

Réaction des Isonitriles IV. Synthèse de γ -alkoxy α -hydroxyamides par double condensation d'énoxysilane et du tert-butylisonitrile aux acétals

Hélène Pellissier et Gérard Gil

LASCO - UA CNRS n° 109 - Faculté des Sciences Saint Jérôme

Av. Normandie Niemen 13397 Marseille Cedex 13 France

(Received in Belgium 27 February 1989)

Abstract : In a one pot TiCl_4 - mediated reaction, acetals react with enoxysilanes of aldehydes and tert-butylisocyanide to afford γ -alkoxy α -hydroxyamides. The yields range from 22 to 79%.

Les énoxysilanes et le tert-butylisonitrile constituent des réactifs nucléophiles fréquemment utilisés en synthèse organique. Dans ce mémoire, nous nous proposons de comparer entre elles les réactivités de ces deux espèces vis-à-vis des acétals en les utilisant pour la synthèse de molécules hautement fonctionnalisées.

Divers travaux dans la littérature ont montré que l'électrophile généré à partir d'un acétal et d'un acide de Lewis additionne des énoxysilanes, permettant la synthèse de β -alkoxycétone ou aldéhydes 1 (1) (schéma 1).

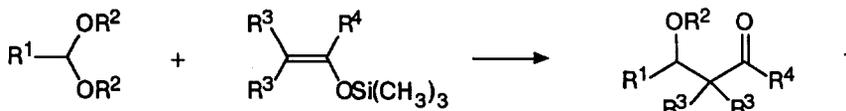


Schéma 1

Quand le nucléophile est un isonitrile, la réaction évolue différemment selon les conditions opératoires et la nature de l'isonitrile mis en œuvre, conduisant sélectivement à des α -alkoxyamides 2 (2), des α -alkoxynitriles 3 (3), des β -alkoxy α -cyanoénamines 4 (4) ou des β -alkoxy α -iminonitriles 5 (5) avec deux équivalents d'isonitrile dans ces deux derniers cas (schéma 2).

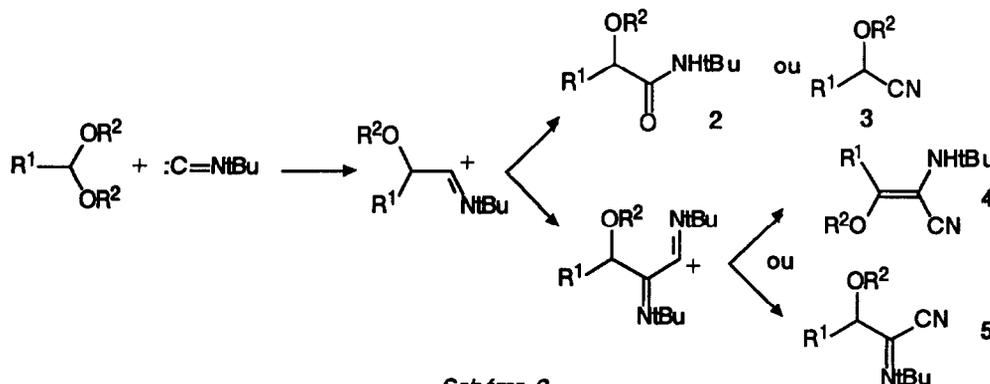
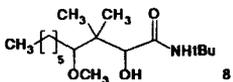
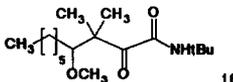
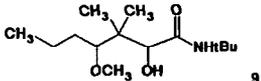
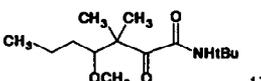
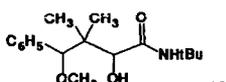
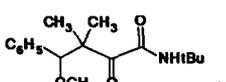
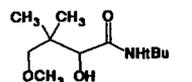
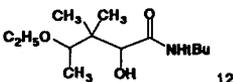
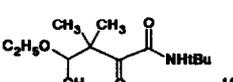
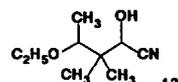
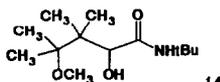
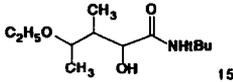
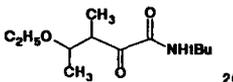


Schéma 2

Toutes ces réactions sont réalisées dans des conditions très voisines : le chlorure de méthylène est utilisé comme solvant avec des quantités stœchiométriques de $TiCl_4$ et à basse température ($-78^\circ C$ à $-55^\circ C$).

