent que le carbone C₁ est un carbone tertiaire lorsqu'on part du glyoxal ou quaternaire lorsqu'on part d'un dérivé du glyoxal ; alors que le carbone C₂ apparaît toujours comme un carbone tertiaire. Les deux carbones n'apparaissent à aucun moment comme ceux d'un carbonyle: ceci montre bien que la réaction se fait entre les trois constituants avec cyclisation.

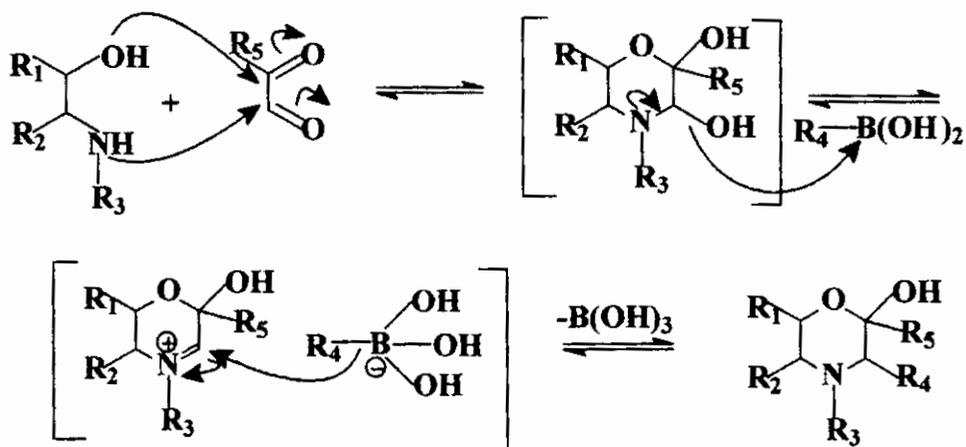
Les spectres de masse montrent tous le pic moléculaire [M⁺] ou le pic correspondant à [M⁺-PhCH₂-] pour un cas. Ces spectres nous ont permis de confirmer, sans ambiguïté, les structures des composés préparés comme le montre le tableau 3:

Tableau 3: Résultats des Spectres de Masse des différentes 2-hydroxymorpholines

Composé	Masse calculée	Masse trouvée
R ₁ =H, R ₂ =Ph R ₃ =H, R ₄ =Ph	269.1416	269.1415
R ₁ =H, R ₂ =Ph R ₃ =Ph, R ₄ =H	269.1416	269.1417
R ₁ =CH ₃ , R ₂ =Ph R ₃ =Ph, R ₄ =H	283.1572	283.1569
R ₁ =H, R ₂ =BrPh R ₃ =Ph, R ₄ =H	361.0677	361.0685
R ₁ =Ph, R ₂ =Ph R ₃ =Ph, R ₄ =H	254.1181 [M ⁺ -PhCH ₂ -]	254.1191 [M ⁺ -PhCH ₂ -]
R ₁ =H, R ₂ =CH ₃ OPh R ₃ =Ph, R ₄ =H	%C=71.99, %H=7.18, %N=4.52(An. élém.)	%C=71.21, %H=7.07, %N=4.68(An. élém.)

Le mécanisme probable, en accord avec celui proposé par Petasis et coll.[107], se déroulerait comme suit (Schéma 61) :

Schéma 61



Dans une première étape, on observe une attaque des deux fonctions carbonyles qui conduit, par cyclisation, à une 2,3-dihydroxymorpholine qui, dans une deuxième étape, s'équilibre avec l'ion iminium correspondant avec libération d'un ion hydroxyle qui quaternise l'atome de bore. La quaternisation faciliterait l'attaque nucléophile sur l'ion iminium qui conduit à la formation d'une liaison Carbone-Carbone.

L'utilisation des organoboranes, facilement accessibles, stables à l'air et à l'eau et tolérant la présence de nombreuses fonctions apporte une amélioration non négligeable aux méthodes de préparation des 2-hydroxymorpholines déjà décrites.

PARTIE EXPERIMENTALE

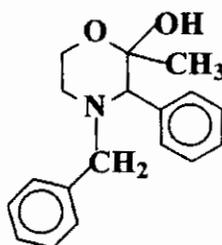
V-PARTIE EXPERIMENTALE

Préparation des 2-hydroxymorpholines :

Mode opératoire général

Dans un ballon de 25 mL, on place 2 mmoles de glyoxal ou d'un de ses dérivés, on ajoute d'abord 2 mmoles d'acide boronique puis 2 mmoles du 1,2-éthanamine dans 5 mL d'éthanol. On laisse la réaction, sous agitation magnétique, à température ambiante, pendant 24 heures. On évapore le solvant sous vide et le produit brut est purifié par chromatographie éclair sur colonne de gel de silice (éluant : héptane/acétate d'éthyle : 2/1)

4-benzyl-2-hydroxy-2-méthyl-3-phénylmorpholine



A partir de 302 mg de N-benzyl-1,2-éthanamine (2 mmoles), 144 mg de méthylglyoxal (2 mmoles) et 244 mg d'acide phénylboronique (2 mmoles) on obtient, suivant le mode opératoire général, 326 mg de la 2-hydroxymorpholine.

Rendement : 57%

Solide blanc

T[°]f=178-180°C

RMN ¹H (CDCl₃, δ ppm, J Hz) :

1.15 (s, 3H) ; 2.34 (td, J=12.11Hz, J= 4.04 Hz, 1H) ; 2.77-2.86 (m, 2H) ; 3.38 (s, 1H) ; 3.59-3.88 (m, 2H) ; 4.08 (td, J=12.36 Hz, J=3.03 Hz, 1H) ; 7.22-7.56 (m, 10H).

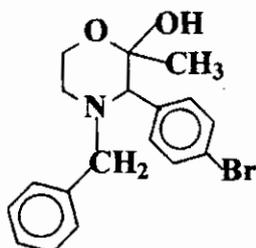
RMN ¹³C (CDCl₃, δ ppm) :

25.74 (CH₃) ; 52.89 (CH₂) ; 59.75 (CH₂) ; 60.07 (CH₂) ; 76.29 (CH) ; 96.26 (COH) ; 127.06-138.69 (Car).

HRMS (LSIMS) :

m/z=[M]⁺ Calculée pour C₁₈H₂₁NO₂= 283.1572 ; trouvée=283.1569.

4-benzyl-2-hydroxy-2-méthyl-3-(4-bromophényl)morpholine



A partir de 302 mg de N-benzyl-1,2-éthanamine (2 mmoles), 144 mg de méthylglyoxal (2 mmoles) et 402 mg d'acide 4-bromophénylboronique (2 mmoles) on obtient, suivant le mode opératoire général, 375 mg de la 2-hydroxymorpholine.

Rendement : 52% .

Huile jaune .

RMN ¹H (CDCl₃, δ ppm, J Hz) :

1.05 (s, 3H) ; 2.17 (td, J=12.2 Hz, J=3.9 Hz, 1H) ; 2.66-2.76 (m, 2H) ; 3.23 (s, 1H) ; 3.35-3.69 (m, 2H) ; 3.98 (td, J=12.2 Hz, J=1.9 Hz, 1H) ; 7.11-7.43 (m, 10H).

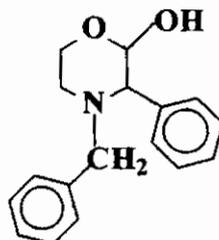
RMN ¹³C (CDCl₃, δ ppm) :

25.81 (CCH₃) ; 52.73 (CH₂) ; 59.77 (CH₂) ; 60.02 (CH₂) ; 75.53 (CH) ; 95.94 (COH) ; 122.38-138.30 (Car).

HRMS (LSIMS) :

m/z=[M]⁺ Calculée pour C₁₈H₂₀BrNO₂= 362.06774 ; trouvée=362.0685

4-benzyl-2-hydroxy-3-phénylmorpholine



A partir de 302 mg de N-benzyl-1,2-éthanamine (2 mmoles), 116 mg de glyoxal (2 mmoles) et 244 mg d'acide phénylboronique (2 mmoles) on obtient, suivant le mode opératoire général, 377 mg de la 2-hydroxymorpholine.

Rendement : 70%

Solide blanc

T°f= 150°C

RMN ¹H (CDCl₃, δ ppm, J Hz) :

2.34 (td, J=10.8 Hz, J=4 Hz, 1H) ; 2.98 (d, J=13.4 Hz, 1H) ; 3.17 (d, J=7.2 Hz, 1H) ; 3.60-3.95 (m, 4H) ; 4.78 (d, J=7.2 Hz, 1H) ; 7.21-7.60 (m, 10H).

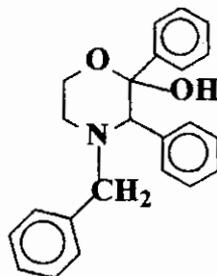
RMN ¹³C (CDCl₃, δ ppm) :

50.40 (CH₂) ; 58.74 (CH₂) ; 64.38 (CH₂) ; 72.81 (CH) ; 97.63 (COH) ; 126.94-138.73 (Car).

