

SYNTHÈSE ET RÉACTIVITÉ D'OXAZOLOPIPÉRIDINES ET D'OXAZOLOPIPÉRIDONES**Jean-Pierre Alazard, Corinne Terrier, Aude Mary et Claude Thal***Institut de Chimie des Substances Naturelles, CNRS, 91198 Gif-sur-Yvette Cedex*

Résumé : Le traitement des oxazolopipéridones **8**, **10** (ou de l'oxazolopipéridine **12**) par le mélange TMSOTf-TMSCN (ou TBDMSOTf-TMSCN) en présence de ZnBr₂, ne fournit pas les α -cyanoamides (ou l' α -cyanoamine) recherchés. En revanche, une réaction d'ouverture-refermeture du cycle oxazolidinone (ou oxazolidine) est observée conduisant aux composés thermodynamiquement les plus stables. Dans le cas du composé **17**, l'ouverture du cycle oxazolidine s'accompagne d'une participation du groupe amide donnant accès après réarrangement à des hétérocycles originaux comme l'imine **18** et l'ainoéthér **22**.

Abstract : The reaction of the oxazolopiperidones **8**, **10** (or the oxazolopiperidine **12**) with the mixture TMSOTf-TMSCN (or TBDMSOTf-TMSCN) in the presence of ZnBr₂, did not lead by irreversible ring opening to the corresponding α -cyanoamides (or α -cyanoamine) as expected. In contrast, reversible ring opening takes place leading to the thermodynamical products. In the case of **17**, the participation of the amide group in various experimental conditions leads to new heterocycles like the imine **18** and the aminoether **22**.

La synthèse totale du rhazinilame **1** (**1**), alcaloïde indolique artéfact interagissant avec l'équilibre tubuline-microtubules (**2**), a été envisagée par cyclisation ionique intramoléculaire d'intermédiaires électrophiles N-acyliminium (**3**) de type **A** ou iminium de type **B** (schéma 1). Ces intermédiaires sont en principe accessibles, après oxydation, par hétérolyse respective des α -cyanolactames **C** (ions N-acyliminium masqués) et des α -cyanoamines **D** (ions iminium masqués). De telles formes pourraient résulter de l'ouverture respective du cycle oxazolidine des oxazolopipéridones **E** et oxazolopipéridines **F** en présence d'un réactif électrophile, triflate de triméthylsilyle (TMSOTf) ou triflate de t-butyldiméthylsilyle (TBDMSOTf) (**4**) suivie d'un piégeage de l'ion iminium par le cyanure de triméthylsilyle (TMSCN) (schéma 1).

La présente publication décrit ces potentialités réactionnelles avec les oxazolopipéridones **8**, **10** et les oxazolopipéridines **12**, **17**.

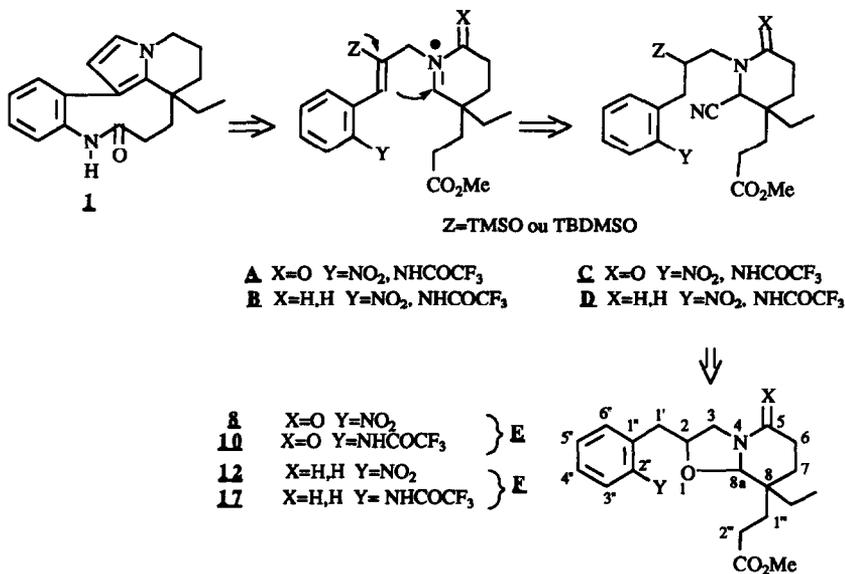


Schéma 1

1) Synthèse des oxazolopipéridones 8, 10 et de l'oxazolopipéridine 12

La synthèse de ces composés, à partir de l'acide *o*-nitrophénylacétique 2, est décrite dans le schéma 2.

La préparation de l'oxazole 4 selon Schöllkopf (5) a nécessité un aménagement des conditions réactionnelles décrites (cf partie expérimentale), par suite de l'instabilité du chlorure d'acide 3.

La condensation entre l'aminoalcool 6 et l'aldéhyde de Kuehne 7 (6) fournit après 3 heures de réaction, l'oxazolopipéridone 8 sous forme d'un mélange de 4 diastéréomères (proportion = 1/1/1/1 en considérant le rapport des courbes d'intégration correspondant aux protons H^{8a} en RMN¹H 400 MHz). L'augmentation du temps de réaction à 18 heures ou l'utilisation d'une quantité catalytique d'acide tosylique (7), ne modifie pas cette proportion diastéréomérique.

La réduction du groupe nitro du lactame 8 (H₂- 1atm -Pd/C 10%) fournit l'amine 9 (4 diastéréomères) puis après trifluoroacétylation ((CF₃CO)₂O - THF - Na₂CO₃ sec) l'amide 10 sous forme d'un mélange de deux couples de diastéréomères séparables par CCE.

Le traitement du lactame 8 par le réactif de Lawesson (8) fournit le thiolactame 11 (4 diastéréomères) puis l'oxazolopipéridine 12 (4 diastéréomères) après désulfuration par le Nickel de Raney dans le méthanol. Après réduction du groupe nitro (NH₂NH₂, H₂O - Nickel de Raney) (9), on obtient l'aniline 13 (4 diastéréomères) (10).

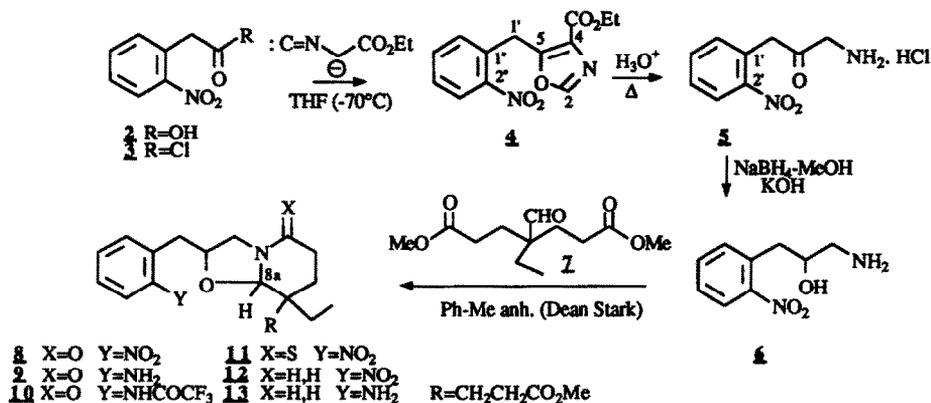


Schéma 2

2) Réactivité des oxazolopipéridones 8, 10 et de l'oxazolopipéridine 12

Le traitement des composés **8**, **10** ou **12** par le mélange TMSOTf-TMSCN (ou TBDMSOTf-TMSCN) dans l'acétonitrile, en présence d'une quantité catalytique de ZnBr₂, ne fournit pas les α-cyanoactames **14**, **15** ou l'α-cyanoamine **16** attendus.

