

Quelques utilisations des *N*-Boc-2-acyloxazolidines en synthèse asymétrique

François Couty, Gwilherm Evano, Hélène Mathieu, Nicolas Rabasso et Olivier Venier

Summary

Some uses of *N*-Boc-2-acyloxazolidines in asymmetric synthesis

An overview of the chemistry of *N*-Boc-2-acyloxazolidines is presented, including their preparation, their diastereoselective reduction, and the utilization of the thus produced *N*-Boc- α -hydroxyoxazolidines for the asymmetric synthesis of hydroxylated alkaloids. The efficiency of this chemistry rests upon the choice of a *N*-Boc protecting group: this carbamate not only plays its conventional part, that is to say the protection of an amino moiety, but also participates as an electrophilic or nucleophilic reagent during these asymmetric syntheses.

Mots-clés

Synthèse asymétrique, oxazolidines, alcaloïdes.

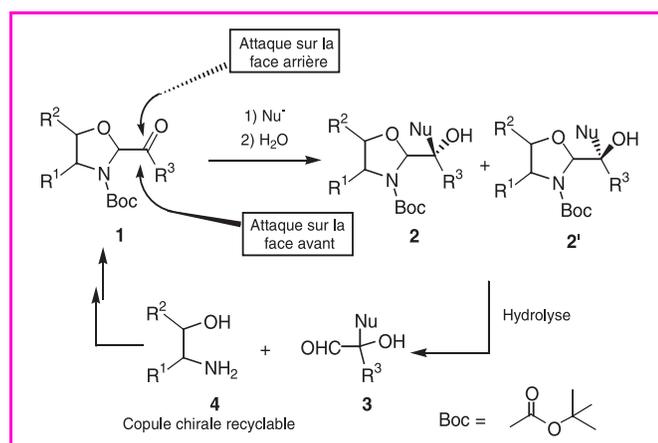
Key-words

Asymmetric synthesis, oxazolidines, alkaloids.

Les *N*-Boc-2-acyloxazolidines sont des hétérocycles à cinq chaînons, de structure générale **1**, figur  e dans le schéma 1. Ces composés possèdent une fonction cétone adjacente à un hétérocycle comportant plusieurs centres asymétriques : cette fonction présente donc deux diast  r  ofaces et l'addition d'un nucléophile sur la face avant du carbonyle conduit à l' α -hydroxyoxazolidine **2** tandis que l'addition sur la face arrière conduit au composé **2'**, diastéréoisomère de **2**. Les hétérocycles **2** et **2'** sont en fait des formes masquées d'un α -hydroxyald  hyde **3**, puisque l'hétérocycle oxazolidine peut être facilement hydrolysé dans une deuxième étape, pour conduire à **3** ainsi qu'à un β -amino alcool **4**. Lorsque

l'oxazolidine utilisée dans cette réaction d'addition est énantiomériquement pure et si, de plus, la réaction d'addition du nucléophile sur la fonction cétone est diastéréosélective, c'est-à-dire que **2** (ou **2'**) est produit très majoritairement par rapport à **2'** (ou **2**), alors l' α -hydroxyald  hyde libéré lors de l'hydrolyse finale sera lui-même obtenu très majoritairement sous forme d'un énantiomère.

Cette suite de réactions est un exemple, parmi de très nombreux autres, d'une synthèse asymétrique qui utilise de façon stœchiométrique une copule chirale. Dans le cas le plus général, ces synthèses se déroulent en trois étapes : la première consiste à « greffer » la copule chirale sur le composé à transformer et dans notre cas, cette copule chirale est un β -amino alcool permettant de former l'hétérocycle oxazolidine par condensation avec un aldéhyde. La seconde étape est la réaction diastéréosélective au cours de laquelle s'effectue le transfert de chiralité : il s'agit ici de l'addition diastéréosélective du nucléophile sur la double liaison C=O. Enfin, la dernière étape consiste à récupérer le produit de la réaction sous forme énantiomériquement enrichie ainsi que la copule chirale, qui pourra éventuellement être recyclée : cette étape correspond bien sûr à l'hydrolyse finale qui permet de récupérer l' α -hydroxyald  hyde (schéma 1). L'utilisation de copules chirales reste, malgré tous les succès de la catalyse asymétrique, une des pierres angulaires de la synthèse asymétrique. En effet, pour peu que la source de chiralité utilisée dans la suite de réactions que nous venons de décrire soit peu onéreuse et que la mise en œuvre soit facile, ces



Schéma 1 - β -amino alcools engagés comme copule chirale dans une synthèse énantiosélective d' α -hydroxyald  hydes.