HRMS (LSIMS) :

m/z=[M]⁺ Calculée pour C₁₇H₁₉NO₂= 269.1416 ; trouvée=269.1418

4-benzyl-2-hydroxy-2,3-diphénylmorpholine



A partir de 302 mg de N-benzyl-1,2-éthanamine (2 mmoles), 304 mg de phénylglyoxal (2 mmoles) et 244 mg d'acide phénylboronique (2 mmoles) on obtient, suivant le mode opératoire général, 403 mg de la 2-hydroxymorpholine.

Rendement : 61%

Solide blanc

T°f=114°C

RMN ¹H (CDCl₃, δ ppm, J Hz) :

2.51 (td, J=12.2 Hz, J=3.8 Hz, 1H) ; 2.85-2.95 (m, 2H) ; 3.53 (s, 1H) ; 3.78-3.98 (m, 2H) ; 4.31 (td, J=12.3 Hz, J=2.8 Hz, 1H) ; 4.58 (s, 1H) ; 7.11-7.19 (m, 15H).

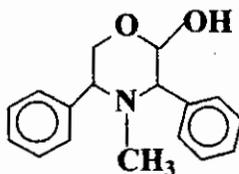
RMN ¹³C (CDCl₃, δ ppm) :

δ (ppm): 52.94 (CH₂) ; 59.99 (CH₂) ; 60.45 (CH₂) ; 77.55 (CH) ; 97.92 (COH) ; 126.94-141.77 (Car).

HRMS (LSIMS) :

m/z=[M]⁺ Calculée pour C₂₃H₂₃NO₂-[Ph-CH₂] = 254.11810 ; trouvée=254.1191.

4-méthyl-2-hydroxy-3,5-diphénylmorpholine



A partir de 377,5 mg de N-méthyl-2-phényl-1,2-éthanolamine (2,5 mmoles), 145 mg de glyoxal (2,5 mmoles) et 305 mg d'acide phénylboronique (2,5 mmoles), on obtient après chromatographie 464 mg de la 2-hydroxymorpholine.

Rendement : 86%

Solide blanc

T°f= 50°C

RMN ¹H (CDCl₃, δ ppm, J Hz) :

1.82 (s, 3H) ; 3.07 (d, J=7.5 Hz, 1H) ; 3.38-3.71 (m, 3H) ; 3.87 (dd, J=11.7 Hz, J=3.3 Hz, 1H) ; 4.79 (d, J=7.5 Hz, 1H) ; 7.24-7.51 (m, 10H).

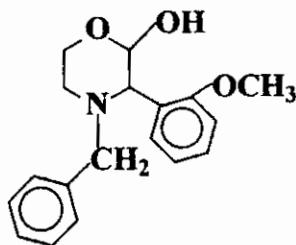
RMN ¹³C (CDCl₃, δ ppm) :

40.81 (NCH₃) ; 67.38 (CH) ; 77.01 (CH) ; 97.81 (COH) ; 127.82-139.16 (Car).

HRMS (LSIMS) :

m/z=[M]⁺ Calculée pour C₁₇H₁₉NO₂= 269.1416 ; trouvée=269.1415.

4-benzyl-2-hydroxy-3-(2-méthoxyphényl)morpholine



A partir de 302 mg de N-benzyl-1,2-éthanamine (2 mmoles), 116 mg de glyoxal (2 mmoles) et 270 mg d'acide 2-méthoxyphénylboronique (2 mmoles) on obtient, suivant le mode opératoire général, 300 mg de la 2-hydroxymorpholine.

Rendement : 50%.

Solide blanc

T°f : 159-160°C

RMN ¹H (CDCl₃, δ ppm, J Hz) :

2.35 (td, J=11.5 Hz, J=3.8 Hz, 1H) ; 2.79 (td, J=11.8 Hz, J=1.9 Hz, 1H) ; 2.99 (d, J=13.5 Hz, 1H) ; 3.48 (d, J=8.8 Hz, 1H) ; 3.77-4.00 (m, 6H) ; 4.66 (dd, J=8.8 Hz, J=7.4 Hz, 1H) ; 6.98-7.80 (m, 9H).

RMN ¹³C (CDCl₃, δ ppm) :

49.90 (CH₂) ; 54.66 (OCH₃) ; 57.60 (CH₂) ; 63.00 (CH) ; 63.42 (CH₂) ; 97.65 (COH) ; 109.79-157.16 (Car).

Analyse élémentaire pour C₁₈H₂₁NO₃ :

% calculés : C=72.21 ; H=7.07 ; N=4.68

% trouvés : C=71.99 ; H=7.18 ; N=4.52.

BIBLIOGRAPHIE

-BIBLIOGRAPHIE-

- [1]-a)-H.C. Brown et B.C. Subba Rao, *J. Am. Chem. Soc.*, **1956**, 78, 5694.
-b)-H.C. Brown et B.C. Subba Rao, *J. Org. Chem.*, **1957**, 22, 1136.
- [2]-M. Vaultier et B. Carboni, *In Comprehensive Organometallic Chemistry II*, G. Wilkinson F.G.A. Stone ; V.E. Abel, Eds. ; Pergamon Press : Oxford, **1995** ; Vol. 11, pp. 191-276.
- [3]-N. Miyaura et A. Suzuki, *Chem. Rev.*, **1995**, 95, 2437-2483.
- [4]-B. Moon Kim ; S.F. Williams ; S. Masamune, *In "Comprehensive Organic Synthesis"*, Eds B.M. Trost and I. Fleming, Pergamon, Oxford, **1991**, Vol. 2, pp. 239-275.
- [5]-D.S. Matteson, *Chem. Rev.*, **1989**, 89, 1535.
- [6]-H.A. Dieck et R.F. Heck, *J. Org. Chem.*, **1975**, 40, 1083.
- [7]-M. Miyaura ; K. Yamada ; A. Suzuki, *Tetrahedron Lett.*, **1979**, 19, 3437.
- [8]-A. Suzuki, *Top. Curr. Chem.*, **1983**, 112, 67.
- [9]-A. Suzuki et R.S. Dhillon, *Top. Curr. Chem.*, **1986**, 130, 23.
- [10]-A. Suzuki, *Pure Appl. Chem.*, **1985**, 57, 1749.
- [11]-A. Suzuki, *Pure Appl. Chem.*, **1991**, 63, 419.
- [12]-N. Miyaura ; M. Satoh ; A. Suzuki, *Tetrahedron Lett.*, **1986**, 27, 3745.
- [13]-J. Uenishi ; J.M. Beau ; R.W. Armstrong ; Y. Kishi, *J. Am. Chem. Soc.*, **1987**, 109, 4756.
- [14]-W.R. Roush ; B.B. Brown ; S.E. Drozda, *Tetrahedron Lett.*, **1988**, 29, 3541.
- [15]-A.R. de Lera ; A. Torrado ; B. Iglesias ; S. Lopez, *Tetrahedron Lett.*, **1992**, 33, 6205
- [16]-N. Miyaura ; K. Yamada ; H. Suginome ; A. Suzuki, *J. Am. Chem. Soc.*, **1985**, 107, 972.
- [17]-a)-M. Satoh ; N. Miyaura ; A. Suzuki, *Chem. Lett.*, **1986**, 1329.
-b)- N. Miyaura ; T. Yano ; A. Suzuki, *Tetrahedron Lett.*, **1980**, 21, 2865.
- [18]- N. Miyaura ; T. Yanagi ; A. Suzuki, *Synth. Commun.*, **1981**, 11, 513.
- [19]-S. Gronowitz et K. Lawitz, *Chem. Scr.*, **1984**, 24, 5.
- [20]-M.B. Mitchell et P.J. Pallbank, *Tetrahedron Lett.*, **1991**, 32, 2273.
- [21]-N.A. Bumagin ; V.V. Bikov ; I.P. Beletskaya, *Izv. Akad. Nauk. SSSR. Ser. Khim.*, **1989**, 10, 2394.
- [22]- N.A. Bumagin ; V.V. Bykov ; I.P. Beletskaya, *Dokl. Akad. Nauk. SSSR. Ser.*, **1990**, 315, 1133.
- [23]-W.J. Thompson ; J.H. Jones ; P.A. Lyle ; J.E. Thies, *J. Org. Chem.*, **1988**, 53, 2052.