L'analyse par RMN ¹H 200 MHz du produit brut de réaction indique cependant dans tous les cas, une modification de la proportion diastéréomérique, seul subsistant le couple de diastéréomères présentant les protons H_{8a} les plus blindés (cf partie expérimentale).

En présence du mélange TMSOTf-TMSCN-ZnBr₂ (ou TBDMSOTf-TMSCN-ZnBr₂), on observe donc avec les composés **8**, **10** et **12**, une équilibration par épimérisation du carbone 8a.

Cette équilibration est équivalente à une ouverture - refermeture (11) stéréospécifique du cycle oxazolidinone (ou oxazolidine), plus rapide que la capture des intermédiaires électrophiles formés, ions N-acyliminium (ou iminium) par le TMSCN (schéma 3).

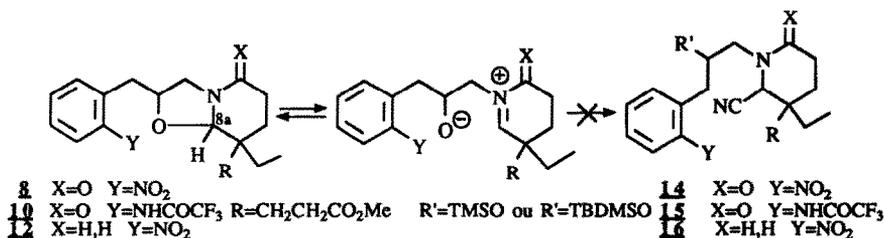


Schéma 3

La refermeture en oxazolidine (processus 5-endo-trig hétérocyclique) (**12**) reste donc, pour les trois modèles étudiés, favorisée par rapport au piégeage intermoléculaire par le TMSCN.

La limitation du degré de liberté des intermédiaires réactionnels par complexation, pourrait rendre compte de la refermeture stéréospécifique du cycle oxazolidinone (ou oxazolidine) observée.

3) Réactivité de l'oxazolopipéridine 13

Le traitement de l'aniline **13** (4 diastéréomères) par l'anhydride trifluoroacétique (1,1 éq) dans l'éther anhydre en présence de Na_2CO_3 sec, fournit l'amide **17** sous forme d'un mélange de 2 diastéréomères.

La modification de la composition diastéréomérique observée au cours de cette réaction implique à nouveau, après trifluoroacétylation de l'amine, une équilibration équivalente à une ouverture - refermeture stéréospécifique du cycle oxazolidine, catalysée cette fois par l'acide trifluoroacétique (schéma 4).

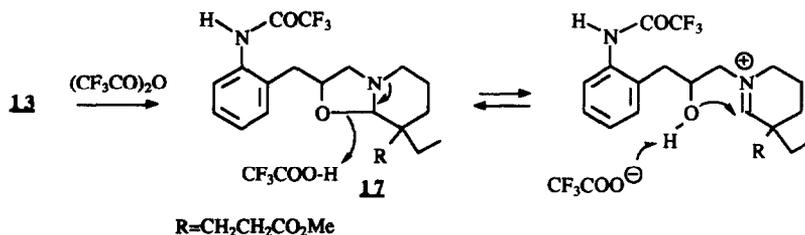


Schéma 4

Ce résultat contraste avec la trifluoroacétylation de l'oxazolopipéridone **9** effectuée dans les mêmes conditions réactionnelles et qui ne subit pas d'ouverture du cycle oxazolidinone (cf schéma 2), en accord probablement avec une plus grande stabilité des oxazolopipéridones par rapport aux oxazolopipéridines, le trifluoroacétamide **10** restant un mélange de 4 diastéréomères.

L'oxazolopipéridine amide **17** présente une grande versatilité dans 3 conditions réactionnelles étudiées.

4) Réactivité de l'oxazolopipéridine 17

a) en présence du mélange TMSOTf-TMSCN-ZnBr₂

Dans ces conditions réactionnelles, l'oxazolopipéridine o-trifluoroacétamide **17** (2 diastéréomères) conduit quantitativement à l'imine **18** (2 diastéréomères), l' α -cyanoamine **19** recherchée n'étant pas observée (schéma 5). En effet, l'analyse spectrale du composé **18** montre :

1) en RMN¹H (400 MHz), un proton à 8,25 ppm en accord avec la fonction imine, vraisemblablement de structure *trans*, induisant le déblindage du proton aromatique H¹² ($\delta = 7,70$ ppm) ; un proton échangeable à 10,23 ppm dont le déblindage pourrait s'expliquer par la chélation entre le groupement NH de l'amine et le groupement trifluoroacétate formant ainsi un pseudo-cycle à 5 ; cette chélation pourrait également rendre compte de la stabilité relative de l'imine **18**.

2) en RMN¹³C (62,9 MHz), un carbone HC¹⁴ à 185,5 ppm correspondant à une fonction imine.

Dans les mêmes conditions réactionnelles, l'oxazolopipéridine o-nitrée **12** conduisait à une simple épimérisation du carbone **8a** (cf schéma 3). Cette différence de réactivité paraît devoir être attribuée à la participation du groupe trifluoroacétamide.

Les résultats pourraient se rationaliser en considérant la suite de réactions décrite dans le schéma 5 : ouverture du cycle oxazolidine avec formation transitoire de l'intermédiaire ortho **H** ; rupture de ce dernier (correspondant au transfert du groupe acyle N → O) suivie d'une fermeture transitoire en aminoral **I** dont la forme ouverte correspond à l'imine **18**.

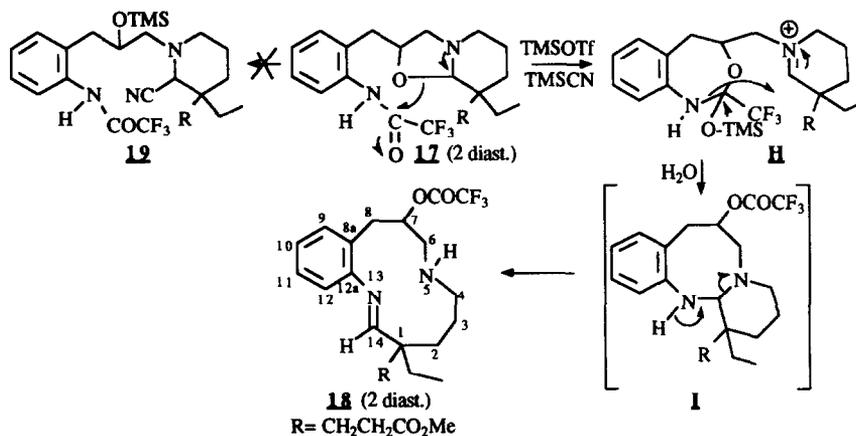


Schéma 5

Il est intéressant de signaler, que dans les mêmes conditions réactionnelles, l'oxazolopipéridone **10** qui porte un groupe trifluoroacétamide en ortho, subit une simple ouverture - refermeture du cycle oxazolidinone (cf schéma 3). Concernant cette dernière, la différence de réactivité observée entre les deux milieux électrophiles (non équilibration en présence de (CF₃CO)₂O (vide infra), équilibration en présence de TMSOTf-TMSCN-ZnBr₂), pourrait être en relation avec la formation transitoire de l' α -cyanolactame **15** (cf schéma 3) non isolable.

b) en présence de NaBH₃CN en milieu acide

Les ions iminium intermédiairement formés en présence des réactifs électrophiles comme TMSOTf ne pouvant être piégés par le TMSCN, il apparaissait intéressant d'étudier leur réactivité en présence d'un réducteur.