Nous avons déjà observé que deux molécules d'isonitrile pouvaient s'additionner sur un acétal (4,5). Aussi, avons nous cherché à développer ce type de double condensation pour synthétiser des molécules à haut degré de fonctionnalisation.

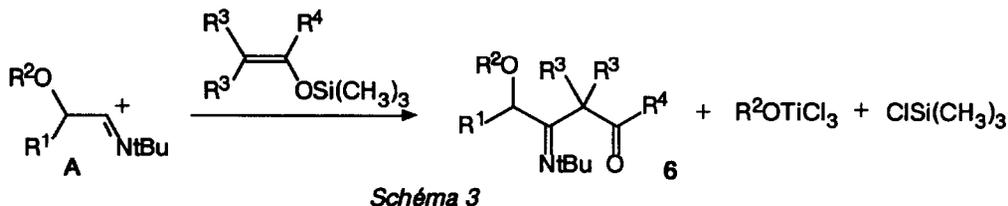
Nous avons donc placé simultanément l'énoxysilane et l'isonitrile en présence d'un acétal et de $TiCl_4$ et avons observé deux additions successives. Les produits obtenus sont des γ -alkoxy α -hydroxyamides 7, issus de l'addition de l'énoxysilane suivie de la condensation de l'isonitrile; ce qui reflète la réactivité relative des deux espèces nucléophiles mises en jeu. Nos résultats sont rassemblés dans le tableau.

acétals	Enoxy-silanes	Produits	Rendements	Produits d'oxydation	Rendements
$CH_3(CH_2)_5CH(OCH_3)_2$	A	 8	70 %	 16	80 %
$CH_3(CH_2)_2CH(OCH_3)_2$	A	 9	55 %	 17	54 %
$C_6H_5CH(OCH_3)_2$	A	 10	40 %	 18	57 %
$CH_2(OCH_3)_2$	A	 11	54 %		
$CH_3CH(OCH_2CH_3)_2$	A	 12	61 %	 19	61 %
		 13	18 %		
$(CH_3)_2C(OCH_3)_2$	A	 14	22 %		
$CH_3CH(OC_2H_5)_2$	B	 15	50 %	 20	28 %

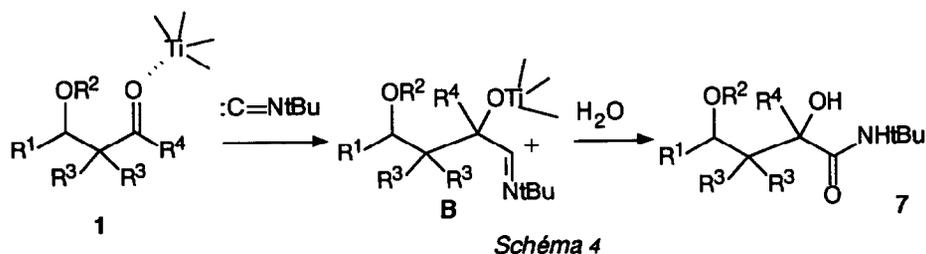
Enoxysilanes A : $(CH_3)_2C=CH-O-Si(CH_3)_3$, B : $CH_3CH=CH-O-Si(CH_3)_3$

A priori, l'acétal complexé par TiCl_4 pouvait additionner dans une première étape :

- soit l'isonitrile pour former l'intermédiaire électrophile A, piégé ensuite par l'énoxysilane suivant le schéma 3 :



- soit l'énoxysilane; le dérivé carbonylé 1 résultant de cette réaction, coordonné à l'atome de titane, subit alors une attaque nucléophile de l'isonitrile (6). L'intermédiaire B ainsi formé est hydrolysé en amide 7 (schéma 4).



