

2 ml. 3174.5

Université de Montréal

**Mimes peptidiques rigidifiés : Synthèse d'acides aminés
pyrrolizidinone énantiopurs**

par Evelyne Dietrich

Département de chimie
Faculté des arts et des sciences

Mémoire présenté à la Faculté des études supérieures
en vue de l'obtention du grade de Maître ès Sciences (M.Sc.)
en chimie



Octobre, 2003
©, Evelyne Dietrich, 2003

QD

3

154

2004

V.020

Direction des bibliothèques

AVIS

L'auteur a autorisé l'Université de Montréal à reproduire et diffuser, en totalité ou en partie, par quelque moyen que ce soit et sur quelque support que ce soit, et exclusivement à des fins non lucratives d'enseignement et de recherche, des copies de ce mémoire ou de cette thèse.

L'auteur et les coauteurs le cas échéant conservent la propriété du droit d'auteur et des droits moraux qui protègent ce document. Ni la thèse ou le mémoire, ni des extraits substantiels de ce document, ne doivent être imprimés ou autrement reproduits sans l'autorisation de l'auteur.

Afin de se conformer à la Loi canadienne sur la protection des renseignements personnels, quelques formulaires secondaires, coordonnées ou signatures intégrées au texte ont pu être enlevés de ce document. Bien que cela ait pu affecter la pagination, il n'y a aucun contenu manquant.

NOTICE

The author of this thesis or dissertation has granted a nonexclusive license allowing Université de Montréal to reproduce and publish the document, in part or in whole, and in any format, solely for noncommercial educational and research purposes.

The author and co-authors if applicable retain copyright ownership and moral rights in this document. Neither the whole thesis or dissertation, nor substantial extracts from it, may be printed or otherwise reproduced without the author's permission.

In compliance with the Canadian Privacy Act some supporting forms, contact information or signatures may have been removed from the document. While this may affect the document page count, it does not represent any loss of content from the document.



Université de Montréal
Faculté des études supérieures

Ce mémoire intitulé :
**Mimes peptidiques rigidifiés : Synthèse d'acides aminés
pyrrolizidinone énantiopurs**

présenté par :
par Evelyne Dietrich

a été évalué par un jury composé des personnes suivantes :

Professeur Jeffrey Keillor
président-rapporteur

Professeur William D. Lubell
directeur de recherche

Professeur Joelle Pelletier
membre du jury



Remerciements

Je voudrais remercier le Professeur William D. Lubell pour son support et son enthousiasme ainsi que les membres du groupe Lubell pour leur aide et leur amitié. Merci particulièrement à Dr. Rosa Melendez, Dr. Ramesh Kaul, Dr. Frederick Rombouts, Dr. Wim De Borggraeve et Guillaume Jeannotte, pour les discussions enrichissantes, à propos de la chimie et autres, et les moments partagés.

«The meeting of two personalities is like the contact of two chemical substances - if there is any reaction, both are transformed»

Carl Jung

*Pour Nicholas,
Lorraine
et Jean-Paul*

Abstract

Enantiopure (3*S*,5*R*,8*S*)-3-[*N*-(Boc)amino]-1-azabicyclo[3.3.0]octan-2-one 8-carboxylic acid was synthesized in 9 steps and 16% overall yield from (2*S*)-*tert*-butyl 2-[(*N*-PhF)amino]-4-oxobutanoate. Carbene-catalysed acyloin condensation of aspartate-derived β -aldehyde, followed by acetylation and samarium iodide reduction gave linear precursor (2*S*,7*S*)-di-*tert*-butyl 4-oxo-2,7-bis[*N*-(PhF)amino]suberate which was converted to methyl (3*S*,5*R*,8*S*)-3-[*N*-(Boc)amino]-1-azabicyclo[3.3.0]octan-2-one 8-carboxylate by a reductive amination / lactam cyclization sequence. X-ray analysis of methyl (3*S*,5*R*,8*S*)-3-[*N*-(Boc)amino]-1-azabicyclo[3.3.0]octan-2-one 8-carboxylate showed that its internal backbone dihedral angles ($\psi = -149^\circ$, $\phi = -49^\circ$) were in good agreement with the ideal values for a type II' β -turn. Proton NMR experiments on (3*S*,5*R*,8*S*)-*N*'-methyl 3-[*N*-(Boc)amino]-1-azabicyclo[3.3.0]octan-2-one 8-carboxamide demonstrated significantly different NH chemical displacements and temperature coefficients suggestive of solvent-shielded and exposed hydrogens indicative of a turn conformation.

An alternative synthetic route featuring cyclisation by methanesulfonate displacement on di-*tert*-butyl (2*S*,4*R*,7*S*)-4-methanesulfonyloxy-2,7-bis[*N*-(PhF)amino]suberate provided access to (2*S*,2'*S*,5*S*)-5-(2'-amino-2'-*tert*-butoxycarbonyl-ethyl)-proline *tert*-butyl ester, an alternative diastereoisomer that could not be obtained by reductive amination, which offers entry to methyl (3*S*,5*S*,8*S*)-3-[*N*-(Boc)amino]-1-azabicyclo[3.3.0]octan-2-one 8-carboxylate, the convex isomer.

Because pyrrolizidinone amino acids can serve as conformationally rigid dipeptide surrogates, this synthesis should facilitate their application in the exploration of conformation-activity relationships of various biologically active peptides.

Sommaire

L'acide (3*S*,5*R*,8*S*)-3-[*N*-(Boc)amino]-1-azabicyclo[3.3.0]octan-2-one 8-carboxylique énantiopur a été synthétisé en 9 étapes avec 16% de rendement global à partir du (2*S*)-*tert*-butyl 2-[(*N*-PhF)amino]-4-oxobutanoate. La condensation d'acyloïne catalysée par un carbène sur l'aldéhyde β dérivé de l'aspartate, suivie par une acétylation et une réduction au moyen de l'iodure de samarium a fourni le précurseur linéaire (2*S*,7*S*)-di-*tert*-butyl 4-oxo-2,7-bis[*N*-(PhF)amino]subérate qui a été converti au (3*S*,5*R*,8*S*)-3-[*N*-(Boc)amino]-1-azabicyclo[3.3.0]octan-2-one 8-carboxylate de méthyle par une séquence d'amination réductrice / cyclisation de lactame. L'analyse par rayons-X de la structure cristalline du (3*S*,5*R*,8*S*)-3-[*N*-(Boc)amino]-1-azabicyclo[3.3.0]octan-2-one 8-carboxylate de méthyle a révélé que ses angles dièdres internes ($\psi = -149^\circ$, $\phi = -49^\circ$) sont proches des valeurs idéales des angles dièdres d'un repliement β de type II'. Des études RMN de proton sur le dérivé (3*S*,5*R*,8*S*)-*N'*-méthyle 3-[*N*-(Boc)amino]-1-azabicyclo[3.3.0]octan-2-one 8-carboxamide ont démontré une différence significative dans les déplacements chimiques et les coefficients de température des NH, ce qui suggère l'existence de protons exposés et à l'abri du solvant en accord avec une conformation repliée.

Une route de synthèse alternative, qui fait intervenir une cyclisation par déplacement de méthanesulfonate sur le (2*S*,4*R*,7*S*)-4-méthanesulfonyloxy-2,7-bis[*N*-(PhF)amino]subérate de di-*tert*-butyle, donne accès au *tert*-butyl ester de (2*S*,2'*S*,5*S*)-5-(2'-amino-2'-*tert*-butoxycarbonyl-éthyl)-proline, un composé cyclique qui ne peut être obtenu via l'amination réductrice, et qui ouvre l'accès au (3*S*,5*S*,8*S*)-3-[*N*-(Boc)amino]-1-azabicyclo[3.3.0]octan-2-one 8-carboxylate de méthyle, l'isomère convexe.

Étant donné que les acides aminés de type pyrrolizidinone peuvent servir de mimes rigidifiés d'unité dipeptidique, cette synthèse devrait faciliter leur utilisation pour l'exploration de la relation conformation-activité de divers peptides biologiquement actifs.

Table des matières

| | |
|---|-------|
| Abstract | i |
| Sommaire | ii |
| Table des matières | iii |
| Liste des figures | v |
| Liste des tableaux | vi |
| Liste des schémas | vi |
| Liste des abréviations | vii |
| | |
| ANNEXE 1 | x |
| Table of contents | xi |
| General experimental procedures | xii |
| NMR ¹ H, ¹³ C, NOESY and COSY Spectra | xiii |
| X-Ray Data for Compound (3 <i>S</i> ,5 <i>R</i> ,8 <i>S</i>)- 21 | xlvii |
| ANNEXE 2 | lvii |
| Table des matières | lviii |
| Spectres RMN ¹ H, ¹³ C et COSY | lix |
| | |
| CHAPITRE 1 : INTRODUCTION | 1 |
| 1.1 Peptides et protéines | 2 |
| 1.2 Structure des peptides et des protéines | 2 |
| 1.3 Importance du repliement β | 7 |
| 1.4 Peptidomimétique et azabicycloalcanes | 8 |
| 1.5 Acides aminés de type pyrrolizidinone | 30 |
| 1.6 Approche | 33 |
| 1.7 Références | 37 |
| | |
| CHAPITRE 2 : SYNTHÈSE D'ACIDES AMINÉS PYRROLIZIDINONE ÉNANTIOPURS | 42 |
| Article 1 : “Il mondo é bello perché é vario”, expanding azabicycloalkanone amino acid diversity. Efficient Synthesis of pyrrolizidinone amino acid. | 43 |
| Introduction | 44 |
| Results and discussion | 44 |

| | |
|---|-----------|
| Acknowledgement | 47 |
| References | 47 |
| Article 2 : Efficient Synthesis of Enantiopure Pyrrolizidinone Amino Acid. | 48 |
| Abstract | 49 |
| Introduction | 50 |
| Results and discussion | 53 |
| Conclusion | 64 |
| Experimental | 65 |
| Acknowledgement | 75 |
| References | 76 |
| | |
| CHAPITRE 3 : ÉTUDES PRÉLIMINAIRES SUR LA CYCLISATION VERS LA 5-ALKYLPROLINE TRANS PAR DÉPLACEMENT DE MÉTHANESULFONATE | 80 |
| 3.1 Introduction | 81 |
| 3.2 Résultats et discussion | 81 |
| 3.3 Conclusion | 87 |
| 3.4 Partie Expérimentale | 88 |
| Procédures expérimentales générales | 88 |
| (2 <i>S</i> ,4 <i>R</i> ,7 <i>S</i>)- et (2 <i>S</i> ,4 <i>S</i> ,7 <i>S</i>)-4-hydroxy-2,7-bis[<i>N</i> -(PhF)amino]subérate de di- <i>tert</i> -butyle [(4 <i>R</i>)-2 et (4 <i>S</i>)-2] | 89 |
| (2 <i>S</i> ,4 <i>R</i> ,7 <i>S</i>)-4-Methanesulfonyloxy-2,7-bis[<i>N</i> -(PhF)amino]subérate de di- <i>tert</i> -butyle [(4 <i>R</i>)-3] | 90 |
| (2 <i>S</i> ,4 <i>S</i> ,7 <i>S</i>)-4-Methanesulfonyloxy-2,7-bis[<i>N</i> -(PhF)amino]subérate de di- <i>tert</i> -butyle [(4 <i>S</i>)-3] | 90 |
| <i>tert</i> -Butyl ester de (2 <i>S</i> ,2' <i>S</i> ,5 <i>S</i>)-5-(2'-Amino-2'- <i>tert</i> -butoxycarbonyl- ethyl)-proline (<i>trans</i> -4) | 91 |
| <i>tert</i> -Butyl ester de (2 <i>S</i> ,2' <i>S</i> ,5 <i>R</i>)-5-(2'-Amino-2'- <i>tert</i> -butoxycarbonyl- ethyl)-proline (<i>cis</i> -4) | 92 |
| (2 <i>S</i> ,3 <i>S</i> ,5 <i>R</i>)-3-Amino-5-(2'-Amino-2'- <i>tert</i> -butoxycarbonyl-éthyl)- dihydro-furan-2-one (6) | 92 |
| 3.5 Références | 93 |
| | |
| CHAPITRE 4 : CONCLUSION | 94 |

Liste des figures

CHAPITRE 1

| | |
|---|----|
| Figure 1. Niveaux de hiérarchie structurale des peptides et des protéines | 3 |
| Figure 2. Graphe de Ramachandran illustrant les zones de valeurs permises pour les angles dièdres ψ et ϕ | 4 |
| Figure 3. Repliement β | 6 |
| Figure 4. Angles dièdres ψ et ϕ | 6 |
| Figure 5. Repliement γ | 6 |
| Figure 6. Différents concepts de mimes peptidiques rigidifiés azacycloalcanes | 10 |
| Figure 7. Les premiers mimes peptidiques de type azacycloalcane | 11 |
| Figure 8. Acide 3-[N-(Boc)amino]-1-azabicyclo[3.3.0]octan-2-one 8-carboxylique | 31 |

CHAPITRE 2

Article 1

| | |
|--|----|
| Figure 1. Synthesis of pyrrolizidinone amino acid | 46 |
|--|----|

Article 2

| | |
|--|----|
| Figure 1. Representative azabicyclo[3.3.0]alkane amino acid analogues | 51 |
| Figure 2. Catalysts Used in Acyloin Condensation of Aspartate β -Aldehyde 7 | 55 |
| Figure 3. Proposed Mechanism for Loss of Amine During Reductive Amination of 11 | 58 |
| Figure 4. Structure of Methyl N-(Boc)amino Pyrrolizidin-2-one Carboxylate 21 from X-Ray Crystallography | 60 |
| Figure 5. Configurational and Conformational Analyses of Pyrrolizidinone Amino Acid Derivatives 21 and 23 | 61 |
| Figure 6. Influence of Temperature on the N-H Chemical Shifts of N'-Methyl N-(Boc)Amino Pyrrolizidin-2-one Carboxamide 23 in DMSO-d ₆ | 64 |

CHAPITRE 3

| | |
|---|----|
| Figure 1. Structure proposée du composé 6 | 86 |
| Figure 2. Mécanisme de formation de la lactone 6 et de la proline <i>trans</i> - 4 | 86 |

Liste des tableaux

CHAPITRE 1

| | |
|--|----|
| Tableau 1. Angles dièdres pour les repliements β | 6 |
| Tableau 2. Angles dièdres pour les repliements γ | 6 |
| Tableau 3. Acides aminés azabicycloalcanes dans la littérature récente | 12 |
| Tableau 4. Comparaison des valeurs des angles dièdres ψ et ϕ des acides azabicycloalcanes présentés dans la littérature récente | 27 |

CHAPITRE 2

Article 2

| | |
|---|----|
| Table 1. Acyloin Condensations of Aspartate β -Aldehyde 7 | 55 |
| Table 2. Comparison of the Dihedral Angles From Azabicyclo[X.Y.0]alkane Amino Acids X-Ray Data and Ideal Peptide Turns | 62 |

CHAPITRE 3

| | |
|---|----|
| Tableau 1. Réduction de la cétone linéaire 1 | 82 |
|---|----|

Liste des schémas

CHAPITRE 1

| | |
|--|----|
| Schéma 1. Synthèse racémique de l'acide aminé pyrrolizidinone | 32 |
| Schéma 2. Synthèse énantioenrichie de l'acide aminé pyrrolizidinone | 33 |
| Schéma 3. Stratégie générale pour la synthèse d'acides aminés azabicyclo[X.Y.0.]alcanes | 35 |

CHAPITRE 2

Article 2

| | |
|--|----|
| Scheme 1. Claisen Condensation and Aldol Approaches to Diamino Suberate 11 | 52 |
| Scheme 2. Synthesis of Methyl <i>N</i> -(Boc)amino Pyrrolizidin-2-one Carboxylate 21 | 54 |
| Scheme 3. Synthesis and Enantiomeric Purity of (3 <i>S</i> ,5 <i>R</i> ,8 <i>S</i>)-1 and Amide 23 | 59 |

CHAPITRE 3

| | |
|---|----|
| Schéma 1. Réduction de la cétone linéaire 1 | 82 |
| Schéma 2. Cyclisation aux dérivés 5-alkyl prolines 4 par déplacement de méthanesulfonate | 84 |

Liste des abréviations

| | |
|--------------|---|
| $[\alpha]_D$ | Pouvoir rotatoire spécifique |
| Å | Angstrom |
| Ac | Acétyl |
| aq. | Aqueux |
| atm | Atmosphère |
| Bn | Benzyl |
| Boc | <i>tert</i> -Butoxycarbonyl |
| bs | <i>broad singlet</i> , singulet large (RMN) |
| BTD | <i>Beta-turn inducing dipeptide</i> |
| <i>t</i> -Bu | <i>tert</i> -Butyl |
| <i>c</i> | Concentration (mg/mL) |
| Cbz | Benzyloxycarbonyl |
| CCM | Chromatographie sur couche mince |
| CD | Dichroïsme circulaire |
| Cha | Cyclohexylalanine |
| COSY | <i>Correlation spectroscopy</i> |
| δ | Déplacement chimique en ppm |
| d | Doublet (RMN) |
| dd | Doublet de doublets (RMN) |
| DIBAL-H | Hydruure de diisobutylaluminium |
| DMAP | 4-Diméthylaminopyridine |
| DMSO | Diméthylsulfoxyde |

| | |
|------------------|---|
| EC ₅₀ | Concentration qui donne 50% d'efficacité |
| ee | Excès énantiomérique |
| Et | Éthyl |
| Fmoc | 9-Fluorénylmethyloxycarbonyl |
| h | Heure(s) |
| HMDS | 1,1,1,3,3,3-Hexaméthylsilazane |
| HRMS | Spectrométrie de masse à haute résolution |
| IC ₅₀ | Concentration qui donne 50% d'inhibition |
| IR | Spectroscopie infrarouge |
| LDA | Diisopropylamide de lithium |
| μL | Microlitre |
| μM | Micromolaire |
| m | Multiplet (RMN) |
| Me | Méthyl |
| mg | Milligram |
| min | Minute(s) |
| MHz | MégaHertz |
| mL | Millilitre |
| mmol | Millimole |
| mp | Point de fusion |
| Ms | Méthanesulfonyl |
| NMR | <i>Nuclear magnetic resonance</i> |
| NOE | <i>Nuclear Overhauser effect</i> |

| | |
|----------------------|---|
| NOESY | <i>Nuclear Overhauser effect spectroscopy</i> |
| Orn | Ornithine |
| Ph | Phényl |
| PhF | 9-(9-Phénylfluorényl) |
| Pht | Phtaloyl |
| ppm | Parties par million |
| <i>i</i> -Pr | <i>iso</i> -Propyl |
| q | Quadruplet (RMN) |
| quint. | Quintuplet (RMN) |
| Ra-Ni | Nickel de Raney |
| <i>R_f</i> | <i>Retention factor</i> , rapport frontal |
| RMN | Résonance magnétique nucléaire |
| rt | <i>Room temperature</i> |
| s | Singulet (RMN) |
| <i>T</i> | Température |
| t | Triplet (RMN) |
| TFA | Acide trifluoroacétique |
| THF | Tétrahydrofurane |
| TLC | <i>Thin layer chromatography</i> |
| TMS | Triméthylsilyl, tétraméthylsilane |
| Ts | Toluènesulfonyl |
| UV | Ultraviolet |

Chapitre 1
Introduction

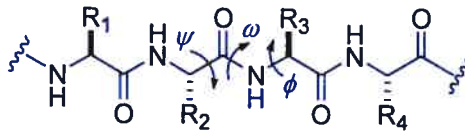
1.1 Peptides et protéines

Les peptides et les protéines sont des molécules biologiques ayant une importance primordiale pour tous les organismes vivants. Ces molécules remplissent de nombreuses et diverses fonctions biologiques comme la **catalyse** (les enzymes, catalyseurs biochimiques, sont des protéines), la **protection** (les immunoglobines sont des protéines qui assurent la défense de l'organisme contre les infections d'origine bactérienne ou virale), le **transport** (certaines protéines assure le transport de différentes molécules et ions à travers la membrane cellulaire), la **régulation biologique** (de nombreuses hormones sont des protéines (comme l'insuline) ou des peptides (comme l'oxytocine); les hormones régissent de nombreuses fonctions cellulaires essentielles à la vie), la **structure** (certaines protéines, comme le collagène, constituent le support mécanique de cellules ou d'organismes; aussi, le cytosquelette est constitué de protéines) et le **mouvement** (la contraction musculaire et la motilité cellulaire sont assurées par des ensembles de protéines).

1.2 Structure des peptides et des protéines¹

La structure des peptides et des protéines se définit à quatre niveaux hiérarchiques (figure 1).

Structure primaire : séquence linéaire des résidus d'acides aminés

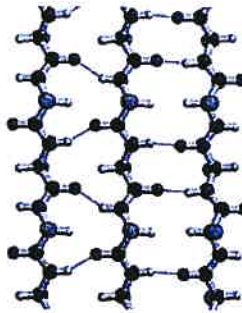


Structure secondaire : conformations régulièrement répétées du squelette peptidique

Hélice α

Feuillet plissé β

Repliement β et γ



Hélice α droite

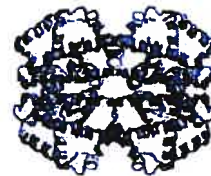
Feuillet plissé
 β parallèle

Feuillet plissé
 β antiparallèle

Repliement β de type I

Structure tertiaire :
conformation tridimensionnelle globale

Structure quaternaire :
union de plusieurs chaînes
polypeptidiques maintenues par des
interactions non-covalentes



Exemple : structure tertiaire de la chymotrypsine²

Exemple : structure quaternaire de l'hémoglobine, formée de 4 sous-unités³

Figure 1. Niveaux de hiérarchie structurale des peptides et des protéines¹

La structure primaire est déterminée par l'ordre, la séquence linéaire des résidus d'acides aminés qui composent le peptide ou la protéine. Dans la chaîne peptidique, il

existe une certaine liberté de rotation autour de chacune des liaisons. La liaison amide, définie par l'angle dièdre ω , est plane, dû la résonance. La configuration *trans* ($\omega = 180^\circ$) est généralement favorisée mais la configuration *cis* ($\omega = 0^\circ$) peut également être observée dans certains cas, notamment lorsque la proline est impliquée. Les autres angles dièdres, soient ϕ (autour du lien $N-C_\alpha$) et ψ (autour du lien $C_\alpha-C$) présentent un plus grand degré de liberté (figures 1 et 4). Cependant, certaines valeurs de ϕ et ψ ne sont pas observées en raison des interactions stériques défavorables qu'elles engendrent. Le graphe de Ramachandran montre les zones de valeurs permises pour le angles ϕ et ψ (figure 2).^{4,5}

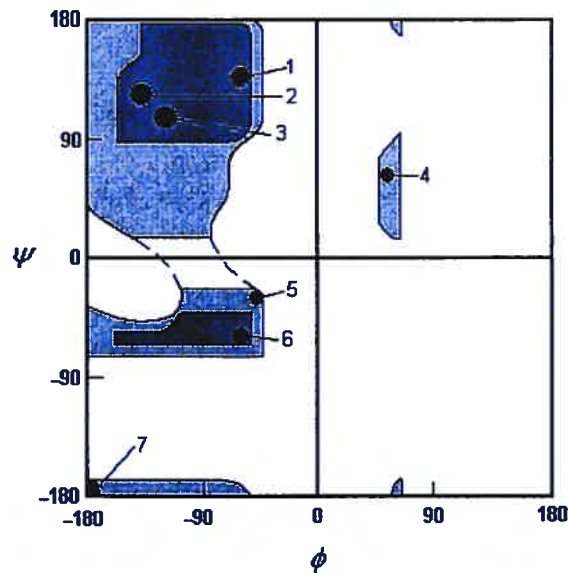


Figure 2. Graphe de Ramachandran^{4,5} illustrant les zones de valeurs permises pour les angles dièdres ψ et ϕ . Les zones gris foncé représentent la zone des valeurs normalement observées pour ψ et ϕ qui n'entraînent pas d'interactions déstabilisantes. Les zones gris clair délimitent les valeurs de ψ et ϕ pour le résidu alanine. Les points noirs comprennent les valeurs de ψ et ϕ trouvées dans les conformations régulièrement répétées. 1 : Hélice du collagène, 2 : Feuillet plissé β antiparallèle, 3 : Feuillet plissé β parallèle, 4 : Hélice α gauche, 5 : Hélice 3_{10} , 6 : Hélice α droite, 7 : Chaîne complètement étirée.

La structure secondaire se retrouve au niveau des conformations régulièrement répétées du squelette peptidique. En effet, lorsque plusieurs résidus consécutifs du peptide présentent un arrangement organisé caractérisé par des valeurs spécifiques de ϕ et ψ , on verra l'apparition de motifs réguliers comme l'hélice α ($\phi = -57^\circ$ et $\psi = -47^\circ$) et le feuillet plissé β ($\phi = -119^\circ$ et $\psi = 113^\circ$). Finalement, les repliements constituent également des structures secondaires qui permettent à la chaîne peptidique de se replier sur elle-même. Le repliement β est défini comme une séquence térapeptidique n'étant pas dans un domaine d'hélice et pour laquelle la distance entre les C_α du premier et du quatrième résidu ($d\alpha$) est inférieure ou égale à 7 Å. Il peut y avoir présence d'un pont hydrogène entre le carbonyle du premier résidu et le proton de l'amide du quatrième résidu, ce qui forme un pseudo-cycle à 10 membres qui stabilise le repliement β . En raison de cette définition relativement large, il existe une grande variété de repliements β qui sont classifiés selon différents type définis par les valeurs des angles dièdres ϕ et ψ des deuxième et du troisième résidus (tableau 1).^{6,7} Le repliement γ fait intervenir trois résidus. Un pont hydrogène entre le carbonyle du premier résidu et le proton de l'amide du troisième résidu, formant un pseudo-cycle à 7 membres, peut stabiliser ce repliement. Il sera de type normal ou inverse selon les valeurs des angles dièdres ϕ et ψ du second résidu (tableau 2)^{6,8}. L'absence de pont hydrogène caractérise les repliements dits ouverts.