En milieu acide contrôlé (pH = 6), en présence de NaBH₃CN, l'oxazolopipéridine o-trifluoroacétamide **17** (2 diastéréomères), est réduite quantitativement en pipéridine-alcool **20** (2 diastéréomères).

Dans les mêmes conditions réactionnelles, les oxazolopipéridones **8**, **10** et en particulier l'oxazolopipéridine o-nitrée **12**, restent inchangées.

La mise en évidence, avec le composé **17**, de cette première réaction intermoléculaire, résulte donc de la conjonction de deux facteurs favorables : l'existence d'intermédiaires de type iminium et la présence du groupe trifluoroacétamide.

La participation de ce groupe doit donc à nouveau être retenue. La formation transitoire de l'intermédiaire ortho **G** (analogue non silylé de **H**), en libérant les ions iminium, pourrait rendre compte de leur réduction par les ions hydruure (schéma 6).

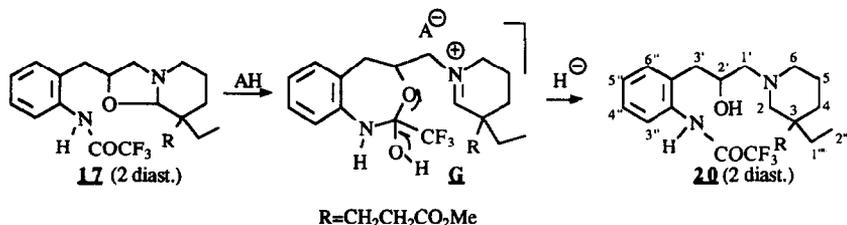


Schéma 6

c) en milieu acide en présence d'un excès de KCN

La réussite du piégeage intermoléculaire des intermédiaires iminium par les ions hydrure nous a conduits à étudier l'éventualité d'un piégeage intermoléculaire par les ions cyanure dans des conditions acides analogues.

L'addition d'un large excès de KCN solide à la solution méthanolique acide (0,1 N) de l'amide 17 (2 diastéréomères) ne conduit pas à l' α -cyanopipéridine 21 souhaitée, mais à l'aminéoéther 22 (13) sous forme d'un mélange de 4 diastéréomères (analyse par RMN¹H 200 MHz) (schéma 7). Pour tenter de préciser l'influence de l'acidité dans le processus de formation de l'aminéoéther 22, deux expériences complémentaires en présence du seul mélange MeOH-KCN ont été effectuées sur l'imine 18 et l'amide 17. Dans ces deux réactions, on observe la formation quantitative de l'aminéoéther 22.

- Le milieu acide n'est pas nécessaire à la transformation de l'amide 17 en aminéoéther 22.

- La formation de l'aminéoéther 22 à partir de l'amide 17, pourrait s'interpréter (cf schéma 7) par ouverture de l'aminol I (issu de l'intermédiaire ortho G), transfert du groupe acyle O ---> N favorisé en milieu basique puis refermeture du nouvel ion iminium J formé.

- Quant à l'imine 18, le moteur de sa transformation en aminéoéther 22 serait à nouveau le transfert du groupement trifluoroacétyl O ---> N, donnant intermédiairement l'iminium J (schéma 7). L'absence totale de stéréosélectivité observée au cours de cette dernière étape (2 diastéréomères ---> 4 diastéréomères) résulterait de l'attaque non stéréospécifique de l'ion alcoolate sur l'intermédiaire iminium J.

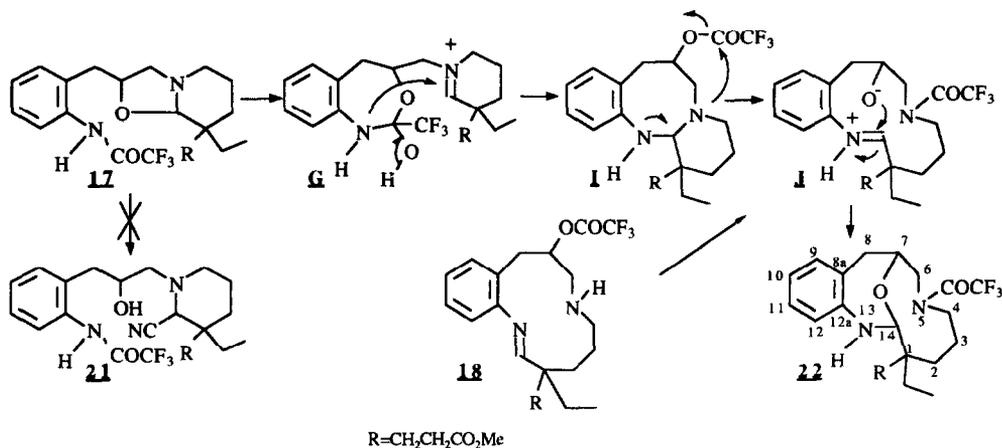


Schéma 7

Conclusion :

Les intermédiaires électrophiles issus de l'ouverture des oxazolopipéridones **8**, **10** et des oxazolopipéridines **12**, **17** par le mélange TMSOTf-ZnBr₂ (ou TBDMSOTf-ZnBr₂) ne peuvent être interceptés par le TMSCN. La variation de la composition diastéromérique observée au cours de ces réactions permet cependant de mettre en évidence une équilibration équivalente à une ouverture - refermeture stéréospécifique conduisant dans tous les cas aux deux diastéromères thermodynamiquement les plus stables.

Dans le cas de l'oxazolopipéridine **17**, l'ouverture du cycle oxazolidine dans diverses conditions réactionnelles s'accompagne toujours de la participation du groupe trifluoroacétamide. En fonction des conditions réactionnelles, on obtient soit la pipéridine **20**, soit des hétérocycles originaux comme l'imine **18** et l'aminéoéter **22**.

L'approche étudiée, ne donne pas accès aux formes N-acyliminium masquées (α -cyanolactames) ou aux formes iminium masquées (α -cyanoamines) recherchées. En revanche, elle apporte d'intéressantes informations concernant la stabilité et la réactivité comparée d'oxazolopipéridones et d'oxazolopipéridines fonctionnalisées dans diverses conditions réactionnelles.

PARTIE EXPÉRIMENTALE

Les chromatographies sur couche mince (CCM) sont réalisées sur plaque de silice 60 F 254 neutre type E (Merck). Les chromatographies sur couche épaisse (CCE) sont réalisées sur plaque de silice neutre. Les chromatographies flash sont effectuées avec du gel de silice Kieselgel 60 (Merck 230-400 Mesh). Les points de fusion (PF) ont été mesurés sur un appareil de Tottoli. Les spectres de masse (SM) en impact électronique (IE) ont été enregistrés sur un spectromètre AEI MS-50, les spectres en ionisation chimique positive (IC⁺) sur un spectromètre AEI MS9 et les spectres en bombardement atomique (FAB⁺) sur un spectromètre Kratos MS-80. Les spectres de résonance magnétique nucléaire ¹H et ¹³C ont été enregistrés sur des spectromètres Bruker AC-200 (200 MHz), Bruker AC-250 (250 MHz) et Bruker AC-400 (400 MHz) dans le CDCl₃ sauf spécification contraire. Les déplacements chimiques (δ) sont exprimés en ppm, le TMS étant pris comme référence interne. Les constantes de couplage sont exprimées en Hz. Les spectres IR ont été enregistrés sur un spectromètre Nicolet 205 FT-IR dans le CHCl₃ et sont exprimés en nombre d'ondes (cm⁻¹). Les analyses élémentaires ont été effectuées dans le laboratoire de microanalyse du CNRS. Tous les solvants et réactifs sont purifiés par les procédés standards. Toutes les manipulations sont effectuées à l'aide d'une rampe à vide sous argon, les transferts de solution s'effectuant par seringue.