synthèses présentent plusieurs avantages par rapport à la catalyse asymétrique. Le premier avantage est le très large choix de synthons qu'elles permettent de préparer, qui est directement en rapport avec le nombre toujours croissant de méthodes efficaces basées sur ce principe et décrites dans la littérature [1]. Le second point réside dans le fait que ces synthèses demandent souvent une mise au point moins difficile, à quelques exceptions près, que les synthèses basées sur la catalyse asymétrique qui ont amplement démontré par ailleurs leur efficacité et leur généralité. Enfin, le dernier point important, et qui explique d'ailleurs le précédent, est que les intermédiaires issus de l'étape diastéréosélective sont des diastéréoisomères (**2** et **2'** dans le cas que nous avons évoqué plus haut). Il est donc souvent très facile à ce stade d'éliminer le diastéréoisomère minoritaire par recristallisation, ou tout autre méthode, afin d'obtenir lors de l'étape finale un composé énantiomériquement pur. En revanche, la catalyse asymétrique ne permet pas cette éventuelle purification intermédiaire, puisque les produits directement issus de la réaction sont des énantiomères. L'efficacité de la catalyse asymétrique se doit donc d'être excellente, ce qui n'est pas toujours facile et explique les difficultés de mise au point.

Pour pouvoir rivaliser avec la catalyse asymétrique, ces synthèses asymétriques basées sur l'utilisation d'une copule chirale nécessitent cependant la maîtrise de trois étapes chimiques (greffage de la copule, réaction diastéréosélective et récupération conjointe de la copule et du substrat transformé) au lieu d'une seule, ce qui est beaucoup plus contraignant. Il faut donc que ces synthèses présentent d'autres intérêts. Dans le cas de l'utilisation des *N*-Boc-acyloxazolidines **1**, un avantage réside dans la chimie très riche des α -hydroxyoxazolidines intermédiaires (**2** et **2'**), à partir desquelles il est possible de préparer des composés multifonctionnels présentant jusqu'à quatre centres stéréogènes contigus. Pendant les six dernières années, nous nous sommes attachés dans notre groupe à développer les possibilités synthétiques de ces hétérocycles et cet article a pour objet de faire le point sur ce sujet.

Synthèse des *N*-Boc-2-acyloxazolidines

La mise au point de la préparation des *N*-Boc-2-acyloxazolidines **1** a été dictée par trois impératifs. En premier lieu, cette synthèse devait être générale et permettre une variation très large du groupe R³. En second lieu, le contrôle du stéréocentre en C-2, en α de la fonction cétone, devait être total afin de permettre une induction univoque lors de l'étape suivante. Enfin, d'un point de vue pratique, cette synthèse devait s'effectuer avec un bon rendement et sans purifications fastidieuses d'intermédiaires. Tous ces impératifs ont été respectés en choisissant judicieusement le groupe protecteur pour la fonction amine secondaire de l'oxazolidine. Le groupe Boc que

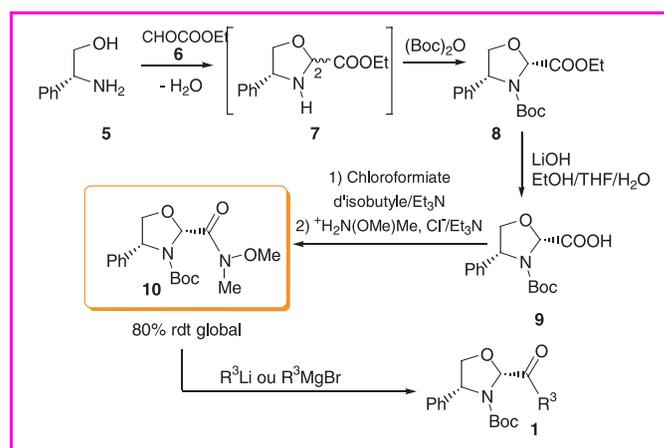


Schéma 2 - Synthèse de *N*-Boc-2-acyloxazolidines dérivées du (*R*)-phénylglycinol **5** via l'amide de Weinreb **10**.

nous avons utilisé présente en effet plusieurs avantages [2] : comme nous allons le voir, il est facilement introduit et clivé en fin de synthèse. De par sa taille importante, il contribue à induire une bonne sélectivité lors de son introduction (contrôle du centre en C-2), et lors de l'addition d'un nucléophile sur la double liaison C=O. Enfin, et c'est un point original, la fonction *N*-Boc introduite va pouvoir jouer le rôle de réactif électrophile ou nucléophile au cours de transformations chimiques ultérieures sur l' α -hydroxyoxazolidine **2** ou **2'**. Outre le rôle de groupe protecteur bien connu du groupe *N*-Boc, cette fonction carbamate va donc pouvoir jouer un rôle de réactif et un rôle stéréodirecteur.