Tableau 1. Angles dièdres pour les repliements $\beta^{6,7}$

| Type | ϕ_2 | ψ_2 | ϕ_3 | ψ_3 |
|------|---|----------|----------|----------|
| I | -60 | -30 | -90 | 0 |
| I' | 60 | 30 | 90 | 0 |
| II | -60 | 120 | 80 | 0 |
| II' | 60 | -120 | -80 | 0 |
| III | -60 | -30 | -60 | -30 |
| III' | 60 | 30 | 60 | 30 |
| IV | Un repliement avec 2 valeurs ou plus qui diffèrent d'au moins 40° avec les valeurs ci-haut. | | | |
| V | -80 | 80 | 80 | -80 |
| V' | 80 | -80 | -80 | 80 |
| VI | Une liaison <i>cis</i> -Pro à la position 3. | | | |
| VIa | -60 | 120 | -90 | 0 |
| VIb | -120 | 120 | -60 | 0 |
| VII | -60 | -30 | -120 | 120 |
| VIII | Une perturbation dans la chaîne peptidique entraînée par $\psi_2 \sim 180^\circ$ et $\phi_3 < 60^\circ$ ou $\psi_2 < 60^\circ$ et $\phi_3 \sim 180^\circ$ | | | |

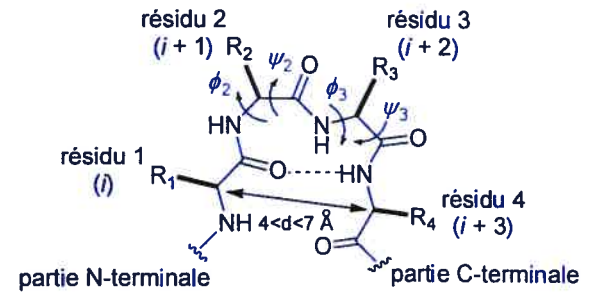


Figure 3. Repliement β

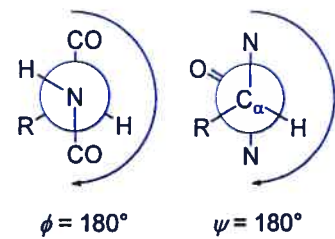


Figure 4. Angles dièdres ψ et ϕ .

Tableau 2. Angles dièdres pour les repliements $\gamma^{6,8}$

| Type | ϕ_2 | ψ_2 |
|---------|-----------|-----------|
| Normal | 70 - 85 | -60 - -70 |
| Inverse | -70 - -85 | 60 - 70 |

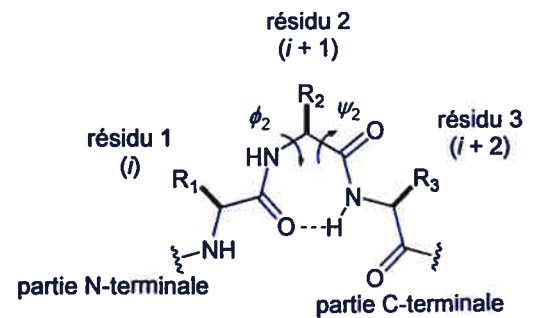


Figure 5. Repliement γ

La structure tertiaire représente la conformation tridimensionnelle du peptide ou de la protéine. Certaines protéines, formées de plusieurs monomères ou sous-unités possèdent une structure quaternaire qui décrit l'assemblage de ces monomères maintenus ensemble par des interactions non-covalentes.

1.3 Importance du repliement β ⁶

Les repliements sont les structures secondaires les plus abondantes et représentent environ 25 % des résidus au sein des protéines globulaires.^{9,10} En produisant un retournement de la direction de la chaîne peptidique, les repliements se retrouvent par conséquent à la surface des protéines globulaires et les chaînes latérales des acides aminés qui les composent sont ainsi exposées. Comme les chaînes latérales peuvent agir en tant que pharmacophores, cet élément de structure secondaire pourrait être impliqué au niveau des phénomènes de reconnaissance moléculaire. Certains peptides plus courts s'avèrent également présenter un repliement β ou γ ce qui a pour effet de produire une disposition spatiale particulière des chaînes latérales qui peuvent alors interagir avec le récepteur biologique. On a d'ailleurs suggéré une nouvelle classification des repliements β selon l'organisation spatiale des chaînes latérales des acides aminés qui les composent plutôt que par les angles dièdres du squelette peptidique afin de faire mieux ressortir l'importance du positionnement des différents pharmacophores pour l'activité biologique d'un peptide donné.¹¹

1.4 Peptidomimétique et azabicycloalcanes

Les mimes peptidiques ont depuis longtemps constitué un domaine d'intérêt. En effet, l'activité des peptides biologiquement actifs est souvent liée à leur conformation. Par contre, la conformation bioactive est généralement difficile à déterminer. La conformation d'un peptide peut être déterminée au moyen des rayons-X (donc à l'état solide) ou en solution au moyen de différentes études RMN. La modélisation moléculaire s'avère également utile pour déterminer la conformation de plus basse énergie. Par contre, ces trois méthodes ne peuvent montrer la conformation responsable de l'activité car celle-ci peut être très différente de la conformation la plus stable et dépend aussi des interactions avec le récepteur. La cristallisation au sein du récepteur permet bien sûr de connaître cette information, mais est souvent difficile voire même irréalisable dans certains cas.

Au point de vue chimique, on pourrait définir un mime peptidique comme une entité moléculaire qui maintient la disposition des pharmacophores et l'activité biologique d'un peptide, mais qui ne possède pas tous les paramètres structuraux d'un peptide. Au point de vue médical et pharmacologique, un mime peptidique peut imiter l'effet du peptide naturel au niveau du récepteur (agonisme) mais aussi le bloquer (antagonisme).¹² Les mimes peptidiques rigidifiés, qui peuvent induire une certaine conformation lorsqu'ils sont introduits dans un peptide biologiquement actif, permettent de voir si les contraintes conformationnelles que l'on fait subir au peptide sont favorables ou non, selon que l'activité est maintenue, augmentée ou diminuée. La

conception de mimes peptidiques rigidifiés utilise diverses stratégies pour restreindre les angles dièdres d'unités peptidiques et ainsi limiter le nombre de conformations disponibles à un peptide. Cette approche présente également d'autres avantages potentiels : l'augmentation de l'activité biologique en stabilisant la conformation bioactive, la diminution de la dégradation en éliminant les conformères facilement dégradés et l'augmentation de la sélectivité en éliminant les conformères responsables de réponses biologiques non-désirées.¹³

De nombreuses stratégies ont été employées pour générer des analogues de peptides rigidifiés.¹²⁻²⁷ L'incorporation de cycles dans la structure peptidique permet d'atteindre cet objectif (figure 6). Dans cette optique, au début des années 1980, Freidinger et Veber^{28,29} ont préparé des analogues de LHRH (*luteinizing hormone-releasing hormone*, Glu-His-Trp-Ser-Tyr-Gly-Leu-Arg-Pro-Gly-NH₂) où Gly⁶ est remplacée par les γ -lactames **2** (figure 7) qui induisent un tour β à cette position. L'analogue rigidifié s'est avéré plus actif que le peptide natif, démontrant que la conformation bioactive comporte bien un tour β à cette position tel que proposé par des études de modélisation. Les acides aminés de type azabicycloalcane constituent une version encore plus rigidifiée des lactames de Freidinger, où 3 angles dièdres contigus du squelette dipeptidique, ϕ , ω et ψ sont restreints par la structure bicyclique et les angles ϕ et ψ externes sont restreints par les interactions gauches avec le cycle. Nous pouvons considérer que les pénicillines (**1**) et les autres antibiotiques de type β -lactame (figure 7) sont les premiers membres de la famille des acides aminés azabicycloalcane puisqu'ils miment la séquence acyl-D-Ala-D-Ala des peptidoglycanes.³⁰ De nombreux

analogues des β -lactames, où la taille des cycles a été modifiée, ont été préparés afin d'obtenir de nouveaux agents antibactériens.

La conception de mimes peptidiques de type azabicycloalcane a été développée par Wyvratt, puis Nagai et Sato au début des années 1980.^{31,32} L'acide aminé thiaindolizidinone 4, baptisé BTD pour *beta-turn inducing dipeptide* (figure 7), a été construit comme mime peptidique de repliement β .^{32,33} Il a d'ailleurs été introduit dans certains peptides biologiquement actifs, notamment la gramicidine S, pour produire des analogues actifs de cet agent antibactérien d'origine naturelle.³⁴ L'acide aminé homologue thiapyrroloazépinone 3 (figure 7) a été généré dans le but de créer une série d'inhibiteurs de l'angiotensine.³¹

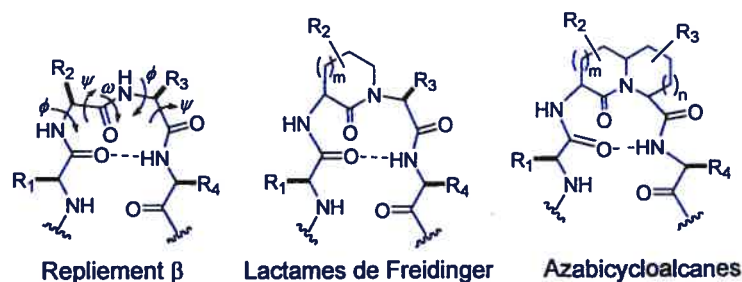

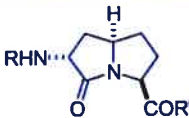

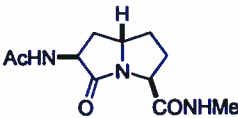
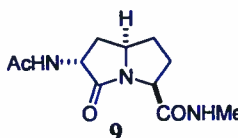
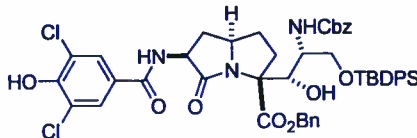
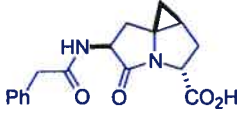
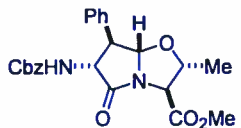
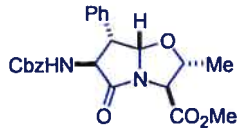

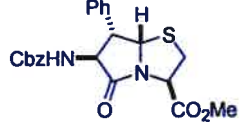


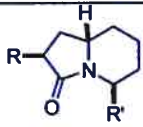

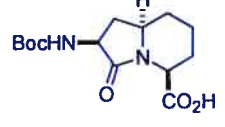
Figure 6. Différents concepts de mimes peptidiques rigidifiés azacycloalcanes

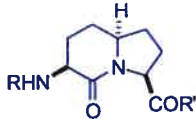
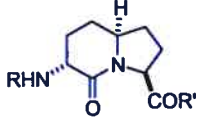
Tableau 3. Revue de la littérature récente des acides aminés azabicycloalcane.


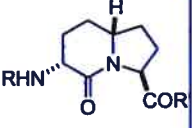
| Azabicyclo[3.3.0]octanes | | |
|---|--|---|
| Structure | Commentaires | Références |
|  <p>5</p> | <p>a: R = Boc, R' = <i>O</i>-t-Bu</p> <p>b: R = Boc, R' = H</p> <p>c: R = Boc, R' = OMe</p> <p>Mime de repliement β de type II'</p> <p>$\psi = -149^\circ$, $\phi = -45^\circ$ (rayons-X)</p> <p>Expériences NOE</p> <p>d :R = Boc, R' = NHMe</p> <p>Études conformationnelles par RMN</p> <p>e: R = Ac, R' = NHMe (modélisation)</p> <p>Études des paramètres $d\alpha$ et β^a</p> <p>Mime potentiel de repliement γ ou β de type II'</p> | <p>35</p> <p>36, 37</p> <p>37</p> <p>38</p> |
|  <p>6</p> | <p>a: R = Boc, R' = <i>O</i>-t-Bu</p> <p>b: R = Ac, R' = NHMe (modélisation)</p> <p>Études des paramètres $d\alpha$ et β</p> <p>Faible caractère inducteur de repliement</p> | <p>35</p> <p>38</p> |
|  <p>7</p> | <p>a: R' = H</p> <p>b: R' = Me</p> <p>Expériences NOE</p> | <p>37</p> |
|  <p>8</p> | <p>Modélisation</p> <p>Études des paramètres $d\alpha$ et β</p> <p>Mime potentiel de repliement γ ou β de type II'</p> | <p>38</p> |
|  <p>9</p> | <p>Modélisation</p> <p>Études des paramètres $d\alpha$ et β</p> <p>Faible caractère inducteur de repliement</p> | <p>38</p> |
|  <p>10</p> | <p>Composé bicyclique construit afin de déterminer la configuration des centres chiraux de la kaitocéphaline</p> | <p>39</p> |

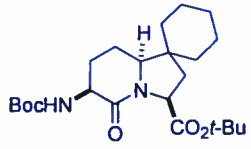
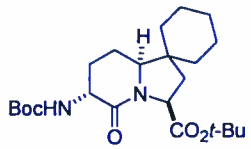
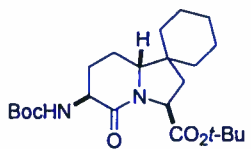
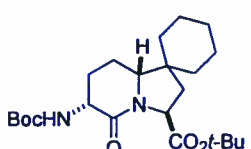
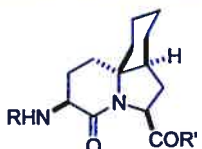
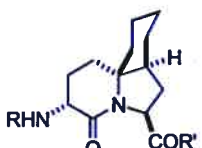
^a $d\alpha$: distance entre $C\alpha_i-C\alpha_{i+3}$; β : angle de torsion virtuel $Ci-C\alpha_{i+1}-C\alpha_{i+2}-N_{i+3}$


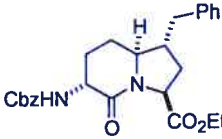
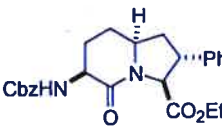
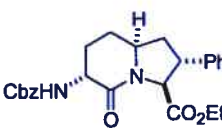
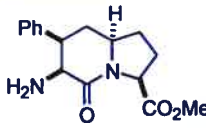
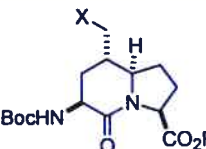
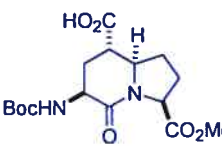
| Structure | Commentaires | Références |
|--|---|------------|
|  <p style="text-align: center;">11</p> | Conçu comme analogue de carbapenem Rehausse l'activité de la ceftazidine (activité présumée comme inhibiteur de β -lactamase) | 40 |
|  <p style="text-align: center;">12</p> | Expériences NOE | 41 |
|  <p style="text-align: center;">13</p> | Expériences NOE | 41 |
|  <p style="text-align: center;">14</p> | $\psi = 152^\circ$, $\phi = -126^\circ$ (rayons-X) Expériences NOE | 41 |
|  <p style="text-align: center;">15</p> | Expériences NOE | 41 |

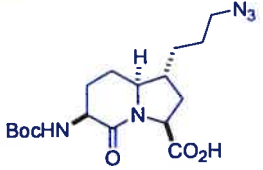
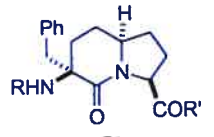
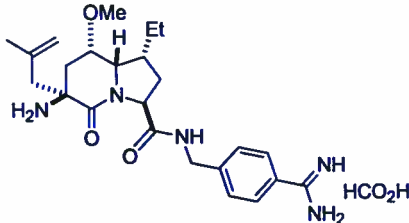
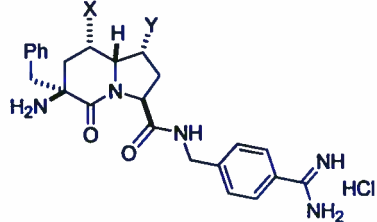
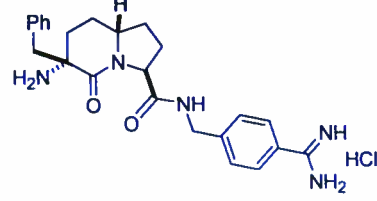
| Azabicyclo[4.3.0]nonanes (9-oxo) | | |
|--|--|------------|
| Structure | Commentaires | Références |
|  <p style="text-align: center;">16</p> | a: R = NHBoc, R' = CO ₂ Me b: R = N ₃ , R' = CH ₂ OH Analyse par rayons-X | 42 |
|  <p style="text-align: center;">17</p> | | 43 |
|  <p style="text-align: center;">18</p> | Introduit à la position Xaa dans Ac-Arg-D-Cha- Xaa-D-Arg-pCIPhe-NH ₂ Pas d'activité sur le récepteur ORL1 | 44 |

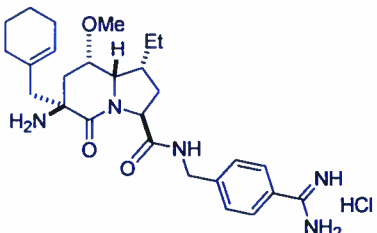
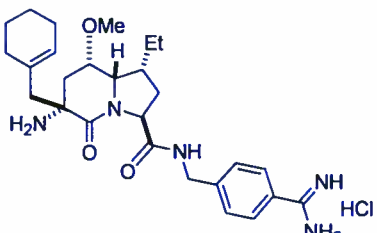
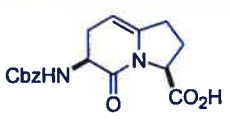
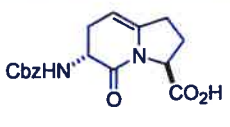
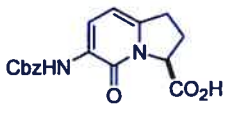
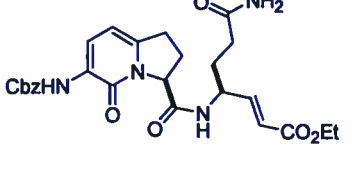
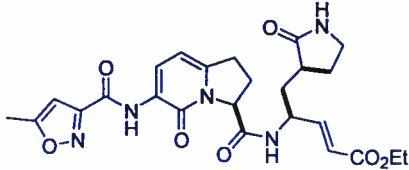
| Azabicyclo[4.3.0]nonanes (2-oxo) | | | |
|--|---|---|--|
| Structure | Commentaires | Références | |
|  <p style="text-align: center;">19</p> | <p>a: R = Boc, R' = <i>Or</i>-Bu 35</p> <p>b: R = Cbz, R' = OEt Expériences NOE 45</p> <p>c: R = Cbz, R' = OMe (énantiomère) 46</p> <p>d: R = Boc, R' = OMe 46</p> <p>Introduit à la position Xaa dans cyclo[Arg-Gly-Asp-Xaa] afin de construire des antagonistes des intégrines Inhibition de la liaison de l'échistatine : IC₅₀ = 206.9 ± 8.7 nM (α_vβ₃) 47</p> <p>Introduit à la position Xaa dans cyclo[Val-Orn-Leu-Xaa]₂ et cyclo[Val-Lys-Leu-Xaa]₂ afin de construire des analogues de la gramicidine S Études RMN Expériences NOE Études par CD Activité contre des bactéries gram-positives, gram-négatives et une levure lors de tests biologiques 48</p> <p>Introduit à la position Xaa dans Ac-Arg-D-Cha-Xaa-D-Arg-<i>p</i>ClPhe-NH₂ Activité comme antagoniste sélectif du récepteur ORL1 44</p> <p>e: R = Ac, R' = NHMe (modélisation) Études des paramètres dα et β Mime potentiel de repliement γ ou β de type II' 38</p> <p>f: R = Cbz, R' = NHBn Études RMN et IR Mime de repliement γ 38</p> | | |
| |  <p style="text-align: center;">20</p> | <p>a: R = Boc, R' = <i>Or</i>-Bu 35</p> <p>b: R = Cbz, R' = OEt Expériences NOE 45</p> <p>c: R = Ac, R' = NHMe (modélisation) Études des paramètres dα et β Faible caractère inducteur de repliement 38</p> <p>d: R = Cbz, R' = NHBn Études RMN et IR Mime de repliement γ 38</p> | |

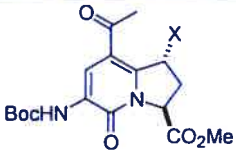
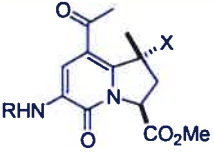
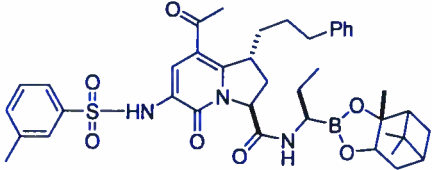
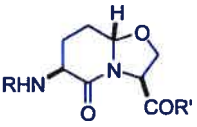
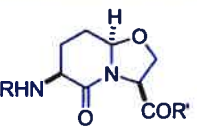
| Structure | Commentaires | Références |
|---|---|------------|
|  <p style="text-align: center;">21</p> | <p>a: R = Boc, R' = <i>Or</i>-Bu 35</p> <p>b: R = Cbz, R' = OMe 2 conformères (rayons-X) $\psi = -140^\circ$, $\phi = -62^\circ$ $\psi = -152^\circ$, $\phi = -69^\circ$ 45</p> <p>Introduit à la position Xaa dans cyclo[Arg-Gly-Asp-Xaa] et cyclo [Arg-Gly-Asp-Phe-Xaa] afin de construire des antagonistes des intégrines Études de modélisation moléculaire Expériences NOE Études conformationnelles par RMN Inhibition de la liaison de l'échistatine cyclo [Arg-Gly-Asp-Phe-Xaa]: IC₅₀ = 787.1 ± 54.6 nM (α_vβ₃), 4.12 ± 1.1 nM (α_vβ₅) dans cyclo[Arg-Gly-Asp-Xaa]: IC₅₀ = 97.3 ± 7.5 nM (α_vβ₃) 47,49</p> <p>Introduit à la position Xaa dans cyclo[Val-Orn-Leu-Xaa]₂ afin de construire des analogues de la gramicidine S Études RMN Expériences NOE Études par CD Activité contre des bactéries gram-positives, gram-négatives et une levure lors de tests biologiques 48</p> <p>c: R = Ac, R' = NHMe (modélisation) Études des paramètres α et β Mime potentiel de repliement γ ou β de type II' 38</p> <p>d: R = Cbz, R' = NHBn Études RMN et IR Mime de repliement β ou γ 38</p> | |
|  <p style="text-align: center;">22</p> | <p>a: R = Boc, R' = <i>Or</i>-Bu 35</p> <p>b: R = Cbz, R' = OMe 4 conformères (rayons-X) $\psi = 164^\circ$, $\phi = -77^\circ$ $\psi = 175^\circ$, $\phi = -55^\circ$ $\psi = 146^\circ$, $\phi = -70^\circ$ $\psi = 142^\circ$, $\phi = -66^\circ$ 45,46</p> <p>c: R = Boc, R' = OMe (énantiomère) 46</p> <p>Introduit à la position Xaa dans cyclo[Arg-Gly-Asp-Xaa] afin de construire des antagonistes des intégrines IC₅₀ = 14.3 ± 4.7 nM (α_vβ₃) 47</p> <p>d: R = Ac, R' = NHMe (modélisation) Études des paramètres α et β Faible caractère inducteur de repliement 38</p> <p>e: R = Cbz, R' = NHBn Mime de repliement γ Études RMN et IR 38</p> | |

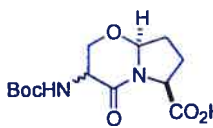
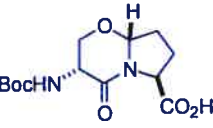
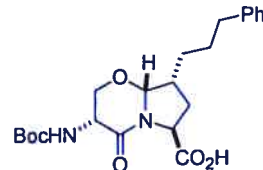
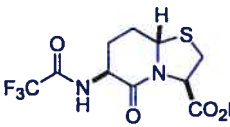
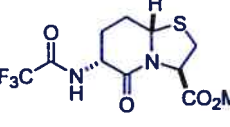
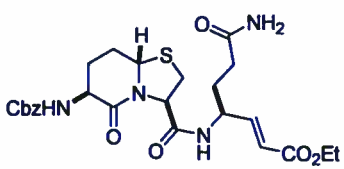
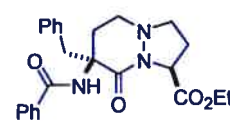
| Structure | Commentaires | Références |
|--|--|------------|
|  <p style="text-align: center;">23</p> | | 50 |
|  <p style="text-align: center;">24</p> | | 50 |
|  <p style="text-align: center;">25</p> | | 50 |
|  <p style="text-align: center;">26</p> | | 50 |
|  <p style="text-align: center;">27</p> | <p>a: R = Boc, R' = Ot-Bu</p> <p>b: R = Ac, R' = NHMe (modélisation) Mime de repliement β de type II' ou de repliement γ inverse (modélisation)</p> | 51 |
|  <p style="text-align: center;">28</p> | <p>a: R = Boc, R' = Ot-Bu</p> <p>b: R = Ac, R' = NHMe (modélisation) N'est pas un mime de repliement (modélisation)</p> | 51 |

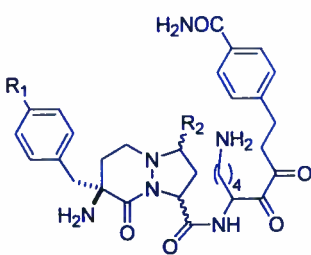
| Structure | Commentaires | Références |
|--|---|----------------------------------|
|  <p style="text-align: center;">29</p> | <p>a: X = Ph, R = Cbz, R' = Et Expériences NOE</p> <p>b: X = H, R = Boc, R' = Me Expériences NOE</p> <p>c: X = OH, R = Boc, R' = Me Expériences NOE Mime de repliement β de type II' $\psi = -175^\circ$, $\phi = -68^\circ$ (rayons-X) X = OH, R = Boc, R' = H X = N₃, R = Boc, R' = Me</p> | <p>52,53</p> <p>54</p> <p>54</p> |
|  <p style="text-align: center;">30</p> | | <p>52,53</p> |
|  <p style="text-align: center;">31</p> | | <p>53</p> |
|  <p style="text-align: center;">32</p> | | <p>53</p> |
|  <p style="text-align: center;">33</p> | <p>Expériences NOE</p> | <p>55</p> |
|  <p style="text-align: center;">34</p> | <p>a: X = H, R = Me Expériences NOE</p> <p>b: X = OH, R = Me Expériences NOE</p> <p>c: X = OH, R = H</p> <p>d: X = N₃, R = Me</p> | <p>54</p> |
|  <p style="text-align: center;">35</p> | | <p>54</p> |

