

Synthèse d'oxazolines insaturées isomères à partir d'aminoalcools chiraux en vue du greffage sur silice

Hubert Lévéque, Catherine Malhiac, David Speybrouck, Yvette Combret,
Valérie Guerpin, Jean-Claude Combret*

Laboratoire d'hétérochimie organique (IRCOF), Université de Rouen,
76821 Mont-Saint-Aignan Cedex, France

(reçu le 26 janvier 1995, accepté le 30 mai 1995)

Summary – Synthesis of unsaturated oxazoline isomers from chiral amino alcohols for bonding to silica. In order to study their enantioselective ability, four chiral unsaturated oxazoline isomers were synthesized from $(1S,2S)$ -2-amino-1-phenylpropane-1,3-diol and $(2S,3R)$ -2-amino-3-hydroxybutanoic acid (*S*-threonine). A terminal double bond was introduced on these structures in order to be able to graft them onto silica and access chiral stationary phases for chromatography.

chiral unsaturated oxazoline / heterocyclization / selective reaction / grafted silica

La préparation et l'utilisation d'oxazolines chirales ont été largement décrites par l'équipe de Meyers qui a exploité les remarquables propriétés de ce motif hétérocyclique dans le domaine de la synthèse asymétrique [1] et de la substitution aromatique [2] par exemple. Cependant, il existe très peu de mentions d'utilisation de ces structures chirales comme sélecteurs en chromatographie énantiomélique [3] ou comme réactifs supportés [4].

L'emploi de cet hétérocycle en tant que copule chirale semble intéressant en raison de sa bonne capacité d'induction asymétrique (présence des centres chiraux sur une structure semi-rigide) et de sa stabilité thermique et chimique.

Dans cette étude, nous décrivons la synthèse d'un ensemble de structures insaturées isomères **1a**, **1b**, **1c**, **2c** comportant le motif hétérocyclique oxazoline, préparées à partir du $(1S,2S)$ -2-amino-1-phenylpropane-1,3-diol **1** et de l'acide $(2S,3R)$ -2-amino-3-hydroxybutanoïque **2**.

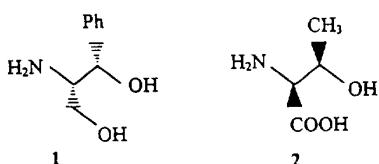


Fig 1

La préparation de phases stationnaires chirales à partir de structures isomères dans lesquelles la configuration relative des centres chiraux ou la position du noyau aromatique est modifiée, nous permettra de réaliser une

étude complète du mécanisme de reconnaissance chirale de ces hétérocycles.

La mise en œuvre de réactifs supportés ou de phases stationnaires nécessite l'introduction d'un motif insaturé afin de permettre une réaction d'hydrosilylation avec un silane fonctionnel et d'accéder ainsi à un intermédiaire qui crée un lien siloxane avec les fonctions silanol du support selon la voie d'accès classique aux silices greffées [5]. Une seconde voie, développée par Pesek *et al* [6], consiste à transformer dans une première étape les fonctions silanol de la silice en motif Si-H à l'aide d'une chloration suivie d'une réduction par LiAlH₄. Le greffage d'un alcène par réaction d'hydrosilylation avec cette silice modifiée permet d'accéder à la formation d'un lien Si-C [7].

En ce qui concerne la formation de l'hétérocycle, les deux principales méthodes de préparation des oxazolines consistent, soit à faire réagir un chlorhydrate d'iminoéther avec un aminoalcool (méthode A) [8], soit à réaliser la *N*-acylation d'un aminoalcool et à cycliser l'hydroxyamide à l'aide de divers réactifs associés (méthode B) : SOCl₂/K₂CO₃ [8], Ph₃P/CCl₄/Et₃N [9], POCl₃/KOH [10], (EtO)₃P [11] ou le réactif de Burgess [12].

Résultats et discussion

Les méthodes de synthèse décrites pour les quatre molécules cibles **1a**, **1b**, **1c**, **2c** se décomposent en deux groupes selon la disponibilité des réactifs, les méthodes employées et les difficultés rencontrées. Deux essais de greffage de l'oxazoline **1a** sur silice vierge et sur silice

* Correspondance et tirés à part

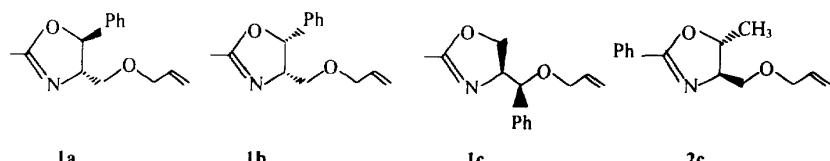


Fig 2

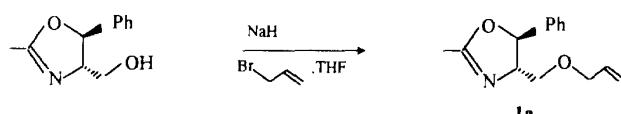


Fig 3

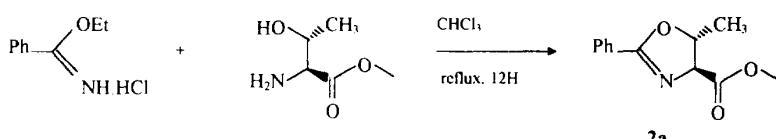


Fig 4

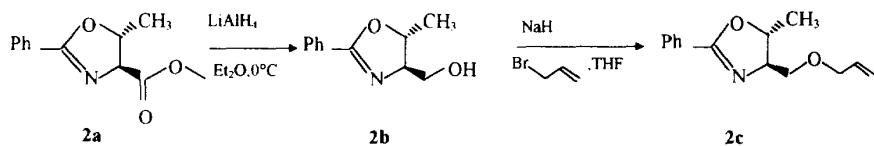


Fig 5

modifiée sont décrits et quelques exemples de séparations chromatographiques de solutés sont donnés.