Une synthèse générale et efficace de **1** a été mise au point selon le schéma 2. Elle est figurée en utilisant comme β -amino alcool le (*R*)-phénylglycinol **5** [3]. L'intermédiaire commun de ces synthèses est l'amide de Weinreb **10**, qui est préparé en trois étapes, avec une sélectivité totale à partir de l'amino alcool. Le rendement global est de 80 % et l'acide **9** intermédiaire est facilement purifiable par simple lavage acido-basique. Cet amide de Weinreb est un composé cristallin facilement préparé à l'échelle de plusieurs dizaines de grammes au laboratoire. La réaction entre cet amide et un réactif de Grignard, ou un organolithien, fournit finalement la *N*-Boc-2-acyloxazolidine **1** avec un excellent rendement [4].

Le point important de cette synthèse, et que nous allons brièvement expliquer, concerne l'excellent contrôle du centre stéréogène créé en C-2 de l'hétérocycle (schéma 3). Ce contrôle s'opère lors de la protection de l'amine secondaire dans le mélange équimolaire d'oxazolidines **7** issues de la condensation entre l'amino alcool et le glyoxylate d'éthyle. En effet, lorsque ce mélange est traité par le pyrocarbonate de *tert*-butyle (Boc₂O) au reflux de l'acétate d'éthyle, seul le diastéréoisomère *cis*-**8** est obtenu. Ce contrôle s'explique de la façon suivante : alors que les diastéréoisomères *cis*-**7** et *trans*-**7** peuvent s'équilibrer dans le milieu réactionnel, par l'intermédiaire de la forme ouverte **10**, l'équilibration

n'est plus possible avec les oxazolidines protégées puisque le doublet de l'azote est engagé par résonance dans la double liaison C=O. Dans le composé *cis*-**7**, le doublet de l'azote est beaucoup plus dégagé stériquement, puisqu'il peut se placer en *trans* par rapport aux deux substituants en α et α' . Ce composé est donc beaucoup plus réactif vis-à-vis de l'agent acylant volumineux (Boc)₂O que son diastéréoisomère *trans*-**7** dans lequel le doublet de l'azote est moins accessible puisqu'il se trouve toujours en *cis* par rapport à un substituant en α . Le composé *cis* est donc rapidement consommé dans le milieu, alors que son diastéréoisomère *trans*-**7** ne réagit pas. Par le biais de l'équilibre entre *cis*-**7** et *trans*-**7**, seule la *N*-Boc oxazolidine *cis*-**8** sera finalement produite. C'est donc ici un dédoublement cinétique dynamique qui opère (schéma 3). Disposant désormais d'une méthode efficace de synthèse des acyloxazolidines, nous allons maintenant décrire l'addition diastéréosélective de nucléophiles sur la fonction cétone adjacente à ces hétérocycles.

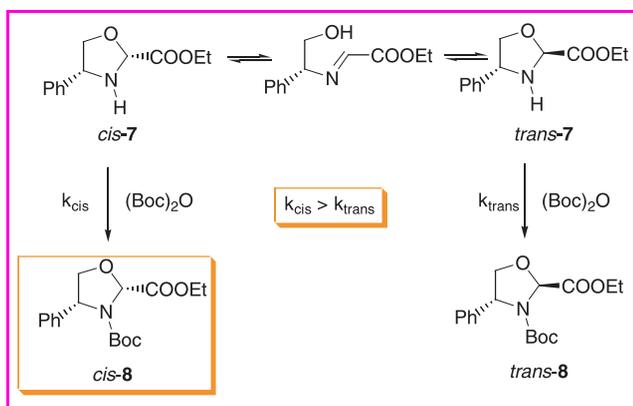


Schéma 3 - Un dédoublement cinétique dynamique explique la formation exclusive du diastéréoisomère *cis*-**8**.