4-(éthoxycarbonyl)-5-(2'-nitrobenzyl)-oxazole **4**

A une solution de 7,04 g (38,9 mmoles) d'acide o-nitrophénylacétique **2** dans 75 ml de benzène anhydre agitée sous argon à 0°C sont successivement additionnés, goutte à goutte, 3,7 ml (42,7 mmoles) de chlorure d'oxalyle puis 0,2 ml de DMF anhydre. Après 2h, la masse réactionnelle est concentrée à sec et le produit brut conservé sous argon.

A une solution de 63 ml (89,4 mmoles) de n-Buli (1,43 M dans le n-hexane) dans 60 ml de THF anhydre agitée à -70°C sous argon sont additionnés, goutte à goutte, 9,80 ml (89,4 mmoles) d'isocyanocétate d'éthyle dans 70 ml de THF anhydre, puis la solution du chlorure d'acide **3** (8,38 g ; 38,9 mmoles) dans 70 ml de THF anhydre refroidis à l'aide d'un manchon de carboglace pilée. Après addition, la masse réactionnelle est amenée à température ambiante et 10 ml d'acide acétique glacial sont additionnés. Après concentration, reprise du résidu par CH₂Cl₂, lavage par une solution aqueuse saturée de NaCl, traitements habituels et chromatographie rapide sur schott de silice (éluant : Hept / AcOEt : 75/25), on obtient 7,88 g d'oxazole **4** (73%) sous forme d'une poudre orange. PF = 209°C. Analyse pour C₁₃H₁₂N₂O₅ = 276,07 : Calc% : C 56,51 H 4,38 N 10,14 O 28,97. Tr% : C 56,45 H 4,35 N 10,08 O 29,12. IR : 1720 (C=O ester), 1600 (C=N), 1530 (Car-NO₂), 1380, 1350, 1050. SM (IE) : 277 (M+1), 231 (M-NO₂). RMN¹H (200 MHz) : 1,40 (3H, t, J = 7, Me) ; 4,40 (2H, q, J = 7, CH₂-Me) ; 4,83 (2H, s, 1'-CH₂) ; 7,35 (1H, dd, J = 7, J = 2, 6"-CH) ; 7,47 (1H, td, J = 7 ; J = 2, 4"-CH) ; 7,58 (1H, td, J = 7 ; J = 2, 5"-CH) ; 7,78 (1H, s, 2-CH) ;

8,05 (1H, dd, $J = 7$; $J = 2$, 3''-CH). **RMN¹³C** (62,9 MHz): 13,6 (Me); 28,5 (1'-CH₂); 60,6 (OCH₂); 124,4 (3''-C); 127,9 (4''-C); 130,0 (1''-C); 131,4 (6''-C); 132,9 (5''-C); 148,4 (2''-C); 149,4 (2-C); 150,6 (4-C); 155,0 (5-C); 161,1 (C=O).

Chlorhydrate de 1-amino-3-(2'-nitrophényl)-propan-2-one 5

Une solution de 4,15 g (15,0 mmoles) d'oxazole **4** dans 150 ml d'un mélange H₂O-HCl concentré (1/1) est portée au reflux pendant 2h 30. Après refroidissement, la solution aqueuse est lavée avec 150 ml de toluène. Les phases aqueuses rassemblées sont concentrées et le résidu séché une nuit sous vide en présence de P₂O₅. Après recristallisation (EtOH 95°), on obtient 2,65 g (77%) de cristaux blancs (PF = 219°C). Analyse pour C₉H₁₁N₂O₂Cl.H₂O = 232,66 : **Calc%** : C 46,46 H 5,63 N 12,04 O 20,63 Cl 15,24. **Tr%** : C 45,82 H 4,86 N 12,14 O 21,08 Cl 15,48. **IR** : 3470-3360 (NH₂); 3100; 2600; 1962; 1730 (C=O); 1530 (Car-NO₂); 1480. **SM (IE)** : 195 (M+1 : base libre), 165 (M- CH₂NH₂), 137, 119. **SM (FAB⁺)** : 195 (M+1), 149 (195-NO₂). **RMN¹H** (200 MHz; DMSO d₆) : 4,10 (2H, sl, 1-CH₂); 4,35 (2H, s, 3-CH₂); 7,53 (1H, td, $J = 7$, $J = 2$; 4'-CH); 7,63 (1H, dd, $J = 7$, $J = 2$; 6'-CH); 7,78 (1H, td, $J = 7$, $J = 2$; 5'-CH); 8,15 (1H, dd, $J = 7$, $J = 2$, 3'-CH); 8,40 (2H éch. D₂O, sl, NH₂). **RMN¹³C** (50,3 MHz; DMSO d₆) : 44,1 (1C); 46,5 (3C); 124,6 (3'C); 128,7 (4'C); 133,6 (6'C); 133,7 (5'C); 148,3 (2'C); 166,5 (2C).

1-amino-3-(2'-nitrophényl)-propan-2-ol 6

A une solution de KOH à 20% (0,2 ml) dans le MeOH (55 ml) agitée à 0°C, on ajoute successivement, 677 mg (17,9 mmoles) de NaBH₄ puis une solution de 1,01 g (4,38 mmoles) de chlorhydrate **5** dans 60 ml de MeOH. Après addition, la masse réactionnelle est amenée à température ambiante. Après 3 heures d'agitation, la masse réactionnelle est concentrée et le résidu additionné d'une solution aqueuse saturée de NaCl. Après extraction avec de l'AcOEt puis traitement, on obtient 830 mg (97%) d'aminoolcool **6** sous forme d'une huile jaune. Analyse pour C₉H₁₂N₂O₃ = 316,31 : **Calc%** : C 55,09 H 6,16 O 24,46 N 14,28. **Tr%** : C 54,98 H 6,20 O 24,70 N 14,12. **IR** : 3615 (NH₂, OH), 3425, 3385, 1530 (Car-NO₂), 1355. **SM (IC⁺)** : 197 (MH⁺); **SM (IE)** : 197 (M+1), 178 (M-H₂O), 150 (M-NO₂), 132 (150-H₂O). **RMN¹H** (200 MHz) : 2,55 (1H, dd, $J = 14$, $J = 8,5$, 1-H); 2,75 (1H, dd, $J = 14$, $J = 8,5$, 1-H); 2,88 (1H, dd, $J = 14$, $J = 8$; 3-H); 2,97 (3H éch. D₂O, sl, OH et NH₂); 3,07 (1H, dd, $J = 14$, $J = 4,5$; 3-H); 3,68 (1H, m, 2-H); 7,25 à 7,55 (3H, m, 4'-H, 5'-H, 6'-H); 7,82 (1H, d, J 3'-H, 4'-H = 7; 3'-H).