- [24]-Y. Yang ; A. B. Hörnfeld ; S. Gronowitz, *J. Heterocycl. Chem.*, **1989**, *26*, 865.
- [25]-Y. Yang, *Synth. Commun.*, **1989**, *19*, 1001.
- [26]-T. Watanabe ; N. Miyaura ; A. Suzuki, *Synlett*, **1992**, 207.
- [27]-N. Miyaura ; T. Ishiyama ; H. Sasaki ; M. Ishikawa ; M. Satoh ; A. Suzuki, *J. Am. Chem. Soc.*, **1989**, *111*, 314.
- [28]-S. Abe ; N. Miyaura ; A. Suzuki, *Bull. Chem. Soc. Jpn.*, **1992**, *65*, 2863.
- [29]-T. Ishiyama ; S. Abe ; N. Miyaura ; A. Suzuki, *Chem. Lett.*, **1992**, 691.
- [30]-I. Rivera et J.A. Soderquist, *Tetrahedron Lett.*, **1991**, *32*, 2311.
- [31]-I. Rivera ; J.C. Colbert ; J.A. Soderquist, *Tetrahedron Lett.*, **1992**, *33*, 6919.
- [32]-R.D. Offenbauer ; S.F. Nelsen, *J. Org. Chem.*, **1968**, *33*, 775.
- [33]-a)-T. Mukaiyama ; K. Inomata ; M. Muraki, *J. Am. Chem. Soc.*, **1973**, *95*, 967.
-b)- M. Muraki ; K. Inomata ; T. Mukaiyama, *Bull. Chem. Soc. Jpn.*, **1973**, *46*, 1807.
-c)- M. Muraki ; K. Inomata ; T. Mukaiyama, *Bull. Chem. Soc. Jpn.*, **1975**, *48*, 3200.
- [34]-D.A. Evans ; E. Vogel ; J.V. Nelson, *J. Am. Chem. Soc.*, **1979**, *101*, 6120.
- [35]-M. Hirama ; S. Masamune, *Tetrahedron Lett.*, **1979**, *24*, 2225.
- [36]- M. Hirama ; D.S. Garvey ; L.D.-L. Lu ; S. Masamune, *Tetrahedron Lett.*, **1979**, *41*, 3937.
- [37]-D.E. Van Horn ; S. Masamune, *Tetrahedron Lett.*, **1979**, *24*, 2229.
- [38]-D.A. Evans ; T.R. Taber, *Tetrahedron Lett.*, **1980**, *21*, 4675.
- [39]-S. Masamune ; W. Choy ; F.A.J. Kerdesky ; B. Imperiali, *J. Am. Chem. Soc.*, **1981**, *103*, 1566.
- [40]-D.A. Evans ; J. Bartroli ; T.L. Shih, *J. Am. Chem. Soc.*, **1981**, *103*, 2127.
- [41]-A.I. Meyers ; Y. Yamamoto, *Tetrahedron*, **1984**, *40*, 2309.
- [42]- D.A. Evans ; J. Bartroli, *Tetrahedron Lett.*, **1982**, *23*, 807.
- [43]-I. Paterson ; C.K. McClure, *Tetrahedron Lett.*, **1987**, *28*, 1229.
- [44]- I. Paterson ; M.A. Lister, *Tetrahedron Lett.*, **1988**, *29*, 585.
- [45]-H.C. Brown ; R.K. Dahr ; R.K. Bakshi ; P.K. Pandiarajan ; B. Singaram, *J. Am. Chem. Soc.*, **1989**, *111*, 3441.
- [46]-E.J. Corey ; S.S. Kim, *J. Am. Chem. Soc.*, **1990**, *112*, 4976.
- [47]-D.S. Reno ; B.T. Lotz ; M.J. Miller, *Tetrahedron Lett.*, **1990**, *31*, 827.
- [48]-E.J. Corey ; D.H. Lee ; S. Choi, *Tetrahedron Lett.*, **1992**, *45*, 6735.
- [49]-A. Abiko ; J.F. Liu, *J. Org. Chem.*, **1996**, *61*, 2590.
- [50]-H.C. Brown ; K. Ganesan, *Tetrahedron Lett.*, **1992**, *33*, 3421.

- [51]-K. Ganesan ; H.C. Brown, *J. Org. Chem.*, **1994**, *59*, 2336.
- [52]- W.R. Roush, *In Comprehensive Organic Synthesis*, Eds. B.M. Trost and I. Fleming, Pergamon, Oxford, **1991**, *vol. 2*, 1.
- [53]- H.C. Brown ; U.S. Racherla ; P.J. Pellechia, *J. Org. Chem.* , **1990**, *55*, 1868.
- [54]- Y. Yamamoto ; N. Asao, *Chem. Rev.*, **1993**, *93*, 2207.
- [55]- M.W. Andersen ; B. Hildebrandt ; G. Köster ; R.W. Hoffmann, *Chem. Ber.* , **1989**, *122*, 1777.
- [56]- R.W. Hoffmann ; B. Landmann, *Tetrahedron Lett.*, **1983**, *24*, 3209.
- [57]- R.W. Hoffmann ; J.J. Wolff, *Chem. Ber.*, **1991**, *124*, 563.
- [58]- W.R. Roush ; M.A. Adam ; A.E. Walts ; D.J. Harris, *J. Am. Chem. Soc.* ; **1986**, *108*, 3422.
- [59]- A.G.M. Barrett ; J.J. Edmunds ; K. Horita ; C.J. Parkinson, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, **1992**, 1236.
- [60]- H.C. Brown ; P.K. Jadhav ; K.S. Bhat, *J. Am. Chem. Soc.*, **1988**, *110*, 1535.
- [61]- W.R. Roush ; J.C. Park, *Tetrahedron Lett.*, **1991**, *32*, 6285.
- [62]- W.R. Roush ; P.T. Grover, *Tetrahedron*, **1992**, *48*, 1981.
- [63]- W.R. Roush ; T.G. Marron, *Tetrahedron Lett.*, **1993**, *34*, 5421.
- [64]- A.G.M. Barrett ; M.A. Seefeld, *Tetrahedron*, **1993**, *49*, 7857.
- [65]-R.W. Hoffmann ; A. Schlapbach, *Tetrahedron*, **1992**, *48*, 1959.
- [66]- K. Ditrich ; T. Bude ; R. Stürmer ; R.W. Hoffmann, *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.*, **1986**, *25*, 1028.
- [67]- R.W. Hoffmann , *Pure. Appl. Chem.*, **1988**, *60*, 123.
- [68]- R.W. Hoffmann ; B. Landmann, *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.*, **1984**, *23*, 437.
- [69]- R.W. Hoffmann ; B. Landmann, *Chem. Ber.*, **1986**, *119*, 2013.
- [70]- R.W. Hoffmann ; S. Dresely, *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.*, **1986**, *25*, 189.
- [71]- W.R. Roush ; L.K. Hoong ; M.A.J. Palmer ; J.C. Park, *J. Org. Chem.*, **1990**, *55*, 4109.
- [72]- W.R. Roush ; L. Banfi, *J. Am. Chem. Soc.*, **1988**, *110*, 3979.
- [73]- W.R. Roush ; A.E. Walts ; L.K. Hoong, *J. Am. Chem. Soc.*, **1985**, *107*, 8186.
- [74]-N.A. Petasis ; I. Akritopoulou, *Tetrahedron Lett.*, **1993**, *34*, 583.
- [75]-N.A. Petasis ; I.A. Zavialov, *J. Am. Chem. Soc.*, **1997**, *119*, 445.
- [76]-N.A. Petasis ; A. Goodman ; I.A. Zavialov, *Tetrahedron*, **1997**, *53*, 16463.
- [77]-N.A. Petasis ; I.A. Zavialov, *J. Am. Chem. Soc.*, **1998**, *120*, 11798.
- [78]-N.A. Petasis; Z.D. Patel, *Tetrahedron Lett.*, **2000**, *41*, 9607.

- [79]-G.K.S. Prakash ; M. Mandal ; S. Schweizer ; N.A. Petasis ; G.A. Olah , *Org. Lett.*, **2000**, *2*, 3173.
- [80]-N.A. Petasis ; S. Boral , *Tetrahedron Lett.*, **2001**, *42*, 539.
- [81]-T.K. Hansen ; N. Schlienger ; B.S. Hansen ; P.H. Andersen ; M.R. Bryce, *Tetrahedron Lett.*, **1999**, *40*, 3651.
- [82]-G.S. Currie ; N.G.B. Drew ; L.M. Harwood ; D.J. Hughes ; R.W.A. Luke ; R.J. Vickers , *J. Chem. Soc., Perkin Trans I*, **2000**, 2982.
- [83]-Q. Wang ; M.G. Finn , *Org. Lett.*, **2000**, *2*, 4063.
- [84]-N. Schlienger ; M.R. Bryce ; T.K. Hansen , *Tetrahedron Lett.*, **2000**, *41*, 1303.
- [85]-B. Jiang ; C.G. Yang ; X.H. Gu , *Tetrahedron Lett.*, **2001**, *42*, 2545.
- [86]-K.A. Thomson ; D.G. Halls , *Chem. Commun.*, **2000**, 2379.
- [87]- N. Schlienger ; M.R. Bryce ; T.K. Hansen , *Tetrahedron* , **2000**, *56*, 10023.
- [88]-S.R. Klopfenstein ; J.J. Chen ; A. Golebiowski ; M. Li ; S.X. Peng ; X. Chao , *Tetrahedron Lett.*, **2000**, *41*, 4835.
- [89]- A. Golebiowski ; S.R. Klopfenstein ; J.J. Chen ; X. Chao , *Tetrahedron Lett.*, **2000**, *41*, 4841.
- [90]-E. Rezza ; P. Kourounakis , *Eur. J. Med. Chem.*, **1989**, *24*, 179.
- [91]-J.L. Kelley ; D.L. Musso ; G.E. Boswell ; F.E. Soroko ; B.R. Cooper , *J. Med. Chem.*, **1996**, *39*, 347.
- [92]-J.F. Hale ; S.G. Mills ; M. MacCoss ; S.K. Shah ; H. Ki ; D.J. Mathre ; M.A. Cascieri ; S. Sadowski ; C.D. Strader ; D.E. MacIntyre ; J.M. Metzger , *J. Med. Chem.*, **1996**, *39*, 1760.
- [93]-J.F. Hale ; S.G. Mills ; M. MacCoss ; S.K. Shah ; H. Ki ; D.J. Mathre ; M.A. Cascieri ; S. Sadowski ; C.D. Strader ; D.E. MacIntyre ; J.M. Metzger, *J. Med. Chem.*, **1998**, *41*, 4607.
- [94]-D. Stein ; E. Foster ; S.B. Huang ; D. Weller ; J. Summerton , *Antisense & Nucleic Acid Drug Development*, **1997**, *7*, 151.
- [95]-J. Summerton ; D. Weller , ; J. Summerton , *Antisense & Nucleic Acid Drug Development*, **1997**, *7*, 187.
- [96]-N.H. Cromwell ; K.C. Tsou, *J. Am. Chem. Soc.*, **1949**, *71*, 993.
- [97]-R.E. Lutz ; R.H. Jordan, *J. Am. Chem. Soc.*, **1949**, *71*, 996.
- [98]-C.E. Griffin ; R.E. Lutz, *J. Org. Chem.*, **1956**, *21*, 1131.
- [99]-M. Nicola ; G. Gavinaghi ; M. Pinza ; G. Pifferi, *J. Heterocyclic Chem.*, **1981**, *18*, 825.
- [100]-J.L. Marco ; J. Royer ; H.P. Husson, *Tetrahedron Lett.*, **1985**, *26*, 6345.