Addition d'organométalliques et d'hydrures sur les *N*-Boc-2-acyloxazolidines

L'addition de réactifs de Grignard sur ces *N*-Boc-2-acyloxazolidines s'est avérée extrêmement diastéréosélective, particulièrement lorsque la noréphédrine **11** est utilisée comme copule chirale [4]. Dans le cas de l'utilisation du phénylglycinol, la diastéréosélectivité varie de 56 %, pour le cas le moins favorable, à plus de 95 % (limite de détection par RMN d'un diastéréoisomère minoritaire). Quel que soit l'organométallique utilisé (les allylsilanes, en particulier, réagissent en présence de TiCl₄ avec un excellent rendement et une sélectivité totale), le sens de l'induction est toujours univoque et correspond à une attaque sur la stéréoface la plus dégagée, selon un modèle chélaté. Cela signifie que le cation métallique est chélaté par les doublets libres présents sur les atomes d'oxygène des fonctions cétone et carbamate, ce qui fige la conformation réactive et permet une meilleure différenciation des stéréofaces par

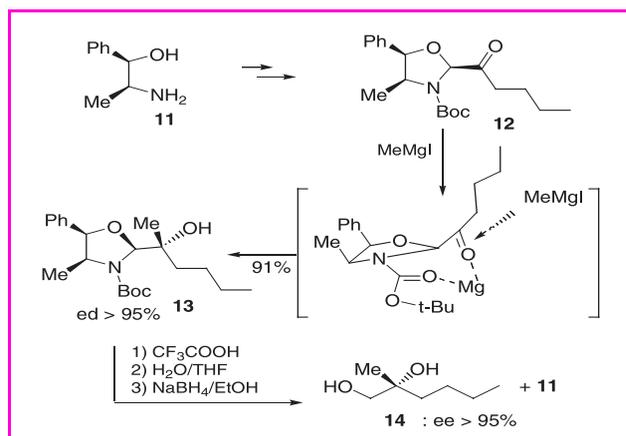


Schéma 4 - Un modèle chélaté rend compte de la diastéréosélectivité observée lors de l'addition de réactifs de Grignard sur des *N*-Boc-2-acyloxazolidines.

l'organométallique. Ce modèle chélaté est figuré dans le schéma 4, dans un exemple utilisant la noréphédrine comme source de chiralité. L' α -hydroxyaldéhyde peut ensuite être facilement récupéré par hydrolyse de l'oxazolidine, après déprotection de l'amine par action d'acide trifluoroacétique. Cet aldéhyde a été isolé et caractérisé après réduction de la fonction aldéhyde, pour conduire au diol **14** énantiomériquement pur (schéma 4).

La réduction des acyloxazolidines s'est révélée plus compliquée car dans ce cas, la diastéréosélectivité varie non seulement en fonction de l'hydrure et de l'amino alcool utilisé comme copule chirale, mais également en fonction de la nature du groupe R³ de la cétone. Deux cas principaux, que nous avons utilisés dans le cadre de synthèses, sont détaillés ci-après [5-6]. Le premier cas concerne l'utilisation d'une acyloxazolidine dérivée du phényl glycinol, R³ étant un groupement aliphatique linéaire terminé ou non par une insaturation. Dans ce cas, la meilleure sélectivité est obtenue en utilisant comme réducteur le borohydrure de sodium à basse température. La diastéréosélectivité est alors de l'ordre de 90 à 95 % et s'explique, contrairement au cas précédent, par un modèle de Felkin-Ahn (schéma 5 : réduction de **15**). Notons qu'il est possible d'inverser cette sélectivité en ajoutant au préalable dans le milieu réactionnel un métal coordonnant, comme le chlorure de cérium : la sélectivité s'explique alors par l'intervention d'un modèle chélaté, semblable à celui mentionné plus haut. Le second cas est celui de la réduction des ynones **17** qui sont préparées avec un excellent rendement par réaction de l'acétylure de lithium correspondant sur l'amide de Weinreb **10**. Ces cétones insaturées **17** sont réduites avec une médiocre sélectivité lorsque c'est le borohydrure de sodium qui est utilisé. En revanche, elles sont réduites avec un ed (excès diastéréoisomérique) supérieur à 95 % sous l'action de borohydrure de zinc. Dans ce cas encore, c'est un modèle chélaté qui rend compte du choix d'attaque de la diastéréoface.

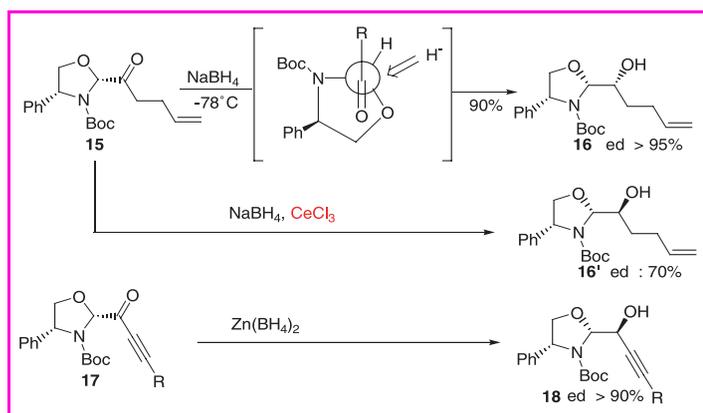


Schéma 5 - Dans le cas de la réduction des *N*-Boc-2-acyloxazolidines, un modèle de Felkin-Ahn (premier cas) ou un modèle chélaté expliquent la sélectivité observée.