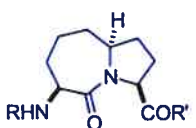
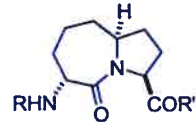
| Structure | Commentaires | Références |
|--|--|------------|
|  <p style="text-align: center;">36</p> | <p>Mime de Ala-Lys</p> | <p>56</p> |
|  <p style="text-align: center;">37</p> | <p>a: R = Ac, R' = NHMe</p> <p>38</p> <p>Introduit à la position Xaa dans cyclo[Arg-Gly-Asp-Xaa] afin de construire des antagonistes des intégrines</p> <p>49</p> <p>Études de modélisation moléculaire</p> <p>Expériences NOE</p> <p>Études conformationnelles par RMN</p> <p>Inhibition de la liaison de l'échistatine : IC₅₀ = 787.1 ± 54.6 nM (α_vβ₃), 4.12 ± 1.1 nM (α_vβ₅)</p> <p>b: R = Ac-Val-Ala, R' = Val-Gly-OMe</p> <p>57</p> <p>Études RMN, IR et modélisation moléculaire</p> <p>Mime de repliement β de type II'</p> <p>c: R = Ac-Val-Ala, R' = Val-Gly-NHBn</p> <p>57</p> <p>Études RMN, IR et modélisation moléculaire</p> <p>Mime de repliement β de type II'</p> | |
|  <p style="text-align: center;">38</p> | <p>Inhibiteur du facteur VIIa impliqué dans la cascade de la thrombine (FIIa)</p> <p>58</p> <p>IC₅₀ = 1.6 μM (FVIIa), 0.38 μM (FIIa)</p> | |
|  <p style="text-align: center;">39</p> | <p>a: X = OMe, Y = Et</p> <p>Inhibiteur du facteur VIIa impliqué dans la cascade de la thrombine (FIIa)</p> <p>58</p> <p>IC₅₀ = 0.42 μM (FVIIa), 0.21 μM (FIIa)</p> <p>b: X=H, Y=H</p> <p>59</p> | |
|  <p style="text-align: center;">40</p> | <p>59</p> | |


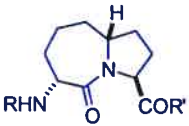
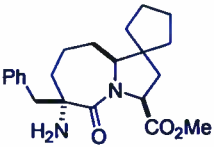
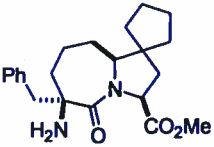
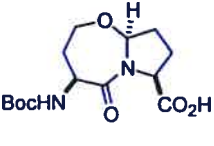
| Structure | Commentaires | Références |
|--|--|------------|
|  <p style="text-align: center;">41</p> | <p>Inhibiteur du facteur VIIa impliqué dans la cascade de la thrombine (FIIa) $IC_{50} = 4.6 \mu\text{M}$ (FVIIa), $0.17 \mu\text{M}$ (FIIa)</p> <p>Rayons-X sur le précurseur 3-azido-9-hydroxyméthyle</p> | 58 |
|  <p style="text-align: center;">42</p> | <p>Inhibiteur du facteur VIIa impliqué dans la cascade de la thrombine (FIIa) $IC_{50} = 109 \mu\text{M}$ (FVIIa), $7.2 \mu\text{M}$ (FIIa)</p> | 58 |
|  <p style="text-align: center;">43</p> | | 60 |
|  <p style="text-align: center;">44</p> | | 60 |
|  <p style="text-align: center;">45</p> | | 61 |
|  <p style="text-align: center;">46</p> | <p>Structure par rayons-X du composé complexé avec HRV-2 3CP Inhibiteur de la protéase 3C du rhinovirus humain (HRV): $EC_{50} = 9.0 \mu\text{M}$ pour le sérotype 14:</p> | 62 |
|  <p style="text-align: center;">47</p> | <p>Inhibiteur de la protéase 3C du rhinovirus humain (HRV): EC_{50} entre 0.016 et $0.162 \mu\text{M}$ pour plusieurs sérotypes</p> | 62 |

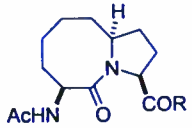
| Structure | Commentaires | Références |
|--|---|------------|
|  <p style="text-align: center;">48</p> | <p>a: X = H</p> <p>b: X = (CH₂)₃Ph</p> <p>Mimes de la conformation peptidique étendue</p> | 63 |
|  <p style="text-align: center;">49</p> | <p>a: R = Boc, X = CO₂Bn</p> <p>b: R = Boc, X = NHCbz</p> <p>c: R = <i>m</i>-toluènesulfonyl, X = NHCbz</p> | 63 |
|  <p style="text-align: center;">50</p> | <p>Inhibiteur de la protéase HCV NS3: IC₅₀ = 0.12 μM</p> | 63 |
|  <p style="text-align: center;">51</p> | <p>a: R = Boc, R' = OMe</p> <p>b: R = H, R' = OMe</p> <p>c: R = Fmoc, R' = OMe</p> <p>d: R = Fmoc, R' = OH</p> <p>e: R = Cbz, R' = OMe Expériences NOE</p> <p>f: R = Cbz, R' = NHMe Études RMN</p> <p>Mime de repliement β de type II': $\phi_2 = 52.1^\circ$, $\psi_2 = -123.4^\circ$, $\phi_3 = -68.4^\circ$, $\psi_3 = -6.0^\circ$(modélisation) Conformère en L : $\phi_2 = -169.0^\circ$, $\psi_2 = -141.7^\circ$, $\phi_3 = -64.3^\circ$, $\psi_3 = 114.9^\circ$(modélisation)</p> | 64 |
|  <p style="text-align: center;">52</p> | <p>a: R = Cbz, R' = OMe Expériences NOE</p> <p>b: R = Cbz, R' = NHMe Études RMN</p> <p>Mime de repliement β de type II': $\phi_2 = 58.8^\circ$, $\psi_2 = -130.2^\circ$, $\phi_3 = -63.1^\circ$, $\psi_3 = -8.7^\circ$(modélisation) Conformère en L : $\phi_2 = -167.3^\circ$, $\psi_2 = -166.3^\circ$, $\phi_3 = -38.5^\circ$, $\psi_3 = 115.9^\circ$(modélisation)</p> | 64 |


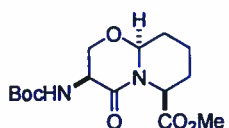
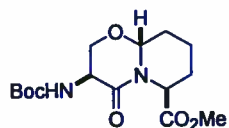
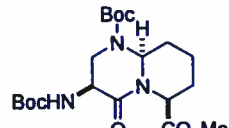
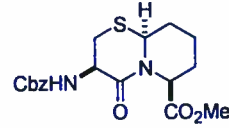
| Structure | Commentaires | Références |
|---|---|------------|
|  <p>53</p> | Expériences NOE sur l'ester d'éthyle | 65 |
|  <p>54</p> | Expériences NOE sur l'ester d'éthyle | 65 |
|  <p>55</p> | Expériences NOE sur l'ester d'éthyle | 65 |
|  <p>56</p> | a: R = H b: R = Me Expériences NOE | 66 |
|  <p>57</p> | Expériences NOE | 66 |
|  <p>58</p> | Inactif comme inhibiteur de la protéase 3C du rhinovirus humain (HRV): EC ₅₀ > 10 μM pour le sérotype 14 | 62 |
|  <p>59</p> | | 67 |

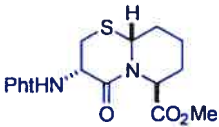
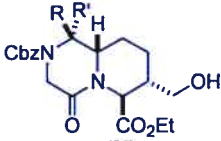
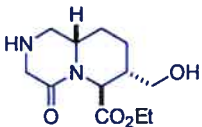

| Structure | Commentaires | Références |
|--|--|------------|
|  <p style="text-align: center;">60</p> | <p>a: R₁ = F, R₂ = H</p> <p>b: R₁ = CF₃, R₂ = H</p> <p>c: R₁ = Me, R₂ = H</p> <p>d: R₁ = H, R₂ = <i>i</i>-Pr</p> <p>Tests biologiques pour l'inhibition de la thrombine, trypsine, Facteur VIIa et tryptase</p> | 68 |

| Azabicyclo[5.3.0]décanes | | |
|--|--|---|
| Structure | Commentaires | Références |
|  <p style="text-align: center;">61</p> | <p>a: R = Fmoc, R' = OH Expériences NOE</p> <p>b: R = Boc, R' = <i>Or</i>-Bu</p> <p>Introduit à la position Xaa dans cyclo[Arg-Gly-Asp-Xaa] afin de construire des antagonistes des intégrines IC₅₀ = 245.2 ± 43.0 nM (α_vβ₃)</p> <p>c: R = Ac, R' = NHMe (modélisation) Études des paramètres dα et β Mime potentiel de repliement à caractère plutôt ouvert</p> <p>d: R = Ac-Val-Ala, R' = Val-Gly-OMe Études RMN, IR et modélisation moléculaire Mime de repliement γ inverse</p> <p>e: R = Ac-Val-Ala, R' = Val-Gly-NHBn Études RMN, IR et modélisation moléculaire Mime de repliement β de type II'</p> | <p>69</p> <p>35</p> <p>47</p> <p>38</p> <p>57</p> <p>57</p> |
|  <p style="text-align: center;">62</p> | <p>a: R = Boc, R' = <i>Or</i>-Bu</p> <p>Introduit à la position Xaa dans cyclo[Arg-Gly-Asp-Xaa] afin de construire des antagonistes des intégrines IC₅₀ = 2478.4 ± 373.2 nM (α_vβ₃)</p> <p>b: R = Ac, R' = NHMe (modélisation) Études des paramètres dα et β Faible caractère inducteur de repliement</p> | <p>35</p> <p>47</p> <p>38</p> |

| Structure | Commentaires | Références |
|--|---|---|
|  <p style="text-align: center;">63</p> | <p>a: R = Fmoc, R' = OH Expériences NOE</p> <p>b: R = Boc, R' = <i>O</i><i>t</i>-Bu</p> <p>Introduit à la position Xaa dans cyclo[Arg-Gly-Asp-Xaa] afin de construire des antagonistes des intégrines IC₅₀ = 412.5 ± 94.1 nM (α_vβ₃)</p> <p>c: R = Ac, R' = NHMe (modélisation) Études des paramètres dα et β Mime potentiel de repliement γ ou β de type II'</p> | <p>69</p> <p>35</p> <p>47</p> <p>38</p> |
|  <p style="text-align: center;">64</p> | <p>a: R = Boc, R' = <i>O</i><i>t</i>-Bu</p> <p>Introduit à la position Xaa dans cyclo[Arg-Gly-Asp-Xaa] afin de construire des antagonistes des intégrines IC₅₀ = 3.7 ± 0.6 nM (α_vβ₃)</p> <p>b: R = Ac, R' = NHMe (modélisation) Études des paramètres dα et β Mime potentiel de repliement à caractère plutôt ouvert</p> | <p>35</p> <p>47</p> <p>38</p> |
|  <p style="text-align: center;">65</p> | <p>Expériences NOE</p> | <p>70</p> |
|  <p style="text-align: center;">66</p> | <p>Expériences NOE Mime de repliement β (modélisation)</p> | <p>70</p> |
|  <p style="text-align: center;">67</p> | | <p>65</p> |

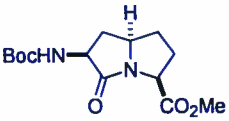
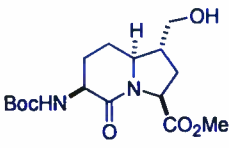
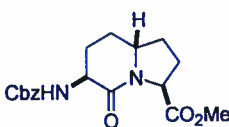
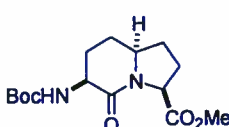
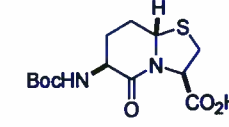
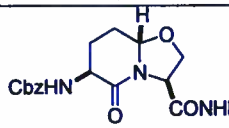
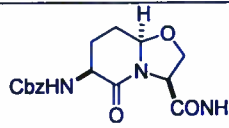
| Azabicyclo[6.3.0]ennéanes | | |
|---|---|------------|
| Structure | Commentaires | Références |
|  <p>68</p> | <p>a: R = <i>Or</i>-Bu Expériences NOE</p> <p>b: R = NHMe (modélisation) Mime de repliement γ inverse centré sur le résidu Pro (modélisation)</p> | 71 |


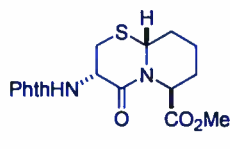
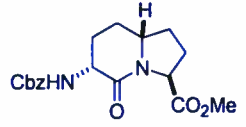

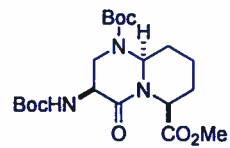
| Azabicyclo[4.4.0]décanes | | |
|---|--|----------------|
| Structure | Commentaires | Références |
|  <p>69</p> | <p>a: R = Fmoc, R' = H</p> <p>b: R = Boc, R' = <i>t</i>-Bu $\psi = -163^\circ$, $\phi = 48^\circ$ (rayons X)</p> <p>Introduit à la position Xaa dans Ac-Arg-D-Cha-Xaa-D-Arg-<i>p</i>CIPhe-NH₂ Activité comme antagoniste sélectif du récepteur ORL1</p> | 69 69 44 |
|  <p>70</p> | Expériences NOE | 72 |
|  <p>71</p> | Expériences NOE | 72 |
|  <p>72</p> | $\psi = -151^\circ$, $\phi = 35^\circ$ (rayons-X) | 72 |
|  <p>73</p> | | 72 |

| Structure | Commentaires | Références |
|--|---|------------|
|  <p style="text-align: center;">74</p> | $\psi = 161^\circ$, $\phi = -124^\circ$ (rayons-X) | 72 |
|  <p style="text-align: center;">75</p> | a: R = H, R' = OH b: R = OH, R' = H Expériences NOE | 73 |
|  <p style="text-align: center;">75</p> | Mime de Gly-Hse Expériences NOE | 73 |
|  <p style="text-align: center;">76</p> | a: R = H b: R = <i>i</i> -Pr | 73 |

Lors de l'utilisation d'acides aminés azabicycloalcanes comme mimes peptidiques, il est important de posséder des informations quant à leur structure, surtout au niveau des angles dièdres qui définissent le type de repliement. Les valeurs des angles dièdres varient selon la taille des cycles, la configuration, la présence d'hétéroatomes à l'intérieur du cycle ainsi que la présence de chaînes latérales. Le tableau 4 présente les valeurs des angles ψ et ϕ autour du lien amide central. Ces valeurs ont été obtenues au moyen de la structure par rayons-X ou par modélisation. Les structures sont associées au repliement β dont les valeurs idéales de ψ et ϕ sont les plus proches. On remarque que le type II' ($\psi = -120^\circ$ et $\phi = -80^\circ$) est le plus représenté pour ces azabicycloalcanes. Notamment, lorsque la stéréochimie est *S* pour les deux $C\alpha$, les angles dièdres tendent à ressembler au type II' pour les composés de type pyrrolizidinone et indolizidinone **5c**, **21b**, **29c**, **51f**, **52b**, **87** et **88**. Par ailleurs, en comparant **29c** et **87**, on peut constater que la stéréochimie en tête de pont semble avoir peu d'influence sur les angles dièdres. Dans le cas des quinolizidinones **69b** et **72**, l'angle ϕ est positif les angles dièdres ne les rapprochent à aucun type de repliement β connu. Dans les exemples où la stéréochimie est *R* sur le $C\alpha$ porteur de la fonction amine, on retrouve des mimes de repliements β de type VI. Les angles des composés **14** et **74** ressemblent plus au type VIa tandis que ceux des conformères de **22b** s'approchent des valeurs idéales pour le type VIb.

Tableau 4. Comparaison des valeurs des angles dièdres ψ et ϕ des acides aminés azabicycloalcanes présentés dans la littérature récente

| Repliement β mimé | Structure | ψ | ϕ | Source | Référence |
|--|---|------------------------------|----------------------------|--------------|-----------|
| Type II' $\psi = -120^\circ$, $\phi = -80^\circ$ |  5c | -149° | -45° | Rayons-X | 36, 37 |
| |  21b (2 conformères) | -140° -152° | -62° -69° | Rayons-X | 45 |
| |  29c | -175° | -68° | Rayons-X | 54 |
| |  87 | -176° | -78° | Rayons-X | 74 |
| |  88 | -161° | -69° | Rayons-X | 33 |
| |  51f (2 conformères) | -123° -142° | -68° -64° | Modélisation | 64 |
| |  52b (2 conformères) | -130° -166° | -63° -39° | Modélisation | 64 |

| Repliement β mimé | Structure | ψ | ϕ | Source | Référence |
|---|--|--------|--------|----------|-----------|
| Type VIa $\psi = 120^\circ$, $\phi = -90^\circ$ |  14 | 152° | -126° | Rayons-X | 41 |
| |  74 | 161° | -124° | Rayons-X | 72 |
| Type VIb $\psi = 120^\circ$, $\phi = -60^\circ$ |  22b (4 conformères) | 164° | -77° | Rayons-X | 45 |
| | | 146° | -70° | | |
| | | 175° | -55° | | |
| | | 142° | -66° | | |
| |  69b | -163° | 48° | Rayons-X | 69 |
| |  72 | -151° | 35° | Rayons-X | 72 |

En résumé, la littérature récente a fait état de plusieurs nouvelles synthèses de composés connus et différents nouveaux composés ont été préparés. De plus, quelques inhibiteurs enzymatiques comportant un squelette azabicycloalcane ont été présentés, ciblant le facteur VIIa et la thrombine (composés 38, 39a, 41, 42 et 60a-d)^{58,68}, la protéase 3C du rhinovirus humain (composés 46, 47 et 58)⁶¹ et la protéase NS3 du virus de l'hépatite C (composé 50).⁶³ Le composé 11 rehausse l'activité de l'antibiotique ceftazidime et est par conséquent soupçonné d'être un inhibiteur de β -lactamase.⁴⁰ Finalement, plusieurs analogues de peptides biologiquement actifs ont été préparés et

étudiés. La séquence Arg-Gly-Asp (RGD), reconnue par les intégrines, a été intégrée dans des peptides cycliques incorporant une unité azabicycloalcane (squelettes **19**, **21**, **22**, **37** et **61-64**) où la configuration, la taille des cycles et la substitution ont été examinées.^{47,49} Notamment, le peptide cyclo[Arg-Gly-Asp-Xaa] où Xaa correspond à l'indolizidinone **37** possède une bonne affinité et sélectivité pour le récepteur $\alpha_v\beta_5$.⁴⁹ Deux autres analogues, cyclo[Arg-Gly-Asp-Xaa] où Xaa correspond aux azabicycloalcane **22** et **64** montrent une grande affinité au récepteur $\alpha_v\beta_3$.⁴⁷ Trois analogues de la gramicidine S incorporant les unités azabicycloalcane **19** et **21** ont été construits et testés contre un éventail de bactéries et levures.⁴⁸ Les dérivés cyclo[Val-Orn-Leu-Xaa]₂ et cyclo[Val-Lys-Leu-Xaa]₂ où Xaa correspond à l'indolizidinone **19** ne sont pas aussi actifs que la gramicidine S. Par contre, ils sont moins toxiques et possèdent par conséquent un meilleur index thérapeutique que le peptide naturel.⁴⁸ Deux nouveaux antagonistes de ORL1 incorporant les unités dipeptidiques azabicycloalcane **18**, **19** et **69** ont également été préparés.⁴⁴ Les peptides de structure Ac-Arg-D-Cha-Xaa-D-Arg-pClPhe-NH₂ où Xaa correspond aux composés bicycliques **19** et **69** ont montré une bonne sélectivité pour le récepteur ORL1 en comparaison avec l'agoniste connu incorporant le BTB **4**.⁴⁴

Tel que démontré par ces exemples, les acides aminés azabicycloalcane se sont avérés utiles pour la découverte de nouveaux inhibiteurs, l'étude des relations entre la conformation et l'activité de peptides biologiquement actifs tels que la séquence RGD et la gramicidine S et ils constituent des cibles synthétiques qui présentent un défi au chimiste organicien. Les acides aminés de type indolizidinone ont été largement étudiés

et de nombreux analogues possédant différentes substitutions et stéréochimies relatives sont disponibles. Par comparaison, la synthèse des acides aminés de type pyrrolizidinone, et par conséquent leur application, est encore limitée.

1.5 Acides aminés de type pyrrolizidinone

Les acides aminés de type pyrrolizidinone, formés de deux cycles de 5 membres, constituent un sous-groupe des acides aminés azabicycloalcane. L'intérêt initial porté à ce genre de composé se situe au niveau de leur homologie structurale avec les agents antibactériens de type β -lactames. De nombreux analogues ont été préparés dans cette optique, avec plus ou moins de succès.^{19,75-95} D'autres composés, ont été conçus afin d'être utilisés comme mimes peptidiques.^{19,35,41,96-102} Finalement, les acides aminés de type pyrrolizidinone possèdent un squelette intéressant pour la chimie combinatoire car il possèdent une structure analogue aux alcaloïdes de type pyrrolizidine et pourraient servir de base pour préparer des bibliothèques de composés possédant des propriétés pharmaceutiques intéressantes.¹⁰³ De plus, les groupes fonctionnels amine et carboxylate sont des sites faciles à utiliser pour greffer différents pharmacophores.

La littérature présente à notre connaissance deux synthèses de composés présentant le squelette qui nous intéresse, celui de l'acide 3-[N-(Boc)amino]-1-azabicyclo[3.3.0]octan-2-one 8-carboxylique (figure 8). Cependant, ces routes de synthèse ne satisfont pas nos exigences pour obtenir l'acide aminé pyrrolizidinone en

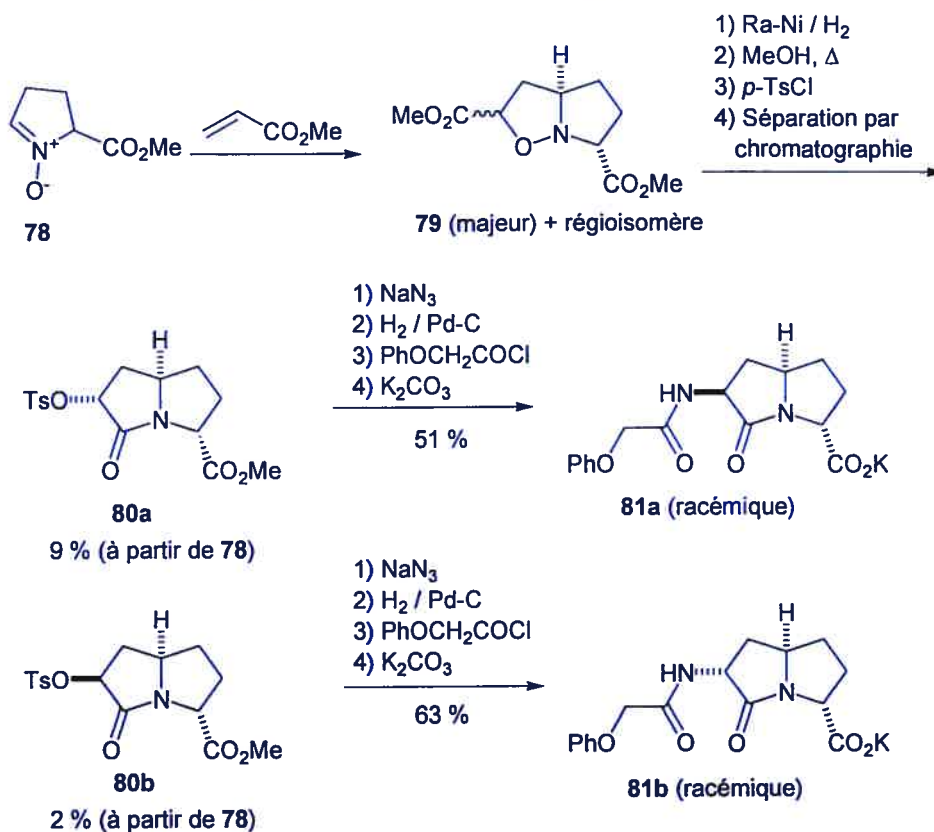
quantité suffisante et avec une bonne pureté énantiomérique, afin de pouvoir l'insérer dans des peptides d'intérêt biologique.



Figure 8. Acide 3-[N-(Boc)amino]-1-azabicyclo[3.3.0]octan-2-one 8-carboxylique

La première synthèse^{76,77} a été développée dans le but de créer des analogues γ -lactame des agents antibactériens de type β -lactame. Les composés **81a** et **81b** se sont montrés inactifs comme agents antibactériens (*bacillus subtilis* et *escherichia coli*) et comme inhibiteurs de β -lactamases (β -lactamase II de *bacillus cereus* et BRL 1003 de *klebsiella aerogenes*). L'étape-clé pour la synthèse de ces analogues est l'addition 1,3-dipolaire de la nitrone racémique **78** sur l'acrylate de méthyle (schéma 1). Le mélange d'isoxazolidines régioisomériques obtenu est ouvert par hydrogénolyse et cyclisé pour obtenir la lactame correspondante sous forme d'un mélange racémique d'alcools diastéréoisomériques qui sont tosylés puis séparés par chromatographie. Les tosylates **80** sont soumis séparément à une séquence de substitution nucléophile avec l'azidure de sodium, réduction, acylation et hydrolyse pour obtenir les sels de potassium des acides aminés pyrrolizidinone **81a** et **81b**. Bien que cette synthèse soit relativement courte, elle n'est pas stéréosélective et l'étape initiale d'addition 1,3-dipolaire pose un problème de régiosélectivité et de stéréosélectivité, ce qui nécessite une séparation de diastéréoisomères. On note également que la nitrone de départ **78** n'est pas dérivée de la proline mais préparée à partir du nitroacétate de méthyle et de l'acroléine.