8-éthyl-8-méthoxycarbonyléthyl-2-(2'-nitrobenzyl)-2,3,6,7,8,8a-hexahydro-5H-oxazolo-[3,2-a]-5-oxopyridine 8

1,29 g (6,58 mmoles) d'aminoolcool **6** et 1,69 g (6,91 mmoles) d'aldéhyde **7** sont solubilisés dans 100 ml de toluène anhydre. Le milieu est porté au reflux avec un montage Dean-Stark. Après 3 h de réaction, concentration, puis purification par flash chromatographie (éluant : AcOEt) on obtient l'oxazolopipéridone **8** 1,80 g (70%) sous forme d'un mélange de 4 diastéréomères. Une séparation HPLC sur colonne de silice semi-préparative (débit : 2 ml/mn, sensibilité 0,5, solvant : Hept-iPrOH 90 / 10) conduit au pourcentage suivant par ordre de temps de rétention croissant (24 - 19 - 27 - 30). Analyse pour C₂₀H₂₆N₂O₆ = 390,44 : **Calc%** : C 61,53 H 6,71, N 7,17 O 24,59. **Tr%** : C 61,39 H 6,57 N 7,21 O 24,83. **IR** : 2970, 2880, 1730 (C=O ester), 1640 (C=O amide), 1530 (Car-NO₂), 1470, 1350, 1100. **SM (IC⁺)** : 391 (MH⁺), 361. **SM (IE)** : 391 (M+1), 376, 359, 255. **RMN¹H** (400 MHz) (4 diastéréomères) : 0,80; 0,85; 0,90; 0,92 (3H, t, $J = 7,5$; 2'''-Me); 1,37-1,95 (6H, m, 1'''-CH₂, 7-CH₂, 1''-CH₂); 2,13-2,55 (4H, m, 6-CH₂, 2'''-CH₂); 3,07-3,42 (4H, m, 1'-CH₂, 3-CH₂); 3,58; 3,62 et 3,63 (3H, s, OMe); 4,14; 4,19; 4,35 et 4,43 (1H, m, 2-CH); 4,57; 4,58; 4,75; 4,78 (1H, s, 8a-H); 7,37; 7,47 (2H, m, 4''-CH, 6''-CH); 7,57 (1H, t, $J = 7,5$, $J = 7,5$, 5''-CH); 7,93 (1H, d, $J = 7,5$; 3''-CH). **RMN¹³C** (62,9 MHz) : 1er diastéréomère (le moins polaire) : 6,72 (2'''C); 17,22 (1'''C); 27,86 (1''C); 29,01 (7C); 29,43 (2''C); 31,54 (6C); 36,81 (1C); 38,29 (8C); 47,43 (3C); 51,69 (OMe); 75,83 (2C); 92,26 (8aC); 125,10 (3''C); 128,06 (4''C); 132,43 (1''C); 133,05 (6''C); 133,05 (5''C); 149,75 (2''C); 167,74 (3''C); 174,27 (5C).

Réaction pendant 18 h : dans les mêmes conditions réactionnelles, mais après un temps de reflux de 18 h, 250 mg (0,79 mmole) d'aminoolcool **6** et 202 mg (0,83 mmole) d'aldéhyde **7** dans 30 ml de toluène

fournissent 231 mg (75%) d'oxazolopipéridone **8** (même composition diastéréomérique que précédemment par RMN¹H).

Réaction en présence d'acide tosylique : dans les mêmes conditions réactionnelles, 250 mg (0,79 mmole) d'aminoalcool **6**, 202 mg (0,83 mmole) d'aldéhyde **7** et 19 mg (0,1 mmole) d'acide tosylique dans 30 ml de toluène anhydre fournissent, après 3 heures de reflux, 222 mg (72%) d'oxazolopipéridone **8** (même composition que précédemment par RMN¹H).

8-éthyl-8-méthoxycarbonyléthyl-2-(2'-aminobenzyl)-2,3,6,7,8,8a-hexahydro-5H-oxazolo-[3,2-a]-5-oxo-pyridine 9

Une solution de 333 mg (0,85 mmole) d'oxazolopipéridone **8** et 40 mg de Pd/C à 10% dans 25 ml de MeOH est hydrogénée à TA sous 1 Atm. Après 1 h, filtration sur célite, lavage au MeOH et concentration, on obtient 312 mg (100%) d'amine **9** sous forme d'une huile jaune. Analyse: Masse haute résolution pour C₂₀H₂₈N₂O₄ : Calc% : 360,2048. Tr% : 360,4100. IR : 3460, 3375 (NH₂), 2975, 2880, 1725 (C=O ester), 1630 (C=O amide). SM (IC⁺) : 361 (MH⁺), 243. RMN¹H (200 MHz) (4 diastéréomères) : 0,83 ; 0,97 (3H, t, J = 7, 2^{'''}-CH₃) ; 1,33 à 1,95 (6H, m, 1^{'''}-CH₂, 7-CH₂, 1^{'''}-CH₂) ; 2,12 à 2,65 (4H, m, 6-CH₂, 2^{'''}-CH₂) ; 2,77 à 2,95 (2H, m, 3-CH₂) ; 3,07 à 3,43 (2H, m, 1[']-CH₂) ; 3,62 ; 3,67 ; 3,70 ; 3,73 (3H, s, OMe) ; 3,97 (2H éch. D₂O ; sl, NH₂) ; 4,07 et 4,45 (1H, m, 2-CH) ; 4,62 ; 4,70 et 4,75 (1H, s, 8a-CH) ; 6,68 (1H, d, J = 7 ; 6^{''}-CH) ; 6,72 (1H, t, J = 7, J = 7 ; 4^{''}-CH) ; 6,97 à 7,13 (2H, m, 3^{''}-CH, 5^{''}-CH).

8-éthyl-8-méthoxycarbonyléthyl-2-(2'-trifluoroacétamidobenzyl)-2,3,6,7,8,8a-hexahydro-5H-oxazolo-[3,2-a]-5-oxo-pyridine 10