Bromocarbamation des alcényloxazolidines : une autre voie d'accès aux *N*-Boc- α -hydroxyoxazolidines

Les *N*-Boc- α -hydroxyoxazolidines, dont la préparation *via* l'addition diastéréosélective de nucléophiles sur des acyloxazolidines vient d'être décrite, sont des composés ayant trouvé en synthèse différentes applications qui vont maintenant être brièvement décrites. Auparavant, nous allons présenter une autre voie d'accès à ces composés, par l'intermédiaire d'époxyoxazolidines, dont une synthèse originale a été mise au point (schéma 6). En effet, nous avons montré que les *N*-Boc-2-alcényloxazolidines **20**, facilement préparées avec une excellente diastéréosélectivité en condensant le phénylglycinol avec un aldéhyde α,β -insaturé **19**, puis en traitant le produit de condensation par le $(\text{Boc})_2\text{O}$, peuvent être époxydées en deux étapes de façon totalement stéréosélective. Ces deux étapes consistent tout d'abord à traiter l'oxazolidine insaturée **20** par du NBS (*N*-bromosuccinimide) en milieu aqueux. Ce traitement induit une réaction de bromocarbamation au cours de laquelle le groupe *N*-Boc réagit en tant que nucléophile sur un ion bromonium intermédiaire. Après perte d'isobutène, on obtient le carbamate bicyclique **21**. Il est à noter que

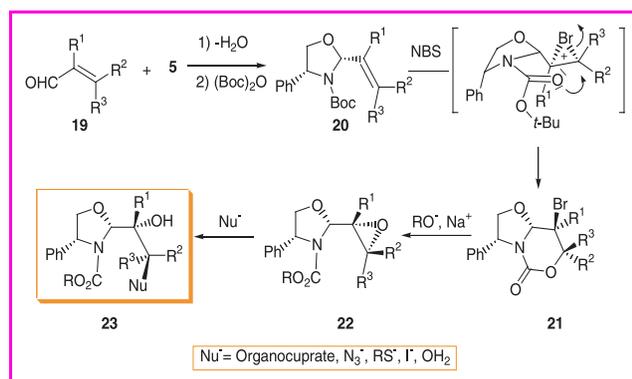


Schéma 6 - Une autre voie d'accès aux α -hydroxyoxazolidines *via* une bromocarbamation diastéréosélective d'une *N*-Boc-alcényloxazolidine.

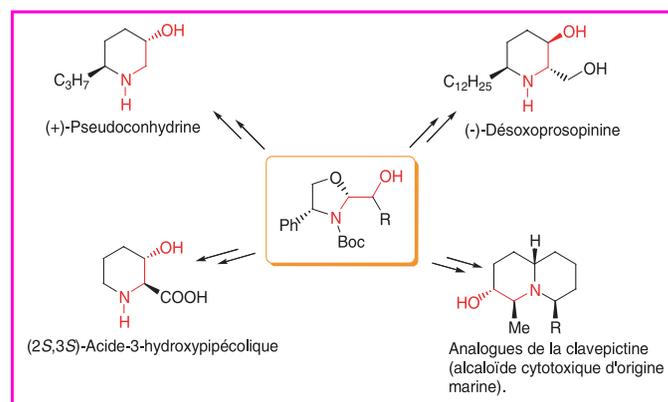


Figure 1 - Utilisation des α -hydroxyoxazolidines pour la synthèse asymétrique d'alcaloïdes.

cette réaction est non seulement totalement diastéréosélective, puisque seule une diastérotface de la double liaison éthylénique est attaquée par le carbamate, mais aussi régiosélective car seul un cycle à six chaînons est formé. Le composé **21** est ensuite traité par un alcoolate qui ouvre la fonction carbamate cyclique, libérant ainsi un autre alcoolate qui déplace le brome. L'époxyde **22** est ainsi produit avec un rendement global compris entre 50 et 90 % [7]. Cette réaction, qui tolère la présence de nombreuses fonctions, est facile à mettre en œuvre. Finalement, l'époxyde peut être ouvert par des nucléophiles de nature très différente mais dans tous les cas avec une régiosélectivité totale : seul le carbone de l'époxyde le plus éloigné de l'hétérocycle est attaqué par le nucléophile. Cette synthèse constitue donc une voie d'accès alternative aux α -hydroxyoxazolidines et elle permet d'introduire un centre stéréogène supplémentaire en α de la fonction hydroxyle.