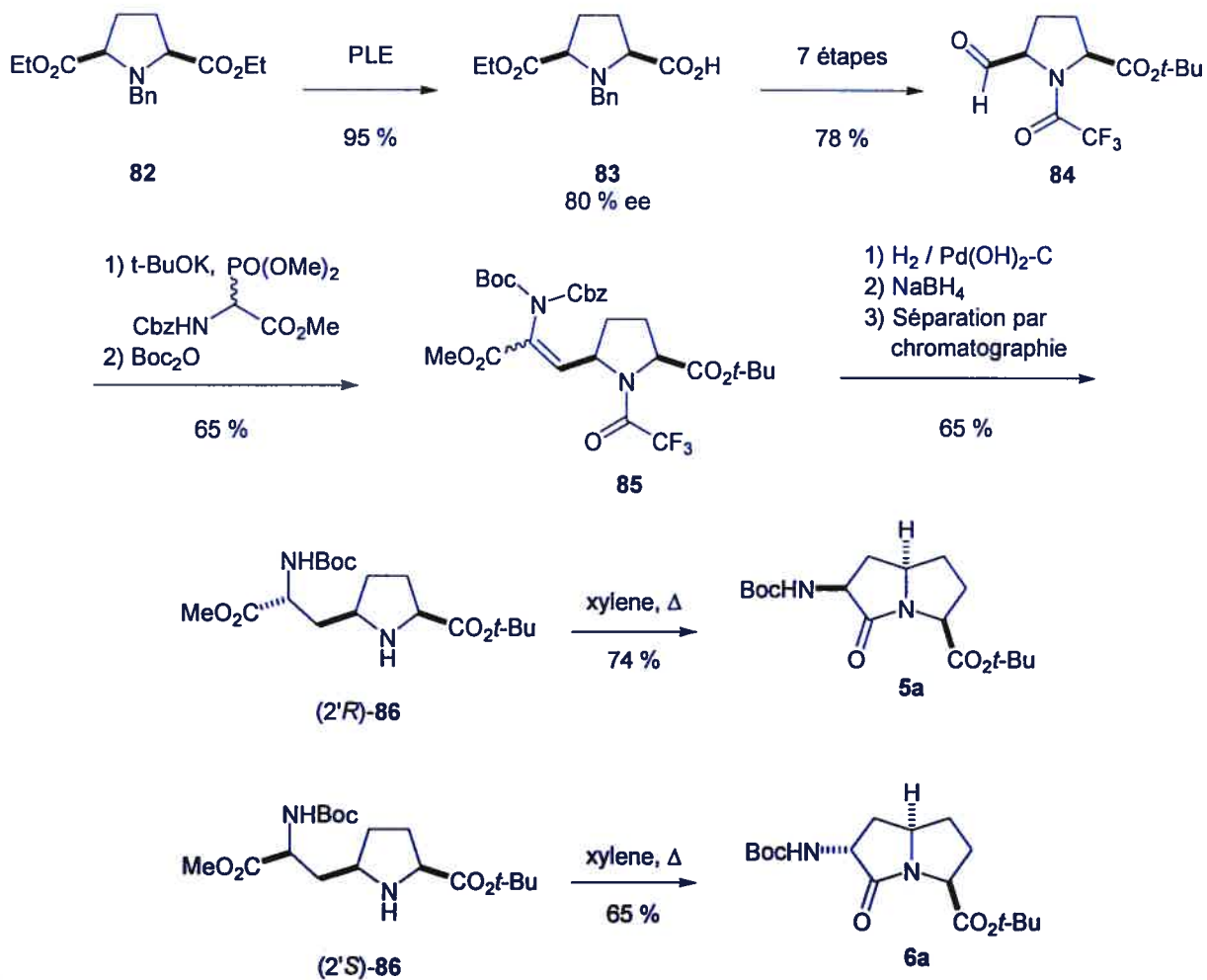
Schéma 1. Synthèse racémique de l'acide aminé pyrrolizidinone^{76,77}



La première synthèse énantioenrichie³⁵ d'un dérivé d'acide aminé pyrrolizidinone fait intervenir une désymétrisation au moyen de l'estérase du foie de porc (PLE, *pig liver esterase*) de la pyrrolidine **82** pour obtenir le monoacide correspondant **83** avec un excès énantiomérique de 80% (schéma 2). L'acide **83** est converti à l'aldéhyde **84** en 7 étapes qui font intervenir des protections et déprotections, réductions et oxydations. Une oléfination avec un phosphonate dérivé de la glycine permet d'accéder à la proline **85**, mais sans sélectivité [ratio (*Z*)/(*E*) = 1:1]. Après réduction de la liaison double et clivage des groupes protecteurs, les diastéréoisomères sont séparés par chromatographie et cyclisés séparément pour obtenir les acides aminés pyrrolizidinone **5a** et **6a**. En plus d'être relativement longue, (13 étapes), l'absence de

sélectivité lors de l'oléfination et l'excès énantiomérique de 80% rendent cette route de synthèse problématique.

Schéma 2. Synthèse énantioenrichie de l'acide aminé pyrrolizidinone³⁵



1.6 Approche

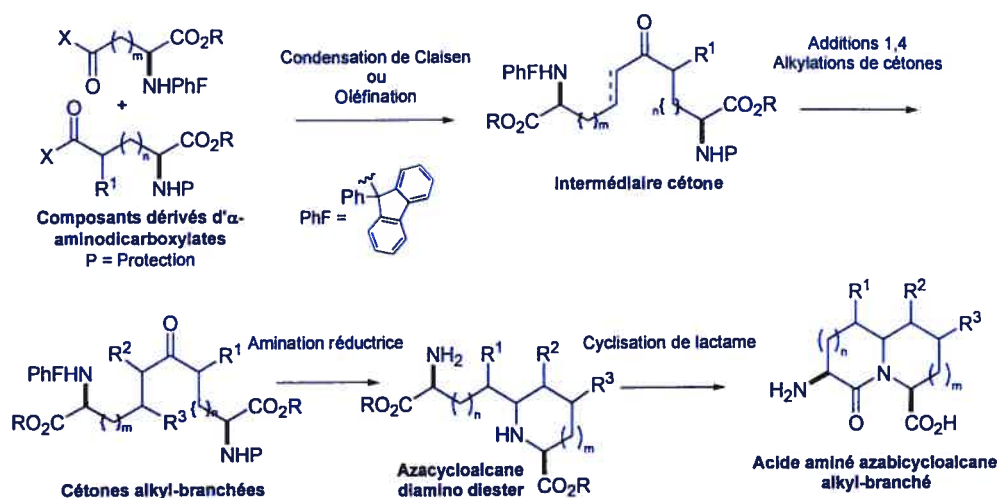
Étant donné que les paramètres structuraux, comme les valeurs des angles dièdres, varient beaucoup selon la taille des cycles, la présence d'hétéroatomes à l'intérieur de la structure, les substituants et la stéréochimie, il est intéressant de pouvoir

accéder à une variété d'acides aminés azabicycloalcanes permettant d'explorer la conformation bioactive d'un peptide. De plus, la possibilité d'incorporer des chaînes latérales est souhaitable, puisque ces dernières sont souvent impliquées au niveau de la reconnaissance du substrat par son récepteur. À ce jour, les mimes peptidiques azabicycloalcanes ont surtout servi à valider la présence d'une structure secondaire qui avait été stipulée par d'autres moyens. Mais l'approche idéale consisterait à employer un ensemble de structures permettant de vérifier la présence de structures secondaires essentielles à l'activité biologique au sein d'un peptide dont la structure bioactive est inconnue.

Dans le cadre de notre recherche sur les acides aminés azabicycloalcane comme mimes peptidiques, nous avons développé une stratégie particulière qui fait intervenir un précurseur linéaire. Cette approche permet de s'adresser à la problématique de contrôle de la taille des cycles au moyen de la longueur du précurseur préparé, à la stéréochimie par l'utilisation de dérivés d'acides aminés énantiomériquement définis comme produits de départ et à l'ajout de chaînes latérales à différents stades de la synthèse. Les acides aminés indolizidinone^{74,104}, quinolizidinone⁶⁹ et pyrroloazépinone⁶⁹ ainsi que certains de leur dérivés^{43,54,56,105}, ont pu être préparés au moyen de cette route de synthèse. Deux composants α -amino dicarboxylates dérivés de l'aspartate, du glutamate ou de l' α -amino adipate sont joints au moyen d'une condensation de Claisen ou d'une oléfination. La cétone linéaire obtenue peut ensuite être modifiée par des additions 1,4 ou des alkylations de cétone. La cétone substituée résultante est cyclisée par amination réductrice et cyclisation de lactame pour former le composé bicyclique désiré. Nous

avons donc décidé d'appliquer cette stratégie à la synthèse de l'acide aminé azabicyclo[3.3.0]octane.

Schéma 3. Stratégie générale pour la synthèse d'acides aminés azabicyclo[X.Y.0]alcanes



Ce mémoire de maîtrise présente les résultats obtenus pour la synthèse de l'acide (3*S*,5*R*,8*S*)-3-[*N*-(Boc)amino]-1-azabicyclo[3.3.0]octan-2-one 8-carboxylique énantiopur. Le second chapitre, sous forme de deux articles, est consacré à la synthèse de ce composé bicyclique, qui a été préparé en neuf étapes à partir d'un aldéhyde dérivé de l'aspartate. La condensation d'acyloïne réalisée sur cet aldéhyde, suivie par une acétylation et une réduction au moyen de l'iodure de samarium ont permis d'obtenir le précurseur linéaire désiré, le (2*S*,7*S*)- α,ω -diamino-4-oxo-subérate qui a été converti au (3*S*,5*R*,8*S*)-3-[*N*-(Boc)amino]-1-azabicyclo[3.3.0]octan-2-one 8-carboxylate de méthyle grâce à une séquence d'amination réductrice et cyclisation de lactame.

La condensation d'acyloïne, catalysée un carbène généré *in situ* permet l'addition d'un aldéhyde aliphatique sur lui-même pour produire une α -hydroxy cétone, aussi appelée acyloïne. Il a été démontré que la vitamine B₁, un sel de thiazolium d'origine naturelle, permettait de catalyser la condensation de l'acide pyruvique pour produire l'acetoïne, de même que la condensation du benzaldéhyde en bensoïne.¹⁰⁶ L'utilisation du thiazolium de Stetter¹⁰⁷ et du triazolium d'Enders¹⁰⁸ nous a permis d'obtenir le (2*S*,5*RS*,7*S*)-4-oxo-5-hydroxy-2,7-bis[*N*-(PhF)amino]subérate de di-*tert*-butyle à partir du (2*S*)-2-[(*N*-PhF)amino]-4-oxobutanoate de *tert*-butyle, un aldéhyde dérivé de l'aspartate. Pour obtenir la cétone linéaire désirée, le (2*S*,7*S*)-4-oxo-2,7-bis[*N*-(PhF)amino]subérate de di-*tert*-butyle, il a fallu effectuer une déshydroxylation. Pour ce faire, nous avons utilisé la réduction avec l'iodure de samarium en présence de méthanol, après avoir acétylé l' α -hydroxy cétone. Cette réduction procède par un mécanisme radicalaire, analogue aux réductions de cétones par les métaux dissous.¹⁰⁹

L'analyse par rayons-X du composé bicyclique a montré des angles dièdres ($\psi = -149^\circ$, $\phi = -49^\circ$) qui s'approchent des valeurs idéales pour un repliement β de type II'. Aussi, des expériences RMN de proton sur le dérivé *N'*-methyl *N*-(Boc)amino pyrrolizidin-2-one carboxamide ont démontré des déplacements chimiques d'une différence significative pour les NH ainsi que des coefficients de température qui montrent des protons exposés et à l'abri du solvant qui concordent avec l'adoption d'une conformation de repliement. Après hydrolyse de l'ester, l'acide (3*S*,5*R*,8*S*)-3-[*N*-(Boc)amino]-1-azabicyclo[3.3.0]octan-2-one 8-carboxylique énantipur, prêt pour la synthèse peptidique a été obtenu. Finalement, il est également démontré qu'il est

possible d'accéder à l'isomère (3*S*,5*R*,8*R*)- par épimérisation, ce qui montre que la synthèse élaborée ici permet d'accéder à quatre des huit diastéréoisomères possibles de l'acide aminé pyrrolizidinone, selon que l'aspartate de départ soit *R* ou *S*.

Le chapitre 3 montre les études réalisées pour cycliser le précurseur linéaire au moyen d'un déplacement de méthanesulfonate, ce qui constitue une route alternative pour accéder aux acides aminés pyrrolizidinone à partir de la cétone linéaire et pourrait conduire aux analogues possédant une géométrie convexe.

En conclusion, nous avons ici développé une synthèse de l'acide (3*S*,5*R*,8*S*)-3-[*N*-(Boc)amino]-1-azabicyclo[3.3.0]octan-2-one 8-carboxylique énantiopur qui comporte moins d'étapes que la synthèse précédemment présentée dans la littérature³⁵ et avec un excès énantiomérique supérieur à 98%, ce qui pourrait se révéler d'une utilité générale pour l'étude de la relation conformation-activité de peptides biologiquement actifs.

1.7 Références

- (1) Schulz, G. E.; Schirmer, R. H. *Principles of Protein Structure*; Springer-Verlag: New York, 1979.
- (2) Blow, D. M. *Acc. Chem. Res.* **1976**, *9*.
- (3) Baldwin, J. M. *Progr. Biophys. Mol. Biol.* **1975**, *29*.
- (4) Ramachandran, G. N.; Ramakrishnan, C.; Sasiskharan, V. *J. Mol. Biol.* **1963**, *7*, 95-99.

- (5) Ramachandran, G. N.; Sasiskharan, V. *Adv. Prot. Chem.* **1968**, *23*, 283-437.
- (6) Rose, G. D.; Gierasch, L. M.; Smith, J. D. *Adv. Protein Chem.* **1985**, *37*, 1-109.
- (7) Madison, V.; Kopple, K. D. *J. Am. Chem. Soc.* **1980**, *102*, 4855-4863.
- (8) Kessler, H. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1982**, *21*, 512-523.
- (9) Crawford, J. L.; Lipscomb, W. N.; Schellman, C. G. *Proc. Nat. Acad. Sci. USA* **1973**, *70*, 538-542.
- (10) Chou, P. Y.; Fasman, G. D. *Biochemistry* **1974**, *13*, 211-222.
- (11) Ball, J. B.; Hughes, R. A.; Alewood, P. F.; Andrews, P. R. *Tetrahedron* **1993**, *49*, 3467-3478.
- (12) Giannis, A.; Kolter, T. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1993**, *32*, 1244-1267.
- (13) Ball, J. B.; Alewood, P. F. *J. Mol. Recognit.* **1990**, *3*, 55-64.
- (14) Aubry, A.; Boussard, G.; Cung, M. T.; Marraud, M.; Vitoux, B. *J. Chim. Phys. Phys.-Chi. Biol.* **1988**, *85*, 345-359.
- (15) Bursavich, M. C.; Rich, D. H. *J. Med. Chem.* **2002**, *45*, 541-558.
- (16) Gante, J. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1993**, *33*, 1699-1720.
- (17) Goodman, M.; Zapf, C.; Rew, Y. *Biopolymers* **2001**, *60*, 229-245.
- (18) Halab, L.; Gosselin, F.; Lubell, W. D. *Biopolymers (Peptide Science)* **2000**, *55*, 101-122.
- (19) Hanessian, S.; McNaughton-Smith, G.; Lombart, H.-G.; Lubell, W. D. *Tetrahedron* **1997**, *53*, 12789-12854.
- (20) Hirschmann, R. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1991**, *30*, 1278-1301.
- (21) Hruby, V. J. *Life Sci.* **1982**, *31*, 189-199.
- (22) Hruby, V. J. *Acc. Chem. Res.* **2001**, *34*, 389-397.
- (23) Hruby, V. J.; Al-Obeidi, F.; Kazmierski, W. *Biochem. J.* **1990**, *268*, 249-262.
- (24) Marshall, G. *Tetrahedron* **1993**, *49*, 3547-3558.
- (25) Moore, G. J. *Trends in Pharmacological Sciences* **1994**, *15*, 124-129.
- (26) Olson, G. L.; Bolin, D. R.; Bonner, M. P.; Bos, M.; Cook, C. M.; Fry, D. C.; Graves, B. J.; Hatada, M.; Hill, D. E.; Kahn, M.; Madison, V.; Rusiecki, V. K.; Sarabu, R.; Sepinwall, J. K.; Vincent, G. P.; Voss, M. E. *J. Med. Chem.* **1993**, *36*, 3039-3049.
- (27) Ripka, W. C.; De Lucca, G. V.; Bach II, A. C.; Pottorf, R. S.; Blaney, J. M. *Tetrahedron* **1993**, *49*, 3593-3608.
- (28) Freidinger, R. M.; Veber, D. F.; Perlow, D. S.; Brooks, J. R.; Saperstein, R. *Science* **1980**, *210*, 656-658.
- (29) Freidinger, R. M.; Perlow, D. S.; Veber, D. F. *J. Org. Chem.* **1982**, *47*, 104-109.
- (30) Du Vigneaud, V.; Carpenter, F. H. In *The Chemistry of Penicillins*; Clarke, H. T., Johnson, J. R., Robinson, R., Eds.; Princeton University Press: Princeton, 1949, p 1009-1017.
- (31) Wyvratt, M. J.; Tischler, M. H.; Ikeler, T. J.; Springer, J. P.; Tristram, E. W.; Patchett, A. A. In *Peptides: Structure and Function*; Hruby, V. J., Rich, D. H., Eds. 1983, p 551-554.
- (32) Nagai, U.; Sato, K. *Tetrahedron Lett.* **1985**, *26*, 647-650.

- (33) Nagai, U.; Sato, K.; Nakamura, R.; Kato, R. *Tetrahedron* **1993**, *49*, 3577-3592.
- (34) Sato, K.; Kawai, M.; Nagai, U. *Biopolymers* **1981**, *20*, 653-654.
- (35) Angiolini, M.; Araneo, S.; Belvisi, L.; Cesarotti, E.; Checchia, A.; Crippa, L.; Manzoni, L.; Scolastico, C. *Eur. J. Org. Chem.* **2000**, 2571-2581.
- (36) Dietrich, E.; Lubell, W. D. In *Peptides 2002*; Benedetti, E., Pedone, C., Eds. 2002, p 202-203.
- (37) Dietrich, E.; Lubell, W. D. *J. Org. Chem.* **2003**, *68*, 6988-6996.
- (38) Belvisi, L.; Bernardi, A.; Manzoni, L.; Potenza, D.; Scolastico, C. *Eur. J. Org. Chem.* **2000**, 2563-2569.
- (39) Okue, M.; Kobayashi, H.; Shin-ya, K.; Furihata, K.; Hayakawa, Y.; Seto, H.; Watanabe, H.; Kitahara, T. *Tetrahedron Lett.* **2002**, *43*, 857-860.
- (40) Hanessian, S.; Buckle, R.; Bayraktarian, M. *J. Org. Chem.* **2002**, *67*, 3387-3397.
- (41) Qiu, W.; Gu, X.; Soloshonok, V. A.; Carducci, M. D.; Hruby, V. J. *Tetrahedron Lett.* **2001**, *42*, 145-148.
- (42) Shimizu, M.; Nemoto, H.; Kakuda, H.; Takahata, H. *Heterocycles* **2003**, *59*, 245-255.
- (43) Cluzeau, J.; Lubell, W. D. In *Peptides : Chemistry, Structure and Biology*; Lebel, M., Houghten, R., Eds. 2001, p 597-598.
- (44) Halab, L.; Becker, J. A. J.; Darula, Z.; Tourwé, D.; Kieffer, B. L.; Simonin, F.; Lubell, W. D. *J. Med. Chem.* **2002**, *45*, 5353-5357.
- (45) Mulzer, J.; Schulzchen, F.; Bats, J.-W. *Tetrahedron* **2000**, *56*, 4289-4298.
- (46) Wang, W.; Xiong, C.; Hruby, V. J. *Tetrahedron Lett.* **2001**, *42*, 3159-3161.
- (47) Belvisi, L.; Bernardi, A.; Checchia, A.; Manzoni, L.; Potenza, D.; Scolastico, C.; Castorina, M.; Cupelli, A.; Giannini, G.; Carminati, P.; Pisano, C. *Org. Lett.* **2001**, *3*, 1001-1004.
- (48) Roy, S.; Lombart, H.-G.; Lubell, W. D.; Hancock, R. E. W.; Farmer, S. W. *J. Peptide Res.* **2002**, *60*, 198-214.
- (49) Belvisi, L.; Caporale, A.; Colombo, M.; Manzoni, L.; Potenza, D.; Scolastico, C.; Castorina, M.; Cati, M.; Giannini, G.; Pisano, C. *Helv. Chim. Acta* **2002**, *85*, 4353-4368.
- (50) Manzoni, L.; Colombo, M.; May, E.; Scolastico, C. *Tetrahedron* **2001**, *57*, 249-255.
- (51) Belvisi, L.; Colombo, L.; Colombo, M.; Di Giacomo, M.; Manzoni, L.; Vodopivec, B.; Scolastico, C. *Tetrahedron* **2001**, *57*, 6463-6473.
- (52) Wang, W.; Xiong, C.; Yang, J.; Hruby, V. J. In *Peptides: The Wave of the Future*; Lebl, M., Houghten, R. A., Eds. 2001, p 30-31.
- (53) Wang, W.; Yang, J.; Ying, J.; Xiong, C.; Cai, C.; Hruby, V. J. *J. Org. Chem.* **2002**, *67*, 6353-6360.
- (54) Polyak, F.; Lubell, W. D. *J. Org. Chem.* **2001**, *66*, 1171-1180.
- (55) Zhang, X.; Xiong, C.; Wang, W.; Ying, J.; Hruby, V. J. *Org. Lett.* **2002**, *4*, 4029-4032.
- (56) Feng, Z.; Lubell, W. D. *J. Org. Chem.* **2001**, *66*, 1181-1185.
- (57) Belvisi, L.; Gennari, C.; Madder, A.; Mielgo, A.; Potenza, D.; Scolastico, C. *Eur. J. Org. Chem.* **2000**, 695-699.

- (58) Hanessian, S.; Therrien, E.; Granberg, K.; Nilsson, I. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2002**, *12*, 2907-2911.
- (59) Hanessian, S.; Sailes, H.; Munro, A.; Therrien, E. *J. Org. Chem.* **2003**, *68*, 7219-7233.
- (60) Millet, R.; Domarkas, J.; Rombaux, P.; Rigo, B.; Houssin, R.; Hénichart, J.-P. *Tetrahedron Lett.* **2002**, *43*, 5087-5088.
- (61) Dragovitch, P. S.; Zhou, R.; Prins, T. J. *J. Org. Chem.* **2002**, *67*, 741-746.
- (62) Dragovitch, P. S.; Prins, T. J.; Zhou, R.; Johnson, T. O.; Brown, E. L.; Maldonado, F. C.; Fuhrman, S. A.; Zalman, L. S.; Patick, A. K.; Matthews, D. A.; Hou, X.; Meador, J. W.; Ferre, R. A.; Worland, S. T. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2002**, *12*, 733-738.
- (63) Zhang, X.; Schmitt, A. C.; Decicco, C. P. *Tetrahedron Lett.* **2002**, *43*, 9663-9666.
- (64) Estiarte, M. A.; Rubiralta, M.; Diez, A.; Thormann, M.; Giralt, E. *J. Org. Chem.* **2000**, *65*, 6992-6999.
- (65) Zhang, X.; Jiang, W.; Schmitt, A. C. *Tetrahedron Lett.* **2001**, *42*, 4943-4945.
- (66) Gu, X.; Tang, X.; Cowell, S.; Ying, J.; Hruby, V. J. *Tetrahedron Lett.* **2002**, *43*, 6669-6672.
- (67) Gardiner, J.; Abell, J. *Tetrahedron Lett.* **2003**, *44*, 4227-4230.
- (68) Fuchi, N.; Doi, T.; Harada, T.; Urban, J.; Cao, B.; Kahn, M.; Takahashi, T. *Tetrahedron Lett.* **2001**, *42*, 1305-1308.
- (69) Gosselin, F.; Lubell, W. D. *J. Org. Chem.* **2000**, *65*, 2163-2171.
- (70) Colombo, L.; Di Giacomo, M.; Vinci, V.; Colombo, M.; Manzoni, L.; Scolastico, C. *Tetrahedron* **2003**, *59*, 4501-4513.
- (71) Manzoni, L.; Belvisi, L.; Scolastico, C. *Synlett* **2000**, 1287-1288.
- (72) Mizutani, N.; Chiou, W.-H.; Ojima, I. *Org. Lett.* **2002**, *4*, 4575-4578.
- (73) Maison, W.; Küntzer, D.; Grohs, D. *Synlett* **2002**, 1795-1798.
- (74) Lombart, H.-G.; Lubell, W. D. *J. Org. Chem.* **1996**, *61*, 9437-9446.
- (75) Allen, N. E.; Boyd, D. B.; Campbell, J. B.; Deeter, J. B.; Elzey, T. K.; Foster, B. J.; Hatfield, L. D.; Hobbs Jr., J. N.; Hornback, W. J.; Hunden, D. C.; Jones, N. D.; Kinnick, M. D.; Morin Jr., J. M.; Munroe, J. E.; Swartzendruber, J. K.; Vogt, D. G. *Tetrahedron* **1989**, *45*, 1905-1928.
- (76) Baldwin, J. E.; Chan, M. F.; Gallacher, G.; Monk, P.; Prout, K. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1983**, 250-252.
- (77) Baldwin, J. E.; Chan, M. F.; Gallacher, G.; Otsuka, M.; Monk, P.; Prout, K. *Tetrahedron* **1984**, *40*, 4513-4525.
- (78) Baldwin, J. E.; Lee, E. *Tetrahedron* **1986**, *42*, 6551-6554.
- (79) Baldwin, J. E.; Lowe, C.; Schofield, C. J. *Tetrahedron Lett.* **1986**, *27*, 3461-3464.
- (80) Baldwin, J. E.; Freeman, R. T.; Lowe, C.; Schofield, C. J.; Lee, E. *Tetrahedron* **1989**, *45*, 4537-4550.
- (81) Baldwin, J. E.; Freeman, R. T.; Schofield, C. J. *Tetrahedron Lett.* **1989**, *30*, 4019-4020.
- (82) Boyd, D. B.; Foster, B. J.; Hatfield, L. D.; Hornback, W. J.; Jones, N. D.; Munroe, J. E.; Swartzendruber, J. K. *Tetrahedron Lett.* **1986**, *27*, 3457-3460.