Accès aux oxazolines 1a et 2c

Le composé **1a** est un dérivé de «l'oxazoline de Meyers» qui se prépare par réaction du chlorhydrate d'iminoéther de l'acetonitrile avec l'aminodiol **1** [8]. L'action du couple hydrure de sodium/bromure d'allyle sur cette dernière conduit quantitativement à l'oxazoline attendue.

L'oxazoline **2c** est préparée à partir de la *S*-thréonine en trois étapes.

Le chlorhydrate d'iminoéther du benzonitrile est préparé selon la technique de Dox [13] et réagit avec l'ester méthylique de la *S*-thréonine pour former l'oxazoline **2a** avec un rendement de 85%.

Comme l'a mentionné Meyers en 1985 [14], la réduction de la fonction ester de l'oxazoline **2a** peut s'effectuer avec l'hydruroaluminate de lithium, étant donné l'inertie chimique des oxazolines vis-à-vis de ce réactif [15]. Réalisée à 0°C dans l'éther diéthylique, la réduction est totale et aucune trace de produit secondaire n'est décelée.

Après formation de l'anion sodé de l'oxazoline **2b**, et allylation de celui-ci, on accède quantitativement au composé **2c** qui peut être alors distillé sous pression réduite.

Accès aux oxazolines 1b et 1c

La préparation de **1c** peut s'envisager à partir de l'oxazoline **1g** qui correspond à un produit secondaire mentionné, mais non isolé, par Meyers à propos de l'accès aux oxazolines à partir de **1** [8].

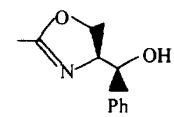


Fig 6

A notre connaissance, il n'existe aucune voie directe de préparation de l'oxazoline **1g**. Les difficultés rencontrées lors de nos essais de synthèse ou d'isolement de **1g** [16] nous amènent à proposer une voie originale de préparation de l'oxazoline **1c** en introduisant la chaîne allyle avant l'étape de cyclisation.

Une étape préliminaire consiste à réaliser une double protection de la fonction azotée et de l'hydroxyle primaire. Celle-ci a été mise au point en une seule étape à l'aide de deux équivalents de chlorure d'acétyle et de triéthylamine dans le dichlorométhane à - 5°C.

Le composé **1d** est obtenu avec un rendement de 97%. Pour réaliser l'allylation de l'hydroxyle secondaire,

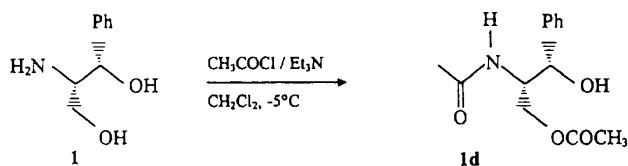


Fig 7

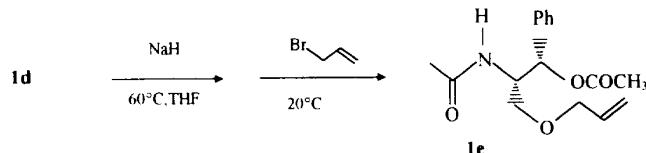


Fig 8

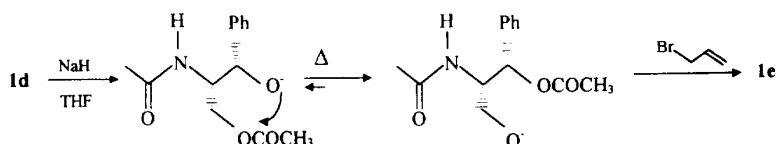


Fig 9

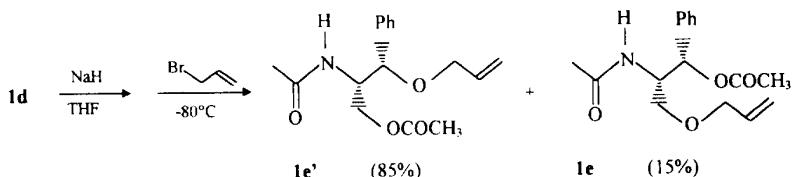


Fig 10

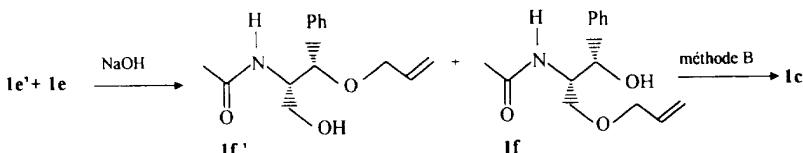


Fig 11

nous avons appliqué les conditions opératoires mises au point pour accéder aux structures **1a** et **2c**. Cependant, le produit obtenu **1e** ne correspond pas au composé attendu mais à l'introduction du motif allyle sur l'hydroxyle primaire à la suite d'un réarrangement de **1d**.