Utilisation des α -hydroxyoxazolidines en synthèse

Synthèse de pipéridines hydroxylées

Les α -hydroxyoxazolidines ont servi de substrats pour préparer différents alcaloïdes présentant un cycle pipéridinique ou quinolizidinique avec une fonction hydroxyle en β de la fonction amine, motif qui se retrouve dans de nombreux alcaloïdes naturels. Dans ces synthèses, la fonction amine de l'amino alcool utilisé est incorporée dans la cible : l'amino alcool sert donc à la fois de copule chirale et « d'élément de construction ». La structure de différents composés préparés est représentée dans la figure 1. Dans ces cibles, la fonction hydroxyle secondaire est mise en place par la méthode que nous avons décrite et les autres stéréocentres sont gérés en mettant en œuvre des additions nucléophiles (réductions ou additions d'organométalliques) sur des ions iminiums. L'objet de cet article n'est pas de détailler ces synthèses ; mentionnons seulement que l'utilisation de cette méthode permet d'opérer un contrôle efficace de la configuration absolue et relative des différents

stéréocentres construits, comme on peut le remarquer en comparant les configurations relatives dans la (+)-pseudoconhydrine et la (-)-désoxoprosopinine, qui sont différentes [8].

Transfert de chiralité dans les *N*-Boc- α -hydroxyoxazolidines allyliques

Il a été mentionné plus haut que les ynones **17** sont réduites en alcools propargyliques **18**, sous l'action de borohydure de zinc, avec une excellente diastéréosélectivité. Dans ces composés, la fonction alcyne peut elle-même être réduite de façon stéréocontrôlée pour conduire à des alcools allyliques *Z*-**24** ou *E*-**25** (schéma 7). A partir de ces alcools allyliques, il est possible d'opérer un transfert (1,3) de chiralité du stéréocentre hydroxylé vers la double liaison éthylénique. Pour cela, de nombreuses possibilités sont décrites dans la littérature et permettent de transférer dans ce processus soit un hétéroatome (N, O, Si, etc.), soit de créer une liaison carbone-carbone. Nous avons pour notre part d'ores et déjà étudié cette dernière possibilité à partir de **24** et **25** en effectuant sur ces substrats un réarrangement de Claisen [9] qui conduit à **26** ou **26'**, ou bien une réaction S_N2' sous l'action d'organocuprates, après activation de l'alcool sous forme de mésylate [10]. Dans tous les cas que nous avons étudiés, le transfert de chiralité 1,3 est stéréospécifique, c'est-à-dire que la configuration du nouveau stéréocentre mis en place peut être prévue en choisissant au préalable la configuration *Z* ou *E* de l'alcool allylique de départ. Ces transferts de chiralité conduisent à des alcényloxazolidines dans lesquelles, nous l'avons vu, la double liaison éthylénique peut être époxydée de façon stéréosélective. Ainsi, trois stéréocentres contigus peuvent être efficacement contrôlés sur la chaîne latérale de l'oxazolidine et permettre l'élaboration de synthons complexes énantiomériquement purs. Un exemple d'utilisation de

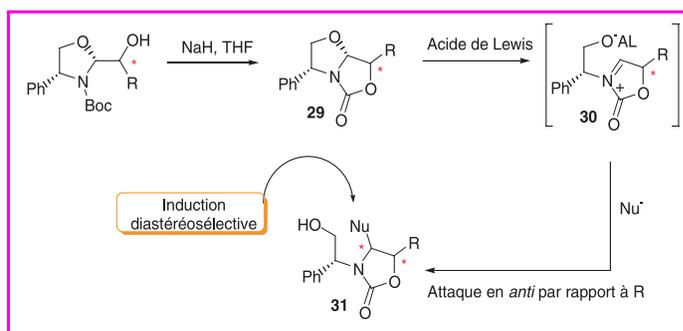


Schéma 8 - Réactivité des oxazolidinones issues des *N*-Boc- α -hydroxyoxazolidines.

cette méthode pour la synthèse de cyclopropanes trisubstitués **28** et **28'** hautement fonctionnalisés est figuré dans le schéma 6. Dans cette synthèse, on remarque que la configuration du centre mis en place par le réarrangement de Claisen n'a pas d'influence sur la diastéréosélectivité de l'époxydation de la double liaison : dans **27** et **27'**, respectivement issus de **26** et **26'**, la configuration de l'époxyde est en effet la même. Les cyclopropanes diastéréoisomères **28** ou **28'** sont finalement produits par ouverture intramolécule des époxydes par les énolates d'esters dérivant de **27** ou **27'** [9].