A une suspension de 307 mg (0,85 mmole) d'amine **9** et de 189 mg (1,78 mmole) de Na₂CO₃ pur sec dans 30 ml de THF agitée à 0°C sous argon, sont additionnés 222 µl (1,57 mmole) d'anhydride trifluoroacétique. Après 3 h d'agitation à TA, la masse réactionnelle est concentrée, additionnée d'eau, puis reprise par un mélange Et₂O-CH₂Cl₂ (80 / 20). Après traitements habituels, une purification par CCE (éluant : AcOEt) permet d'isoler une première fraction 148 mg (diastéréomères 1 et 2) puis une seconde fraction 150 mg (diastéréomères 3 et 4) (rdt global : 76%) d'amide **10**. Analyse: Masse haute résolution (IE) pour C₂₂H₂₇F₃N₂O₅ : Calc% : 456,1871. Tr% : 456,1882. SM (IC⁺) : 457 (MH⁺). SM (IE) : 456 (M⁺), 441 (M-Me), 425 (M-OMe), 387 (M-Me), 359 (387-CO), 254. IR : 3300 (NH), 3000-2880, 1730 (C=O ester), 1645 (C=O amide), 1450, 1280, 1155, 900. RMN¹H (200 MHz) : diastéréomères 1 et 2 : 0,80 ; 0,93 (3H, t, J = 8 ; 2^{'''}-CH₃) ; 1,20 à 1,87 (6H, m, 1^{'''}-CH₂, 1^{'''}-CH₂, 7-CH₂) ; 1,95 à 2,43 (4H, m, 2^{'''}-CH₂, 6-CH₂) ; 2,86 (1H, ddd, Jgem = 15, J = 6, J = 3 ; 1[']-CH) ; 3,15 (1H, dd, Jgem = 15, J = 3 ; 1[']-CH) ; 3,37 (1H, td, Jgem = 18, J H_{6α}, H_{7β} = 4 ; 3-CH) ; 3,57 (1H, td, Jgem = 18, J H_{6α}, H_{7β} = 2 ; 3-CH) ; 3,58 ; 3,65 (3H, s, OMe) ; 4,28 ; 4,38 (1H, m, 2-CH) ; 4,65 ; 4,72 (1H, s, 8a-CH) ; 7,20 à 7,42 (3H, m, 4^{''}-CH, 5^{''}-CH, 6^{''}-CH) ; 7,70 (1H, d, J = 8, 3^{''}-CH) ; 8,78 ; 8,93 (1H éch. D₂O, sl, NH). Diastéréomères 3 et 4 : 0,83 ; 0,88 (3H, t, J = 8 ; 2^{'''}-CH₃) ; 1,13 à 1,93 (6H, m, 1^{'''}-CH₂, 1^{'''}-CH₂, 7-CH₂) ; 2,17 à 2,47 (4H, m, 2^{'''}-CH₂, 6-CH₂) ; 2,83 (1H, ddd, Jgem = 15, J = 7, J = 3 ; 1[']-CH) ; 3,01 (1H, dd, Jgem = 15, J = 8 ; 1[']-CH) ; 3,06 (1H, dd, Jgem = 15, J = 3 ; 3-CH) ; 3,15 (1H, dd, Jgem = 15, J = 3 ; 3-CH) ; 3,63 ; 3,68 (3H, s, OMe) ; 4,23 ; 4,43 (1H, m, 2-CH) ; 4,72 ; 4,73 (1H, s, 8a-CH) ; 7,17 à 7,42 (3H, m, 4^{''}-CH, 5^{''}-CH, 6^{''}-CH) ; 7,78 ; 7,85 (1H, d, J = 8 ; 3^{''}-CH) ; 9,55 ; 9,63 (1H, éch. D₂O, sl, NH).

8-éthyl-8-méthoxycarbonyléthyl-2-(2'-nitrobenzyl)-2,3,6,7,8,8a-hexahydro-5H-oxazolo-[3,2-a]-5-thio-pyridine 11

1,21 g (3,11 mmoles) d'oxazolopipéridone **8** et 1,32 g (3,27 mmoles) de réactif de Lawesson sont dissous dans 100 ml de toluène. Après 45 mn de reflux sous argon, la masse réactionnelle est refroidie, concentrée à sec, reprise à l'éther puis filtrée. Après concentration à sec du filtrat puis flash chromatographie (éluant : Hept / AcOEt : 75 / 25 puis hept / AcOEt : 50 / 50), on obtient 1,33 g (100%) de thiolactame **11** sous forme d'une huile jaune. Analyse: Masse haute résolution (IE) pour C₂₀H₂₆N₂O₅S : Calc% : 406,1562 ; Tr% : 406,1563. RMN¹H (200 MHz) (4 diastéréomères) : 0,77 ; 0,82 ; 0,86 ; 0,87 (3H, t, J = 7,5 ; 2^{'''}-CH₃) ; 1,32 à 1,95 (6H, m, 1^{'''}-CH₂, 1^{'''}-CH₂, 7-CH₂) ; 2,18 à 2,55 (2H, m, 2^{'''}-CH₂) ; 2,68 à 3,08

(2H, m, 6-CH₂) ; 3,15 à 3,48 (4H, m, 1'-CH₂, 3-CH₂) ; 3,62 ; 3,65 ; 3,72 (3H, s, OMe) ; 3,98 ; 4,43 ; 4,68 (1H, m, 2-H) ; 4,62 ; 4,82 ; 4,88 (1H, s, 8a-H) ; 7,40 ; 7,68 (3H, m, 4''-CH, 5''-CH, 6''-CH) ; 8,00 (1H, d, J = 7,5 ; 3''-CH).

8-éthyl-8-méthoxycarbonyléthyl-2-(2'-nitrobenzyl)-2,3,6,7,8,8a-hexahydro-5H-oxazolo-[3,2-a]-pyridine 12

A une solution de 240 mg (0,59 mmole) de thiolactame **11** dans 30 ml de MeOH sont additionnés 200 mg de Nickel de Raney. Après 2 h de reflux sous argon, la masse réactionnelle est filtrée sur célite et le précipité lavé au MeOH. La concentration à sec du filtrat fournit 217 mg (98%) d'oxazolopipéridine **12** sous forme d'une huile jaune. IR : 2980 ; 2880 ; 1725 (C=O) ; 1495 ; 1495 ; 1175 (CN) ; 1105 (C-O). SM (IC⁺) : 377 (MH⁺). SM (IE) : 376 (M⁺) ; 346 ; 240. RMN¹H (200 MHz) (4 diastéréomères) : 0,80 ; 0,92 (3H, t, J = 7 ; 2'''-CH₃) ; 1,32 ; 1,92 (10H, m, 1'''-CH₂, 1''-CH₂, 8-CH₂, 7-CH₂, 6-CH₂) ; 2,17 à 2,60 (2H, m, 2''-CH₂) ; 2,75 ; 3,12 (4H, m, 1'-CH₂, 3-CH₂) ; 3,60 ; 3,65 ; 3,70 ; 3,73 (3H, s, OMe) ; 3,93 ; 4,40 (1H, m, 2-CH) ; 4,58 ; 4,62 ; 4,72 (1H, s, 8a-H) ; 6,70 ; 6,87 (2H, m, 4''-CH, 6''-CH) ; 7,00 ; 7,17 (2H, m, 3''-CH, 5''-CH).

8-éthyl-8-méthoxycarbonyléthyl-2-(2'-aminobenzyl)-2,3,6,7,8,8a-hexahydro-5H-oxazolo-[3,2-a]-pyridine 13

A une solution de 453 mg (1,12 mmole) de thiolactame **11** dans 35 ml d'EtOH sont additionnés 29 mg (0,33 mmole) de Nickel de Raney puis 320 µl (6,60 mmoles) d'hydrate d'hydrazine. Après 2 h d'agitation à TA, la masse réactionnelle est filtrée sur célite, et l'insoluble lavé à l'EtOH. Après concentration à sec, on obtient 327 mg (85%) d'amine **13** sous forme d'une huile jaune. IR : 3425, 3350 (NH₂), 2945-2730 (CH₂), 1730 (C=O), 1620, 1455, 1430, 1270, 1180. SM (IC⁺) : 347 (MH⁺). RMN¹H (200 MHz) (4 diastéréomères) : 0,81 ; 0,82 ; 0,84 ; 0,88 (3H, t, J = 7 ; 2'''-CH₃) ; 1,35 à 1,83 (8H, m, 1'''-CH₂, 7-CH₂, 6-CH₂, 1''-CH₂) ; 2,08 à 2,57 (4H, m, 5-CH₂, 2''-CH₂) ; 2,70 à 3,02 (3H, m, 1'-CH₂, 3-CH) ; 3,20 (1H, ddd, Jgem = 10, J = 6, J = 2 ; 3-CH) ; 3,33 ; 3,38 ; 3,47 ; 3,50 (1H, s, 8a-CH) ; 3,62 ; 3,67 ; 3,68 ; 3,72 (3H, s, OMe) ; 3,90 à 4,37 (3H, m, 2-CH et NH₂) ; 6,68 (1H, d, J = 7 ; 6''-CH) ; 6,70 (1H, t, J = 7 ; 4''-CH) ; 6,95 à 7,12 (2H, m, 3''-CH, 5''-CH).