- [101]-C. Agami ; F. Couty ; J. Lin ; A. Mickaeloff, *Synlett*, **1993**, 349.
- [102]-N.R. Easton ; D.R. Cassady ; R.D. Dillard, *J. Org. Chem.*, **1963**, 28, 448.
- [103]-C.L. Stevens ; J. Mitarbo, *J. Org. Chem.*, **1964**, 29, 3146.
- [104]-a)-A. Le Rouzic ; D. Raphalen ; M. Kerfanto, *Tetrahedron Lett.*, **1985**, 26, 1853.
- b)-A. Le Rouzic ; M. Maunaye ; P. L'Haridon, *J. Chem. Res.*, **1985**, 601.
- c)-A. Le Rouzic ; M. Duclos ; H. Patin, *Bull. Chim. Fr.*, **1991**, 123, 952.
- [105]-a)-C. Agami ; F. Couty ; L. Hamon ; B. Prince ; C. Puchot, *Tetrahedron*, **1990**, 46, 7003.
- b)-C. Agami ; F. Couty ; C. Puchot-Kadouri, *Synlett*, **1998**, 449.
- [106]-a)-C. Agami ; F. Couty ; L. Hamon ; J.C. Daran ; B. Prince ; C. Puchot, *Tetrahedron Lett.*, **1990**, 31, 2889.
- b)-C. Agami ; F. Couty ; B. Prince ; C. Puchot, *Tetrahedron*, **1991**, 47, 4343.
- [107]- N.A. Petasis ; I.A. Zavialov, *Advances in Boron Chemistry* ; The Royal Society of Chemistry: Cambridge, **1997**, 179.

CONCLUSION GENERALE

-CONCLUSION GENERALE-

L'objectif de ce travail était d'accéder à des α -aminoacides cyclopropaniques optiquement purs à partir de synthons facilement accessibles et à des 2-hydroxymorpholines par une réaction simple et générale.

Dans la première partie, nous avons étudié la réaction de cyclopropanation du complexe chiral de Belokon par l'action de sulfates cycliques. Ces sulfates cycliques, facilement accessibles à partir de produits naturels, réagissent stéréosélectivement et nous ont permis de préparer les acides (*1S,2R*)- et (*1R,2S*)-allonorcoronamiques.

Le sulfate cyclique racémique conduit à deux stéréoisomères facilement séparables par chromatographie sur colonne et dont l'hydrolyse acide nous a permis d'accéder aux mêmes α -minoacides optiquement purs.

Dans la deuxième partie, nous avons mis au point une méthode, en une étape, de synthèse des 2-hydromorpholines différemment substituées en utilisant une réaction de couplage à 3 éléments du type Petasis . La méthode consiste à mélanger les 3 réactifs à température ambiante et une chromatographie sur colonne, après 24 heures, permet l'accès au produit attendu.

Le présent travail ouvre de nouvelles perspectives dans la synthèse des α -aminoacides cyclopropaniques. En effet, la facilité d'accès aux sulfates cycliques à partir des diols-1,2 permet d'envisager la généralisation de la méthode à la préparation de nombreux aminoacides.

Par ailleurs, la facilité de synthèse des 2-hydroxymorpholines permet d'obtenir des 2-hydroxymorpholones, par oxydation, et qui constituent des intermédiaires de synthèse fort intéressants.

ANNEXES

ANNEXE 1:

**Belokon's Ni(II) complex as a chiral masked glycine for distereoselective
Synthesis of 2-substituted 1-aminocyclopropanecarboxylic acids**



Pergamon

Tetrahedron: *Asymmetry* 12 (2001) 761–764

TETRAHEDRON:
ASYMMETRY

Belokon's Ni(II) complex as a chiral masked glycine for the diastereoselective synthesis of 2-substituted 1-aminocyclopropane carboxylic acids[†]

Abdelmadjid Debache,^a Sylvain Collet,^b Patrick Bauchat,^b Daniel Danion,^b Lisenn Euzenat,^b Alain Hercouet^b and Bertrand Carboni^{b,*}

^aInstitut de Chimie, Université de Constantine, 25000 Constantine, Algeria

^bSynthèse et Électrosynthèse Organiques, UMR CNRS 6510, Institut de Chimie, Université de Rennes 1, Avenue du Général Leclerc, F-35042 Rennes Cedex, France

Received 12 February 2001; accepted 2 March 2001

Abstract—(1*S*,2*R*)- and (1*R*,2*S*)-Allonorcoronamic acids have been efficiently synthesised from the cyclic sulfate of 1,2-propanediol and Belokon's complex (a complex of Ni(II) with glycine-(*S*)-2-[*N'*-(*N*-benzylpropyl)amino]benzophenone Schiff base ligands). The stereochemical outcome of the reaction was totally controlled by the sulfate partner. © 2001 Elsevier Science Ltd. All rights reserved.

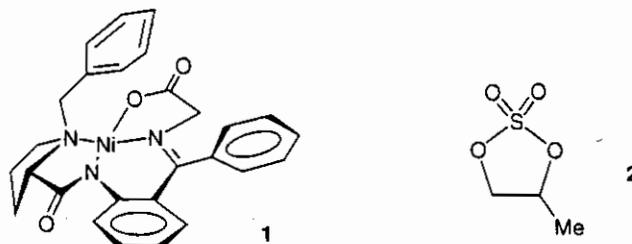
1. Introduction

Asymmetric synthetic methods for 2-substituted 1-aminocyclopropane carboxylic acids are gaining an ever increasing relevance, which is related to their biological activities and their incorporation in conformationally restricted peptides.^{1,2} The two-step cycloalkylation of a glycine enolate equivalent with a 1,2-bis-electrophile is probably one of the most straightforward preparative methods for this class of cyclopropanes. These strategies are based on diastereoselective reactions mediated by a chiral auxiliary, for example, Schöllkopf's bis-lactim ether³ or Seebach's chiral imidazolidinone⁴ as well as 1,2-dibromopropane,⁵ epichlorhydrine⁶ or glycidal triflate.⁷ To our knowledge, double asymmetric induction has never been reported in this context. We recently described the synthesis of 2,3-methanoamino acids from optically active sulfates and methyl benzylidene glycinate.⁸

2. Results and discussion

Herein, we report the use of Belokon's Ni(II) complex **1** as an enantiomerically pure masked glycine equivalent and the stereochemical outcome of its reaction with the chiral sulfate **2**. Among the various glycine derivatives, the Ni(II) complex of its Schiff base [(*S*)-BPB] **1** was chosen due to its multigram scale availability, the easy chromatographic separation of the corresponding diastereoisomeric products and the simple recovery of the starting chiral auxiliary, (*S*)- or (*R*)-2-[*N'*-(*N*-benzylpropyl)amino]benzophenone.⁹ Cyclic sulfates offer the advantage of being readily available with multiple substituents in both enantiomeric forms (Scheme 1).¹⁰

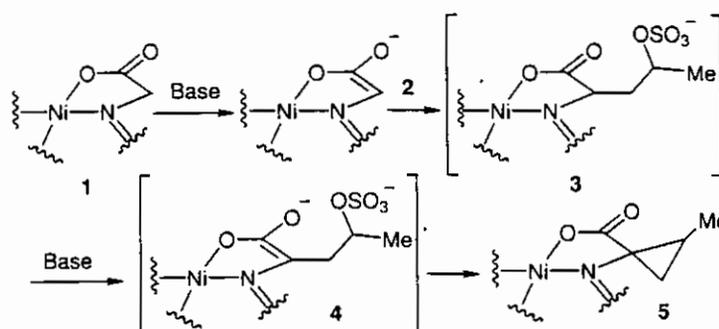
The cyclisation conditions were first optimised using **1** and racemic **2**. Experimental and mechanistic aspects of



Scheme 1.

* Corresponding author. Fax: 02 99 28 69 78; e-mail: bertrand.carboni@univ-rennes1.fr

[†] Dedicated to the memory of Professor D. Danion deceased on 28th June 2000.



Scheme 2.