Utilisation des oxazolidinones issues des *N*-Boc- α -hydroxyoxazolidines

Un autre aspect de la réactivité des *N*-Boc- α -hydroxyoxazolidines concerne la possibilité de les utiliser pour préparer des oxazolidinones de structure générale **29** (schéma 8) [11]. Ces hétérocycles bicycliques résultent d'une réaction de transcarbamation en milieu basique : dans cette réaction, le groupe Boc joue cette fois le rôle de réactif électrophile, alors qu'il se comportait comme un réactif nucléophile dans la réaction de bromocarbamation qui a été évoquée plus haut. Les oxazolidinones ainsi produites peuvent, sous l'action d'un acide de Lewis, conduire à un ion acyliminium **30** ; l'attaque d'un nucléophile (Nu^-) sur cet ion intermédiaire s'est révélée diastéréosélective et conduit au composé **31**. Dans cette réaction, la diastéréosélectivité est contrôlée par le stéréocentre portant le groupe R : pour des raisons stériques, le nucléophile s'additionne en *anti* par rapport à ce groupe. En particulier, l'addition d'allyltriméthylsilane en présence d'un acide de Lewis permet de préparer facilement des oxazolidinones de structure **32** et la transformation ultérieure de ces composés, notamment par des réactions de métathèse des oléfines, nous a permis d'avoir accès à différentes classes d'alcaloïdes. Ainsi, des pipéridines, comme la (-)- β -conhydrine **33** [12], ont pu être synthétisées à partir de **32**, mais aussi des hétérocycles azotés de plus grande taille tels que **34** [13], des dérivés nortropaniques **35** [14], analogues de la cocaïne, ou bien des aminocarbasucres **36** [14]. Cette dernière molécule appartient à une famille de

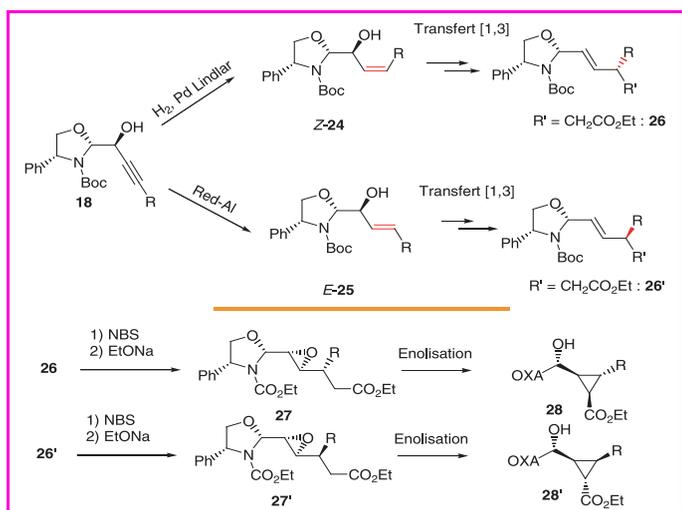


Schéma 7 - Transfert de chiralité à partir de *N*-Boc- α -hydroxyoxazolidines. Application à la synthèse énantiosélective de cyclopropanes trisubstitués.

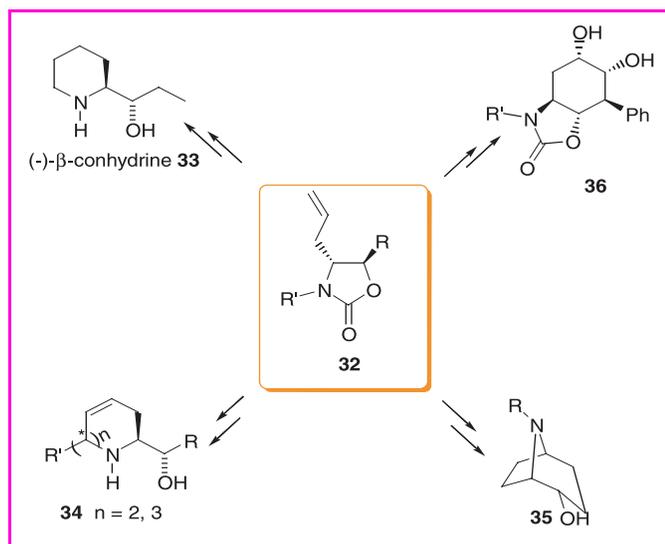


Figure 2 - Transformation de l'oxazolidinone **32** en différents alcaloïdes hydroxylés.

pseudosucres comportant de nombreux inhibiteurs de glycosidases (figure 2).