La chromatographie en phase gazeuse couplée à la spectrométrie de masse nous a permis de confirmer la structure des composés formés et d'étudier l'évolution de cette réaction. La formation de **1e** peut s'expliquer par une transacylation intramoléculaire après la formation de l'anion sodé.

Nous avons étudié la mise au point de conditions permettant d'éviter la transacylation. Les meilleurs résultats ont été obtenus en allylant le composé **1d** à basse température : dans ces conditions, l'isomère **1e'** souhaité se forme principalement.

Nous avons tenté d'accéder à **1c** à partir de ce mélange. La désacétylation de celui-ci par une solution

de soude 2M et sa cyclisation à l'aide du couple chlorure de thionyle/carbonate de potassium fournit uniquement, après distillation sous pression réduite, l'oxazoline **1c**.

En effet, nous n'avons pas noté la présence de produits issus de la cyclisation de **1f**. Les méthodes spectroscopiques (RMN ^1H et ^{13}C) et chromatographiques nous permettent d'affirmer que les configurations des deux centres chiraux de **1c** sont inchangées.

Pour accéder à l'oxazoline **1b**, diastéréoisomère de **1a**, la cyclisation de l'aminodiol **1** en oxazoline doit utiliser un hydroxyamide selon les conditions de la méthode B qui procède par inversion de configuration. L'une des possibilités est d'utiliser l'hydroxyamide **1f** obtenu après acétylation du produit d'hydrolyse acide de l'oxazoline **1a**.

Il nous a paru intéressant de profiter du réarrangement du composé **1d** observé précédemment pour

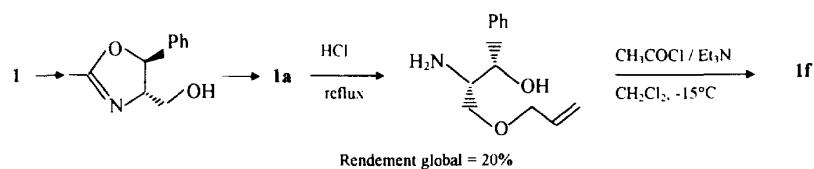


Fig 12

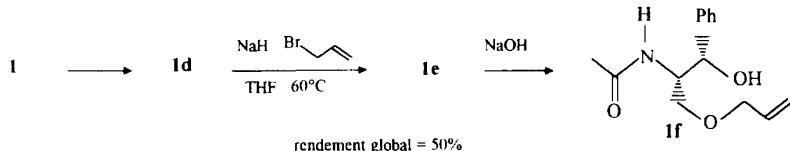


Fig 13

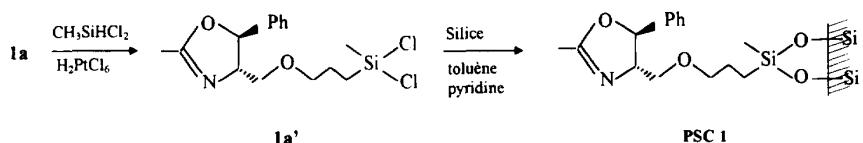


Fig 14

accéder plus rapidement et avec un meilleur rendement à l'hydroxyamide **1f**.

En effet, la réaction du couple hydrure de sodium/bromure d'allyle à 60°C pendant 90 minutes avec le composé **1d** fournit l'hydroxyamide **1e**. Une déprotection sélective par une solution de soude nous permet d'obtenir avec un rendement convenable le composé **1f**.

Les nombreux systèmes de cyclisation des hydroxyamides décrits dans la littérature [8-12] (méthode B présentée initialement) appliqués dans le cas du composé **1f** se sont révélés inefficaces. Selon le réactif employé nous obtenons uniquement l'oxazoline **1a** ou un mélange d'oxazolines isomères **1a** et **1b** accompagné de produits secondaires [16].

La présence de la fonction oxygénée et du noyau aromatique semble être à l'origine de nos difficultés. Ces problèmes également rencontrés par d'autres auteurs avec des structures similaires [9] font l'objet actuellement d'une étude particulière au laboratoire et peuvent sans doute s'expliquer par l'intervention au cours de la cyclisation d'un ion carbénium favorisé dans ce cas.

Essais de greffage et exemples de séparation

Dans cette étude, nous avons réalisé le greffage sur silice de l'oxazoline **1a** selon les deux méthodes décrites précédemment [5, 7]. La voie classique, qui consiste à préparer le dichlorosilane **1a'** par réaction d'hydrosilylation de l'oxazoline **1a** avec le dichlorométhylsilane, a permis d'obtenir une silice modifiée avec un taux de greffage de 0,52 mmol/g (1,53 µmol/m²) ce qui comparativement à la littérature (0,2-0,6 mmol/g) est très satisfaisant.

Nous avons apporté quelques modifications à l'autre méthode mise au point par Pesek [7] qui nécessite la transformation d'une silice vierge. En effet, ces auteurs ont réalisé le greffage de l'octène ou de l'octadécène sans solvant à 100°C pendant 24 heures. Dans notre

cas, la viscosité du milieu et le souci de ne pas mettre en œuvre un excès d'oxazoline **1a** nous ont contraints à travailler dans un solvant, en l'occurrence le toluène. Le greffage est donc réalisé à reflux de toluène, en présence d'une quantité catalytique d'acide hexachloroplatinique pendant 48 heures.