- (83) Hashiguchi, S.; Natsugari, H.; Ochiai, M. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **1988**, 2345-2352.
- (84) Holmes, R. E.; Neel, D. A. *Tetrahedron Lett.* **1990**, *31*, 5567-5570.
- (85) Indelicato, J. M.; Pasini, C. E. *J. Med. Chem.* **1988**, *31*, 1227-1230.
- (86) Jungheim, L. N.; Sigmund, S. K. *J. Org. Chem.* **1987**, *52*, 4007-4013.
- (87) Jungheim, L. N.; Sigmund, S. K.; Fisher, J. W. *Tetrahedron Lett.* **1987**, *28*, 285-288.
- (88) Jungheim, L. N.; Sigmund, S. K.; Jones, N. D.; Swartzendruber, J. K. *Tetrahedron Lett.* **1987**, *28*, 289-292.
- (89) Jungheim, L. N.; Barnett, C. J.; Gray, J. E.; Horcher, L. H.; Shepherd, T. A.; Sigmund, S. K. *Tetrahedron* **1988**, *44*, 3119-3126.
- (90) Shepherd, T. A.; Jungheim, L. N. *Tetrahedron Lett.* **1988**, *29*, 5061-5064.
- (91) Svete, J.; Prešeren, A.; Stanovnik, B.; Golic, L.; Golic-Grdadolnik, S. *J. Heterocyclic Chem.* **1997**, *34*, 1323-1328.
- (92) Ternansky, R. J.; Draheim, S. E. *Tetrahedron Lett.* **1990**, *31*, 2805-2808.
- (93) Ternansky, R. J.; Draheim, S. E. *Tetrahedron* **1992**, *48*, 777-796.
- (94) Ternansky, R. J.; Draheim, S. E. *J. Med. Chem.* **1993**, *36*, 3219-3223.
- (95) Ternansky, R. J.; Draheim, S. E.; Pike, A. J.; Counter, F. T.; Eudaly, J. A.; Kasher, J. S. *J. Med. Chem.* **1993**, *36*, 3224-3229.
- (96) Baldwin, J. E.; Lee, V.; Schofield, C. J. *Heterocycles* **1992**, *34*, 903-906.
- (97) Baures, P. W.; Ojala, W. H.; Costain, W. J.; Ott, M. C.; Pradhan, A.; Gleason, W. B.; Mishra, R. K.; Johnson, R. L. *J. Med. Chem.* **1997**, *40*, 3594-3600.
- (98) Genin, M. J.; Johnson, R. L. *J. Am. Chem. Soc.* **1992**, *114*, 8778-8783.
- (99) Genin, M. J.; Mishra, R. K.; Johnson, R. L. *J. Med. Chem.* **1993**, *36*, 3481-3483.
- (100) Khalil, E. M.; Pradhan, A.; Ojala, W. H.; Gleason, W. B.; Mishra, R. K.; Johnson, R. L. *J. Med. Chem.* **1999**, *42*, 2977-2987.
- (101) Subasinghe, N. L.; Bontems, R. J.; McIntee, E.; Mishra, R. K.; Johnson, R. L. *J. Med. Chem.* **1993**, *36*, 2356-2361.
- (102) Subasinghe, N. L.; Khalil, E. M.; Johnson, R. L. *Tetrahedron Lett.* **1997**, *38*, 1317-1320.
- (103) Liddell, J. R. *Nat. Prod. Rep.* **2002**, *19*, 773-781.
- (104) Gosselin, F.; Lubell, W. D. *J. Org. Chem.* **1998**, *63*, 7463-7471.
- (105) Polyak, F.; Lubell, W. D. *J. Org. Chem.* **1998**, *63*, 5937-5949.
- (106) Breslow, R. *J. Org. Chem.* **1958**, *80*, 3719.
- (107) Stetter, H.; Kuhlmann, H. *Org. Synth.* **1984**, *62*, 170-177.
- (108) Teles, J. H.; Melder, J.-P.; Ebel, K.; Schneider, R.; Gehrler, E.; Harder, W.; Brode, S.; Enders, D.; Breuer, K.; Raabe, G. *Helv. Chim. Acta* **1996**, *79*, 61-83.
- (109) Molander, G. A.; Hahn, G. *J. Org. Chem.* **1986**, *51*, 1135-1138.

Chapitre 2

Synthèse d'acides aminés pyrrolizidinone énantiopurs

Article 1

“Il mondo é bello perché é vario”, expanding azabicycloalkanone amino acid diversity. Efficient Synthesis of pyrrolizidinone amino acid.

Evelyne Dietrich and William D. Lubell

Publié dans : *Peptides 2002*; Benedetti, E., Pedone, C., Eds. 2002, p 202-203.

“Il mondo é bello perché é vario”, expanding azabicycloalkanone amino acid diversity. Efficient synthesis of pyrrolizidinone amino acid.

Evelyne Dietrich and William D. Lubell

Département de Chimie, Université de Montréal, C.P. 6128, Succursale Centre-Ville, Montréal, Québec H3C 3J7, Canada

Introduction

In the context of our research on peptide mimicry, we are employing sets of structurally related azabicyclo[X.Y.0]alkanone amino acids to systematically study relationships between peptide dihedral angle geometry and bioactivity [1]. Pyrrolizidinone amino acids are dipeptide surrogates in which the peptide backbone is contained within a fused 5,5-bicyclic structure [2]. Although less potent than fused β -lactams such as the penicillins and carbapenems, some of these γ -lactam analogs have exhibited antibacterial activity [3]. Since they share structural homology with pyrrolizidine alkaloids, pyrrolizidinone amino acids may also be employed as scaffolds in parallel syntheses to prepare libraries with members that may exhibit similar biological activity as their alkaloid counterparts. We here report a new approach to synthesize pyrrolizidinone amino acids with potential for adding side chains onto the heterocycle.

Results and Discussion

(2*S*,7*S*)-Di-*tert*-butyl 4-oxo-2,7-bis[*N*-(PhF)amino]suberate **6** was first synthesized in three steps from (2*S*)-*tert*-butyl 2-[*N*-(PhF)amino]-4-oxobutanoate **2** [1]. Aspartate β -aldehyde **2** reacted with catalytic 5-methoxy-1,3,4-triphenyl-4,5-dihydro-1*H*-1,2,4-

triazole **3** [4] (25 mol %) in *t*-BuOH at 80°C to produce acyloin **4** as a mixture of diastereomers in 56% yield after purification by chromatography on silica gel. Suberate **6** was then prepared in 91% overall yield by acylation of alcohol **4** with (Ac)₂O and DMAP in pyridine, followed by reductive cleavage of acetate **5** using freshly generated SmI₂ (250 mol %) in THF / MeOH at -78°C.

N-(Boc)Amino pyrrolizidinone ester **8** was then synthesized from α,ω -diaminosuberate **6** by our reductive amination / lactam cyclization protocol [1]. Hydrogenation of ketone **6** with Pd/C as catalyst (10% by wt) in EtOH containing 100 mol% of AcOH under 7 atm of H₂ proceeded by cleavage of the PhF groups, intramolecular imine formation, protonation and hydrogen addition to the less hindered face of the iminium ion to furnish *cis*-5-alkylprolinate **7** in 58% yield. 5-Alkylproline **7** was then treated with *p*-TsOH in toluene and methanol at 110°C to convert the *tert*-butyl esters into methyl esters followed by Et₃N in toluene at 110°C to induce lactam cyclisation. *N*-Protection with di-*tert*-butyl dicarbonate and Et₃N in CH₂Cl₂ gave *N*-(Boc)amino pyrrolizidinone methyl ester **8** in 42% overall yield from *cis*-5-alkylprolinate **7**. Hydrolysis of methyl ester **8** was then conducted with NaOH and CaCl₂ in *i*-PrOH/H₂O to afford the *N*-(Boc)amino acid **1** suitable for peptide chemistry in 58% yield after purification.

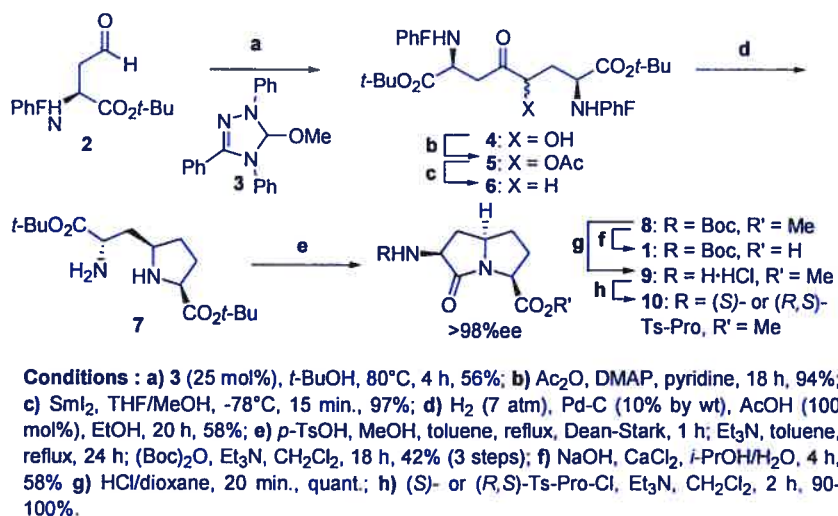


Fig. 1. Synthesis of pyrrolizidinone amino acid.

The concave geometry of the bicycle and (3*S*,6*S*,8*S*)-stereochemistry were assigned based on X-ray analysis of crystals of pyrrolizidinone ester **8** grown from hexanes. The Ψ and Φ dihedral angles values for the bonds constrained within the heterocycle were -149° and -45° respectively and corresponded reasonably well with those of an ideal type II' β -turn ($\Psi = -120^\circ$, $\Phi = -80^\circ$). The enantiomeric purity of pyrrolizidinone **8** was ascertained after conversion to diastereomeric prolyl amides. After removal of Boc protecting groups with HCl in dioxane, amine hydrochloride salt **9** was coupled to (*S*)- and (*R,S*)-*N*-(*p*-toluenesulfonyl)prolyl chlorides with Et₃N in CH₂Cl₂. Measurement of the diastereotopic signals of the crude samples of prolylamides **10** by ¹H NMR spectroscopy demonstrated that the peptide prepared from L-Pro was of >98% diastereomeric purity. Hence, *N*-(Boc)amino pyrrolizidinone ester **8** and its corresponding acid are presumed to be >98% enantiomerically pure. We are now elaborating this synthesis to add side-chain groups to the heterocycle as well as

investigating *N*-(Boc)amino pyrrolizidinone acid **1** as a constrained dipeptide surrogate for peptide chemistry.

Acknowledgments

This research was supported in part by the Natural Sciences and Engineering Research Council of Canada and the Ministère de l'Éducation du Québec. E.D. thanks the Fonds de Recherche sur la Nature et les Technologies for a Master's studies scholarship.

References

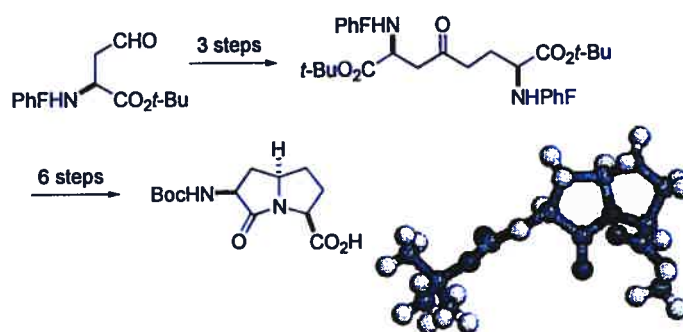
1. Halab, L., Gosselin, F., and Lubell, W.D. *Biopolymers (Peptide Science)*, 55 (2000) 101.
2. Angiolini, M., Araneo, S., Belvisi, L., Cesarotti, E., Checchia, A., Crippa, L., Manzoni, L., and Scolastico, C. *Eur. J. Org. Chem.* (2000) 2571.
3. Hanessian, S., Buckle, R., and Bayrakdarian, M. *J. Org. Chem.* 67 (2002) 3387.
4. Teles, J.H., Melder, J.-P., Ebel, K., Schneider, R., Gehrler, E., Harder, W., Brode, S., Enders, D., Breuer, K., and Raabe, G. *Helv. Chim. Acta* 79 (1996) 61.

Article 2

Efficient Synthesis of Enantiopure Pyrrolizidinone Amino Acid.

Evelyne Dietrich and William D. Lubell

Publié dans : *J. Org. Chem.* 2003, 68, 6988-6996.



Efficient Synthesis of Enantiopure Pyrrolizidinone Amino Acid

Evelyne Dietrich and William D. Lubell*

Département de chimie, Université de Montréal, C. P. 6128, Succ. A, Montréal,
Québec, Canada H3C 3J7

Abstract:

Enantiopure (3*S*,5*R*,8*S*)-3-[*N*-(Boc)amino]-1-azabicyclo[3.3.0]octan-2-one 8-carboxylic acid (**1**) was synthesized in 9 steps and 16% overall yield from aspartate β -aldehyde **7**. Carbene-catalysed acyloin condensation of **7**, followed by acetylation and samarium iodide reduction gave linear precursor (2*S*,7*S*)- α,ω -diamino-4-oxo-suberate **11** which was converted to *N*-(Boc)amino pyrrolizidin-2-one carboxylic acid **1** by a reductive amination / lactam cyclization sequence. X-ray analysis of (3*S*,5*R*,8*S*)-methyl *N*-(Boc)amino pyrrolizidin-2-one carboxylate **21** showed that its internal backbone dihedral angles ($\psi = -149^\circ$, $\phi = -49^\circ$) were in good agreement with the ideal values for a type II' β -turn. Proton NMR experiments on *N*'-methyl *N*-(Boc)amino pyrrolizidin-2-one carboxamide **23** demonstrated significantly different NH chemical displacements and temperature coefficients suggestive of solvent shielded and exposed hydrogens indicative of a turn conformation. Because pyrrolizidinone amino acids can serve as conformationally rigid dipeptide surrogates, this synthesis should facilitate their application in the exploration of conformation-activity relationships of various biologically active peptides.

Introduction

Pyrrrolizidinone amino acids are conformationally rigid dipeptide surrogates in which the peptide backbone is constrained within a fused 5,5-bicyclic structure (Figure 1).¹⁻¹¹ These azabicyclo[3.3.0]octanone amino acids have been used to study conformation-activity relationships of biologically active peptides. For example, thiapyrrrolizidinone **2** has been inserted into an active mimic of the dopamine receptor modulating peptide Pro-Leu-Gly-NH₂ (PLG) in support of the hypothesis that its bioactive conformation possesses a type II β -turn.⁶ Interest in the synthesis of such bicyclic structures was initially evoked due to their structural relationship to β -lactam antibiotics, such as the penicillins and carbapenems.¹²⁻³² In most cases, the antibacterial activity of these γ -lactams has been low due to their poor electrophilicity; however, pyrazolidinone **3**, bearing electron-withdrawing substituents, exhibited enhanced acylating potential and potent antibacterial activity.³¹ Although the potency of pyrrolizidinone amino acids which do not encompass heteroatoms in the bicycle have been typically lower than their fused 4,5-bicyclic counterparts, a resurgence of attention towards constructing these γ -lactam analogues has been generated because they may serve as β -lactamase inhibitors, as suggested by the ability of tricyclic pyrrolizidinone **4** to improve the activity of the antibiotic ceftazidime against β -lactamase producing strains.³³ In addition, pyrrolizidinone amino acids share structural homology with pyrrolizidine alkaloids and may thus be employed as scaffolds in parallel syntheses to prepare libraries with members that may exhibit similar biological activity as their alkaloid counterparts.³⁴

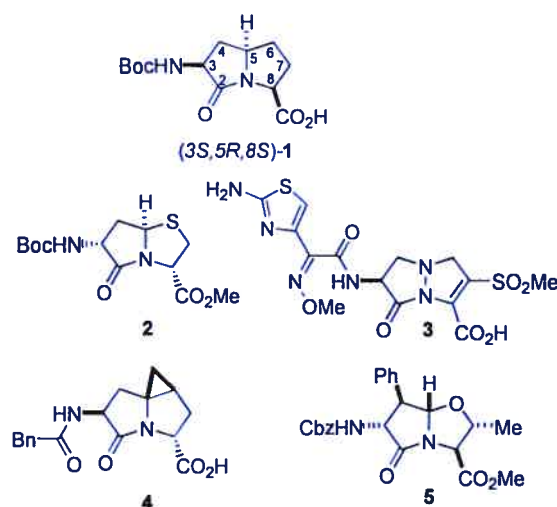
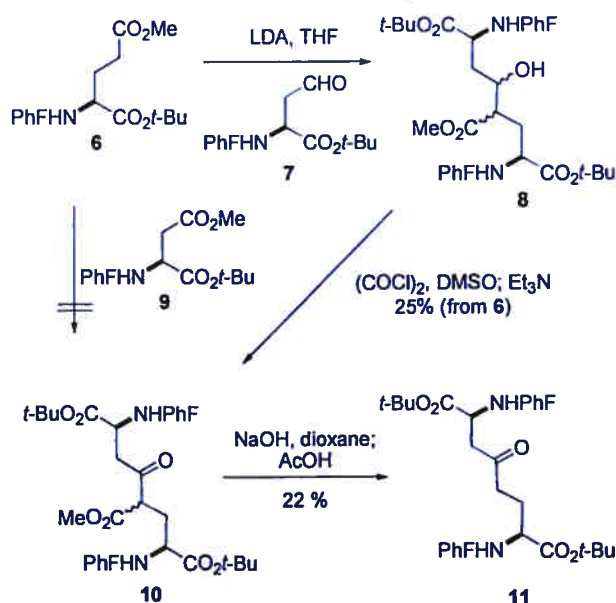


Figure 1. Representative azabicyclo[3.3.0]alkane amino acid analogues^{6,11,31,33}

In the context of our program in peptide mimicry, we have employed related azabicyclo[X.Y.0]alkane amino acids as constrained dipeptide surrogates in order to systematically study structure-activity relationships of various biologically active peptides.³⁵⁻³⁷ Having previously developed effective syntheses of indolizidinone,³⁸⁻⁴³ quinolizidinone⁴⁴ and pyrroloazepinone⁴⁴ amino acid analogs with stereocontrol and potential for adding side chains onto the heterocycle, we were interested in expanding this methodology to furnish pyrrolizidinone amino acids, because the smaller ring-size of this heterocyclic system would favor alternative peptide backbone geometry. Although several syntheses of azabicyclo[3.3.0]octanone amino acids have been reported,^{3,4,6-20,22,24-26,28,29,31-33,45,46} the majority provide analogs with multiple heteroatoms in the fused 5,5-bicycle. To our knowledge, only one synthesis of pyrrolizidinone amino acid **1** has been reported to provide entry to enantiomerically enriched material in the form of its *t*-butyl ester.¹⁰ This approach required pig liver esterase-mediated desymmetrization of 2,5-*cis*-dicarbethoxy-*N*-benzylpyrrolidine to provide the corresponding monocarboxylic acid with 80% ee and 13 additional steps

with separation of diastereomeric mixtures to furnish the *t*-butyl ester of **1** in an overall yield of 5%.¹⁰ Because these approaches did not meet our requirements for producing sufficient quantity of enantiopure material in suitably protected form for peptide synthesis, we chose to develop a more effective method for synthesizing pyrrolizidin-2-one amino acid **1**.

Scheme 1. Claisen Condensation and Aldol Approaches to Diamino Suberate **11**



As in our previous syntheses of heterocycle systems with larger ring sizes, we have pursued approaches to pyrrolizidinone amino acid **1** featuring preparation of a linear α,ω -diaminodicarboxylate precursor that could be converted to the bicycle by reductive aminations, methanesulfonate displacements and lactam cyclizations. In pursuit of an α,ω -diaminosuberate for synthesizing the fused 5,5-bicycle, we found that crossed Claisen condensations between *N*-(PhF)aspartate diester **9** and *N*-(PhF)glutamate diester **6** failed to provide β -ketoester **10**.³⁹ The more reactive aspartate β -aldehyde **7** was later found to undergo aldol condensation with the lithium enolate of

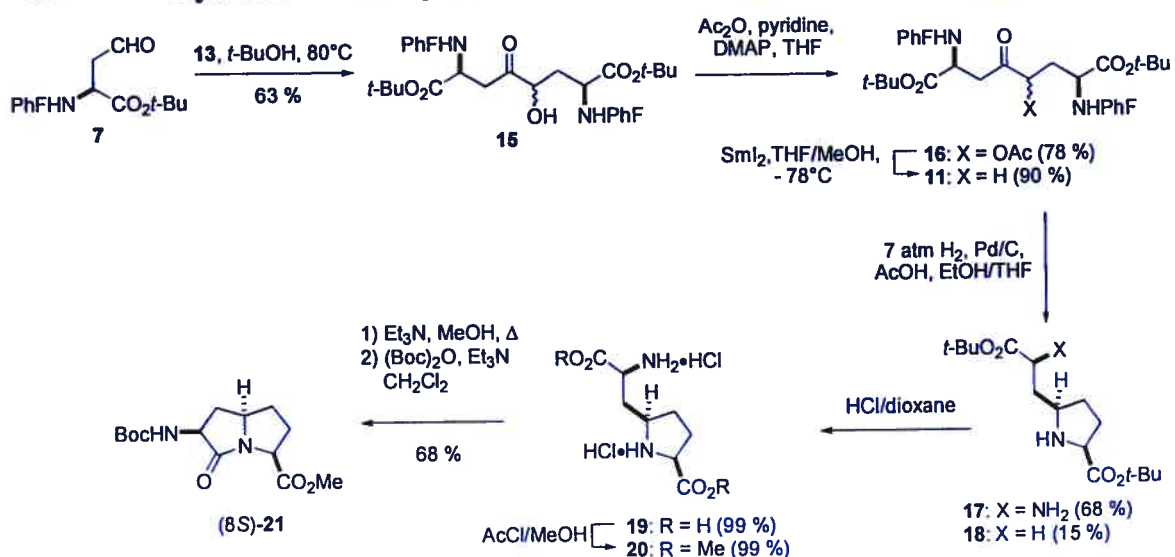
glutamate diester **6** to provide β -hydroxyester **8** as a mixture of diastereomers. Oxidation of alcohol **8** using DMSO and oxalyl chloride followed by triethylamine furnished β -ketoester **10** ($m/z = 869.5$) which was then decarboxylated on treatment with 2N sodium hydroxide in dioxane to provide ketone **11**. (2*S*,7*S*)-Di-*tert*-butyl 4-oxo-2,7-bis[*N*-(PhF)amino]suberate (**11**) was isolated from this unoptimized process in only 6% overall yield from glutamate **6** (Scheme 1). Before trying to optimize this route, we considered another more convergent approach featuring acyloin condensation of aldehyde **7** in order to prepare ketone **11** by way of α -hydroxy ketone **15** (Scheme 2). Although reducing metals have been employed to effect dimerization of esters and aldehydes to provide acyloins and diols respectively,⁴⁷⁻⁴⁹ we selected instead to examine the use of stabilized carbenes as catalysts to effect the acyloin condensation.⁵⁰⁻⁵³ This approach has now been developed to deliver multiple gram quantities of ketone **11** in three steps from aldehyde **7** and 44% overall yield. The synthesis of enantiopure pyrrolizidinone amino acid **1** was then accomplished by employing ketone **11** in a sequence featuring our reductive amination / lactam cyclization protocol.

Results and Discussion

3-Benzyl-5-(2-hydroxyethyl)-4-methyl-1,3-thiazolium chloride (**12**) had previously been shown to catalyze the dimerization of butanal in EtOH with triethylamine at 80°C to afford 5-hydroxy-octane-4-one in 71-74% yield.⁵¹ Examination of the same conditions on the more functionalized four carbon aldehyde **7** gave no reaction (Table 1, entry 1); however, increasing the stoichiometry of catalyst **12** up to 50 mol% raised the yield of

α -hydroxy ketone **15** to 49% (Table 1, entry 3). Decomposition of aldehyde **7** was observed under these hot alkaline conditions; for example, *tert*-butyl *N*-(PhF)-5-azapenta-2,4-dienoate was isolated as one side-product.⁵⁴ Switching to 5-methoxy 1,3,4-triphenyl-4,5-dihydro-1*H*-1,2,4-triazole (**13**)⁵² as catalyst (25 mol%) in *tert*-butanol at 80°C removed the need for base and gave a cleaner reaction at a higher substrate to catalyst ratio furnishing **15** in 63% yield after flash chromatography and precipitation from hexanes. The reaction yield was not improved using longer reaction times, nor lower and higher catalyst to substrate ratios. Switching to toluene as a non-polar solvent slowed the reaction and resulted in lower yields. Conducting the reaction at a lower temperature after initial activation of the catalyst at 80 °C also reduced the reaction rate and produced lower yields of acyloin **15**. Finally, 5-ethoxy 1,3,4-triphenyl-4,5-dihydro-1*H*-1,2,4-triazole (**14**)⁵⁵ catalyzed the reaction in a similar way as carbene **13** (Table 1).

Scheme 2. Synthesis of Methyl *N*-(Boc)amino Pyrrolizidin-2-one Carboxylate **21**



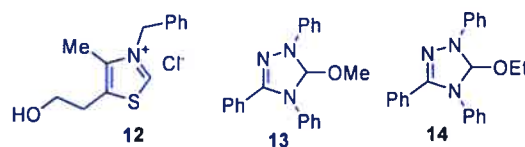


Figure 2. Catalysts Used in Acyloin Condensation of Aspartate β -Aldehyde **7**^{51,52,55}

Table 1. Acyloin Condensations of Aspartate β -Aldehyde **7**

| entry | cat. (mol%) | base (mol%) | solvent | temp. (°C) | time (h) | isolated yield (%) 15 |
|-------|-----------------|-------------------------|----------------|-----------------|-------------|---------------------------------|
| 1 | 12 (5) | Et ₃ N (30) | EtOH | 80 | 2 | no reaction |
| 2 | 12 (25) | NaOAc (50) | EtOH | 80 | 2 | 37 |
| 3 | 12 (50) | Et ₃ N (300) | EtOH | 80 | 2 | 49 |
| 4 | 12 (100) | Et ₃ N (300) | EtOH | 80 | 3,5 | 24 |
| 5 | 13 (10) | - | <i>t</i> -BuOH | 80 | 4 | 30 |
| 6 | 13 (10) | - | <i>t</i> -BuOH | 80 | 24 | 33 |
| 7 | 13 (20) | - | <i>t</i> -BuOH | 80 | 4 | 57 |
| 8 | 13 (25) | - | <i>t</i> -BuOH | 80 | 4 | 63 |
| 9 | 14 (25) | - | <i>t</i> -BuOH | 80 | 4 | 57 |
| 10 | 13 (75) | - | <i>t</i> -BuOH | 80 | 4 | 26 |
| 11 | 13 (50) | - | <i>t</i> -BuOH | 80 | 4 | 51 |
| 12 | 13 (50) | - | <i>t</i> -BuOH | 50 ^a | 120 | 8 |
| 13 | 13 (50) | - | toluene | 80 | 24 | 34 |

^a Reaction mixture was initially heated at 80 °C to activate catalyst.

(2*S*,7*S*)-Di-*tert*-butyl 4-oxo-2,7-bis[*N*-(PhF)amino]suberate (**7**) was synthesized from α -hydroxy ketone **15** in two steps and 70% overall yield using a samarium iodide induced α -dehydroxylation (Scheme 2). Although the α -hydroxyl group may later serve for the introduction of side-chain groups onto the pyrrolizidinone amino acid, for our initial goal, the synthesis and application of ordinary ketone **11** was pursued to avoid complications from the additional stereocenter and to furnish the parent heterocycle. Acetylation of alcohol **15** with acetic anhydride, pyridine and DMAP furnished diastereomeric acetates **16** in 78% yield. The acetates were separable by chromatography; moreover, one diastereomically pure acetate could be selectively precipitated from methanol. Isomerically pure **16** and diastereomeric mixtures of

acetates **16**, both could be converted effectively to ketone **11** in 90% yield using 220 mol% of freshly prepared SmI_2 in THF at -78°C .^{56,57}

Synthesis of Pyrrolizidinone Amino Ester **21**.