En conclusion, le potentiel synthétique des *N*-Boc- α -hydroxyoxazolidines pour la préparation d'alcaloïdes hydroxylés a été clairement mis en évidence au cours de ces différents travaux. On peut remarquer que l'originalité de ce travail n'apparaissait pas clairement lorsque ces travaux ont débuté, puisque plusieurs méthodes étaient alors d'ores et déjà disponibles pour préparer des α -hydroxyaldéhydes énantiomériquement enrichis. Cependant, la chimie très riche des *N*-Boc- α -hydroxyoxazolidines, et qui repose sur l'utilisation originale du groupe protecteur *N*-Boc, a peu à peu fait acquérir à cette méthode une spécificité propre : un groupe protecteur, même le plus trivial, peut donc se révéler un réactif efficace !

Remerciements

Après plus d'une décennie de collaboration étroite en recherche et en enseignement, j'exprime ma profonde gratitude et mon amitié au Professeur Claude Agami qui m'a guidé et soutenu depuis mes débuts d'enseignant chercheur. Je remercie également sincèrement les doctorants qui ont participé à ces recherches : leur enthousiasme et leurs succès sont mes meilleures récompenses. François Couty.

Références et notes

- [1] Seyden-Penne J., *Chiral auxiliaries and ligands in asymmetric synthesis*, John Wiley & Sons, New York, **1995**.
- [2] Des méthodes similaires basées sur l'utilisation d'oxazolidines, mais utilisant un groupe protecteur différent du groupe *N*-Boc ont été décrites : a) Bernardi A., Cardani S., Scolastico C., Villa R., *Tetrahedron*, **1990**, *31*, p. 1789 ; b) Hoppe I., Hoppe D., Egert E., Herbst R., *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.*, **1989**, *28*, p. 67.
- [3] D'autres β -amino alcools énantiomériquement purs, tels que les dérivés de l'éphédrine ou le phénylalaninol peuvent également être utilisés dans cette synthèse.
- [4] Agami C., Couty F., Lequesne C., *Tetrahedron*, **1995**, *51*, p. 4043.
- [5] Agami C., Couty F., Mathieu H., *Tetrahedron Lett.*, **1996**, *37*, p. 4000.
- [6] Agami C., Couty F., Mathieu H., *Tetrahedron Lett.*, **1998**, *39*, p. 3505.
- [7] Agami C., Couty F., Venier O., Hamon L., *J. Org. Chem.*, **1997**, *62*, p. 2107.
- [8] Agami C., Couty F., Lam H., Mathieu H., *Tetrahedron*, **1998**, *54*, p. 8783.
- [9] Agami C., Couty F., Evano G., *Tetrahedron Lett.*, **2000**, *41*, p. 8301.
- [10] Agami C., Couty F., Evano G., Mathieu H., *Tetrahedron*, **2000**, *56*, p. 367.
- [11] Agami C., Amiot F., Couty F., Dechoux L., Kaminsky C., Venier O., *Tetrahedron : Asymmetry*, **1998**, *9*, p. 3955.
- [12] Agami C., Couty F., Rabasso N., *Tetrahedron Lett.*, **2000**, *41*, p. 4113.
- [13] Agami C., Couty F., Rabasso N., *Tetrahedron*, **2001**, *57*, p. 5393.
- [14] Agami C., Couty F., Rabasso N., *Tetrahedron Lett.*, **2001**, *42*, p. 4633.



F. Couty

François Couty

Lauréat du **prix Acros 2001 de la division de Chimie organique**, il est professeur au Laboratoire SIRCOB de Versailles^a.



G. Evano

Gwilherm Evano

est doctorant au Laboratoire de synthèse asymétrique de l'université Pierre & Marie Curie^b.



H. Mathieu

Hélène Mathieu

docteur, elle est chef de Produit Zoltum dans le Laboratoire Aventis^c.



O. Venier

Nicolas Rabasso

est doctorant au Laboratoire de synthèse asymétrique de l'université Pierre & Marie Curie^b.

Olivier Venier

docteur, il est ingénieur recherche chez Sanofi-Synthélabo^d.



N. Rabasso



O. Venier

^a Laboratoire SIRCOB, Bâtiment Lavoisier, UPRES CNRS 8086, Université de Versailles-Saint-Quentin-en-Yvelines, 45 avenue des États-Unis, 78035 Versailles Cedex. Tél. : 01 39 25 44 55. Fax : 01 39 25 44 52. E-mail : couty@chimie.uvsq.fr

^b 4 place Jussieu, 75005 Paris.

^c 46 quai de la Rapée, 75601 Paris Cedex 12.

^d 10 rue des carrières, 92500 Rueil-Malmaison.