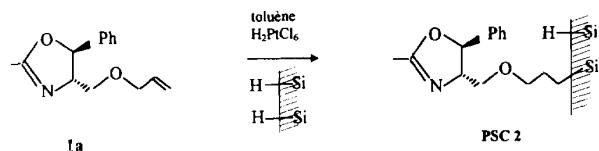


Fig 15

Nous obtenons dans ce cas une silice avec un taux de greffage de 0,25 mmol/g (0,73 µmol/m²). Cette méthode ne donne pas des résultats aussi satisfaisants que la voie traditionnelle mais elle présente l'avantage de fournir une phase chimiquement plus stable (lien Si-C) et d'éviter une éventuelle polymérisation du sélecteur chiral possible dans le cas de silanes polyfonctionnels (composé **1a'**).

Ces deux phases chirales, **PSC 1** et **PSC 2**, ont été testées et se sont révélées énantioméries vis-à-vis de dérivés d'aminoacides et d'amines aromatiques en chromatographie liquide haute performance (tableau I).

Conclusion

Au cours de cette étude, nous avons tenté de mettre au point des voies d'accès sélectives à quatre oxazolines insaturées isomères comportant un noyau aromatique, à partir d'aminoalcools chiraux, dans le but de les greffer sur silice. Les oxazolines **1a** et **2c** ont été obtenues

Tableau I. Exemples de séparation de dérivés d'acides et d'amines sur PSC 1 et PSC 2.

	PSC 1 α	PSC 2 α
1-(1-Naphthyl)éthylamine	1,11	1,09
Valine	1,08	1,10
Norvaline	1,05	1,08
Phénylalanine	1,10	1,14

α : facteur d'énaniosélectivité

Composition de la phase mobile : hexane/dichlorométhane/isopropanol (80/19,5/0,5)

Débit : 1 mL/min ; détection UV à 254 nm.

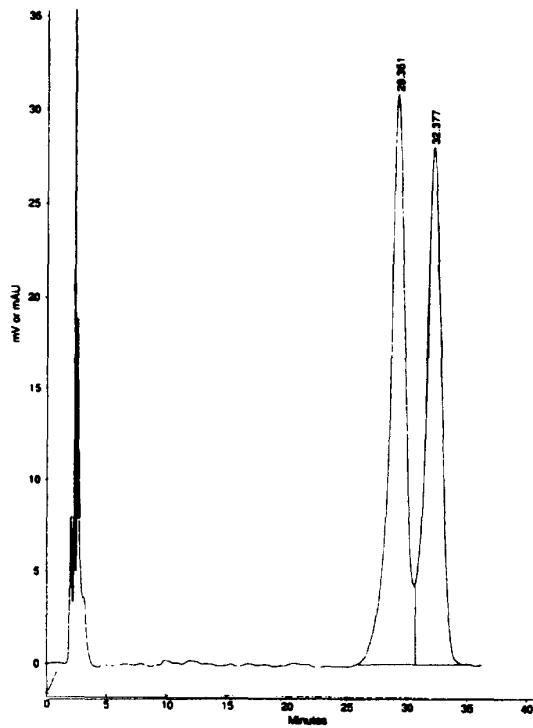


Fig 16. Séparation sur PSC 1 des énantiomères de la (R,S)-N-(3,5-dinitrobenzoyl)-1-(1-naphtyl)éthylamine.

avec de bons rendements après cyclisation d'un chlorhydrate d'iminoether approprié et introduction d'un groupement allyle. Nous n'avons pas pu accéder à l'oxazoline **1b**, diastéréoisomère de l'oxazoline **1a** selon les méthodes décrites dans la littérature. La structure **1c**, isomère de position de **1a**, a été obtenue en quatre étapes avec un rendement global de 35%. A partir de l'oxazoline **1a**, nous avons accédé à deux phases stationnaires chirales dans lesquelles le motif est greffé sur silice par un lien silicium-oxygène ou silicium-carbone. Ces deux phases présentent en chromatographie liquide haute performance une aptitude à séparer des dérivés d'aminoacides et d'amines aromatiques. L'extension de cette étude aux structures isomères **1c** et **2c** et à la séparation d'autres solutés ainsi qu'une caractérisation plus précise de ces phases chirales (stabilité chimique, reconnaissance chirale...) est en cours.

Partie expérimentale

Généralités

Les produits utilisés sont des composés commerciaux Janssen ou Aldrich de pureté $\geq 98\%$.

Les caractéristiques physiques des différentes silices sont les suivantes : taille des particules ($10 \mu\text{m}$), taille des pores (100 \AA), surface spécifique ($340\text{-}350 \text{ m}^2/\text{g}$).

Les spectres IR sont enregistrés sur un spectrophotomètre IRFT Perkin-Elmer 1600.

Les spectres RMN ^1H et ^{13}C sont enregistrés sur un appareil Bruker AC 200 (200 MHz pour ^1H , 50 MHz pour ^{13}C) et les déplacements chimiques sont exprimés en ppm par rapport au TMS comme référence interne dans le cas de la RMN ^1H .

Les spectres de masse ont été obtenus à l'aide d'un couplage chromatographe en phase gazeuse Hewlett-Packard HP 5890/détecteur de masse MSD HP 5970 sous impact électronique (70 eV). Les valeurs sur les spectres sont indiquées en unités de masse atomique. Les principaux fragments (m/e) sont donnés avec leurs intensités relatives.

Les chromatogrammes ont été obtenus sur un appareil Varian équipé d'une pompe ternaire 9010 et d'un détecteur UV 9050 et sur un appareil Spectra Physics équipé d'une pompe quaternaire P4000 et d'un détecteur UV 2000.