Pyrrolizidinone amino ester **21** was synthesized from diamino suberate **11** by a sequence featuring reductive amination and lactam cyclization (Scheme 2). In the reductive amination, hydrogenation of diamino suberate **11** with palladium-on-carbon as catalyst in 9:1 EtOH:AcOH proceeded by cleavage of the phenylfluorenyl groups, intramolecular imine formation, protonation, and hydrogen addition to the iminium ion intermediate. The dehydro pyrrolidine intermediate was favored thermodynamically relative to its azetidine counterpart, and hydrogen addition to the iminium ion proceeded stereoselectively on the least hindered face to yield 5-alkylproline *tert*-butyl ester **17** as the *cis*-diastereomer. Prolinate **17** was, however, not the major product when the hydrogenation was performed with a large excess of acetic acid; instead, propionate **18** from β -elimination of the primary amine was isolated in 58% yield. A plausible mechanism for the formation of **18** features imine formation, tautomerization to an enamine, β -elimination of the amine and subsequent reduction of the resulting α,β -unsaturated imine intermediate (Figure 3). We have reported similar elimination reactions during reductive aminations with δ - and ϵ -amino ketones possessing hydroxy, silyloxy and acetoxy groups at the β -position.^{40,54,58} The propensity of the amine elimination was shown to be favored by protonation and the ratio of prolines **18** and **17** was inverted from 3.5:1 to 1:4.5 by diminishing the quantity of acid from 17000 mol%

to 100 mol% in the reductive amination sequence. After hydrogenation of diamino suberate **11** with palladium-on-carbon as catalyst in 4:1 EtOH:THF containing 100 mol% AcOH, proline **17** could be isolated in 68% yield and was accompanied by 15% of β -elimination product **18**. Initially, (3*S*,5*R*,8*S*)-methyl 3-[*N*-(Boc)amino]-1-azabicyclo[3.3.0]octan-2-one 8-carboxylate (**21**) was obtained in inconsistent overall yields, at best 42%, from proline **17** by removal of the *tert*-butyl esters of **17** with 220 mol% TsOH in toluene/methanol, lactam cyclization with excess triethylamine in toluene at reflux and *N*-protection with di-*tert*-butyldicarbonate and Et₃N in CH₂Cl₂, followed by chromatography. Attempting to optimize the trans-esterification sequence, we found that dimethyl ester **20** was obtained in purer form after treatment of proline **17** with 4.35 M HCl in dioxane followed by esterification with methanolic HCl. Low yields of product **21** were isolated after treatment of the hydrochloride salt of **20** with excess Et₃N in toluene at reflux followed by Boc protection. By changing the solvent from toluene to methanol at reflux, the yield of the lactam cyclization was significantly improved and pyrrolizidinone amino ester **21** could be reproducibly isolated in 68% yield. The best sequence for obtaining pyrrolizininone amino ester **21** from linear ketone **11** consisted of reductive amination using 100 mol% of acetic acid to obtain proline **17**, removal of *t*-butyl esters with HCl in dioxane, esterification with methanolic HCl, lactam cyclization using excess triethylamine in methanol at reflux and Boc protection using di-*tert*-butyldicarbonate and Et₃N in CH₂Cl₂. The overall yield of ester **21** using this 5 step process was 45% from diaminosuberate **11**.

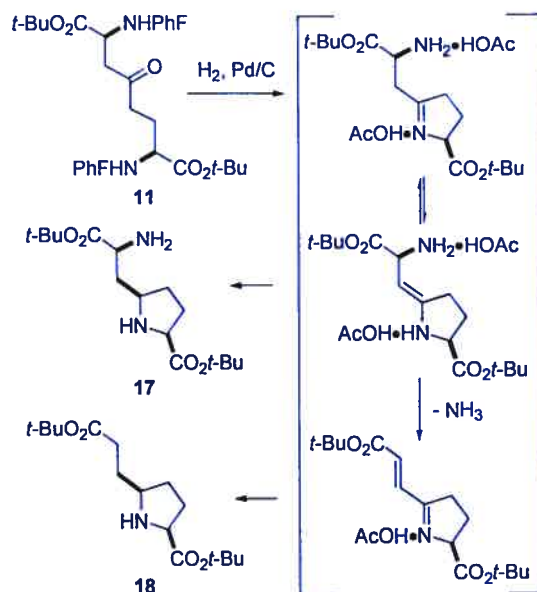


Figure 3. Proposed Mechanism for Loss of Amine During Reductive Amination of 11

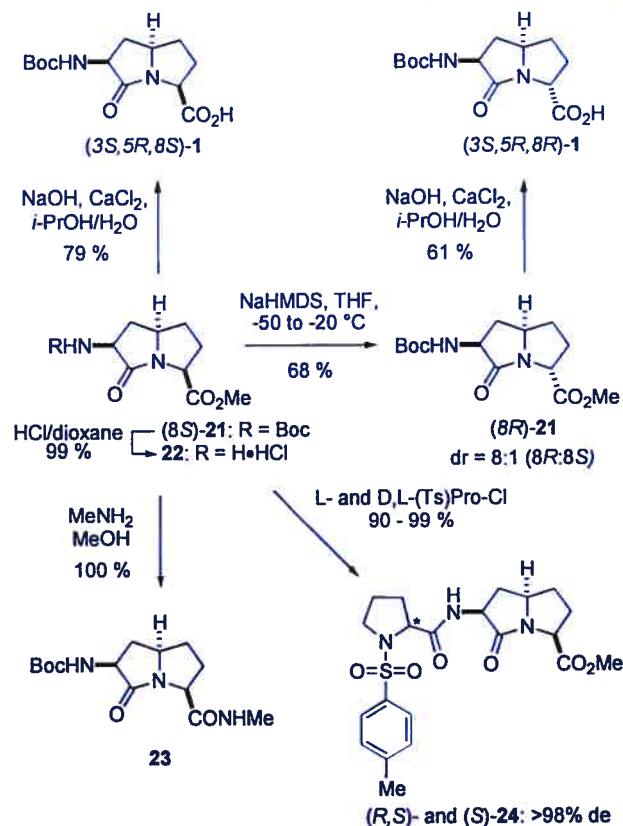
Synthesis, Assignment of Stereochemistry and Enantiomeric Purity of Pyrrolizidinone Amino Acid 1

N-(Boc)Amino pyrrolizidin-2-one acid 1 was synthesized via hydrolysis of ester 21 (Scheme 3). Epimerization of the C-8 center competed with ester hydrolysis, when using potassium trimethylsilanolate in ether, and afforded a 1.5:1 mixture of (8*S*)- and (8*R*)-1 in quantitative yield.³⁸ This epimerization process demonstrated that our route can be used to synthesize alternative diastereomeric configurations of *N*-(Boc)amino pyrrolizidin-2-one acid 1. By employing a premixed solution of NaOH and CaCl₂ in a 7:3 isopropanol-H₂O solution,⁵⁹ epimerization could be suppressed and (3*S*,5*R*,8*S*)-1 was isolated in 79% yield.

Diastereomeric (8*R*)-1 was pursued by a process featuring epimerization of ester (8*S*)-21. Enolization of ester (8*S*)-21 with NaHMDS in THF provided an 8:1 mixture of

(3*S*,5*R*,8*R*)- and (3*S*,5*R*,8*S*)-**21** in 68% yield. Hydrolysis of ester (8*R*)-**21** using a premixed solution of NaOH and CaCl₂ in a 7:3 isopropanol-H₂O solution provided isomerically pure acid (3*S*,5*R*,8*R*)-**1** in 61% yield after separation of the diastereoisomers by chromatography.

Scheme 3. Synthesis and Enantiomeric Purity of (3*S*,5*R*,8*S*)-**1** and Amide **23**



The ring-fusion stereochemistry of *N*-(Boc)amino pyrrolizidin-2-one acid **1** was originally assigned based on analogy with previous work in which the reductive amination of δ -keto α -amino ester with hydrogen and palladium-on-carbon as catalyst gave predominantly 5-alkylprolines with *cis*-stereochemistry.^{38,40,60,61} Crystallization of (3*S*,5*R*,8*S*)-methyl 3-*N*-[(Boc)amino]-1-azabicyclo[3.3.0]octan-2-one 8-carboxylate [(3*S*,5*R*,8*S*)-**21**] from hexanes and X-ray crystallographic analysis confirmed this assignment (Figure 4).⁶² Configurational assignments were supported by NMR

experiments. Initially, the signals of the ring protons of both isomers of **21** were assigned using COSY experiments. The NOESY spectra of both (3*S*,5*R*,8*S*)- and (3*S*,5*R*,8*R*)-**21** showed long-distance interactions between the ring fusion proton 5 and backbone proton 3. In addition, in the spectrum of (3*S*,5*R*,8*S*)-**21**, a second long range NOE was observed between the 5 and 7 α protons (β -protons are assigned to be on the same side as the amine function), consistent with concave geometry (Figure 5). In (8*S*)-**21**, the backbone proton at position 8 exhibited stronger NOE with the 7 α relative to the 7 β proton; the (8*R*)-isomer exhibited the opposite NOE intensities. The chemical displacements for the 7 α and 7 β protons were also indicative of the stereochemistry at the 8-position. For the (8*S*)-isomer, the 7 α proton was observed upfield from the 7 β proton, due to the anisotropic effect of the carboxylate group.⁶³ For the (8*R*)-isomer, the 7 α proton was downfield from the 7 β proton.

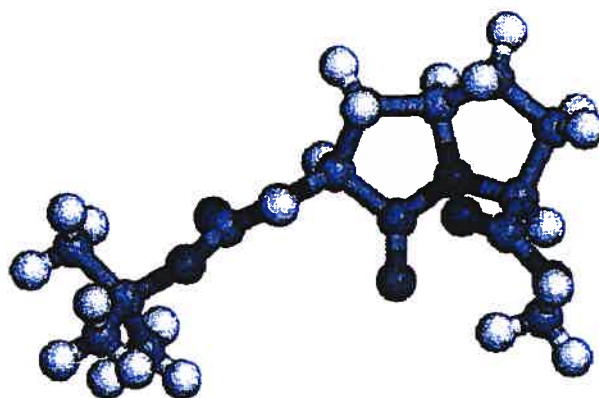


Figure 4. Structure of Methyl *N*-(Boc)amino Pyrrolizidin-2-one Carboxylate **21** from X-ray crystallography (C, light gray; N, black; O, dark gray; H, white).

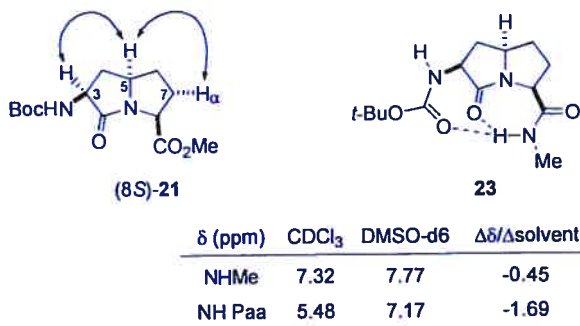


Figure 5. Configurational and Conformational Analyses of Pyrrolizidinone Amino Acid Derivatives **21** and **23**. Long-distance NOE correlations indicated by double tip arrows. Probable hydrogen bonds indicated by dotted lines, Paa = pyrrolizidinone amino acid.

In the crystal structure of (3*S*,5*R*,8*S*)-pyrrolizidinone **21**, the dihedral angles of the backbone atoms constrained inside the heterocycle ($\psi = -149^\circ$ and $\phi = -45^\circ$) resembled the values of the central residues in an ideal type II' β -turn ($\psi_2 = -120^\circ$ and $\phi_3 = -80^\circ$).⁶⁴ Comparison of the values for pyrrolizidinone **21** with those observed in the crystal structures of related indolizidinone and quinolizidinone analogs possessing the same relative stereochemistry demonstrated the influence of ring-size on conformation (Table 2).^{38-40,44} Furthermore, the pyrrolizidinone amino acid appeared to adopt the most concave shape among these dipeptide surrogates suggesting interesting potential for turn mimicry.

Table 2. Comparison of the Dihedral Angles From Azabicyclo[X.Y.0]alkane Amino Acids X-Ray Data and Ideal Peptide Turns



| entry | n | m | R | ψ , deg | ϕ , deg |
|---|---|---|--------------|--------------|--------------|
| 21 | 1 | 1 | Me | -149 | -45 |
| 25 ³⁹ | 1 | 2 | Me | -141 | -34 |
| 26 ³⁸ | 2 | 1 | Me | -176 | -78 |
| 27 ⁴⁴ | 2 | 2 | <i>t</i> -Bu | -163 | 48 |
| Type II' β -turn $i + 1$ and $i + 2$ residues ⁶⁴ | | | | -120 | -80 |
| Inverse γ -turn $i + 2$ residue ⁶⁵ | | | | | -80 |

The enantiomeric purity of (3*S*,5*R*,8*S*)-**21** was determined after conversion to (2'*S*)- and (2'*R*,*S*)-*N'*-(*p*-toluenesulfonyl)prolyl amides **24**. The Boc protecting group was removed with HCl in dioxane and the HCl salt was acylated with (*S*)- and (*R*,*S*)-*N*-(*p*-toluenesulfonyl)prolyl chlorides with Et₃N in CH₂Cl₂ (Scheme 3). Observation of the diastereomeric aromatic doublets centered at 6.76 and 6.82 ppm by 400 MHz ¹H NMR spectroscopy in C₆D₆ during incremental additions of the diastereomeric mixture demonstrated (2'*S*)-**24** to be of >98% diastereomeric excess. Hence ester **21**, suberate **11**, and *N*-(Boc)amino pyrrolizidin-2-one acid **1**, all are presumed to be of >98% enantiomeric purity.

Conformational Analysis of Methyl *N*-(Boc)Amino Pyrrolizidinone Carboxamide **23**

Methyl *N*-(Boc)amino pyrrolizidin-2-one carboxamide **23** was prepared quantitatively by treating ester **21** with methylamine gas in methanol (Scheme 3). Proton NMR

experiments were then performed in order to determine if the amide hydrogen of **23** was involved in an intramolecular hydrogen bond. Typically, the chemical shifts of protons involved in hydrogen bonds exhibit little variation on changes in solvent composition and temperature.⁶⁶ Changing the solvent from deuterated chloroform to deuterated DMSO caused respectively 1.69 ppm and 0.45 ppm downfield shifts of the signals for the carbamate and the amide protons, indicating that the latter NH was more solvent shielded (Figure 5). The temperature coefficients of the NH chemical shifts were recorded in DMSO by heating at five-degree intervals from 298 to 323 K. Although the temperature coefficient of the methyl amide proton ($\Delta\delta/\Delta T = -5.22 \pm 0.31$ ppb/K) was not in the reported range of a hydrogen bonded amide within cyclic peptides and larger proteins, it was much less influenced by the changes in temperature relative to the carbamate proton ($\Delta\delta/\Delta T = -10.2 \pm 0.2$ ppb/K, Figure 6). The results of the influence of solvent and temperature on the chemical shifts of the NH signals both supported the involvement of the methyl amide proton in an intramolecular hydrogen bond (Figure 5).

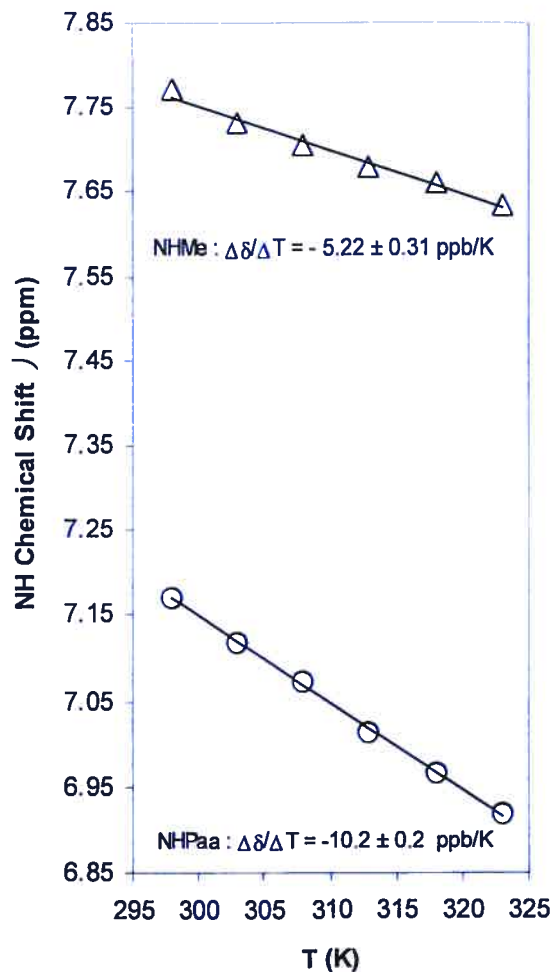


Figure 6. Influence of Temperature on the N-H Chemical Shifts of *N'*-Methyl *N*-(Boc)Amino Pyrrolizidin-2-one Carboxamide **23** in DMSO- d_6 ; Paa = pyrrolizidinone amino acid.

Conclusion

Enantiopure (3*S*,5*R*,8*S*)-pyrrolizidin-2-one amino acid **1** was synthesized from aspartate β -aldehyde **7** via an acyloin condensation / reductive amination / lactam cyclization sequence in 9 steps and 16% overall yield. The pyrrolizidinone C-5 bridgehead center was created with stereocontrol in favor of the concave *cis*-isomer in the reductive amination of ketone **11**. The relative stereochemistry was demonstrated by NOESY experiments and by X-ray analysis. The dihedral angles of the backbone

atoms constrained inside the heterocycle ($\psi = -149^\circ$ and $\phi = -45^\circ$) resembled the values of the central residues in an ideal type II' β -turn ($\psi_2 = -120^\circ$ and $\phi_3 = -80^\circ$) and proton NMR experiments demonstrated that *N*-(Boc)amino pyrrolizidin-2-one *N*'-methyl amide **23** adopted an intramolecular hydrogen-bonded turn conformation. Epimerization of pyrrolizidinone amino ester **21** gave access to (3*S*,5*R*,8*R*)-**1** and demonstrated that all four concave diastereomers of **1** may be synthesized by employing L- and D-aspartate as chiral educts in this sequence. Furthermore, because modification of the α -hydroxyl group of ketone **15** and alkylation of amino ketone **11** may be used to add various side chains with stereocontrol at different positions on the pyrrolizidinone, our strategy offers potential for preparing a variety of azabicyclo[3.3.0]alkane amino acids possessing side-chain functional groups at different ring carbons. This efficient method for synthesizing pyrrolizidinone dipeptide surrogates should thus be of general utility for the study of structure-activity relationships in peptide chemistry and biology.

Experimental

(2*S*,5*RS*,7*S*)-Di-*tert*-butyl 4-oxo-5-hydroxy-2,7-bis[*N*-(PhF)amino]suberate (15) : In a flame-dried 3-necked flask equipped with a reflux condenser, (2*S*)-*tert*-butyl 2-[(*N*-PhF)amino]-4-oxobutanoate (**7**, prepared according to ref 54, 200 mg, 0.48 mmol) in dry ethanol (1.5 mL) was treated with 3-benzyl-5-(2-hydroxyethyl)-4-methyl-1,3-thiazolium chloride (**12**, prepared according to ref 51, 65 mg, 0.24 mmol) and Et₃N (201 μ L, 1.44 mmol), heated at reflux for 1h, cooled and evaporated to dryness. The residue was partitioned between 25 mL of EtOAc and 25 mL of 1M KH₂PO₄. The aqueous phase

was extracted with EtOAc (2 × 25 mL). The organic phases were combined, washed with brine (15 mL), dried over Na₂SO₄, filtered and concentrated. The residue was purified by flash chromatography using a gradient of 5-10% EtOAc in hexanes as eluent. Evaporation of the collected fractions yielded 111 mg (56%) of acyloin **15** as a 1:1 mixture of diastereomers: $R_f = 0.18$ (10% AcOEt / hexanes, UV); ¹H NMR δ 1.15 (s, 9H), 1.19 (s, 9H), 1.20 (s, 9H), 1.23 (s, 9H), 1.25-1.30 (m, 1H), 1.30-1.52 (m, 1H), 1.73-1.77 (m, 2H), 2.48-2.56 (m, 2H), 2.70-2.79 (m, 4H), 2.89 (bs, 2H), 3.40 (bs, 3H, NH), 4.06 (d, 1H, $J = 8.3$), 4.35 (d, 1H, $J = 7.8$), 7.18-7.36 (m, 44H), 7.68-7.71 (m, 8H); ¹³C NMR (300 MHz) δ 27.9, 28.0, 36.7, 38.0, 43.4, 43.5, 53.2, 53.6, 53.7, 55.5, 73.1, 73.2, 73.3, 75.2, 81.2, 81.4, 81.6, 173.3, 173.7, 174.0, 174.8, 209.8, 210.6; HRMS calcd for C₅₄H₅₅N₂O₆ (MH)⁺ 827.4060, found 827.4080.

In a flame-dried 3-neck flask equipped with a reflux condenser, (2*S*)-*tert*-butyl 2-[(*N*-PhF)amino]-4-oxobutanoate (**7**, 8.37 g, 20.2 mmol) in dry *tert*-butanol (100 mL) was stirred at 50°C and degassed with a stream of nitrogen bubbles for 15 min. 5-Methoxy 1,3,4-triphenyl-4,5-dihydro-1*H*-1,2,4-triazole (**13**, prepared according to ref 52, 1.66 g, 5.05 mmol) was added to the mixture, which was stirred at 80°C for 4 h, cooled and evaporated to dryness. The residue was purified by flash chromatography using 5% EtOAc in hexanes as eluent. Evaporation of the collected fractions followed by precipitation from hexanes and filtration yielded 5.30 g (63%) of the desired acyloin as a 1:1 mixture of diastereomers.

(2*S*,7*S*)-Di-*tert*-butyl 4-oxo-5-acetoxy-2,7-bis[*N*-(PhF)amino]suberate (16) : Acyloin **15** (4.60 g, 5.56 mmol) in THF (60 mL) was treated with acetic anhydride (2.63 ml, 27.8 mmol), pyridine (1.35 mL, 16.7 mmol) and DMAP (68 mg, 0.56 mmol), stirred for 18 h at rt, diluted with 100 mL of EtOAc and washed with saturated NaHCO₃ (2 × 50 ml), 1M aq CuSO₄ (2 × 50 mL) and brine (50 mL), dried over Na₂SO₄, filtered and concentrated under reduced pressure. The residue was suspended in 50 mL of methanol, stirred at reflux for 10 min and cooled to rt. The precipitate was isolated by filtration to afford 1.81 g (37%) of **16** (lower *R_f*) as a white solid and single diastereomer: *R_f* = 0.17 (25% Et₂O / hexanes, UV); mp 176-177 °C; [α]²⁰_D -250 (*c* 17.0, CHCl₃); ¹H NMR δ 1.17 (s, 9H), 1.23 (s, 9H), 1.55-1.66 (m, 2H), 1.77 (s, 3H), 2.54-2.61 (m, 3H), 2.90 (bs, 1H), 3.18 (bs, 1H), 3.37 (bs, 1H), 5.28 (d, 1H, *J* = 10.9), 7.13-7.37 (m, 22H), 7.66-7.68 (m, 4H); ¹³C NMR δ 20.9, 27.9, 28.1, 35.7, 43.8, 52.8, 72.9, 73.4, 75.9, 170.2, 173.2, 175.2, 204.6; HRMS calcd for C₅₆H₅₇N₂O₇ (MH)⁺ 869.4166, found 869.4181. The filtrate was concentrated and purified by flash chromatography using 15% Et₂O in hexanes as eluent to yield 1.97 g (41%) of **16** (higher *R_f*) as a white foam and single diastereomer: *R_f* = 0.22 (25% Et₂O / hexanes, UV); [α]²⁰_D -202 (*c* 14.4, CHCl₃); ¹H NMR (400 MHz) δ 1.22 (s, 9H), 1.23 (s, 9H), 1.70-1.82 (m, 2H), 1.98 (s, 3H), 2.31 (dd, 1H, *J* = 17.1, 4.5), 2.56 (dd, 1H, *J* = 17.2, 5.2), 2.67 (bs, 1H), 2.83 (bs, 1H), 3.26 (d, 1H, *J* = 6.5), 3.33 (bs, 1H), 5.43 (dd, 1H, *J* = 10.6, 3.1), 7.16-7.40 (m, 22H), 7.67-7.69 (m, 4H); ¹³C NMR δ 20.7, 27.9, 28.0, 35.1, 43.8, 52.5, 52.9, 73.3, 75.5, 81.2, 81.4, 170.1, 173.2, 174.0, 204.3; HRMS calcd for C₅₆H₅₇N₂O₇ (MH)⁺ 869.4166, found 869.4146.

(2*S*,7*S*)-Di-*tert*-butyl 4-oxo-2,7-bis[*N*-(PhF)amino]suberate (11) : In a flame dried flask under N₂ atmosphere, samarium (1.71 g, 11.4 mmol) was suspended in dry THF (15 mL), stirred and treated with a solution of 1,2-diiodoethane (2.86 g, 10.2 mmol) in THF (15 mL) which was slowly added via cannula. The olive-green slurry was stirred for 1h. The resulting dark blue slurry of SmI₂ was cooled to -78°C and treated over 10 min with a solution of (2*S*,5*RS*,7*S*)-di-*tert*-butyl 4-oxo-5-acetoxy-2,7-bis[*N*-(PhF)amino]suberate (16, 3.42 g, 3.94 mmol) in THF (30 mL) and methanol (10 mL). The resulting brown mixture was stirred at -78°C for 15 min, warmed to room temperature and poured into 100 mL of saturated K₂CO₃. The aqueous phase was extracted with Et₂O (3 × 75 mL). The combined organic layers were washed with 5% sodium thiosulfate solution (100 mL), dried (Na₂SO₄), filtered and concentrated. The crude material was purified by flash chromatography using 10% EtOAc in hexanes as eluent. Evaporation of the collected fractions yielded 2.89 g (90%) of linear ketone 11 as a white solid : *R*_f = 0.29 (15% AcOEt / hexanes, UV); mp 156-158 °C; [α]_D²⁰ -225 (c 15.4, CHCl₃); ¹H NMR δ 1.20 (s, 9H), 1.26 (s, 9H), 1.60-1.65 (m, 2H), 2.08-2.14 (m, 1H), 2.31-2.60 (m, 4H), 2.86 (t, 1H, *J* = 5.6), 3.21 (bs, 2H), 7.18-7.40 (m, 22H), 7.70-7.73 (m, 4H); ¹³C NMR δ 28.0, 28.1, 29.3, 40.3, 48.1, 53.8, 55.3, 73.1, 80.9, 81.3, 173.7, 175.3, 208.0; HRMS calcd for C₅₄H₅₄N₂O₅ (M⁺) 811.4111, found 811.4093.