Table 1. Cyclopropanation of Ni-BPB-Gly using a 1.1:1:2 mixture of nickel complex 1, sulfate 2 and base

Entry	Base/solvent	Temp (°C)	Time (h)	Yield ^a (%)
1	K ₂ CO ₃ /DMF	25	2	0
2	NaOH/DMF	25	6.5	36
3	NaOH/DMF	60	2	0
4	NEt ₃ /CH ₂ Cl ₂	45	24	0
5	<i>tert</i> -BuOK/DMF	25	4	30
6	<i>tert</i> -BuOK/DMF	25	3.5	32
7	NaH/DMF	40	4	0
8	NaOH/CH ₃ CN	40	6	52
9	<i>tert</i> -BuOK/THF	40	4.5	70

^a Yield of product 5 isolated by column chromatography.

the alkylation reactions of Ni(II) complexes of α -amino acids have been extensively studied by Belokon et al.⁹ Steric hindrance exerted by the bulky phenyl group at the α -carbon atom is usually invoked to explain the formation of only mono-alkylated products in the case of the glycine derivative. The corresponding alanine carbanion is less reactive and the formation of α,α -disubstituted amino acids is only efficient with activated or sterically unhindered alkyl halides. This limitation should not be encountered in our case where the second alkylation step is an intramolecular process (Scheme 2).

The influence of the base/solvent system was first investigated using a nearly stoichiometric ratio of reagents. After the first alkylation, the resulting complex 3 was converted to the corresponding enolate 4, which afforded the cyclopropane 5 by intramolecular cyclisation. After purification by column chromatography 5 was fully characterised by mass spectroscopy and ¹H and ¹³C NMR. Results for the cyclopropanation of 1

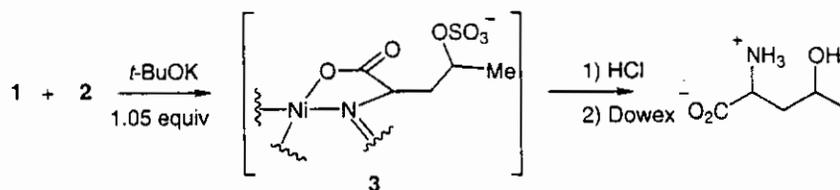
are summarised in Table 1. The best yields were obtained in THF using *tert*-BuOK as base (entry 9).

It merits mention that the reaction can be stopped after the first alkylation step. An equimolar mixture of 1 and 2 in the presence of only 1.05 equivalents of *tert*-BuOK afforded, after hydrolysis of the intermediate 3, 2-amino-4-hydroxypentanoic acid¹¹ in a modest 27% yield as a 1:1 mixture of diastereoisomers (Scheme 3).

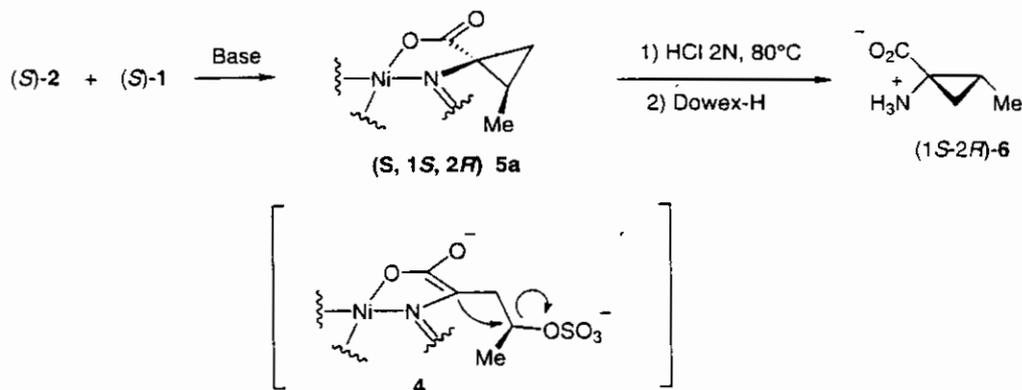
Having established the optimum conditions for the cyclisation we then examined the stereochemical outcome of these reactions. A single diastereoisomer 5a was obtained from the reaction of (*S*)-Ni(II) complex 1 and (*S*)-sulfate 2 (Scheme 4). The relative and absolute configurations of the cyclopropane moiety were assigned after cleavage of the chiral auxiliary by hydrolysis and comparison with data reported in the literature for the known amino acid (1*S*,2*R*)-6.⁷ Attempts to isolate other diastereoisomers among the minor side products were unsuccessful.

This high degree of asymmetric induction is attributed to an efficient control of the configuration of the newly created stereogenic centre in the intramolecular cyclisation step. The stereochemistry of the first alkylation has no effect on the stereochemistry overall, owing to subsequent formation of the enolate 4. The configuration of C-(2) is the result of a clean inversion while the configuration of C-(1) can be explained by a kinetically controlled *S_f* facial selectivity.⁹

Using the same procedure, (*S*)-Ni(II) complex 1 and (*R*)-sulfate 2 led to (1*R*,2*S*)-allonorcoronamic acid via Ni(II) complex 5b. These results are indicative of complete stereochemical control by the sulfate partner and



Scheme 3.



Scheme 4.

that it is able to override the intrinsic diastereofacial selectivity of the Ni complex.

Finally, (*S*)-Ni(II) complex **1** was treated with racemic sulfate to afford a mixture of diastereoisomers **5a** and **5b** in a 1:1 ratio (estimated by ^1H NMR). These products were easily separated by column chromatography on silica gel, providing, after hydrolysis with aqueous HCl, the two chiral non-racemic (1*S*,2*R*)- and (1*R*,2*S*)-allonorcoronamic acids. All attempts to favour the formation of one diastereoisomeric complex by kinetic resolution were unsuccessful.

3. Conclusion

In conclusion, this work confirms the high tendency of the cyclic sulfate of 1,2-propanediol to afford 1-amino-2-methylcyclopropanecarboxylic acids with a relative *cis*-configuration when treated with glycine derivatives. We have developed a practical method for the preparation of (1*S*,2*R*)- and (1*R*,2*S*)-allonorcoronamic acids by reaction of the Ni(II) complex (*S*)-**1** and racemic 1,2-cyclic sulfate, followed by a chromatographic separation. Numerous racemic 1,2-diols, the precursors of these versatile bis-alkylating agents, are commercially available or readily prepared. This approach should therefore constitute an efficient route for the synthesis of a wide range of enantiomerically pure aminocyclopropane carboxylic acids.

4. Experimental

All melting points were determined on a Kofler apparatus and are uncorrected. NMR spectra were measured on a Bruker AC 200 (200 MHz for ^1H and 50.3 MHz for ^{13}C) and a Bruker AC 300 (300 MHz for ^1H , 75.5 MHz for ^{13}C). For ^1H and ^{13}C NMR, TMS was used as internal standard ($\delta=0$ ppm) and coupling constants (*J*) are given in Hz. High-resolution mass spectra were obtained on a Varian MAT 311 (electron impact) or Micromass ZABSpec TOF [LSIMS or electrospray

($\text{CH}_3\text{CN}-\text{H}_2\text{O}$), as stated] spectrometers by the Centre Régional de Mesures Physiques, Université de Rennes 1, France. Silica gel 60F254 (Merck) was used for column chromatography. Specific optical rotations were measured on a Perkin-Elmer 341 polarimeter. The Ni(II) complex **1**, of the Schiff base derived from glycine and (*S*)-2-[*N'*-(*N*-benzylpropyl)amino]benzophenone, was prepared according to the literature.⁸

4.1. General procedure for the reaction of complex **1** with racemic or enantiopure cyclic sulfate **2**

To a stirred solution of complex **1** (2 mmol) and sulfate **2** (2.2 mmol) in dry THF (12 mL) at 0°C under nitrogen, *tert*-BuOK (8 mmol) was added in portions over a period of 30 min. The resulting mixture was allowed to stand for 4.5 h at 40°C. The reaction was monitored by TLC (SiO_2). After completion of the reaction, the solvent was evaporated and water (50 mL) was added. The mixture was then acidified by addition of 5% acetic acid aqueous solution (10 mL). The red product was extracted with CH_2Cl_2 (3×50 mL), dried over MgSO_4 and the solvent removed in vacuo. The diastereoisomers were separated by chromatography on silica gel to give enantiomerically pure cycloalkylated products **3**. Preparative TLC on silica gel (CH_3CN) could remove eventual traces of the starting glycine complex.

4.1.1. Ni(II) complex of the Schiff base of (*S*)-BPB and (1*S*,2*R*)-allonorcoronamic acid **5a.** Chromatography eluent: $\text{CH}_2\text{Cl}_2-\text{Me}_2\text{CO}$, 2/1, 74%. $[\alpha]_{\text{D}}^{25} = -2261$ (*c* 0.044, CHCl_3). ^1H NMR (200 MHz, CDCl_3): δ -0.25 (t, *J*=6.6 Hz, 1H), 1.28 (d, *J*=6.2 Hz, 3H), 1.44 (dd, *J*=6.9 and 9.8 Hz, 1H), 1.64–1.75 (m, 1H), 1.95–2.09 (m, 1H), 2.18–2.35 (m, 1H), 2.55–2.95 (m, 2H), 3.35–3.46 (m, 2H), 3.44 and 4.30 (AB, *J*=12.5 Hz, 2H), 3.81–4.08 (m, 1H), 6.62–6.81 (m, 3H), 7.05–7.18 (m, 2H), 7.20–7.55 (m, 6H), 8.07–8.11 (m, 3H). ^{13}C NMR (50 MHz, CDCl_3): δ 13.0, 23.8, 24.1, 28.3, 31.1, 56.9, 58.1, 62.7, 71.0, 101.3, 120.6, 121.8, 127.6, 128.6, 128.8, 128.9, 129.8, 130.0, 131.3, 132.2, 131.3, 133.6, 135.6, 142.6, 168.0, 176.9, 179.8. HRMS (LSIMS) $[\text{M}+\text{H}]^+$ calcd for $\text{C}_{30}\text{H}_{30}\text{N}_3\text{NiO}_3$ 538.1641. Found 583.1635.