L'obtention exclusive des produits de formule générale 7 laisse à penser que le mécanisme du schéma 4 intervient seul dans la double condensation proposée.

Pour vérifier ce mécanisme et l'origine des produits 7 obtenus, nous avons additionné successivement les deux nucléophiles au complexe acétal- TiCl_4 , selon les deux séquences tests précédentes. Les résultats obtenus se sont révélés relativement surprenants :

- lorsque l'isonitrile est additionné avant l'énoxysilane dans des conditions permettant la monoaddition d'isonitrile (2,3), la cétone imine 5 attendue est obtenue en quantité infime. On isole de la cyanoénamine 4 comme précédemment décrit (4).

- lorsque l'énoxysilane est additionné en premier, on isole l'hydroxyamide 7 conformément au schéma 4, mais avec un rendement systématiquement inférieur à celui de l'addition simultanée correspondante (par exemple 38% contre 61% pour 12).

La double condensation décrite s'avère donc le moyen sélectif et efficace pour obtenir des γ -alkoxy α -hydroxyamides 7.

Alors que l'isonitrile en excès s'additionne sur l'acétal coordonné avec TiCl_4 puis sur l'ion iminium résultant, en présence d'énoxysilane, c'est l'éther d'énol silylé qui réagit d'abord sur l'acétal, indiquant un caractère nucléophile plus marqué que l'isonitrile.

Les résultats obtenus nécessitent quelques remarques :

1) Seuls les énoxysilanes dérivés d'aldéhydes permettent de réaliser cette réaction.

Si les énoxysilanes dérivés de cétones réagissent bien avec l'acétal comme déjà décrit dans la littérature (1), par contre, la β -alkoxycétone 1 intermédiaire ne réagit pas avec l'isonitrile ni dans les conditions utilisées (-60°C), ni à plus hautes températures (22°C).

2) La double condensation est sensible à l'encombrement stérique du substrat comme le suggère le faible rendement observé avec l'acétal méthylique de l'acétone, ou l'absence de réactivité de l'acétal du pivalaldéhyde.

3) Dans le cas de l'acétal éthylique de l'acétaldéhyde et de l'énoxysilane dérivé de l'isobutyraldéhyde, l'intermédiaire B élimine un tertibutyl pour conduire à côté de l'hydroxyamide 12, à la cyanhydrine 13

4) Au plan stéréochimique, la plupart des amides synthétisés comportent deux carbones asymétriques (8, 9, 10 et 12) et sont obtenus en mélange quasi équimoléculaire de diastéréoisomères difficilement séparables. La présence de ces couples de diastéréoisomères est confirmée par l'examen de leurs spectres de RMN dans lesquels on observe le dédoublement des signaux des protons sur les centres asymétriques.

Dans le cas de l'amide 15 comportant trois centres asymétriques, le spectre en RMN du ^{13}C montre la large prédominance d'un diastéréoisomère sur les quatre possibles, sans que nous ayons pu préciser lequel.

Afin de vérifier la structure de ces amides diastéréoisomères, le mélange synthétisé est oxydé par le dichromate de pyridinium.

On obtient chaque fois un seul produit racémique, ne présentant plus qu'un atome de carbone asymétrique (sauf 20) et identifié comme le γ -alkoxy α -cétoamide correspondant. Les structures des α -cétoamides synthétisés sont rassemblées dans le tableau.

Dans le but de généraliser cette réaction à d'autres substrats électrophiles, nous avons remplacé l'acétal de départ par des halogénures. Une étude sur la réactivité des halogénures face aux éthers d'énols silylés, a montré, qu'exceptés les halogénures tertiaires, seuls les halogénures secondaires activés (benzyliques, allyliques) réagissent (7).