(2*S*,2'*S*,5*R*)-5-(2'-Amino-2'-*tert*-butoxycarbonyl-ethyl)-proline *tert*-butyl ester (17) :

A suspension of ketone 11 (500 mg, 0.61 mmol) in 60 mL of a 4:1 solution of absolute ethanol / THF was treated with AcOH (35 μL, 0.61 mmol) and palladium-on-carbon (50 mg, 10% by wt). The reaction vessel was filled, vented and filled, 3 times with a

hydrogen atmosphere, then the reaction mixture was stirred under 7 atm of hydrogen for 24 h after which time more catalyst (50 mg) was added, and the reaction was stirred under 7 atm of H₂ for another 24 h. The reaction mixture was filtered onto Celite™ and washed with methanol (3 × 10 mL). The combined organic phases were evaporated under reduced pressure to a residue that was dissolved in 0.1 M HCl (15 mL) and washed with Et₂O (3 × 10 mL). The aqueous phase was made alkaline to pH ~9 by adding saturated NaHCO₃ solution, and extracted with CHCl₃ / *i*-PrOH (4:1, 4 × 10 mL). The combined organic layers were dried (MgSO₄), filtered and concentrated to a residue that was purified by flash chromatography using a gradient of 2-5% MeOH in CH₂Cl₂. First to elute was (2*S*,5*R*)-5-(2'-*tert*-butoxycarbonyl-ethyl)-proline *tert*-butyl ester (**18**, 27 mg, 15%): *R*_f = 0.25 (5% MeOH / CH₂Cl₂); ¹H NMR (CD₃OD) δ 1.26-1.31 (m, 1H), 1.45 (s, 9H), 1.48 (s, 9H), 1.76-1.92 (m, 4H), 2.06-2.10 (m, 1H), 2.31-2.35 (m, 2H), 2.98-3.01 (m, 1H), 3.57-3.61 (m, 1H); ¹³C NMR (CD₃OD) δ 28.4, 28.5, 31.3, 31.7, 32.4, 34.3, 60.8, 61.6, 81.6, 82.6, 174.5, 175.2; HRMS calcd. for C₁₆H₃₀NO₄ (MH)⁺ 300.2175, found 300.2178. Next to elute was (2*S*,2'*S*,5*R*)-5-(2'-amino-2'-*tert*-butoxycarbonyl-ethyl)-proline *tert*-butyl ester (**17**, 132 mg, 68%): *R*_f = 0.07 (5% MeOH / CH₂Cl₂); ¹H NMR (CD₃OD) δ 1.33-1.38(m, 1H), 1.49 (s, 18H), 1.71-1.75 (m, 1H), 1.91-1.97 (m, 3H), 2.08-2.11 (m, 1H), 3.15-3.19 (m, 1H), 3.44-3.47 (m, 1H), 3.60-3.63 (m, 1H); ¹³C NMR (CD₃OD) δ 28.4, 31.2, 32.6, 40.9, 54.4, 58.1, 61.7, 82.6, 82.7, 175.4, 175.7; HRMS calcd. for C₁₆H₃₁NO₄ (MH)⁺ 315.2284, found 315.2284.

(2*S*,2'*S*,5*R*)-5-(2'-Amino-2'-hydroxycarbonyl-ethyl)-proline hydrochloride (19) :

Di-*tert*-butyl ester **17** (220 mg, 0.70 mmol) was stirred for 6 h in a solution of 4.35 M

HCl in dioxane (10 mL) and concentrated. The residue was coevaporated with water then CH₂Cl₂ to afford hydrochloride **19** as a light yellow foam (194 mg, 99%): *R_f* = 0.08 (10% MeOH / CH₂Cl₂); ¹H NMR (CD₃OD) δ 1.83 (bs, 1H), 2.27 (bs, 2H), 2.41 (bs, 2H), 2.55-2.57 (m, 1H), 3.99 (bs, 1H), 4.16 (bs, 1H), 4.48 (bs, 1H); ¹³C NMR (CD₃OD) δ 28.1, 29.9, 33.5, 51.7, 59.2, 61.0, 170.8, 171.2; HRMS calcd for C₈H₁₅N₂O₄ (MH - 2 HCl)⁺ 203.1032, found 203.1037.

(2*S*,2'*S*,5*R*) 5-(2'-Amino-2'-methoxycarbonyl-ethyl)-proline methyl ester hydrochloride (20) : Methanol (14 mL) at 0°C was treated dropwise with acetyl chloride (3.0 mL, 42.0 mmol) and stirred for 10 min. The resulting solution was added to hydrochloride **19** (194 mg, 0.70 mmol). The reaction was stirred at rt for 18 h and concentrated under vacuum to provide methyl ester hydrochloride **20** as an off-white foam (212 mg, 99%): *R_f* = 0.08 (4:1:1, *n*-BuOH, H₂O, AcOH); ¹H NMR (CD₃OD) δ 1.83-1.85 (m, 1H), 2.28-2.31 (m, 2H), 2.38-2.50 (m, 2H), 2.56-2.63 (m, 1H), 3.87 (s, 3H), 3.91 (s, 3H), 3.97 (m, 1H), 4.23-4.26 (m, 1H), 4.55-4.57 (m, 1H); ¹³C NMR (CD₃OD) δ 27.7, 29.6, 33.2, 51.4, 54.1, 54.3, 59.0, 59.2, 169.8, 170.1; HRMS calcd for C₁₀H₁₉N₂O₄ (MH - 2 HCl)⁺ 231.1345, found 231.1340.

(3*S*,5*R*,8*S*)-Methyl 3-[*N*-(Boc)amino]-1-azabicyclo[3.3.0]octan-2-one 8-carboxylate [(3*S*,5*R*,8*S*)-21**]** : A solution of methyl ester hydrochloride **20** (212 mg, 0.70 mmol) in MeOH (14 mL) was treated with Et₃N (293 μL, 2.10 mmol), heated at reflux and stirred for 24 h, concentrated to a residue that was dissolved in CH₂Cl₂ (14 mL), treated with Et₃N (137 μL, 0.98 mmol) and di-*tert*-butyl di-carbonate (183 mg, 0.84 mmol), stirred at

rt for 18 h, diluted with CHCl_3 (20 mL) and washed with 1M NaH_2PO_4 (15 mL). The aqueous layer was extracted with CHCl_3 (10 mL) and the combined organic phases were dried (Na_2SO_4), filtered and concentrated to a residue that was purified by flash chromatography using 50% EtOAc in hexanes as eluent. Evaporation of the combined collected fractions gave (3*S*,5*R*,8*S*)-methyl 3-[*N*-(Boc)amino]-1-azabicyclo[3.3.0]octan-2-one 8-carboxylate (**21**) as a white solid (143 mg, 68%): $R_f = 0.17$ (50% EtOAc / hexanes); $[\alpha]_D^{20} -72.6$ (c 12.4, MeOH); $^1\text{H NMR } \delta$ 1.44 (s, 9H), 1.67-1.76 (m, 2H), 2.05-2.09 (m, 1H), 2.18-2.25 (m, 1H), 2.34-2.48 (m, 1H), 2.95 (quint., 1H, $J = 5.8$), 3.76 (s, 3H), 3.88 (heptet, 1H, $J = 5.1$), 4.18 (d, 1H, $J = 8.9$), 4.58-4.66 (m, 1H), 5.20-5.22 (m, 1H); $^{13}\text{C NMR } \delta$ 28.5, 30.3, 33.7, 39.7, 52.7, 55.2, 56.7, 59.2, 80.0, 155.9, 171.5, 172.0; HRMS calcd. for $\text{C}_{14}\text{H}_{22}\text{N}_2\text{O}_5$ (M^+) 298.1529, found 298.1530.

(3*S*,5*R*,8*R*)-Methyl 3-[*N*-(Boc)amino]-1-azabicyclo[3.3.0]octan-2-one 8-carboxylate [(3*S*,5*R*,8*R*)-21**]** : To a solution of ester (8*S*)-**21** (28 mg, 0.094 mmol) in THF (1 mL) at -50 °C was added dropwise a solution of 1M NaHMDS in THF (188 μL , 0.188 mmol). The reaction mixture was stirred at -50 °C for 1 h, warmed to -20 °C, stirred for 1 h and poured into aq. 1M NaH_2PO_4 (5 mL). The aqueous phase was extracted with EtOAc (6 \times 5 mL), the organic layers were combined, washed with brine (5 mL), dried (Na_2SO_4), filtered and concentrated. The $^1\text{H NMR}$ spectrum of the crude material in C_6D_6 showed an 8:1 mixture of (8*R*)- : (8*S*)-isomers based on the integration of the protons at the 8 position. The crude residue was purified by flash chromatography using 50% EtOAc in hexanes as eluent. Evaporation of the collected fractions yielded 19 mg (68%) of (3*S*,5*R*,8*R*)-**21** as a white foam (8:1 mixture): $R_f = 0.17$ (50% EtOAc / hexanes); ^1H

NMR for the major isomer δ 1.43 (s, 9H), 1.46-1.64 (m, 2H), 2.06-2.22 (m, 2H), 2.46-2.50 (m, 1H), 2.93-2.99 (m, 1H), 3.73 (s, 3H), 3.94-3.99 (m, 1H), 4.47 (t, 1H, $J = 7.8$), 4.51-4.59 (m, 1H), 5.16 (bs, 1H); ^{13}C NMR for the major isomer δ 28.5, 31.7, 32.4, 38.6, 52.7, 55.2, 55.7, 58.2, 80.1, 155.8, 171.5, 172.0; HRMS calcd. for $\text{C}_{14}\text{H}_{22}\text{N}_2\text{O}_5$ (M^+) 298.1529, found 298.1543.

(3*S*,5*R*,8*S*)-Methyl 3-amino-1-azabicyclo[3.3.0]octan-2-one 8-carboxylate

hydrochloride (22) : (3*S*,5*R*,8*S*)-Methyl 3-[*N*-(Boc)amino]-1-azabicyclo[3.3.0]octan-2-one 8-carboxylate (**21**, 11 mg, 0.036 mmol) was stirred in 5.70 M HCl in dioxane (1 mL) for 20 min and the volatiles were removed under reduced pressure to provide amine hydrochloride **22** as a colorless oil (9 mg, 99%): ^1H NMR (CD_3OD) δ 1.60-1.71 (m, 1H), 1.90-1.98 (m, 1H), 2.11-2.17 (m, 1H), 2.24-2.29 (m, 1H), 2.50-2.60 (m, 1H), 2.80-2.86 (m, 1H), 3.77 (s, 3H), 4.03-4.09 (m, 1H), 4.20 (d, 1H, $J = 9.2$), 4.40-4.45 (m, 1H); ^{13}C NMR (CD_3OD) δ 30.7, 34.7, 36.1, 53.3, 56.1, 56.3, 61.1, 169.2, 172.8; HRMS calcd. for $\text{C}_9\text{H}_{14}\text{N}_2\text{O}_3$ ($\text{M} - \text{HCl}$) $^+$ 198.1004, found 198.1001.

(3*S*,5*R*,8*S*)-3-[*N*-(Boc)amino]-1-azabicyclo[3.3.0]octan-2-one 8-carboxylic acid

[(3*S*,5*R*,8*S*)-1]: A 1 M aq solution of NaOH (201 μL , 0.20 mmol) was added to a solution of ester (**8*S***)-**21** (50 mg, 0.17 mmol) in a 0.8 M solution of CaCl_2 in *i*-PrOH/ H_2O (7:3, 5 mL). The reaction mixture was stirred for 4h then poured into aq 10% citric acid (15 mL). The aqueous phase was extracted with CHCl_3 /*i*-PrOH (4:1, 5 \times 10 mL). The combined organic layers were dried (MgSO_4), filtered and concentrated to a residue that was purified by flash chromatography on silica gel using 2% MeOH in

CH₂Cl₂ containing 1% AcOH as eluent to afford acid **1** (38 mg, 79%): *R_f* = 0.20 (10% MeOH / CH₂Cl₂ + 1% AcOH); [α]_D²⁰ -80.6 (*c* 9.58, MeOH); ¹H NMR (CD₃OD) δ 1.45 (s, 9H), 1.53-1.79 (m 3H), 2.02-2.10 (m, 1H), 2.23 (dd, 1H, *J* = 13.4, 6.6), 2.43-2.57 (m, 1H), 2.63-2.71 (m, 1H), 3.90 (heptet 1H, *J* = 5.0), 4.11 (d, 1H, *J* = 9.2), 4.73 (dd, 1H, *J* = 12.0, 7.2); ¹³C NMR (CD₃OD) δ 28.8, 30.9, 34.7, 38.5, 56.3, 60.3, 80.7, 158.1, 173.8, 174.3; HRMS calcd. for C₁₃H₂₁N₂O₅ 285.1450 (MH)⁺ found 285.1452.

(3*S*,5*R*,8*R*)-3-[*N*-(Boc)amino]-1-azabicyclo[3.3.0]octan-2-one 8-carboxylic acid [(3*S*,5*R*,8*R*)-1] was synthesized from an 8:1 mixture of (8*R*)- and (8*S*)-**21** (19 mg, 0.064 mmol) using the procedure described above for (3*S*,5*R*,8*S*)-**1** and purified on silica gel using a gradient of 2-5% MeOH in CH₂Cl₂ containing 1% AcOH as eluent. First to elute was (8*S*)-**1** (1 mg, 6%), followed by 3 mg (17%) of a 2:1 mixture of (8*R*)- : (8*S*)-isomers and (8*R*)-**1** (11 mg, 61%): *R_f* = 0.09 (10% MeOH / CH₂Cl₂ + 1% AcOH); [α]_D²⁰ +79.4 (*c* 8.75, MeOH); ¹H NMR (CD₃OD) δ 1.40-1.51 (m, 1H), 1.45 (s, 9H), 1.77-1.80 (m, 1H), 2.02-2.24 (m, 2H), 2.57-2.73 (m, 2H), 3.91-3.96 (m, 1H), 4.37 (t, 1H, *J* = 8.1), 4.58 (dd, 1H, *J* = 11.2, 8.1) ¹³C NMR (CD₃OD) δ 28.8, 33.1, 33.4, 36.7, 56.7, 57.1, 59.4, 80.7, 157.8, 174.0, 175.7; HRMS calcd. for C₁₃H₂₁N₂O₅ 285.1450 (MH)⁺ found 285.1438.

(3*S*,5*R*,8*S*)-*N*'-Methyl 3-[*N*-(Boc)amino]-1-azabicyclo[3.3.0]octan-2-one 8-carboxamide (23**)** : An aqueous solution of methylamine (40 wt %) was slowly heated from 30°C to 60°C and the evolving methylamine gas was bubbled through a solution of (3*S*,5*R*,8*S*)-methyl 3-[*N*-(Boc)amino]-1-azabicyclo[3.3.0]octan-2-one 8-carboxylate (**21**,

19 mg, 0.064 mmol) in MeOH (2 mL) at 0°C for 2 h. The reaction mixture was warmed to room temperature, capped and left for 18 h. The volatiles were removed by bubbling argon and the residue was concentrated under vacuum, yielding carboxamide **23** as a white foam (19 mg, 99%): $R_f = 0.51$ (10% MeOH / CH₂Cl₂); $[\alpha]_D^{20} -41.6$ (c 4.33, MeOH); ¹H NMR δ 1.38 (s, 9H), 1.51-1.65 (m, 1H), 1.91-1.94 (m, 1H), 2.07 (q, 1H, $J = 10.8$), 2.29-2.37 (m, 2H), 2.58 (quint., 1H, $J = 6.1$), 2.75 (d, 3H, $J = 4.6$), 3.72 (heptet, 1H, $J = 5.1$), 4.06 (d, 1H, $J = 8.1$), 4.19-4.27 (m, 1H), 5.29 (d, 1H, $J = 6.4$), 7.20 (s, 1H); ¹³C NMR δ 26.7, 28.5, 29.6, 34.5, 35.7, 56.9, 58.1, 59.8, 80.5, 156.0, 170.5, 170.8; HRMS calcd. for C₁₄H₂₄N₃O₄ 298.1767 (MH)⁺ found 298.1774.

Enantiomeric Purity of (3*S*,5*R*,8*S*)-methyl 3-[*N*-(Boc)amino]-1-azabicyclo[3.3.0]nonane 8-carboxylate **21:** Ester (*S*)-**21** (10 mg, 0.034 mmol) was treated with a 5.70 M solution of HCl in dioxane (1 mL) for 30 min. The solution was evaporated to amine hydrochloride **20** which was dissolved in CH₂Cl₂ (1 mL) and treated with Et₃N (10 μ l, 0.075 mmol) and either (*S*)- or (*RS*)-*N*-(*p*-toluenesulfonyl)prolyl chloride (12 mg, 0.041 mmol), stirred for 2 h at room temperature, diluted with EtOAc (5 mL), washed sequentially with 1 M NaH₂PO₄ (3 mL), saturated NaHCO₃ (3 mL) and brine (3 mL), dried (Na₂SO₄), filtered and concentrated. In the case of the (*RS*)-diastereomers, the residue was purified by flash chromatography on silica gel using 2% MeOH in CH₂Cl₂ as eluent. Evaporation of the collected fractions yielded 14 mg (90%) of (2'*RS*,3*S*,5*R*,8*S*)-methyl 3-[*N*-(*p*-toluenesulfonyl)prolinamido]-1-azabicyclo[3.3.0]octan-2-one 8-carboxylate [(2'*RS*)-**24**] as a 1:1 mixture of diastereomers as determined by measuring the signals of the diastereomeric aromatic

doublets at 6.76 and 6.81 ppm: ^1H NMR (400 MHz, C_6D_6) δ 0.92-1.04 (m, 2H), 1.12-1.36 (m, 8H), 1.45-1.61 (m, 6H), 1.70-1.81 (m, 2H), 1.86 (s, 3H), 1.89 (s, 3H), 2.08-2.13 (m, 2H), 2.58-2.64 (m, 1H), 2.67-2.73 (m, 1H), 2.81-2.88 (m, 2H), 2.89-3.04 (m, 2H), 3.15-3.21 (m, 1H), 3.24-3.30 (m, 1H), 3.39 (s, 6H), 3.83-3.86 (m, 2H), 4.21 (dd, 2H, $J = 8.6, 3.1$), 4.31 (dd, 1H, $J = 8.5, 3.2$), 4.86-4.93 (m, 1H), 5.16-5.19 (m, 1H), 6.76 (d, 2H, $J = 7.9$), 6.81 (d, 2H, $J = 7.9$), 7.66 (d, 2H, $J = 8.2$), 7.72 (d, 2H, $J = 8.2$). The residue from the (*S*)-isomer, (2'*S*,3*S*,5*R*,8*S*)-methyl 3-[*N*-(*p*-toluenesulfonyl)prolinamido]-1-azabicyclo[3.3.0]octan-2-one 8-carboxylate [(2'*S*)-**24**, 99%], was not purified by chromatography and was directly analysed by NMR spectroscopy. ^1H NMR (400 MHz, C_6D_6) δ 0.95-1.04 (m, 1H), 1.12-1.21 (m, 2H), 1.25-1.40 (m, 2H), 1.44-1.60 (m, 3H), 1.76 (q, 1H, $J = 9.7$), 1.88 (s, 3H), 2.07-2.14 (m, 1H), 2.67-2.73 (m, 1H), 2.86-2.94 (m, 1H), 2.96-3.04 (m, 1H), 3.13-3.19 (m, 1H), 3.39 (s, 3H), 3.85 (d, 1H, $J = 8.3$), 4.19 (dd, 1H, $J = 8.6, 3.1$), 4.85-4.90 (m, 1H), 6.80 (d, 2H, $J = 7.9$), 7.71 (d, 2H, $J = 8.2$). The limits of detection were determined by observation of the diastereomeric aromatic doublets at 6.76 and 6.81 ppm in the 400 MHz ^1H NMR spectrum of (2'*S*)-**24** in C_6D_6 during incremental additions of diastereomeric (2'*RS*)-**24** which demonstrated (2'*S*)-**24** to be of > 98% diastereomeric purity.

Acknowledgment

This research was supported in part by the Natural Sciences and Engineering Research Council of Canada (NSERC) and the Ministère de l'Éducation du Québec. The authors wish to thank Ms. Sylvie Bilodeau for assistance in performing NMR experiments, Ms.

Francine Bélanger-Gariépy for performing the X-ray analysis of **21** and Mr. Dalbir Sekhon for performing LC-MS experiments. E.D. thanks the Fonds Québécois de la Recherche sur la Nature et les Technologies (FQRNT) for a post-graduate scholarship.

Supporting Information Available : General experimental information, ^1H and ^{13}C NMR spectra of compounds (8*S*)- and (8*R*)-**1**, **11**, **15**, **16-20**, (8*S*)- and (8*R*)-**21**, **22** and **23**; ^1H NMR spectra of compounds (2'*S*)- and (2'*RS*)-**24**; COSY and NOESY spectra of (8*S*)- and (8*R*)-**21**, crystallographic data for **21**. This material is available free of charge via the internet at <http://pubs.acs.org>. *Ce matériel supplémentaire se retrouve à l'annexe 1 du présent mémoire.*

References

- (1) Hanessian, S.; McNaughton-Smith, G.; Lombart, H.-G.; Lubell, W. D. *Tetrahedron* **1997**, *53*, 12789-12854.
- (2) Dietrich, E.; Lubell, W. D. In *Peptides 2002*; Pedone, C., Ed. 2002, p 202-203.
- (3) Baldwin, J. E.; Lee, V.; Schofield, C. J. *Heterocycles* **1992**, *34*, 903-906.
- (4) Genin, M. J.; Johnson, R. L. *J. Am. Chem. Soc.* **1992**, *114*, 8778-8783.
- (5) Genin, M. J.; Mishra, R. K.; Johnson, R. L. *J. Med. Chem.* **1993**, *36*, 3481-3483.
- (6) Subasinghe, N. L.; Bontems, R. J.; McIntee, E.; Mishra, R. K.; Johnson, R. L. *J. Med. Chem.* **1993**, *36*, 2356-2361.
- (7) Baures, P. W.; Ojala, W. H.; Costain, W. J.; Ott, M. C.; Pradhan, A.; Gleason, W. B.; Mishra, R. K.; Johnson, R. L. *J. Med. Chem.* **1997**, *40*, 3594-3600.
- (8) Subasinghe, N. L.; Khalil, E. M.; Johnson, R. L. *Tetrahedron Lett.* **1997**, *38*, 1317-1320.
- (9) Khalil, E. M.; Pradhan, A.; Ojala, W. H.; Gleason, W. B.; Mishra, R. K.; Johnson, R. L. *J. Med. Chem.* **1999**, *42*, 2977-2987.
- (10) Angiolini, M.; Araneo, S.; Belvisi, L.; Cesarotti, E.; Checchia, A.; Crippa, L.; Manzoni, L.; Scolastico, C. *Eur. J. Org. Chem.* **2000**, 2571-2581.
- (11) Qiu, W.; Gu, X.; Soloshonok, V. A.; Carducci, M. D.; Hruby, V. J. *Tetrahedron Lett.* **2001**, *42*, 145-148.
- (12) Baldwin, J. E.; Chan, M. F.; Gallacher, G.; Monk, P.; Prout, K. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1983**, 250-252.
- (13) Baldwin, J. E.; Chan, M. F.; Gallacher, G.; Otsuka, M.; Monk, P.; Prout, K. *Tetrahedron* **1984**, *40*, 4513-4525.
- (14) Baldwin, J. E.; Lee, E. *Tetrahedron* **1986**, *42*, 6551-6554.

- (15) Baldwin, J. E.; Lowe, C.; Schofield, C. J. *Tetrahedron Lett.* **1986**, *27*, 3461-3464.
- (16) Boyd, D. B.; Foster, B. J.; Hatfield, L. D.; Hornback, W. J.; Jones, N. D.; Munroe, J. E.; Swartzendruber, J. K. *Tetrahedron Lett.* **1986**, *27*, 3457-3460.
- (17) Jungheim, L. N.; Sigmund, S. K.; Fisher, J. W. *Tetrahedron Lett.* **1987**, *28*, 285-288.
- (18) Jungheim, L. N.; Sigmund, S. K.; Jones, N. D.; Swartzendruber, J. K. *Tetrahedron Lett.* **1987**, *28*, 289-292.
- (19) Jungheim, L. N.; Sigmund, S. K. *J. Org. Chem.* **1987**, *52*, 4007-4013.
- (20) Hashiguchi, S.; Natsugari, H.; Ochiai, M. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **1988**, 2345-2352.
- (21) Indelicato, J. M.; Pasini, C. E. *J. Med. Chem.* **1988**, *31*, 1227-1230.
- (22) Jungheim, L. N.; Barnett, C. J.; Gray, J. E.; Horcher, L. H.; Shepherd, T. A.; Sigmund, S. K. *Tetrahedron* **1988**, *44*, 3119-3126.
- (23) Shepherd, T. A.; Jungheim, L. N. *Tetrahedron Lett.* **1988**, *29*, 5061-5064.
- (24) Allen, N. E.; Boyd, D. B.; Campbell, J. B.; Deeter, J. B.; Elzey, T. K.; Foster, B. J.; Hatfield, L. D.; Hobbs Jr., J. N.; Hornback, W. J.; Hunden, D. C.; Jones, N. D.; Kinnick, M. D.; Morin Jr., J. M.; Munroe, J. E.; Swartzendruber, J. K.; Vogt, D. G. *Tetrahedron* **1989**, *45*, 1905-1928.
- (25) Baldwin, J. E.; Freeman, R. T.; Lowe, C.; Schofield, C. J.; Lee, E. *Tetrahedron* **1989**, *45*, 4537-4550.
- (26) Baldwin, J. E.; Freeman, R. T.; Schofield, C. J. *Tetrahedron Lett.* **1989**, *30*, 4019-4020.
- (27) Holmes, R. E.; Neel, D. A. *Tetrahedron Lett.* **1990**, *31*, 5567-5570.
- (28) Ternansky, R. J.; Draheim, S. E. *Tetrahedron Lett.* **1990**, *31*, 2805-2808.
- (29) Ternansky, R. J.; Draheim, S. E. *Tetrahedron* **1992**, *48*, 777-796.
- (30) Ternansky, R. J.; Draheim, S. E.; Pike, A. J.; Counter, F. T.; Eudaly, J. A.; Kasher, J. S. *J. Med. Chem.* **1993**, *36*, 3224-3229.
- (31) Ternansky, R. J.; Draheim, S. E. *J. Med. Chem.* **1993**, *36*, 3219-3223.
- (32) Svete, J.; Prešeren, A.; Stanovnik, B.; Golic, L.; Golic-Grdadolnik, S. J. *Heterocyclic Chem.* **1997**, *34*, 1323-1328.
- (33) Hanessian, S.; Buckle, R.; Bayrakdarian, M. *J. Org. Chem.* **2002**, *67*, 3387-3397.
- (34) Liddell, J. R. *Nat. Prod. Rep.* **2002**, *19*, 773-781.
- (35) Halab, L.; Gosselin, F.; Lubell, W. D. *Biopolymers (Peptide Science)* **2000**, *55*, 101-122.
- (36) Halab, L.; Becker, J. A. J.; Darula, Z.; Tourwé, D.; Kieffer, B. L.; Simonin, F.; Lubell, W. D. *J. Med. Chem.* **2002**, *45*, 5353-5357.
- (37) Roy, S.; Lombart, H.-G.; Lubell, W. D.; Hancock, R. E. W.; Farmer, S. W. *J. Peptide Res.* **2002**, *60*, 198-214.
- (38) Lombart, H.-G.; Lubell, W. D. *J. Org. Chem.* **1996**, *61*, 9437-9446.
- (39) Gosselin, F.; Lubell, W. D. *J. Org. Chem.* **1998**, *63*, 7463-7471.
- (40) Polyak, F.; Lubell, W. D. *J. Org. Chem.* **1998**, *63*, 5937-5949.
- (41) Polyak, F.; Lubell, W. D. *J. Org. Chem.* **2001**, *66*, 1171-1180.
- (42) Feng, Z.; Lubell, W. D. *J. Org. Chem.* **2001**, *66*, 1181-1185.
- (43) Cluzeau, J.; Lubell, W. D. *Israel J. Chem.* **2001**, *41*, 271-281.
- (44) Gosselin, F.; Lubell, W. D. *J. Org. Chem.* **2000**, *65*, 2163-2171.