4.1.2. Ni(II) complex of the Schiff base of (S)-BPB and (1R,2S)-allonorcoronamic acid. Chromatography eluent: CH₂Cl₂-Me₂CO, 5/1, 69%. [α]_D²⁵ = -3056 (c 0.063, CHCl₃). ¹H NMR (200 MHz, CDCl₃): δ -0.27 (t, *J* = 6.6 Hz, 1H), 1.11 (d, *J* = 6.2 Hz, 3H), 1.43 (dd, *J* = 6.8 Hz and *J* = 9.5 Hz, 1H), 1.60–1.74 (m, 1H), 1.81–2.32 (m, 4H), 2.83–2.95 (m, 1H), 3.02 and 4.20 (AB, *J* = 12.8 Hz, 2H), 3.71–3.86 (m, 1H), 4.32–4.42 (m, 1H), 6.67–6.89 (m, 3H), 7.19–7.61 (m, 8H), 8.17–8.21 (m, 2H), 8.60–8.64 (m, 1H). ¹³C NMR (50 MHz, CDCl₃): δ 12.8, 22.7, 24.1, 28.4, 29.5, 58.4, 59.5, 60.1, 68.7, 120.5, 122.3, 126.8, 128.9, 129.2, 129.9, 131.1, 132.8, 134.2, 134.5, 136.1, 143.4, 168.7, 177.1, 181.1. HRMS (LSIMS) [M+H]⁺ calcd for C₃₀H₃₀N₃NiO₃ 538.1641. Found 583.16347.

4.2. Hydrolysis of Ni(II) complexes

To a solution of a complex **5** (4 mmol) in MeOH (25 mL) at 50°C was added aqueous HCl (2 M, 25 mL) dropwise. The solution was then heated at 80°C until disappearance of the red colour of the starting complex. After cooling to room temperature, conc. NH₃ was added until pH 9. The chiral auxiliary (BPB) was extracted with CH₂Cl₂ (2×50 mL). The aqueous solution was then evaporated and purified on Dowex 50×8H to afford the corresponding amino acid.

4.2.1. Hydrolysis of (S)-(1S,2R) complex 5a: (1S,2R)-allonorcoronamic acid. White powder; mp 225°C dec.; yield = 96%; [α]_D²⁰ = -72.7 (c 0.3, H₂O) (lit.¹² mp 215°C dec.; [α]_D²⁵ = -69.7 (c 0.3, H₂O)); ¹H NMR (300 MHz, D₂O): δ 0.76 (dd, *J* = 6.2 Hz and 6.7 Hz, 1H), 1.13 (d, *J* = 6.5 Hz, 3H), 1.37 (dd, *J* = 6.2 Hz and 9.6 Hz, 1H), 1.54–1.62 (m, 1H). ¹³C NMR (75 MHz, D₂O): δ 14.1, 20.9, 21.7, 42.3, 178.9. HRMS (EI) [M]⁺ calcd for C₅H₉NO₂ 115.0633. Found 115.0637.

4.2.2. Hydrolysis of (S)-(1R,2S) complex: (1R,2S)-allonorcoronamic acid. White powder; yield = 93%. Same mp and NMR spectra. [α]_D²⁰ = +69.0 (c 0.3, H₂O).

4.3. Synthesis of 2-amino-4-hydroxypentanoic acid

The alkylation of complex **1** with racemic cyclic sulfate **2** was performed as previously described, except that only 1.05 equivalents of *tert*-BuOK in THF were used. Hydrolysis was completed as previously described to give 2-amino-4-hydroxypentanoic acid as a 1:1 mixture of diastereoisomers.

Diastereoisomer A (27%): ¹H NMR (200 MHz, D₂O): δ 1.14 (d, *J* = 6.3 Hz, 3H), 1.70 (ddd, *J* = 14.9, 9.1 and 9.1 Hz, 1H), 2.00 (ddd, *J* = 15.1, 4.0 and 3.8 Hz, 1H), 3.70 (dd, *J* = 9.1 and 4.5 Hz, 1H), 3.9–4.1 (m, 1H). ¹³C NMR (50 MHz, D₂O): δ 23.0, 38.9, 54.6, 67.1, 175.0. Diastereoisomer B: ¹H NMR (200 MHz, D₂O): δ 1.13

(d, *J* = 6.3 Hz, 3H), 1.84–1.94 (m, *J* = 14.9, 2H), 3.77–3.85 (m, 1H), 3.9–4.1 (m, 1H). ¹³C NMR (50 MHz, D₂O): δ 23.1, 38.0, 53.4, 65.4, 174.8. MS-FAB⁺ [M+H]⁺ calcd for C₅H₁₀O₃N 134.0817. Found 134.0812.

References

- (a) Stammer, C. H. *Tetrahedron* **1990**, *46*, 2331; (b) Williams, R. M. In *Synthesis of Optically Active α -Amino Acids*; Baldwin, J. E.; Magnus, P. D., Eds.; Organic Chemistry Series; Pergamon Press: Oxford, 1989; Vol. 7; (c) Alami, A.; Calmes, M.; Daunis, J.; Jacquier, R. *Bull. Soc. Chim. Fr.* **1993**, *130*, 5; (d) Burgess, K.; Ho, K. K.; Moye-Sherman, D. *Synlett* **1994**, 575.
- For a recent review about stereoselective synthesis of cyclic quaternary α -amino acids, see: Cativiela, C.; Diaz-de-Villegas, M. *Tetrahedron: Asymmetry* **2000**, *11*, 645.
- Groth, U.; Halfrodt, W.; Schöllkopf, U. *Liebigs Ann. Chem.* **1992**, 351.
- Seebach, D.; Dziadulewicz, E.; Behrendt, L.; Cantoreggi, S.; Fitz, R. *Liebigs Ann. Chem.* **1989**, 1215.
- Pirrung, M.; McGeehan, G. *J. Org. Chem.* **1986**, *51*, 2103.
- Pirrung, M.; Dunlap, S.; Trinks, U. *Helv. Chim. Acta* **1991**, *2*, 175.
- Burgess, K.; Ho, K. K. *J. Org. Chem.* **1992**, *57*, 5931.
- Hercouet, A.; Bessières, B.; Lecorre, M. *Tetrahedron: Asymmetry* **1996**, *7*, 283.
- (a) Belokon, Y. N. *Janssen Chim. Acta* **1992**, *10*, 4; (b) Belokon, Y. N. *Pure Appl. Chem.* **1992**, *64*, 1917; (c) Kukhar, V. P.; Resnati, G.; Soloshonok, V. A. In *Fluorine Containing Amino Acids. Synthesis and Properties*; Kukhar, V. P.; Soloshonok, V. A., Eds.; John Wiley and Sons: Chichester, 1994; Chapter 5; (d) Soloshonok, V. A. In *Biomedical Frontiers of Fluorine Chemistry*; Ojima, I.; McCarthy, J. R.; Welch, J. T., Eds.; ACS Books, American Chemical Society: Washington, DC, 1996; Chapter 2; (e) Soloshonok, V. A. In *Enantiocontrolled Synthesis of Fluoro-Organic Compounds: Stereochemical Challenges and Biomedical Targets*; Soloshonok, V. A., Ed.; John Wiley and Sons: Chichester, 1999; Chapter 7; (f) Soloshonok, V. A.; Cai, C.; Hraby, V. J. *Tetrahedron Lett.* **2000**, *41*, 135; (g) Soloshonok, V. A.; Cai, C.; Hraby, V. J. *Org. Lett.* **2000**, *2*, 747; (h) Qiu, W.; Soloshonok, V. A.; Cai, C.; Tang, X.; Hraby, V. J. *Tetrahedron* **2000**, *56*, 2577; (i) Soloshonok, V. A.; Cai, C.; Hraby, V. J. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2000**, *39*, 2172.
- (a) Gao, Y.; Sharpless, K. B. *J. Am. Chem. Soc.* **1988**, *110*, 7538; (b) Lohray, B. B. *Synthesis* **1992**, 1035; (c) Bittman, R.; He, L.; Byun, H. *Tetrahedron* **2000**, *56*, 7051.
- Roumestant, M. L.; Martinez, J.; Jacob, M.; Viallefont, P.; Martinez, J. *Synlett* **1997**, 6, 691.
- Cativiela, C.; Diaz-de-Villegas, M. D.; Jimenez, A. *Tetrahedron: Asymmetry* **1995**, *6*, 2067.