Effectivement, nous avons observé l'absence de réaction du bromure de benzyle en présence d'éther d'énol triméthylsilylé de l'isobutyraldéhyde et de tert-butylisonitrile, tandis que la cyanhydrine 21 a pu être obtenue à partir du chlorure de tert-butyle (schéma 5).

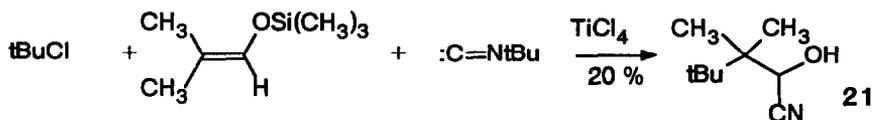


Schéma 5

Conclusion : La double addition que nous décrivons a permis de préciser la différence de pouvoir nucléophile entre un énoxysilane dérivé d'aldéhyde et le tert-butylisonitrile. Au plan synthétique, elle permet d'ajouter trois atomes de carbone au carbone fonctionnel d'un acétal, pour conduire avec de bons rendements à des γ - alkoxy α - hydroxyamides. Les dérivés synthétisés présentent un atome de carbone quaternaire portant un gem-diméthyl et possédant en α et α' des groupements fonctionnels, un squelette que l'on retrouve dans de nombreux produits naturels biologiquement actifs (8 et ref. citées).

Cette utilisation synthétique de la double condensation est actuellement à l'étude.

Partie expérimentale :

Les analyses chromatographiques sur couche mince ont été réalisées sur des plaques de gel de silice 60F 254 (60-230 Mesh).

Les spectres infrarouges ont été enregistrés à l'aide d'un spectrophotomètre Perkin-Elmer 298 (sous forme de film pour les liquides, en solution dans HCCl_3 pour les solides).

Les spectres de résonance magnétique nucléaire ^1H et ^{13}C sont enregistrés sur un appareil Varian XL 200 dans CDCl_3 , les déplacements chimiques δ sont donnés par rapport au T.M.S.

Les acétals sont synthétisés à partir des dérivés carbonylés correspondants d'après la méthode mise au point par Taylor et Chiang (9).

Les éthers d'énols silylés sont facilement accessibles à partir des dérivés carbonylés (1 et références citées); le tert-butylisonitrile est obtenu par transfert de phase à partir de la tert-butylamine et du chloroforme (10).

Synthèse des γ -alkoxy α -hydroxyamides

Dans un ballon muni d'un système d'agitation magnétique et d'une ampoule à brome, on mélange 5 mmol d'acétal, 30 ml de dichlorométhane anhydre, 0,72 ml de tert-butylisonitrile (1,2 équivalent) ainsi que 1,1 équivalent d'énoxysilane. Le mélange est refroidi sous argon à -60°C , puis additionné lentement de 6 ml d'une solution 1M de tétrachlorure de titane dans le dichlorométhane.

Le milieu réactionnel est agité 3 heures à -60°C , puis hydrolysé avec 50 ml d'eau saturée en carbonate de potassium et enfin filtré sur célite. On extrait trois fois au diéthyléther. Les phases organiques réunies sont lavées à l'eau, séchées sur sulfate de magnésium, puis concentrées sous pression réduite. Le produit brut obtenu est purifié par chromatographie sur colonne de silice.

Dans chaque cas, les amides sont obtenus en mélange de diastéréoisomères. Les données spectrales des mélanges sont décrites pour information, les ambiguïtés étant levées par oxydation de ces composés. (Les signaux correspondants aux H et C des diastéréoisomères obtenus sont mentionnés par une *).

Description des produits

Amide 8 (huile) IR : 3410 cm^{-1} (OH); 1663 cm^{-1} (CO).