Désulfuration-réduction simultanée de 11 : A une solution de 453 mg de **11** dans 35 ml de THF, on additionne 200 mg de Nickel de Raney fraîchement préparé. Après 2h de reflux sous argon, filtration sur célite puis concentration à sec du filtrat, on obtient 289 mg (75%) d'amine **13**.

Réactivité des oxazolopipéridones 8, 10 et de l'oxazolopipéridine 12 en présence de TMSOTf-TMSCN-ZnBr₂ et TBDMSOTf-TMSCN-ZnBr₂ :

1) **Équilibration du mélange d'oxazolopipéridones diastéréomères 8**. A une solution d'oxazolopipéridone **8** (53 mg ; 0,14 mmole) dans 5 ml de CH₃CN anhydre, on additionne 11 mg (0,05 mmole) de ZnBr₂ anhydre, 62 ml (0,28 mmole) de TBDMSOTf puis 34 ml (0,25 mmole) de TMSCN. Après 4 jours de reflux sous argon, la masse réactionnelle est concentrée à sec, reprise par du CH₂Cl₂, lavée avec une solution aqueuse saturée de NaCl. Après traitements habituels, on obtient 52 mg d'oxazolopipéridone **8** sous forme d'un mélange de 2 diastéréomères en RMN¹H 200 MHz (2 s H8a-CH à δ = 4,58 et δ = 4,57 ppm). Même résultat en présence de TMSOTf.

2) **Équilibration du mélange d'oxazolopipéridones diastéréomères 10**. Dans les conditions réactionnelles précédentes, 29 mg de **10** (0,063 mmole) fournissent après 74 h de reflux, 26 mg (90%) d'oxazolopipéridones **10** (2 diastéréomères) (2 s H8a-CH à δ = 4,68 et δ = 4,63 ppm).

3) **Équilibration du mélange d'oxazolopipéridines diastéréomères 12**. Dans les conditions réactionnelles précédentes 21 mg (0,057 mmole) de **12** fournissent après 48h de reflux 12 mg (55%) d'oxazolopipéridines **12** (2 diastéréomères) (2 s H8a-CH à δ = 4,58 et δ = 4,60 ppm).

8-éthyl-8-méthoxycarbonyléthyl-2-(2''-trifluoroacétamidobenzyl)-2,3,6,7,8,8a-hexahydro-5H-oxazolo-[3,2-a]-pyridine 17

A une solution de 212 mg (0,61 mmole) d'amine **13** dans 25 ml d'éther anhydre maintenue à 0°C sous argon, on ajoute successivement 138 mg (1,29 mmole) de Na₂CO₃ pur sec puis 173 µl (1,23 mmole) de

(CF₃CO)₂O. Après 2h d'agitation à TA, le milieu est hydrolysé par de la glace, puis additionné de CH₂Cl₂. Après traitements habituels, on obtient 258 mg (95%) d'amide **17**. Analyse: Masse haute résolution (IE) pour C₂₂H₂₉F₃N₂O₄ : Calc% : 442,2079 . Tr% : 442,2071. SM (IE) : 442 (M⁺), 427 (M-Me), 411 (M-OMe), 373 (M-CF₃), 240, 202. IR : 3280 (NH), 2945, 2800, 1725 (C=O amide et ester), 1150. RMN¹H (200 MHz) (2 diastéréomères) : 0,77 ; 0,78 (3H, t, J = 7 ; 2^{'''}-Me) ; 1,35 à 1,82 (8H, m, 1^{'''}-CH₂, 7-CH₂, 6-CH₂, 1^{''}-CH₂) ; 1,92 à 2,45 (4H, m, 5-CH₂, 2^{''}-CH₂) ; 2,63 à 3,22 (5H, m, 1'-CH₂, 3-CH₂, 8a-CH) ; 3,63 ; 3,67 (3H, s, OMe) ; 4,37 (1H, m, 2-CH) ; 7,03 ; 7,43 (3H, m, 4''-CH, 5''-CH, 6''-CH) ; 7,78 (1H, d, J = 7,5 ; 3''-CH) ; 9,85 ; 9,95 (1H, sl, NH).

Réactivité de l'amide 17 en présence de TMSOTf-TMSCN-ZnBr₂ : 1-éthyl-1-méthoxycarbonyléthyl-6-trifluoroacétoxy-2,3,4,5,6,7,12,12a-octahydro-1H-4a,12-diaza-dibenzo-(a,d)-cyclooctène : imine 18

A une solution de 95 mg (0,21 mmole) d'amide **17** dans 7 ml de CH₃CN anhydre sont additionnés 18 mg (0,08 mmole) de ZnBr₂, 100 µl (0,63 mmole) de TMSOTf et 89 µl (0,63 mmole) de TMSCN. Après 24 h de reflux sous argon, la masse réactionnelle est reprise par de l'AcOEt puis lavée par une solution aqueuse saturée de NaCl. Après traitements habituels, on obtient 90 mg (95%) d'imine **18** sous forme d'une huile jaune. Analyse: masse haute résolution pour C₂₂H₂₉F₃N₂O₄ : Calc% : 442,2079 ; Tr% : 442,2065. SM (IC⁺) : 443 (MH⁺) ; (FAB⁺) : 443 (MH⁺), 347. SM (IE) : 442 (M⁺), 411 (M-OMe). IR : 3360, 3255(NH), 2965, 1735 (C=O ester, amide), 1670 (C=N), 1250, 1030. RMN¹H (400 MHz ; CD₃CN) (2 diastéréomères) : 0,90 ; 0,91 (3H, t, J = 7 ; 2''-CH₃) ; 1,60 à 1,73 (4H, m, 1''-CH₂ et 2-CH₂) ; 1,87 à 2,02 (6H, m, 3-CH₂, 1'-CH₂, 4-CH₂) ; 2,35 (1H, dd, J = 10, J = 3 ; 6-CH) ; 2,42 (1H, dd, J = 10, J = 7 ; 6-CH) ; 2,84 (1H, dd, Jgem = 16, J = 7 ; 8-CH) ; 2,96 (1H, dd, Jgem = 16, J = 4 ; 8-CH) ; 3,62 (3H, s, OMe) ; 3,70 à 3,87 (2H, m, 2'-CH₂) ; 4,27 (1H, m, 7-CH) ; 7,22 à 7,40 (3H, m, 11-CH, 10-CH, 9-CH) ; 7,70 (1H, d, J = 8 ; 12-CH) ; 8,25 (1H, s, 14-CH) ; 10,23 (1H éch D₂O, s, NH).

RMN¹³C (62,9 MHz) : 7,8 (Me) ; 18,6 (1''-C) ; 25,2 ; 28,5 ; 30,0 ; 31,4 (2-C, 3-C, 1'-C, 2'-C) ; 37,0 (8-C) ; 43,3 (1-C) ; 52,1 (OMe) ; 52,6 (6-C) ; 67,4 (4-C) ; 68,5 (7-C) ; 124,3 (CF₃) ; 125,6 (12-C) ; 127,9 (11-C) ; 128,5 (9-C) ; 131,9 (8a-C) ; 132,3 (10-C) ; 135,0 (12a-C) ; 155,3 ; 155,9 ; 156,5 (COCF₃) ; 173,8 (CO ester) ; 185,5 (14-C ; C=N).