ANNEXE 2:

**A new access to 2-hydroxymorpholines through a
Three-component Petasis coupling reaction**



Pergamon

Tetrahedron Letters 42 (2001) 3591–3594

TETRAHEDRON
LETTERS

A new access to 2-hydroxymorpholines through a three-component Petasis coupling reaction

Fabienne Berrée,^a Abdelmadjid Debache,^b Yoann Marsac^a and Bertrand Carboni^{a,*}^a*Synthèse et Electrosynthèse Organique, UMR CNRS 6510, Bat 10A, Institut de Chimie, Université de Rennes 1, Campus de Beaulieu, F-35042 Rennes CEDEX, France*^b*Institut de Chimie, Université de Constantine, 25000 Constantine, Algeria*

Received 26 March 2001

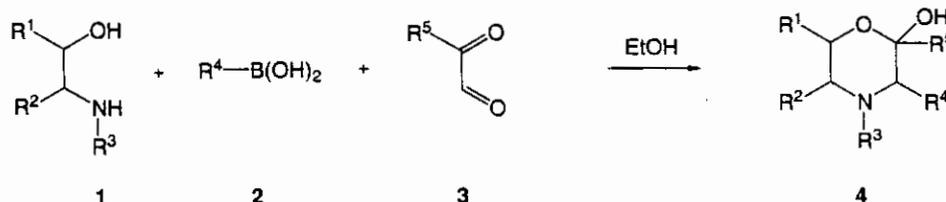
Abstract—2-Hydroxymorpholines bearing a variety of substituents were prepared via the one-pot three-component reaction of a 1,2-aminoalcohol, an organoboronic acid and a glyoxal derivative. © 2001 Elsevier Science Ltd. All rights reserved.

The 2-hydroxymorpholine ring has been identified as a central structural element of a number of biologically active compounds.¹ For example, a series of potent, orally active neurokinine-1 antagonists based on this morpholine core were recently disclosed.² Morpholin-2-ones, their oxidation products, have also been proven to be important intermediates in the stereocontrolled synthesis of non-proteinogenic α -amino acids.³ The main reported preparations of 2-hydroxymorpholines include condensation of a 1,2-aminoalcohol with α -hydroxy-⁴ or α -halogenoketone,⁵ reaction of an α -aminoketone with an epoxide⁶ and reduction of morpholin-2-ones.⁷ Addition of organolithium, organozinc or alkylcopper reagents, respectively, to *N*-cyanomethyl-1,3-oxazolidines⁸ or 2-hydroxy-3-phenylthiomorpholines⁹ have also been successfully used in non-racemic series. We report herein a new efficient one-pot synthesis of substituted 2-hydroxymorpholines from an aminoalcohol **1**, a boronic acid **2** and a glyoxal derivative **3** (Scheme 1).

Petasis has previously developed the in situ assembling of amines, aldehydes and alkenyl or aryl boronic acids.¹⁰ Other authors later described related reac-

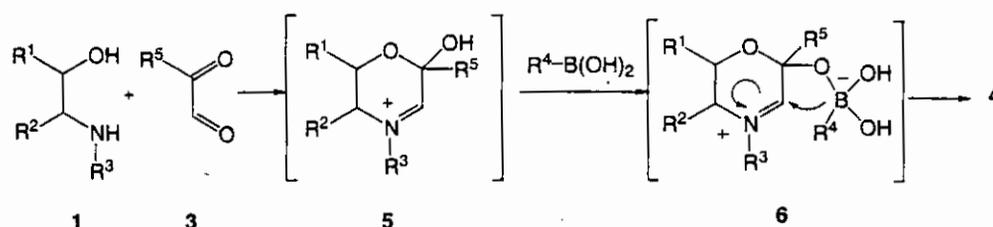
tions,¹¹ but to our knowledge, glyoxal and its derivatives have never been applied in such approaches. It was probably due to the high reactivity of these bifunctional compounds and the difficulty stopping the reaction after a first addition. Agami and co-workers have developed very elegant and efficient approaches based on the use of a masked form of glyoxal.¹²

On the basis of these results and considering the probable mechanism of the borono-Mannich reaction,¹³ we envisioned the use of in situ generated heterocyclic iminium ions **5** as reactants in the synthesis of 2-hydroxymorpholines. One of the aldehyde functions is now masked as an hemiacetal, while the second one is converted to an iminium group which can react with an appropriate nucleophile, in this case a boronic acid (Scheme 2). The presence of the hydroxyl group could also favour an intramolecular addition via the formation of a tetracoordinate boron complex **6**. The use of organoboron compounds is especially valued due to their easily accessibility, their tolerance for a broad range of functional groups and their air and water stability compared with usual organometallics reagents.¹⁴



Scheme 1.

* Corresponding author. Fax: (33) 2 99 28 69 78; e-mail: bertrand.carboni@univ-rennes1.fr



Scheme 2.

1,2-Aminoalcohols were therefore directly engaged in a one-pot cyclisation procedure with boronic acid and glyoxal, its methyl or phenyl derivatives (Scheme 1). In all cases, the formation of the expected 2-hydroxymorpholines **4** occurred (Table 1).¹⁵ As outlined in the Table 1, the reaction proceeded readily with satisfactory yields and was compatible with the presence of various substituents in different positions of the 2-hydroxymorpholine core. A mixture of diastereoisomers was always obtained with a ratio depending on R¹–R⁵.

Generating **5** from perhydro-4,8-dimethyl-4,8-diaza-1,5,9,10-tetraoxoanthracene **6**¹⁶ corroborated the exist-

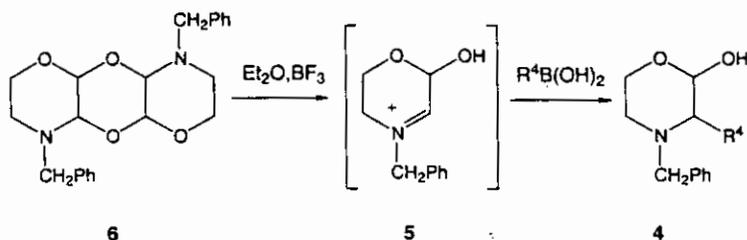
tence of such a cyclic iminium as an intermediate in the synthesis of **4**. This route offers the supplementary advantage to prevent the presence of amine in the reaction mixture during the addition of the boronic acid. Thus, if no expected 2-hydroxymorpholine was obtained in the one-pot procedure from an activated alkenyl boronic acid **2** (R⁴ = CH=CH–CO₂Me),^{17,18} the addition proceeded in good yield when **6** was used as precursor in the presence of boron trifluoride etherate (Scheme 3).¹⁹

In conclusion, we have developed a novel and practical method for the one-pot preparation of 2-hydroxymorpholines. The overall protocol is practical and quite

Table 1. Synthesis of 2-hydroxymorpholines **4**

Compound	R ¹	R ²	R ³	R ⁴	R ⁵	Yield (%) ^a	d.r. ^b
4a	H	H	PhCH ₂	Ph	H	70	87/13
4b	H	H	PhCH ₂		H	50	80/20
4c	H	H	PhCH ₂		H	66	55/45
4d	H	H	PhCH ₂		H	56	75/25
4e	Me	H	Me	Ph	H	65	^c
4f	H	Ph	Me	Ph	H	86	^c
4g	H	H	PhCH ₂	Ph	Me	57	85/15
4h	H	H	PhCH ₂		Me	59	54/46
4i	H	H	PhCH ₂		Me	52	76/24
4j	H	H	PhCH ₂	Ph	Ph	92	89/11
4k	H	H	PhCH ₂		Ph	53	83/17

^a Yield of isolated product after purification by column chromatography. ^b Determined by ¹H NMR. (R⁴ = aryl, relative stereochemistry *trans* for the major diastereoisomers). ^c Mixture of four diastereoisomers



Compound	R ⁴	Yd (%)	d.r.
4a	Ph	94	73/27
4l		76	60/40

Scheme 3.

efficient. By employing a perhydro-4,8-diaza-1,5,9,10-tetraoxanthracene as starting material, amine-sensitive boronic acid can also be used to afford 2-hydroxymorpholine in good yield. Further studies of this reaction are currently under investigation.