RMN ^1H , δ : 6,72 et 6,58 (2s, NH)*; 5,00 et 4,60 (2m, OH)*; 3,98 et 3,86 (2m, 1H)*; 3,50 et 3,45 (2s, 3H)*; 3,17 et 2,97 (2 dd, 1H, J = 7,6 Hz et 5,3 Hz)*; 1,37 (s, 9H); 1,70-1,26 (m, 10H); 1,50-1,20-0,98-0,95 (4s, 6H)*; 0,90 (t, 3H, J = 7,3 Hz).

RMN ^{13}C , δ : 171,81 et 171,66 (CO)*; 92,56 et 88,79 (CH-O)*; 77,65 et 77,29 (CH-O)*; 61,37 et 59,48 (OCH₃)*; 50,72 et 50,56 (C tBu)*; 42,32 et 41,34 (C)*; 31,91-31,02-30,91-29,82-29,63-28,12 et 27,51 (5 CH₂)*; 28,78 (3 CH₃ tBu); 23,07-21,27-20,64 et 18,35 (2 CH₃)*; 14,10 (CH₃).

Analyse. Calculé : C, 67,73; H, 11,70; N, 4,65. Trouvé : C, 67,80; H, 11,61; N, 4,70.

Amide 9 (huile) IR : 3390 cm^{-1} (OH); 1655 cm^{-1} (CO).

RMN ^1H , δ : 6,77 et 6,67 (2s, NH)*; 5,04 et 4,79 (2m, OH)*; 4,00 et 3,88 (2m, 1H)*; 3,50 et 3,48 (2s, 3H)*; 3,25 et 3,02 (2t, 1H, J = 6,8 Hz et 5,7 Hz)*; 2,72-1,40 (m, 4H); 1,38 (s, 9H); 1,05-1,03-0,99 et 0,95 (4s, 6H)*; 0,95 (t, 3H).

RMN ^{13}C , δ : 172,55 et 172,36 (CO)*; 99,79 et 89,62 (CH-O)*; 78,14 et 72,92 (CH-O)*; 62,09 et 60,29 (CH₃O)*; 51,38 et 51,23 (C tBu)*; 42,94 et 41,94 (C)*; 33,90 et 33,77 (CH₂)*; 29,43 (3 CH₃ tBu); 23,66-23,63-21,29 et 19,04 (2 CH₃)*; 21,86 et 21,77 (CH₂)*; 15,17 et 15,07 (CH₃)*.

Analyse. Calculé : C, 64,83; H, 11,27; N, 5,40. Trouvé : C, 64,91; H, 11,21; N, 5,37.

Amide 10 (huile) IR : 3400 cm^{-1} (OH); 1655 cm^{-1} (CO).

RMN ^1H , δ : 7,77 et 7,40 (2s, NH)*; 7,30 (m, 5H aromatiques); 4,87 et 4,72 (2s, 1H)*; 4,36 et 4,22 (2s, 1H)*; 4,00 et 3,87 (2s, OH)*; 3,21 et 3,18 (2s, CH₃O)*; 1,40 (s, 9H); 1,06-0,96-0,95 et 0,76 (4s, 2 CH₃)*.

RMN ^{13}C , δ : 171,85 et 171,13 (CO)*; 137,21 et 136,90 (C aromatique)*; 128,77-128,42-127,99-127,85 et 127,80 (5 CH aromatiques); 91,89 et 90,89 (CH-O)*; 79,24 et 78,13 (CH-O)*; 57,24 et 56,68 (CH₃O)*; 50,91 et 50,69 (C tBu)*; 42,01 et 41,51 (C)*; 28,77 (3 CH₃ tBu); 22,07-21,60-21,39 et 15,85 (2 CH₃)*.

Analyse. Calculé : C, 69,59; H, 9,27; N, 4,77. Trouvé : C, 69,67; H, 9,22; N, 4,68.

Amide 11 (huile) IR : 3400 cm^{-1} (OH); 1660 cm^{-1} (CO).