Les pouvoirs rotatoires ont été mesurés sur un polarimètre Perkin-Elmer 241.

Les analyses élémentaires ont été effectuées sur un appareil Carlo Erba 1106 par le service commun de l'INSA de Rouen.

(4S,5S)-4-[(Allyloxy)méthyl]-2-méthyl-5-phényloxazol-2-ine **1a**

A une suspension d'hydrure de sodium ($1,2 \cdot 10^{-2}$ mol, 0,29 g; 30 mL de THF anhydre) on ajoute goutte à goutte 10^{-2} mol (1,91 g) de (4S,5S)-2-méthyl-4-hydroxyméthyl-5-phényloxazol-2-ine dissous dans 20 mL de THF. L'addition terminée, on chauffe à $50/60^\circ\text{C}$ pendant 90 min (formation d'un précipité de sel de sodium). Après refroidissement à 0°C , une solution de bromure d'allyle ($1,2 \cdot 10^{-2}$ mol; 1,45 g) dans 10 mL de THF est additionnée lentement. Le mélange réactionnel est agité 6 h à température ambiante puis lentement versé dans 120 mL d'eau glacée. Après extraction à l'éther diéthylique, on obtient une huile que l'on distille sous pression réduite ($T_{\text{eb}} = 100^\circ\text{C}/0,2 \text{ mmHg}$). Rdt = 90%.

$[\alpha]_{589}^{22} = -104,1$ (c 10,8; CHCl₃).

IR (cm^{-1}) : 1680 (C=N); 1100 (CH₂-O).

RMN ^1H (CDCl₃) δ : 2,05 (d, 3H, $^5J = 0,9 \text{ Hz}$, CH₃); 3,50 (dd, 2H, $^2J = 9,6 \text{ Hz}$, $^3J = 6,6 \text{ Hz}$, CH₂-O); 3,65 (dd, 2H, $^2J = 9,5 \text{ Hz}$, $^3J = 4,4 \text{ Hz}$, O-CH₂); 4,10 (m, 1H, N-CH); 5,40 (m, 2H, =CH₂); 5,55 (d, 1H, $^3J = 6,8 \text{ Hz}$, O-CH); 5,85 (m, 1H, -CH=); 7,30 (m, 5H, arom).

RMN ^{13}C (CDCl₃) δ : 13,8 (CH₃); 71,5 (CH₂-O); 72,0 (O-CH₂); 74,3 (N-CH); 83,6 (O-CH); 116,8 (=CH₂); 125,3; 125,9; 127,1; 127,9; 128,5 (CH arom); 134,4 (-CH=); 140,7 (C quaternaire arom); 165,3 (C=N).

Masse (231 g/mol) m/e : 28 (80); 43 (87); 84 (52); 91 (100); 119 (100); 160 (50).

Anal calc pour C₁₄H₁₇NO₂ : C, 72,72; H, 7,35; N, 6,06. Tr : C, 72,56; H, 7,61; N, 5,98.

(4S,5R)-5-Méthyl-2-phényloxazol-2-ine-4-carboxylate de méthyle **2a**

Une solution de $3,3 \cdot 10^{-2}$ mol (4,40 g) d'ester méthylique de la S-thréonine et $3,6 \cdot 10^{-2}$ mol (6,75 g) de chlorhydrate

d'iminoéther du benzonitrile dans 150 mL de CHCl₃ sec est portée à reflux pendant 12 h puis hydrolysée avec 200 mL d'eau distillée. Après extraction au dichlorométhane, on obtient une huile que l'on distille sous pression réduite ($T_{\text{eb}} = 120^{\circ}\text{C}/0,2 \text{ mmHg}$). Rdt = 85%.

$[\alpha]_{589}^{20} = +90,8$ (c 5,2; CHCl₃).

IR (cm⁻¹) : 1 740 (C=O); 1 640 (C=N); 1 200 (O-CH₃); 695 (Ph).

RMN ¹H (CDCl₃) δ : 1,50 (d, 3H, ³J = 6,3 Hz, CH₃); 3,80 (s, 3H, CH₃ ester); 4,45 (d, 1H, ³J = 7,5 Hz, N-CH); 4,95 (m, 1H, O-CH); 7,40 (m, 3H, CH arom *méta* et *para*); 7,95 (m, 2H, CH arom *ortho*).

RMN ¹³C (CDCl₃) δ : 20,8 (CH₃); 52,4 (CH₃ ester); 74,9 (N-CH); 78,7 (O-CH); 127,3; 128,2; 128,4; 131,6 (CH arom); 165,4 (C=N); 171,4 (C=O).

Masse (219 g/mol) *m/e* : 57 (24); 77 (35); 105 (23); 132 (18); 160 (100); 219 (3).

Anal calc pour C₁₂H₁₃NO₃ : C, 65,75; H, 5,93; N, 6,39.
Tr : C, 65,58; H, 6,17; N, 6,43.

(4R,5R)-5-Méthyl-2-phényloxazol-2-ine-4-méthanol **2b**

A une suspension de 0,19 g de LiAlH₄ dans 15 mL d'éther diéthylique sec, on ajoute goutte à goutte à 0°C une solution de 5 · 10⁻³ mol (1,09 g) d'oxazoline **2a** dans 10 mL d'éther. L'agitation est maintenue à cette température pendant 4 h, le milieu réactionnel est hydrolysé avec 25 mL d'eau distillée puis filtré et décanté. Après évaporation, on obtient des cristaux blancs (Rdt = 98%). Le composé peut être recristallisé dans l'éther à -78°C ($T_f = 98^{\circ}\text{C}$).