References

- (a) Rekka, E.; Kourounakis, P. *Eur. J. Med. Chem.* **1989**, *24*, 179–185; (b) Kelley, J. L.; Musso, D. L.; Boswell, G. E.; Soroko, F. E.; Cooper, B. R. *J. Med. Chem.* **1996**, *39*, 347–349.
- (a) Hale, J. J.; Mills, S. G.; MacCoss, M.; Shah, S. K.; Qi, H.; Mathre, D. J.; Cascieri, M. A.; Sadowski, S.; Strader, C. D.; MacIntyre, D. E.; Metzger, J. M. *J. Med. Chem.* **1996**, *39*, 1760–1762; (b) Hale, J. J.; Mills, S. G.; MacCoss, M.; Finke, P. E.; Cascieri, M. A.; Sadowski, S.; Ber, E.; Chicchi, G. G.; Kurtz, M.; Metzger, J.; Eiermann, G.; Tsou, N. N.; Tattersall, F. D.; Rupniak, N. M. J.; Williams, A. R.; Rycroft, W.; Hargreaves, R.; MacIntyre, D. E. *J. Med. Chem.* **1998**, *41*, 4607–4614; (c) Dorn, C. P.; MacCoss, M.; Hale, J. J.; Mills, S. G. US Patent 5512570; 1996; (d) Baker, R.; Elliott, J. M.; Stevenson, G. I.; Swain, C. J. US Patent 5985896, 1999.
- (a) Anslow, A. S.; Harwood, L. M.; Lilley, I. A. *Tetrahedron: Asymmetry* **1995**, *6*, 2465–2468; (b) Harwood, L. M.; Tyler, S. N. G.; Anslow, A. S.; MacGilp, I. D.; Drew, M. G. B. *Tetrahedron: Asymmetry* **1997**, *8*, 4007–4010; (c) Ma, D.; Ding, K. *Org. Lett.* **2000**, *2*, 2515–2517; (d) Chinchilla, R.; Falvello, L. R.; Galindo, N.; Najera, C. *J. Org. Chem.* **2000**, *65*, 3034–3041.
- Griffin, C. E.; Lutz, R. E. *J. Org. Chem.* **1956**, *21*, 1131–1137.
- (a) Cromwell, N. H.; Tsou, K. C. *J. Am. Chem. Soc.* **1949**, *71*, 993–995; (b) Lutz, R. E.; Jordan, R. H. *J. Am. Chem. Soc.* **1949**, *71*, 996–999.
- (a) Easton, N. R.; Cassady, D. R.; Dillard, R. D. *J. Org. Chem.* **1963**, *28*, 448–451; (b) Stevens, C. L.; Mitarbo, J. *J. Org. Chem.* **1964**, *29*, 3146–3151.
- Shafer, C. M.; Molinski, T. F. *J. Org. Chem.* **1996**, *61*, 2044–2050.
- Marco, J. L.; Royer, J.; Husson, H.-P. *Tetrahedron Lett.* **1985**, *26*, 6345–6348.
- Agami, C.; Couty, F.; Prince, B.; Puchot, C. *Tetrahedron* **1991**, *47*, 4343–4354.
- (a) Petasis, N. A.; Zavialov, I. A. *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, *119*, 445–446; (b) Prakash, G. K. S.; Mandal, M.; Schweizer, S.; Petasis, N. A.; Olah, G. A. *Org. Lett.* **2000**, *2*, 3173–3176; (c) Petasis, N. A.; Patel, Z. D. *Tetrahedron Lett.* **2000**, *41*, 9607–9611; (d) Petasis, N. A.; Boral, S. *Tetrahedron Lett.* **2001**, *42*, 539–542.
- (a) Wang, Q.; Finn, M. G. *Org. Lett.* **2000**, *2*, 4063–4065; (b) Golebiowski, A.; Klopfenstein, S. R.; Chen, J. J.; Shao, X. *Tetrahedron Lett.* **2000**, *41*, 4841–4844; (c) Currie, G. S.; Drew, M. G. B.; Harwood, L. M.; Hughes, D. J.; Luke, R. W. A.; Vickers, R. J. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **2000**, 2982–2990; (d) Batey, R. A.; MacKay, D. B. *Tetrahedron Lett.* **2000**, *41*, 9935–9938; (e) Schienger, N.; Bryce, M. R.; Hansen, T. K. *Tetrahedron* **2000**, *56*, 10023–10030; (f) Thompson, K. A.; Hall, D. G. *Chem. Commun.* **2000**, 2379–2380.
- (a) Agami, C.; Couty, F.; Puchot-Kadouri, C. *Synlett* **1998**, 449–456; (b) Agami, C.; Couty, F.; Lam, H.; Mathieu, H. *Tetrahedron* **1998**, *54*, 8783–8796; (c) Agami, C.; Couty, F.; Mathieu, H.; Pilot, C. *Tetrahedron Lett.* **1999**, *40*, 4539–4542.
- Petasis, N. A.; Zavialov, I. A. *Advances in Boron Chemistry*; The Royal Society of Chemistry: Cambridge, 1997; pp. 179–182.
- (a) Matteson, D. S. *Stereodirected Synthesis with Organoboranes*; Springer: Berlin, 1995; (b) Vaultier, M.; Carboni, B. In *Comprehensive Organometallic Chemistry II*; Wilkinson, G.; Stone, F. G. A.; Abel, V. E., Eds.; Pergamon Press: Oxford, 1995; Vol. 11, pp. 191–276.
- Typical procedure for the one-pot synthesis of 4a–4k. A mixture of boronic acid (1 mmol), glyoxal (1 mmol) and 1,2-aminoalcohol (1 mmol) in ethanol (5 mL) was stirred at room temperature for 24 h. The solvent was removed in vacuo and the product was isolated by flash chromatography using 30% ethyl acetate in heptane to give 4. Selected data: 4b (major isomer): white solid from isopropylether; mp 159–160°C; ¹H NMR (200 MHz; CDCl₃) δ 2.35 (td, J 3.8 and 11.5, 1H), 2.79 (dt, J 1.9 and 11.8, 1H), 2.99 (d, J 13.5, 1H), 3.48 (d, J 8.9, 1H), 3.78 (s, 1H), 3.83 (d, J 5.6, 1H), 3.84–4.00 (m, 2H), 3.93 (s, 3H), 4.66 (dd, J 7.4 and 8.8, 1H), 6.98 (d, J 8.2, 1H); 7.10 (td, J 1.0 and 7.5, 1H), 7.26–7.38 (m, 6H); 7.80 (dd, J 1.7 and 7.5, 1H). ¹³C NMR (50 MHz; CDCl₃) δ 50.8, 55.6, 58.5, 63.9, 64.4, 98.6, 110.7, 121.2, 126.8, 127.9, 128.1, 128.4, 128.6, 128.7, 138.4, 158.1. Anal. calcd for C₁₈H₂₁NO₃: C, 72.21; H, 7.07; N, 4.68. Found: C, 72.03; H, 7.24; N, 4.43.

16. Agami, C.; Couty, F.; Hamon, L.; Prince, B.; Puchot, C. *Tetrahedron* **1990**, *46*, 7003–7010.
17. Rasset-Deloge, C.; Pilar-Fresneda, M. P.; Vaultier, M. *Bull. Soc. Chem. Fr.* **1992**, *129*, 285–290.
18. This failure may be attributed to a competitive Michael addition of the amine to the activated double bond.
19. To a solution of perhydro-4,8-dimethyl-4,8-diaza-1,5,9,10-tetraoxanthracene **6** (1 mmol) and boronic acid (2 mmol) in dry CH_2Cl_2 (20 mL) at -78°C was added dropwise $\text{Et}_2\text{O}\cdot\text{BF}_3$ (4.5 mmol). The solution was stirred at -78°C for 0.5 h, warmed to room temperature and stirred overnight. After addition of NaHCO_3 satd (15 mL), the mixture was extracted with CH_2Cl_2 (3×30 mL). The organic phases were dried over MgSO_4 , filtered and concentrated in vacuo. The crude product was purified by flash chromatography using 30% ethyl acetate in heptane to afford **4l**: (major isomer) ^1H NMR (200 MHz: CDCl_3) δ 2.24 (td, J 3.3 and 8.6, 1H), 2.69 (dt, J 3.3 and 11.6, 1H), 2.94 (dd, J 5.3 and 8.8, 1H), 3.20 (d, J 13.4, 1H), 3.56–4.04 (m, 4H), 3.75 (s, 3H), 4.68 (d, J 5.4, 1H), 6.16 (d, J 15.9, 1H), 7.03 (dd, J 1.5 and 15.9, 1H), 7.24–7.33 (m, 5H). ^{13}C NMR (50 MHz: CDCl_3) δ 48.6, 51.6, 59.2, 62.4, 67.2, 94.3, 125.9, 127.2, 128.3, 128.8, 137.3, 144.6, 166.1. HRMS 277.1317 (calcd for $\text{C}_{15}\text{H}_{19}\text{NO}_4$: 277.1314).

L'objectif de ce travail était d'accéder à des 2-hydroxymorpholines, par une réaction simple et générale.

Dans la première partie, nous avons étudié la réaction de cyclopropanation du complexe chiral de Belokon par l'action de sulfates cycliques. Ces sulfates cycliques, facilement accessibles à partir de produits naturels, réagissent stéréosélectivement et nous ont permis de préparer les acides (1*S*,2*R*)- et (1*R*,2*S*)-allonorcoronamiques. Le sulfate cyclique racémique conduit à deux stéréoisomères facilement séparables par chromatographie sur colonne et dont l'hydrolyse acide nous a permis d'accéder aux mêmes α -minoacides optiquement purs.

Dans la deuxième partie, nous avons mis au point une méthode, en une étape, de synthèse des 2-hydroxymorpholines différemment substituées en utilisant une réaction de couplage à 3 éléments du type Petasis. La méthode consiste à mélanger les 3 réactifs à température ambiante et une chromatographie sur colonne, après 24 heures, permet l'accès au produit attendu.

Le présent travail ouvre de nouvelles perspectives dans la synthèse des α -aminoacides cyclopropaniques. En effet, la facilité d'accès aux sulfates cycliques à partir des diols-1,2 permet d'envisager la généralisation de la méthode à la préparation de nombreux aminoacides.

Par ailleurs, la facilité de synthèse des 2-hydroxymorpholines permet d'obtenir des 2-hydroxymorpholones, par oxydation, et qui constituent des intermédiaires de synthèse fort intéressants.

Mots clés :

- Synthèse asymétrique
- α -Aminoacides
- Acides norcoronamiques
- Acides allonorcoronamiques
- 2-Hydroxymorpholines