RMN ^1H , δ : 6,64 (s, NH); 3,85 (s, 1H); 3,45 (s, 3H); 3,35 (s, 2H); 1,40 (s, 9H); 1,12 (s, 3H); 1,07 (s, 3H).

RMN ^{13}C , δ : 171,37 (CO); 82,08 (CH₂); 77,75 (CH-O); 59,16 (CH₃O); 50,78 (C tBu); 32,58 (C); 28,76 (3 CH₃ tBu); 21,33 (CH₃); 21,00 (CH₃).

Analyse. Calculé : C, 60,80; H, 10,67; N, 6,44. Trouvé : C, 60,91; H, 10,66; N, 6,41.

Amide 12 (huile) IR : 3410 cm^{-1} (OH); 1660 cm^{-1} (CO).

RMN ^1H , δ : 6,80 et 6,60 (2s, NH)*; 5,15 et 5,03 (2s, OH)*; 3,96 et 3,95 (2s, CH)*; 3,70 (m, 1H); 3,35 (q, 2H); 1,47 (s, 9H); 1,24 (t, 3H); 1,20 (m, 3H); 1,06-1,03-0,96 et 0,93 (4s, 2 CH₃)*.

RMN ^{13}C , δ : 171,47 et 171,15 (CO)*; 84,52 et 83,55 (CH-O)*; 79,61 et 77,88 (CH-O)*; 65,10 et 64,03 (CH₂)*; 50,66 (CtBu); 41,07 et 40,40 (C)*; 28,75 (3CH₃ tBu); 22,43-22,42-21,57 et 21,47 (2 CH₃)*; 15,50 et 15,29 (CH₃)*; 13,62 et 13,49 (CH₃)*.

Analyse. Calculé : C, 63,64; H, 11,09; N, 5,71. Trouvé : C, 63,70; H, 10,99; N, 5,67.

Nitrile 13 (huile) IR : 3425 cm^{-1} (OH); 2250 cm^{-1} (CN).

RMN ^1H , δ : 4,95 (m, OH); 4,50 et 4,21 (2s, 1H)*; 3,76 et 3,45 (2m, 3H)*; 1,25 (t, 3H); 1,16 (d, 3H); 1,07-1,06-1,01 et 0,99 (4s, 6H)*.

RMN ^{13}C , δ : 118,47 (CN); 82,19 et 81,43 (CH-O)*; 71,99 et 70,52 (CH-O)*; 64,57 et 64,48 (CH₂)*; 40,96 (C); 22,67-21,93-17,81 et 16,26 (2CH₃)*; 15,42 et 15,26 (CH₃)*; 13,85 et 13,50 (CH₃)*.

Analyse. Calculé : C, 63,13; H, 10,00; N, 8,18. Trouvé : C, 63,10; H, 10,09; N, 8,12.

Amide 14 (huile) IR : 3400 cm^{-1} (OH); 1675 cm^{-1} (CO).

RMN ^1H , δ : 6,80 (s, NH); 3,32 (s, 3H); 3,25 (s, 1H); 1,57 (s, 6H); 1,40 (s, 9H); 1,35 (s, 6H).

RMN ^{13}C , δ : 159,46 (CO); 80,99 (C); 78,38 (CH); 51,79 (C); 51,78 (CH₃O); 51,54 (C tBu); 28,73 (CH₃); 28,36 (CH₃); 28,24 (3 CH₃ tBu); 23,20 (CH₃); 23,10 (CH₃).

Analyse. Calculé : C, 63,64; H, 11,09; N, 5,71. Trouvé : C, 63,69; H, 11,20; N, 5,67.

Amide 15 (huile) IR : 3400 cm^{-1} (OH); 1655 cm^{-1} (CO).

RMN ^1H , δ : 6,90 (m, NH); 4,80 (m, OH); 3,82 (m, 1H); 3,54 (m, 1H); 3,25 (m, 2H); 1,26 (s, 9H); 1,20-0,75 (m, 10H).