$[\alpha]_{589}^{20} = +61,3$ (c 5,2; CHCl₃).

IR (cm⁻¹) (KBr) : 3 360 (OH); 1 640 (C=N); 700 (Ph).

RMN ¹H (CDCl₃) δ : 1,35 (d, 3H, ³J = 6,3 Hz, CH₃); 3,60 (dd, 1H, ³J = 4 Hz, ²J = 11,6 Hz, CH₂OH); 3,80 (m, 1H, N-CH); 3,90 (dd, 1H, ³J = 3,6 Hz, ²J = 11,6 Hz, CH₂OH); 4,65 (m, 1H, O-CH); 5,05 (s, OH); 7,25 (m, 3H, CH arom, *méta* et *para*); 7,70 (m, 2H, CH arom *ortho*).

RMN ¹³C (CDCl₃) δ : 20,5 (CH₃); 63,1 (CH₂-OH); 74,8 (N-CH); 77,9 (O-CH); 127,2; 128,0; 131,5 (CH arom); 164,5 (C=N).

Masse (191 g/mol) *m/e* : 57 (25); 77 (39); 104 (32); 132 (21); 160 (100); 191 (3).

Anal calc pour C₁₁H₁₃NO₂ : C, 69,11; H, 6,81; N, 7,33.
Tr : C, 68,97; H, 7,01; N, 7,35.

(4R,5R)-4-[(Allyloxy)méthyl]-5-méthyl-2-phényloxazol-2-ine **2c**

Le mode opératoire est identique à celui utilisé pour la préparation de **1c**. Rdt = 82% ($T_{\text{eb}} = 110^{\circ}\text{C}/0,2 \text{ mmHg}$).

$[\alpha]_{589}^{20} = +58,3$ (c 6,4; CHCl₃).

IR (cm⁻¹) : 1 645 (C=N); 1 060 (CH₂-O); 695 (Ph).

RMN ¹H (CDCl₃) δ : 1,40 (d, 3H, ³J = 6,3 Hz, CH₃); 3,40 (dd, 1H, ³J = 7,5 Hz, ²J = 9,4 Hz, CH₂-O); 3,70 (dd, 1H, ³J = 4,5 Hz, ²J = 9,4 Hz, CH₂-O); 3,95 (m, 1H, N-CH); 4,00 (m, 2H, O-CH₂); 4,65 (m, 1H, O-CH), 5,20 (m, 2H, =CH₂); 5,85 (m, 1H, -CH=); 7,40 (m, 3H, CH arom *méta* et *para*); 7,90 (m, 2H, CH arom *ortho*).

RMN ¹³C (CDCl₃) δ : 20,9 (CH₃); 72,0 (CH₂-O); 72,2 (O-CH₂); 72,9 (N-CH); 79,6 (O-CH); 116,9 (=CH₂); 127,8; 128,1; 131,1 (CH arom); 134,5 (-CH=); 163,9 (C=N).

Masse (231 g/mol) *m/e* : 41 (21); 57 (28); 77 (48); 105 (52); 132 (27); 160 (100); 175 (40); 231 (1).

Anal calc pour C₁₄H₁₇NO₂ : C, 72,72; H, 7,36; N, 6,06.
Tr : C, 72,61; H, 7,63; N, 5,87.

Acétate de (S)-2-acétamido-(S)-3-hydroxy-3-phénylpropyle **1d**

A une suspension de 10⁻² mol (1,67 g) d'aminoalcool **1** dans 20 mL de dichlorométhane sec, refroidie à -5°C, on ajoute goutte à goutte et simultanément une solution de 2,05 · 10⁻² mol (2,07 g) de triéthylamine dans 10 mL de CH₂Cl₂ anhydre et une solution de 2,05 · 10⁻² mol (1,61 g) de chlorure d'acétyle dans 10 mL de CH₂Cl₂ anhydre. L'agitation est maintenue à -5°C pendant 1 h puis après retour à température ambiante, on hydrolyse avec 50 mL d'eau distillée. Après extraction au dichlorométhane, on obtient une huile incolore qui cristallise. $T_f = 115^{\circ}\text{C}$. Rdt = 94%.

$[\alpha]_{589}^{20} = +11,9$ (c 7,0; CHCl₃).

IR (cm⁻¹) : 3 340 (OH, NH); 1 735 (CO ester); 1 655 (CO amide); 700 (Ph).

RMN ¹H (DMSO-d₆) δ : 1,75 (s, 3H, CH₃ amide); 1,95 (s, 3H, CH₃ ester); 3,50 (s, 1H, OH); 3,80 (m, 1H, N-CH); 4,15 (m, 2H, CH₂OCO); 5,70 (d, 1H, ³J = 4,8 Hz, Ph-CH); 7,30 (m, 5H, CH arom); 7,80 (d, 1H, ³J = 8,3 Hz, NH).

RMN ¹³C (DMSO-d₆) δ : 20,8 (CH₃ amide); 22,6 (CH₃ ester); 53,3 (N-CH); 63,6 (CH₂OCO); 70,9 (Ph-CH); 126,5; 127,1; 127,9 (CH arom); 142,7 (C arom quaternaire); 169,7 (CO amide); 170,5 (CO ester).

Masse (251 g/mol) *m/e* : 43 (100); 60 (30); 85 (69); 102 (16); 160 (2); 173 (2); 191 (2).