3-éthyl-N-[2'-hydroxy-3'-(2''-trifluoroacétamidophényl)propyl]-3-méthoxycarbonyléthyl-pipéridine 20

A une solution de 49,6 mg (0,11 mmole) d'oxazolopipéridine **17** dans 20 ml de MeOH agitée à TA sont ajoutés 37,3 mg (0,59 mmole) de NaBH₃CN. Le pH est maintenu à 6 par addition de HCl 1N (pH-mètre). Après 2h 20, la masse réactionnelle est concentrée sous vide, additionnée d'une solution aqueuse de Na₂CO₃ à 10% puis extraite avec un mélange éther / CH₂Cl₂ : 80 / 20. Après traitements habituels, on obtient 59 mg (100%) de pipéridine **20** sous forme d'une huile jaune. Analyse: pour C₂₂H₃₁F₃N₂O₄ masse haute résolution (IE) : Calc% : 444,2235 ; Tr% : 444,2231. SM (IE) : 444 (M⁺) ; 413 ; 375 ; 242 ; 212. (FAB⁺) : 445 (M+1) ; 242 ; 212. IR : 3255 (OH) ; 2975-2800 (CH₂) ; 1725 (C=O ester et amide) ; 1155 ; 900. RMN¹H (200 MHz) (2 diastéréomères) : 0,80 ; 0,83 (3H, t, J = 7,5 ; 2^{'''}-CH₃) ; 1,22 à 1,48 (8H, m, 1^{'''}-CH₂, 4-CH₂, 5-CH₂, 1^{''}-CH₂) ; 1,92 à 2,45 (8H, m, 1'-CH₂, 6-CH₂, 2^{''}-CH₂, 2-CH₂) ; 2,63 (1H, dd, Jgem = 15, J = 7 ; 3'CH) ; 2,87 (1H, dd, J = 15, J = 2,5 ; 3'-CH) ; 3,63 (3H, s, OMe) ; 4,00 (1H, m, 2'-CH) ; 7,10 à 7,38 (3H, m, 4''-CH, 5''-CH, 6''-CH) ; 7,90 (1H, d, J = 8 ; 3''-CH) ; 10,25 (1H éch. D₂O, s, NH).

Réactivité de l'amide 17 en milieu acide en présence de KCN : 1-éthyl-1-méthoxycarbonyléthyl-5-trifluoroacéthyl-2,3,4,5,6,7,8,9-octahydro-1,4-oxazonine (9,1-b) (2,1-c)-1,2,4,5-tétrahydro-3,1-benzoxazépine : aminoéther 22

A une solution de 47 mg (0,11 mmole) d'amide **17** dans 10 ml de MeOH, on ajoute 1ml de HCl 1N puis un excès de KCN. La solution vire du jaune à l'incolore pour finalement donner une suspension blanche. Après 1h 10 d'agitation à TA, le milieu réactionnel devenu basique est extrait par de l'AcOEt. Après

traitements, on obtient 53 mg d'ainoéthér **22**. Une CCE sur silice neutre (AcOEt / hept: 1/1) fournit : 1) la fraction la moins polaire amide **17** (18 mg, 38%) (superposition du spectre RMN ^1H); 2) la fraction la plus polaire ainoéthér **22** (17 mg ; 62%). IR : 3480, 3275 (NH), 2955 ; 2850 ; 1735 (C=O ester et amide) ; 1155. SM (IE) : 442 (M $^{+}$) ; 411 (M-OMe) ; 369 (M-CH $_2$ CO $_2$ Me). SM (IC $^{+}$) : 443 (MH $^{+}$) ; 347. RMN ^1H (200 MHz) (4 diastéréomères) : 0,80 ; 0,85 ; 0,88 ; 0,90 (3H, t, J = 8 ; 2"-CH $_3$) ; 1,23 à 2,03 (6H, m. 1"-CH $_2$, 2-CH $_2$, 1'-CH $_2$) ; 2,12 à 2,43 (4H, m, 2'-CH $_2$, 3-CH $_2$) ; 2,57 à 2,83 (4H, m, 6-CH $_2$, 4-CH $_2$) ; 2,87 à 3,03 (2H, m, 8-CH $_2$) ; 3,37 ; 3,57 ; 3,63 ; 3,90 (1H, s, 14-CH) ; 3,64 ; 3,66 ; 3,68 ; 3,70 (3H, s, OMe) ; 3,97 ; 4,10 (1H, m, 7-CH) ; 7,13 à 7,42 (3H, m, 9-CH, 10-CH, 11-CH) ; 7,92 (1H, d, J = 7 ; 12-CH) ; 10,43 ; 10,47 ; 10,53 ; 10,75 (1H éch. D $_2$ O, sl, NH).

REMERCIEMENTS :

Les auteurs remercient le Professeur Pierre POTIER pour son intérêt au cours de ce travail.

BIBLIOGRAPHIE et NOTES

1. Ratcliffe, A. H.; Smith, G. F.; Smith G.N. *Tetrahedron Lett.* **1973**, 5179.
2. Thoison, O.; Guénard, D.; Sévenet, T.; Kan-Fan, C.; Quirion, J.C.; Husson, H.-P.; Deverre, J. R.; Chan, K. C.; Potier, P. *C. R. Acad. Sc. Paris* **1987**, *304*, série n° 2, 157.
3. Pour une revue concernant la formation des liaisons C-C *via* les intermédiaires N-acyliminium : a) Speckamp, W. N.; Hiemstra, H. *Tetrahedron* **1985**, *41*, 4367 ;b) Zaugg, H. E. *Synthesis* **1984**, 85.
4. Concernant l'ouverture irréversible du cycle oxazolidine par le TMSOTf voir Rouden, J.; Royer, J.; Husson, H.-P. *Tetrahedron Lett.* **1989**, *30*, 5133
5. Schöllkopf, U.; Schröder, R. *Angew Chem. Int. Ed. Engl.* **1971**, *10*, 333.
6. Kuehne, M. E. *J. Am. Chem. Soc.* **1964**, *86*, 2946.
7. Ces conditions ont été utilisées lors de la condensation du l-valinol et de l'acide 3-benzoylpropionique. Meyers, A. I.; Harre, M.; Garland, R. *J. Am. Chem. Soc.* **1984**, *106*, 1146.
8. 2,4-bis(p-methoxyphenyl)-1,3-dithiadiphosphetane-2,4-disulfide. Pour une revue concernant le réactif de Lawesson voir : Cava, M. P.; Levinson, M. I. *Tetrahedron* **1985**, *41*, 5061.
9. Moore, R. E.; Furst, A. *J. Org. Chem.* **1958**, *23*, 1504.
10. Lors d'un essai, une réaction simultanée de désulfuration et de réduction du groupe nitro du composé **11** a pu être observée dans les conditions décrites par Laronze, J. Y.; Laronze-Fontaine, J.; Lévy, J.; Le Men, J. *Tetrahedron Lett.* **1974**, 491 (Nickel de Raney dans le THF à reflux).
11. La propension des lactames bicycliques de ce type à subir une ouverture-refermeture réversible du cycle oxazolidine est connue : Meyers, A. I.; Bienz, S.; Busacoa, C. *J. Am. Chem. Soc.* **1989**, *111*, 1905.
12. a) Baldwin, J. E. *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1976**, 734 ; b) Baldwin, J. E.; Cutting, J.; Dupont, W.; Kruse, L.; Silberman, L.; Thomas, R. C. *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1976**, 736.
13. L'ainoéthér **22** est instable sur silice neutre (cf partie expérimentale) et redonne partiellement l'amide de départ **17**.

(Received in Belgium 8 November 1993; accepted 14 March 1994)