RMN ^{13}C , δ : 172,55 (CO); 79,92 (CH-O); 72,06 (CH-O); 64,91 (CH₂); 50,69 (C tBu); 40,98 (CH); 28,75 (3 CH₃ tBu); 17,74 (CH₃); 15,51 (CH₃); 11,71 (CH₃).
Analyse. Calculé : C, 62,30; H, 10,89; N, 6,05. Trouvé : C, 62,27; H, 10,93; N, 6,11.

Oxydation des γ -alkoxy α -hydroxyamides

Dans un ballon muni d'un système d'agitation magnétique, on mélange 4,6 g de dichromate de pyridinium (2,4 équivalents) et 10 ml de dichlorométhane. On additionne 5 mmol de mélange des diastéréoisomères dilué dans 10 ml de dichlorométhane. Le milieu réactionnel est agité sous argon à température ambiante pendant 24 heures. Puis on ajoute 60 ml de diéthyléther anhydre et agite encore 15 minutes. Après filtration sur célite et concentration sous pression réduite, on obtient un produit brut qui est purifié sur colonne de silice.

Description des produits

α - cétoamide 16 (huile) IR : 1680 cm^{-1} (CO).
RMN ^1H , δ : 6,82 (s, NH); 4,30 (t, 1H); 3,40 (s, 3H); 1,40 (s, 9H); 1,30 (m, 10H); 1,25 (s, 3H); 1,20 (s, 3H); 0,90 (t, 3H).
RMN ^{13}C , δ : 202,51 (CO); 159,90 (CO); 85,29 (CH-O); 59,81 (CH₃O); 52,01 (C tBu); 51,18 (C); 31,79 (CH₂); 31,65 (CH₂); 29,74 (CH₂); 28,38 (3 CH₃ tBu); 27,44 (CH₂); 22,61 (CH₂); 21,07 (CH₃); 19,50 (CH₃); 14,09 (CH₃).
Analyse. Calculé : C, 68,19; H, 11,11; N, 4,68. Trouvé : C, 68,11; H, 11,13; N, 4,72.

α - cétoamide 17 (huile) IR : 1680 cm^{-1} (CO).
RMN ^1H , δ : 6,82 (s, NH); 4,30 (dd, 1H, $J = 7,6$ Hz); 3,40 (s, 3H); 1,55 (m, 4H); 1,41 (s, 9H); 1,28 (s, 3H); 1,20 (s, 3H); 0,95 (t, 3H).
RMN ^{13}C , δ : 202,24 (CO); 159,79 (CO); 84,93 (CH-O); 59,73 (CH₃O); 51,87 (C tBu); 51,09 (C); 33,79 (CH₂); 28,34 (3 CH₃ tBu); 21,04 (CH₃); 20,57 (CH₃); 19,38 (CH₂); 14,42 (CH₃).
Analyse. Calculé : C, 65,33; H, 10,57; N, 5,44. Trouvé : C, 65,43; H, 10,83; N, 5,24.

α - cétoamide 18 F = 73°C. IR : 1680 cm^{-1} (CO).
RMN ^1H , δ : 7,32 (m, 5H aromatiques); 6,81 (s, NH); 5,41 (s, 1H); 3,19 (s, 3H); 1,44 (s, 9H); 1,30 (s, 3H); 0,95 (s, 3H).
RMN ^{13}C , δ : 201,85 (CO); 160,13 (CO); 136,92 (C aromatique); 128,20 (2 CH aromatiques); 127,80 (2 CH aromatiques); 127,68 (CH aromatique); 86,61 (CH-O); 56,78 (CH₃O); 51,44 (C tBu); 51,33 (C); 28,36 (3 CH₃ tBu); 22,53 (CH₃); 18,37 (CH₃).
Analyse. Calculé : C, 70,07; H, 8,65; N, 4,81. Trouvé : C, 70,00; H, 8,51; N, 4,83.