Anal calc pour C₁₃H₁₇NO₄ : C, 62,15; H, 6,77; N, 5,58.
Tr : C, 61,89; H, 6,88; N, 5,71.

(4S)-[(Allyloxy)-(S)-phénylméthyl]-2-méthyl-oxazol-2-ine **1c**

A une suspension de 2,2 · 10⁻³ mol (0,05 g) d'hydrure de sodium dans 7 mL de THF anhydre refroidie à -78°C, on ajoute 2 · 10⁻³ mol (0,50 g) d'hydroxyamide **1d** et on maintient l'agitation à cette température pendant 2 h. Une solution de 2,1 · 10⁻³ mol (0,27 g) de bromure d'allyle dans 3 mL de THF est additionnée à la seringue et le mélange réactionnel est agité à -78°C pendant 12 h. Après retour à température ambiante, hydrolyse avec 20 mL d'eau distillée, extraction à l'éther diéthylique, on obtient une huile jaune qui est un mélange des hydroxyamides **1e** et **1e'** dans un rapport 15/85. Le taux de conversion est de 70%.

Masse de **1e** (291 g/mol) *m/e* : 41 (100); 43 (48); 91 (38); 100 (40); 105 (60); 147 (65); 160 (14); 230 (8); 248 (12).

Masse de **1e'** (291 g/mol) *m/e* : 41 (86); 43 (91); 60 (35); 91 (59); 105 (84); 147 (100); 232 (6); 250 (6).

Le mélange des composés **1e** et **1e'** est repris dans 10 mL d'une solution d'hydroxyde de sodium 2M et le milieu réactionnel est agité pendant 4 h à température ambiante. Après extraction au dichlorométhane, on obtient un mélange des composés **1f** et **1f'** qui se présente sous l'aspect d'une huile très visqueuse. Le taux de conversion est de 90%. L'analyse en chromatographie en phase gazeuse couplée au détecteur de masse est réalisée après silylation de l'échantillon par un mélange hexaméthyldisilazane/chlorotriméthylsilane.

Masse de **1f** silylé (321 g/mol) *m/e* : 43 (20); 73 (64); 100 (10); 132 (16); 179 (100); 215 (9); 248 (2) 306 (1).

Masse de **1f'** silylé (321 g/mol) *m/e* : 41 (50); 73 (36); 105 (39); 132 (33); 147 (35); 174 (100); 218 (10); 248 (4); 262 (31); 306 (4).

Le mélange des composés **1f** et **1f'** est mis en solution dans 10 mL de CH₂Cl₂, puis on ajoute une solution de 5 · 10⁻³ mol (0,59 g) de chlorure de thionyle dans 2 mL de dichlorométhane sec. Le mélange est porté à reflux pendant 30 min. On refroidit ensuite à 0°C pour additionner doucement 10 mL d'une solution aqueuse de bicarbonate

de potassium à 20%. Une agitation vigoureuse est maintenue pendant 2 h, puis après décantation et extraction au CH_2Cl_2 , on obtient une huile que l'on distille sous pression réduite. Rdt = 35%. ($T_{\text{eb}} = 110^\circ\text{C}/0,2 \text{ mmHg}$).

RMN ^1H (CDCl_3) δ : 1,85 (d, 3H, $^5J = 1 \text{ Hz}$, CH_3) ; 4,00 (m, 3H, O- CH_2 , N-CH) ; 4,40 (m, 2H, CH_2 cycle) ; 5,15 (m, 3H, = CH_2 , Ph-CH) ; 5,90 (m, 1H, -CH=) ; 7,30 (m, 5H, CH arom).

RMN ^{13}C (CDCl_3) δ : 13,6 (CH₃) ; 68,4 (CH_2 cycle) ; 69,5 (O-CH₂) ; 70,6 (N-CH) ; 81,8 (Ph-CH) ; 116,8 (=CH₂) ; 127,4 ; 127,8 ; 128,0 ; 128,5 (CH arom) ; 134,5 (-CH=) ; 137,6 (C arom quaternaire) ; 165,9 (C=N).

Masse (231 g/mol) m/e : 41 (100) ; 56 (31) ; 77 (29) ; 91 (58) ; 105 (93) ; 147 (97) ; 174 (1).

Anal calc pour $\text{C}_{14}\text{H}_{17}\text{NO}_2$: C, 72,72; H, 7,36; N, 6,06. Tr : C, 72,86; H, 7,19; N, 5,82.

N-{(S)-1-[(Allyloxy)méthyl]-{(S)-2-hydroxy-2-phényléthyl}acétamide 1f

Le mode opératoire est identique à celui utilisé pour la préparation de **1c** ou de **2b**. Le produit obtenu est ensuite mis en suspension dans une solution de soude 2M et l'agitation est maintenue pendant 4 h. Après extraction au dichlorométhane, on obtient une huile incolore qui cristallise lentement. $T_f = 96^\circ\text{C}$. Rdt = 50%.

$[\alpha]_{589}^{20} = +32,2$ (c 8,9; CHCl_3).

IR (cm^{-1}) : 3 340 (OH, NH) ; 1 650 (C=O) ; 700 (Ph).