α - cétoamide 19 (huile) IR : 1675 cm^{-1} (CO).
RMN ^1H , δ : 6,75 (s, NH); 4,49 (q, 1H); 3,58 (qd, 1H, $J = 7,2$ Hz et $J = 1,6$ Hz); 3,28 (qd, 1H, $J = 7,2$ Hz et $J = 1,6$ Hz); 1,40 (s, 9H); 1,30 (s, 3H); 1,14 (s, 3H); 1,10 (d, 3H); 1,11 (t, 3H).
RMN ^{13}C , δ : 202,96 (CO); 160,39 (CO); 78,68 (CH-O); 64,07 (CH₂); 51,28 (C tBu); 51,12 (C); 28,39 (3 CH₃ tBu); 21,98 (CH₃); 17,93 (CH₃); 15,53 (CH₃); 13,34 (CH₃).
Analyse. Calculé : C, 64,16; H, 10,35; N, 5,76. Trouvé : C, 64,28; H, 10,20; N, 5,68.

α -cétoamide 20 (huile) IR : 1680 cm^{-1} (CO).
RMN ^1H , δ : 6,80 (s, NH); 4,00-3,40 (m, 3H); 1,41 (s, 9H); 1,20-1,08 (m, 10H).
RMN ^{13}C , δ : 202,10 (CO); 158,60 (CO); 77,34 (CH-O); 64,10 (CH₂); 51,14 (C tBu); 44,42 (CH); 28,35 (3 CH₃ tBu); 16,89 (CH₃); 15,36 (CH₃); 11,88 (CH₃).
Analyse. Calculé : C, 62,85; H, 10,11; N, 6,11. Trouvé : C, 63,00; H, 10,00; N, 6,21.

Références :

1. a. Colvin, E. W. "Silicon in Organic Synthesis", Butterworths, London, 1980.
b. Weber, W. P. "Silicon reagents for Organic Synthesis", Springer Verlag, Berlin, 1983.
c. Brownbridge, P. *Synthesis*, 1983, 1 et 85.
d. Mukaiyama, T. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* 1977, 16, 817.
e. Murata, S.; Susuki, M.; Noyori, R. *J. Am. Chem. Soc.* 1980, 102, 3248.
f. Mukaiyama, T.; Ishida, A. *Chem. Lett.* 1975, 1201.
2. Mukaiyama, T.; Watanabe, K.; Shiono, M. *Chem. Lett.* 1974, 1457.
3. Ito, Y.; Imai, H.; Segoe, K.; Saegusa, T. *Chem. Lett.* 1984, 937.
4. Pellissier, H.; Méou, A.; Gil, G. *Tetrahedron Lett.* 1986, 27, 2979.
5. Pellissier, H.; Gil, G. *Tetrahedron Lett.* sous presse.
6. Pour des références d'addition des isonitriles voir :
 - a. Zeeh, B. *Synthesis* 1969, 65.
 - b. Ugi, I. (Ed.), "Isonitrile Chemistry", Academic Press, New-York, 1971.
 - c. Ugi, I. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* 1982, 21, 810.
 - d. Walborsky, H. M.; Periasamy, M. P. "The Chemistry of Functional Group", Patai, S.; Rappoport, Z. Eds., Suppl. C, Chapitre 20, p. 935, Wiley, J. London, New-York, 1983.
 - e. Moderhack, D. *Synthesis* 1985, 1083.
 - f. Seebach, D.; Adam, T.; Gees, M.; Schless, M.; Weigand, W. *Chem. Ber.* 1988, 121, 507.
7. Reetz, M. T. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* 1982, 21, 96.
8. Lavalée, P.; Ruel, R.; Grenier, L.; Bissonnette, M. *Tetrahedron Lett.* 1986, 27, 679.
9. Taylor, E. C.; Chiang, C. *Synthesis* 1977, 467.
10. Weber, W. P.; Gokel, G. W. *Tetrahedron Lett.* 1972, 1637.