RMN ^1H (CDCl_3) δ : 1,90 (s, 3H, CH_3) ; 3,50 (m, 2H, CH_2O) ; 3,95 (m, 2H, O- CH_2) ; 4,20 (m, 1H, N-CH) ; 4,95 (d, 1H, $^3J = 4 \text{ Hz}$, Ph-CH) ; 5,20 (m, 2H, = CH_2) ; 5,85 (m, 1H, -CH=) ; 6,20 (d, 1H, $^3J = 7,8 \text{ Hz}$, NH) ; 7,30 (m, 5H, CH arom).

RMN ^{13}C (CDCl_3) δ : 22,9 (CH₃) ; 54,8 (N-CH) ; 69,9 (CH₂-O) ; 72,1 (O-CH₂) ; 73,1 (Ph-CH) ; 117,2 (=CH₂) ; 126,0 ; 127,4 ; 128,1 (CH arom) ; 134,1 (-CH=) ; 141,5 (C arom quaternaire) ; 171,0 (CO).

Masse (249 g/mol) m/e : 41 (37) ; 43 (100) ; 85 (86) ; 100 (41) ; 118 (12) ; 142 (14) ; 160 (1) ; 178 (1) ; 191 (3).

Anal calc pour $\text{C}_{14}\text{H}_{19}\text{NO}_3$: C, 67,47; H, 7,63; N, 5,62. Tr : C, 67,63; H, 7,65; N, 5,58.

(4S,5S)-4-{{[3-(Dichlorométhylsilyl)propyloxy]méthyl}-2-méthyl-5-phényloxazolin-2-ine 1a'

Sous atmosphère inerte, on porte à reflux pendant 5 h, 2,3 g (10^{-2} mol) d'oxazoline **1a** avec 2,5 mL de dichlorométhylsilane et 10 μL d'une solution d'acide hexachloroplatinique 0,1 M dans l'isopropanol. Le milieu réactionnel est ensuite évaporé pour éliminer le silane en excès. Le résidu, qui se présente sous la forme d'une huile brune très visqueuse, est utilisé sans purification. Rdt = 100%.

RMN ^1H (CDCl_3) δ : 0,10 (m, 2H, $\text{CH}_2\text{-Si}$) ; 0,80 (s, 3H, $\text{CH}_3\text{-Si}$) ; 1,70 (m, 2H, CH_2 centraux) ; 2,40 (s, 3H, $\text{CH}_3\text{-C(O)=N}$) ; 3,45 (m, 4H, $\text{CH}_2\text{-O-CH}_2$) ; 4,30 (m, 1H,

N-CH) ; 5,60 (d, 1H, $J = 6,6 \text{ Hz}$, CH-Ph) ; 7,30 (m, 5H, arom).

Greffage de l'oxazoline **1a'** sur silice vierge

La silice (5 g de Kromasil) est mise en suspension dans 100 mL de toluène sec. L'eau contenue dans la silice est éliminée par entraînement azéotropique puis on ajoute 1,2 g d'oxazoline **1a'** ($3,5 \cdot 10^{-3}$ mol) et 12 mL de pyridine. Le mélange réactionnel est porté à reflux en agitant pendant 2 jours. La silice modifiée est ensuite filtrée sur fritté puis lavée successivement avec du toluène, du méthanol, du dichlorométhane puis de l'hexane. Elle est ensuite séchée sous vide.

Anal Tr : C, 9,40%; H, 1,16%.

Greffage de l'oxazoline **1a** sur silice modifiée

La silice (5 g de Nucléosil) est modifiée selon la technique décrite par Pesek [6].

2,3 g d'oxazoline **1a** et 13 μL d'une solution d'acide hexachloroplatinique 0,1 M dans l'isopropanol sont agités sous atmosphère inerte en chauffant à 80°C pendant 1 h. Le milieu est ensuite dilué avec 35 mL de toluène sec et on ajoute 4,5 g de silice modifiée. On porte à reflux en agitant pendant 2 j. La silice subit ensuite un traitement identique à celle obtenue par greffage de l'oxazoline **1a'**.

Anal Tr : C, 4,24%; H, 0,35%.

Références

- 1 Meyers AI, *Acc Chem Res* (1978) 11, 375
- 2 Meyers AI, Lutomski KA, *J Am Chem Soc* (1982) 104, 879
- 3 Terfloth G, Möhle H, Blaschke G, affiche, 2nd International Symposium on Chiral Discrimination, Rome, 1991
- 4 Brunner H, Brandl P, *Z Naturforsch* (1992) 47, 609
- 5 Locke DC, *J Chromatogr Sci* (1973) 11, 120
- 6 Sandoval JE, Pesek JJ, *Anal Chem* (1989) 61, 2067
- 7 Sandoval JE, Pesek JJ, *Anal Chem* (1991) 63, 2634
- 8 Meyers AI, Knaus G, Kamata K, Ford ME, *J Am Chem Soc* (1976) 98, 567
- 9 Vorbrüggen H, Krolikiewicz K, *Tetrahedron Lett* (1981) 22, 4471
- 10 Breton P, André-Barrès C, Langlois Y, *Synth Commun* (1992) 22, 2543
- 11 Coppola GM, Hardtmann GE, *Synthesis* (1980) 63
- 12 Wipf P, Miller CP, *Tetrahedron Lett* (1992) 33, 907
- 13 Dox AW, *Organic Synthesis*, Wiley, New York, 1942, Vol 1, p 5
- 14 Meyers AI, Hoyer D, *Tetrahedron Lett* (1985) 26, 4687
- 15 Haidukewych D, Meyers AI, *Tetrahedron Lett* (1972) 3031
- 16 Lévéque H, Thèse de Doctorat, Rouen (1994)