- (45) Chuang, T.-H.; Sharpless, K. B. *Helv. Chim. Acta* **2000**, *83*, 1734-1743.
- (46) An 8-alkyl substituted pyrrolizidin-2-one amino acid analogue was made to prove stereochemical assignments of the glutamate receptor antagonist kaitocephalin : Okue, M.; Kobayashi, H.; Shin-ya, K.; Furihata, K.; Hayakawa, Y.; Seto, H.; Watanabe, H.; Kitahara, T. *Tetrahedron Lett.* **2002**, *43*, 857-860.
- (47) Bloomfield, J. J.; Owsley, D. C.; Nelke, J. M. *Org. React.* **1976**, *23*, 259-403.
- (48) Namy, J. L.; Soupe, J.; Kagan, H. B. *Tetrahedron Lett.* **1983**, *24*, 767-770.
- (49) Fürstner, A.; Csuk, R.; Rohrer, C.; Weidmann, H. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. I* **1988**, 1729-1734.
- (50) Enders, D.; Breuer, K.; Raabe, G.; Runsink, J.; Teles, J. H.; Melder, J.-P.; Ebel, K.; Brode, S. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1995**, *34*, 1021-1023.
- (51) Stetter, H.; Kuhlmann, H. *Org. Synth.* **1984**, *62*, 170-177.
- (52) Teles, J. H.; Melder, J.-P.; Ebel, K.; Schneider, R.; Gehrer, E.; Harder, W.; Brode, S.; Enders, D.; Breuer, K.; Raabe, G. *Helv. Chim. Acta* **1996**, *79*, 61-83.
- (53) White, M. J.; Leeper, F. J. *J. Org. Chem.* **2001**, *66*, 5124-5131.
- (54) Swarbrick, M. E.; Gosselin, F.; Lubell, W. D. *J. Org. Chem.* **1999**, *64*, 1993-2002.
- (55) a) Catalyst **14** was obtained by heating **13** in ethanol at reflux for 20 min, cooling, and filtration of the beige crystalline solid: mp 68-70 °C; ^1H NMR (C_6D_6) δ 1.00 (t, 3H, $J = 7.1$), 3.27-3.32 (m, 1H), 3.41-3.47 (m, 1H), 6.82-6.86 (m, 1H), 6.89-7.94 (m, 3H), 6.99-7.07 (m, 5H), 7.26-7.32 (m, 2H), 7.61-7.68 (m, 4H); ^{13}C NMR (C_6D_6) δ 15.0, 55.6, 100.6, 113.4, 120.4, 122.9, 124.9, 128.6, 128.8, 129.0, 129.2, 129.5, 140.9, 142.7, 145.0; MS 298.1 (M - EtOH + H) $^+$. (b) Trace amounts of acyloin **15** were observed by TLC from attempts to use chiral carbene catalysts under conditions reported in: Kerr, M.S.; de Alaniz, J. R.; Rovis, T. *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 10298-10299. The authors thank T. Rovis for generous gifts of chiral carbene catalysts.
- (56) Molander, G. A.; Hahn, G. *J. Org. Chem.* **1986**, *51*, 1135-1138.
- (57) In our hands, samarium iodide could not be generated from a sample of samarium obtained from Aldrich Chemicals.
- (58) Swarbrick, M. E.; Lubell, W. D. *Chirality* **2000**, *12*, 366-373.
- (59) Pascal, R.; Sola, R. *Tetrahedron Lett.* **1998**, *39*, 5031-5034.
- (60) Ibrahim, H. H.; Lubell, W. D. *J. Org. Chem.* **1993**, *58*, 6438-6441.
- (61) Ho, T. L.; Gopalan, B.; Nestor, J. J. *J. Org. Chem.* **1986**, *51*, 2405-2408.
- (62) The structure of **21** was solved at l'Université de Montréal X-ray facility using direct methods (SHELXS 97) and refined with SHELX L 97: $\text{C}_{14}\text{H}_{22}\text{N}_2\text{O}_5$; $M_r = 298.336$; monoclinic, colorless crystals; space group $C2$; unit cell dimensions (\AA) $a = 18.601(13)$, $b = 6.823(2)$, $c = 15.622(7)$, $\beta = 124.96(4)^\circ$; volume of unit cell (\AA^3) = 1624.9(14); $Z = 4$; $R = 0.0472$ for $F^2 > 2\sigma(F^2)$, $\omega R(F^2) = 0.1091$ for all data; GOF = 1.007. The author has deposited the atomic coordinates for the structure of **21** with the Cambridge Crystallographic Data Center. The coordinates can be obtained, on request, from the Cambridge Crystallographic Data Center, 12 Union Road, Cambridge, CB2 1EZ, UK.

- (63) Mauger, A. B.; Irreverre, F.; Witkop, B. *J. Am. Chem. Soc.* **1966**, *88*, 2019-2024.
- (64) Ball, J. B.; Alewood, P. F. *J. Mol. Recognit.* **1990**, *3*, 55-64.
- (65) Madison, V.; Kopple, K. D. *J. Am. Chem. Soc.* **1980**, *102*, 4855-4863.
- (66) Kessler, H. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1982**, *21*, 512-523.

Chapitre 3

Études préliminaires sur la cyclisation vers la 5-alkylproline *trans* par déplacement de méthanesulfonate

3.1 Introduction

Ayant développé une méthode de synthèse efficace pour le (2*S*,7*S*)- α,ω -diamino-4-oxo-subérate (**1**), le précurseur linéaire qui permet d'accéder aux acides aminés de type pyrrolizidinone concaves par une séquence d'amination réductrice / cyclisation de lactame, nous avons décidé de développer une route de synthèse qui donnerait accès aux isomères convexes.

Une méthode alternative pour fermer le premier cycle est le déplacement de méthanesulfonate ou de bromure. Cette méthode a été utilisée dans le cadre de la synthèse des acides aminés indolizidinone, avec et sans substituants.¹⁻³ Dans cette optique, la cétone du précurseur linéaire est réduite et l'alcool résultant est converti au méthanesulfonate ou au bromure correspondant. Le déplacement de type S_N2 permet de contrôler la régiosélectivité et/ou la stéréosélectivité.

3.2 Résultats et discussion

Nous avons donc utilisé différentes conditions de réduction pour obtenir les alcools (4*R*)-**2** et (4*S*)-**2** à partir de la cétone linéaire **1** (schéma 1 et tableau 1). Nous verrons plus bas comment la configuration absolue de ce centre nouvellement généré a été déterminée. Dans le cas du borohydrure de sodium, du DIBAL-H et du LiAlH₄, l'alcool (4*R*)-**2** est formé majoritairement, avec un ratio (déterminé par RMN¹H) allant de 1,5 pour 1 à 2,25 pour 1. Dans le cas du borohydrure de lithium, qui est plus réactif

que le borohydure de sodium, la sélectivité est nulle.⁴ En abaissant la température, pour le borohydure de sodium, la sélectivité se trouve légèrement augmentée. Le borohydure de zinc, dont le mode d'action est différent de par sa capacité à la chélation,^{5,6} démontre une sélectivité inverse, avec un ratio de 10 :1 en faveur de l'isomère (4*S*)-2.

Schéma 1. Réduction de la cétone linéaire 1

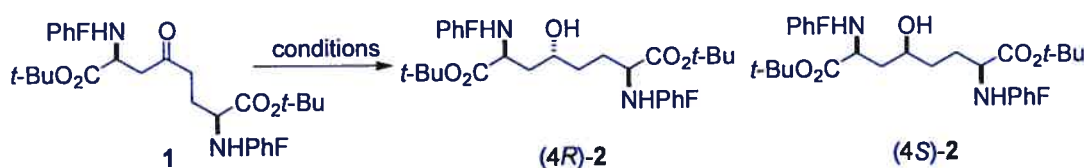


Tableau 1. Réduction de la cétone linéaire 1

| [Red] | Solvant | <i>T</i> | Ratio ^a | |
|-----------------------------------|-------------------|----------|--------------------|-----------------|
| | | | (4 <i>R</i>)-2 | (4 <i>S</i>)-2 |
| LiBH ₄ | THF | tp | 1 | : 1 |
| NaBH ₄ | MeOH/THF | tp | 2 | : 1 |
| NaBH ₄ | MeOH/THF | -30°C | 2,25 | : 1 |
| Zn(BH ₄) ₂ | Et ₂ O | tp | 1 | : 10 |
| DIBAL-H | Toluène | -50°C | 1,5 | : 1 |
| LiAlH ₄ | THF | -78°C | 2 | : 1 |

^a Ratio calculé par RMN¹H

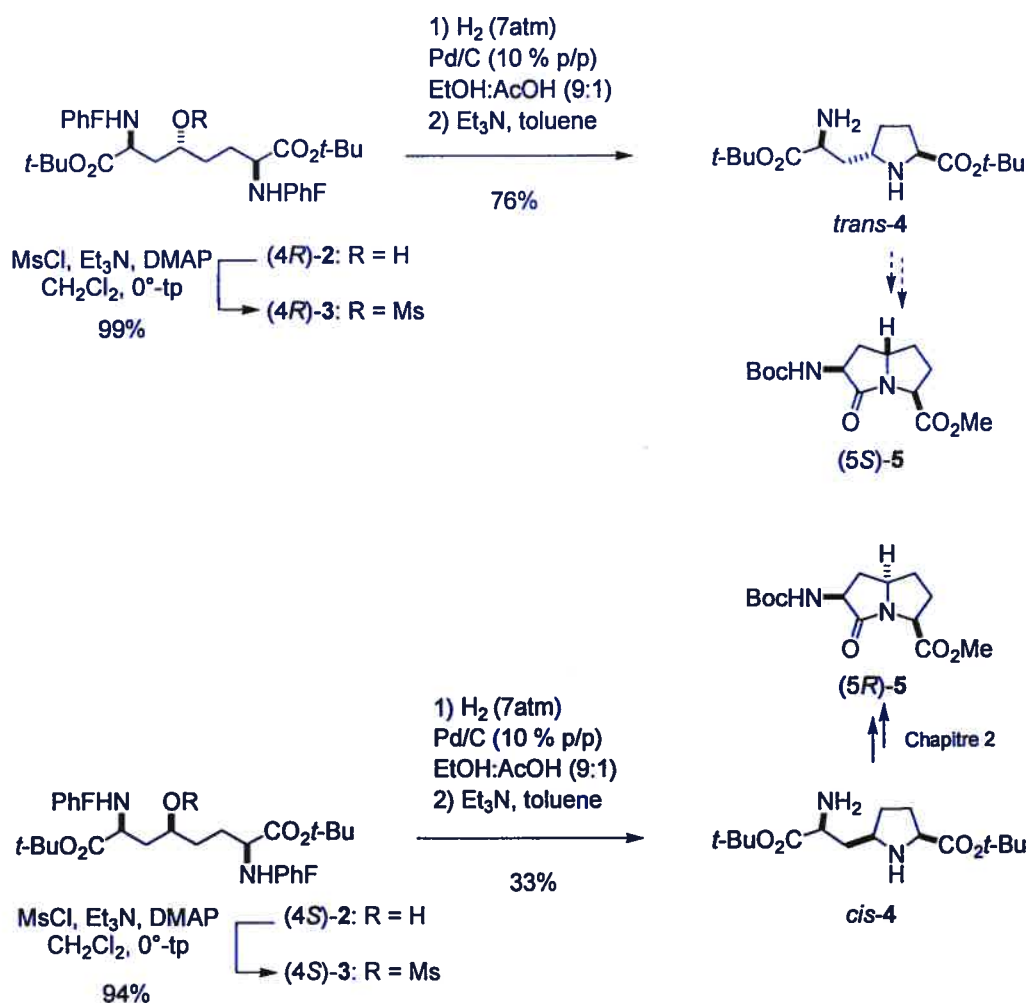
Bien que dans toutes ces conditions de réaction, le spectre RMN¹H révèle une réaction complète et propre, l'obtention d'un bon rendement isolé s'avère problématique. D'une part, la décomplexation de l'alcoolate est souvent difficile à réaliser. Par exemple, dans le cas de la réduction avec LiAlH₄, deux traitements ont été

comparés. Après 15 minutes de réaction à -78°C , un aliquot a été traité avec EtOAc puis une solution saturée de KHSO_4 , l'autre avec EtOAc puis une solution saturée de tartrate de sodium et de potassium. Dans les deux cas, du sulfate de magnésium est ajouté, la réaction est ramenée à température ambiante et filtrée sur une couche de sulfate de magnésium. Après évaporation du solvant, les résidus sont purifiés par chromatographie sur une colonne courte et en utilisant 20% EtOAc / hexanes comme éluant (les isomères ne sont pas séparés dans ces conditions). La masse du produit est enregistrée après la purification. Le rendement est quantitatif dans le cas du traitement avec le tartrate de sodium et de potassium et on obtient 23% de rendement après le traitement au KHSO_4 qui est pourtant préconisé lors de réductions à l'aide d'hydrures métalliques. Le traitement approprié afin d'obtenir un rendement optimal a été examiné pour les différentes conditions de réaction. Bien que le LiAlH_4 ne donne pas la meilleure sélectivité, ces conditions donnent le meilleur rendement isolé après traitement avec le tartrate. Ce sont donc ces conditions qui sont utilisées pour préparer les deux alcools. La séparation des diastéréoisomères par chromatographie a été effectuée en utilisant un gradient de 2-5% *i*-PrOH / CH_2Cl_2 comme éluant. Les rendements isolés pour les produits séparés sont de 54% pour le produit 4*R* et 13% pour le produit 4*S*, ce qui représente un rendement global de 67% avec un ratio isolé de 4 :1.

La conversion de chaque alcool au méthanesulfonate correspondant est réalisée par traitement de l'alcool avec la triéthylamine et le chlorure de méthanesulfonyle en présence d'une quantité catalytique de DMAP. Les méthanesulfonates diastéréomériques sont isolés avec des rendements de 94 à 99% après purification par

chromatographie. Le produit brut présente une excellente pureté mais une purification s'avère préférable étant donné que la prochaine réaction implique un catalyseur de palladium dont l'efficacité pourrait être compromise par des impuretés soufrées provenant du chlorure de méthanesulfonate.

Schéma 2. Cyclisation aux dérivés 5-alkyl prolines 4 par déplacement de méthanesulfonate



Dans le cas des acides aminés indolizidinone, le déplacement de méthanesulfonate est réalisé alors que l'amine est encore protégée sous forme de

phénylfluorényl.¹⁻³ Dans notre cas, le chauffage des méthanesulfonates **3** pourvus de phénylfluorényles en présence de base (Et_3N) donne un mélange de produits. Comme l'encombrement stérique imputable à ces groupements protecteurs volumineux peut ralentir la réaction, nous avons choisi de les retirer d'abord par hydrogénation en présence du catalyseur Pd-C sous 7 atm d'hydrogène avec un mélange EtOH-AcOH (9 :1) comme solvant. Après filtration pour retirer le catalyseur et évaporation des solvants, le résidu est cyclisé par chauffage dans le toluène en présence d'un excès de triéthylamine. Dans le cas du méthanesulfonate (4*R*)-**3**, un nouveau produit est obtenu avec 76% de rendement : la 5-akyl proline *trans*-**4**. Pour le méthanesulfonate (4*S*)-**3**, on obtient la 5-akyl proline *cis*-**4**, le même produit que pour l'amination réductrice, avec un rendement isolé de 36%. Dans les deux cas, on n'observe pas l'autre isomère, ce qui démontre que le déplacement de méthanesulfonate se produit de façon stéréosélective, donc il s'agit d'une réaction $\text{S}_{\text{N}}2$. On peut donc déterminer la configuration absolue du carbone 5, selon la configuration de la proline obtenue. Cependant, la réaction sur le méthanesulfonate (4*R*)-**3** était peu reproductible. Lors d'une tentative pour la répéter, un autre produit a été obtenu. Le spectre RMN¹H de ce nouveau produit montre la disparition d'un des groupements *t*-butyl, ce qui concorde avec la structure proposée de la lactone **6** dont la formation pourrait s'expliquer par le mécanisme présenté à la figure 2, où le mésylate est déplacé par l'ester avoisinant au lieu de l'amine. Il aurait fallu plus de temps pour caractériser le produit **6** et confirmer la structure proposée.

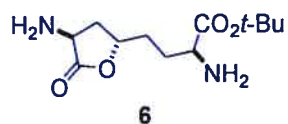


Figure 1. Structure proposée du composé 6

Il est probable que la formation de la lactone 6 compétitionne avec la formation de la proline attendue 4 lorsque le milieu réactionnel n'est pas suffisamment basique. En effet, si les fonctions amines sont protonnées, elles ne seront pas assez nucléophiles pour déplacer le mésylate. Il faudra s'assurer de retirer complètement l'excès d'acide acétique provenant de l'étape de déprotection, ce qui pourra être réalisé grâce à plusieurs coévaporations avec le toluène (qui forme un azéotrope avec l'acide acétique) suivies d'un séchage prolongé sous vide. L'ajout d'un large excès de base lors du déplacement de méthanesulfonate pourrait également aider à éliminer la réaction secondaire.

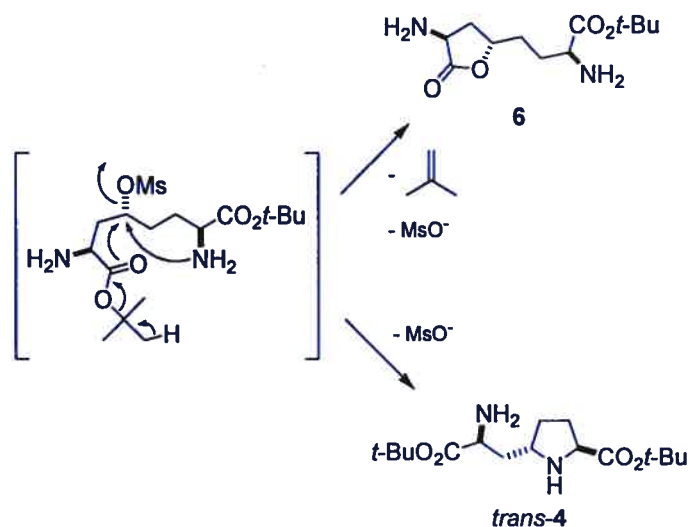


Figure 2. Mécanisme proposé pour la formation de la lactone 6 et de la proline *trans*-4

3.3 Conclusion

La réduction de la cétone linéaire **1** permet d'accéder aux alcools (*4R*)-**2** et (*4S*)-**2**. L'un ou l'autre isomère est obtenu de façon majoritaire selon le réactif utilisé pour la réduction. Les alcools séparés peuvent ensuite être convertis aux prolines *trans*-**4** et *cis*-**4** via les méthanesulfonates correspondants. Cette voie de synthèse permet de préparer la proline *cis*-**4** autrement que par amination réductrice, mais nécessite plus d'étapes et offre de moins bons rendements, alors l'amination réductrice reste la méthode de choix pour préparer ce composé. Par contre, la proline *trans*-**4** est accessible par cette route et permettrait, après une séquence de clivage des *t*-butyl esters, estérification, cyclisation de lactame et protection avec un groupement Boc, d'accéder au composé convexe le (*3S,5S,8S*)-3-[*N*-(Boc)amino]-1-azabicyclo[3.3.0]octane-2-one 8-carboxylate de méthyle [(*5S*)-**5**]. Cependant, une investigation plus poussée des conditions réactionnelles lors de l'étape de déplacement du méthanesulfonate sera nécessaire pour contourner les problèmes de reproductibilité.

3.4 Partie Expérimentale

Procédures expérimentales générales

À moins d'indication contraire, toutes les réactions ont été réalisées sous atmosphère inerte (Ar ou N₂) et les solvants distillés ont été transférés au moyen d'une seringue. Le tétrahydrofurane (THF) et l'éther diéthylique ont été distillés sur sodium/benzophénone immédiatement avant l'utilisation; le CH₂Cl₂ a été distillé sur P₂O₅; le toluène sur sodium; le méthanol sur magnésium/iode; la triéthylamine a été distillée sur ninhydrine puis sur CaH₂; le chlorure de méthanesulfonyle a été distillé sous vide. Les amines sont révélées au moyen de la ninhydrine sur les plaques CCM. L'expression chromatographie sous-entend la chromatographie *flash* sur gel de silice.⁷ Les spectres de masse ont été obtenus au laboratoire de spectroscopie de masse de l'université de Montréal. À moins d'indications contraires, les spectres RMN ¹H (300/400 MHz) et RMN ¹³C (75/100 MHz) ont été enregistrés dans le CDCl₃. Les déplacements chimiques sont rapportés en ppm (unités δ) par rapport au standard interne de tétraméthylsilane [(CH₃)₄Si], au pic résiduel du CHCl₃ (δ 7.26, 77.23 ppm), ou au pic résiduel du MeOH (δ 3.31, 49.15), et les constantes de couplage sont rapportées en Hertz. Les déplacements chimiques des carbones aromatiques du PhF sont omis par souci de clarté dans les spectres RMN ¹³C.

(2S,4R,7S)- et (2S,4S,7S)-4-Hydroxy-2,7-bis[N-(PhF)amino]subérate de di-tert-butyle [(4R)-2 et (4S)-2] :

À une solution de (2S,7S)-4-oxo-2,7-bis[N-(PhF)amino]subérate de di-tert-butyle (**1**, 504 mg, 0.62 mmol) dans le THF sec à -78°C , une solution de LiAlH_4 (1 M dans le THF, 620 μL , 0.62 mmol) a été ajoutée goutte à goutte. Le mélange a été agité durant 15 minutes et AcOEt (10 mL) puis une solution aqueuse saturée de tartrate de sodium et de potassium (3 mL) ont été ajoutés et le mélange a été ramené à température ambiante. Du MgSO_4 a été ajouté et la suspension résultante a été filtrée sur une couche de MgSO_4 et le solide a été lavé avec AcOEt. Les solvants ont été retirés sous pression réduite pour donner 509 mg (99%) de produit brut. Le RMN ^1H du produit brut montre un mélange de diastéréoisomères avec un ratio de 2:1 [(4R)-2 : (4S)-2]. Les diastéréoisomères ont pu être séparés par chromatographie en utilisant un gradient de 2-5% *i*-PrOH / CH_2Cl_2 . Le premier produit à sortir a été (4R)-2 sous forme de mousse blanche (272 mg, 54%) : $R_f = 0.50$ (5% *i*-PrOH / CH_2Cl_2); $[\alpha]_{\text{D}}^{20} -227^{\circ}$ ($c = 10.3$, CHCl_3); RMN ^1H δ 1.15 (s, 9H), 1.23 (s, 9H), 1.19-1.37 (m, 3H), 1.39-1.62 (m, 3H), 2.42-2.44 (m, 1H), 2.70 (t, $J = 5.1$, 1H), 3.04 (bs, 1H), 3.60-3.62 (m, 1H), 7.12-7.42 (m, 22H), 7.65-7.72 (m, 4H); RMN ^{13}C δ 28.1 (2C), 31.9, 33.5, 39.7, 54.8, 56.1, 70.1, 73.2, 73.3, 80.6, 81.6, 174.4, 175.6; HRMS calc. pour $\text{C}_{54}\text{H}_{57}\text{N}_2\text{O}_7$ ($\text{M}+\text{H}^+$) 813.4267, obtenu 813.4289. Le second produit à sortir a été (4S)-2 sous forme de mousse blanche (68 mg, 13%) : $R_f = 0.36$ (5% *i*-PrOH / CH_2Cl_2); $[\alpha] -212^{\circ}$ ($c = 10.7$, CHCl_3); RMN ^1H δ 1.17 (s, 9H), 1.18 (s, 9H), 1.21-1.53 (m, 6H), 2.38-2.40 (m, 1H), 2.61 (dd, $J = 9.7, 5.3$, 1H), 3.10-3.13 (m, 1H), 7.06-7.44 (m, 22H), 7.53 (d, $J = 7.3$, 1H), 7.68 (d, $J = 7.6$, 1H), 7.72 (dd, $J = 7.4, 4.7$, 2H); RMN ^{13}C δ

28.1 (2C), 31.2, 33.2, 40.4, 55.4, 56.7, 70.5, 73.1, 73.2, 80.6, 81.3, 174.4, 175.8; HRMS calc. pour $C_{54}H_{57}N_2O_7$ (M+H)⁺ 813.4267, obtenu 813.4297.

(2S,4R,7S)-4-Methanesulfonyloxy-2,7-bis[N-(PhF)amino]subérate de di-*tert*-butyle [(4R)-3] :

Une solution de (4R)-2 (268 mg, 0.33 mmol) dans le CH_2Cl_2 sec a été refroidie à 0°C, puis traitée avec Et_3N (138 μ L, 0.99 mmol), $MsCl$ (51 μ L, 0.66 mmol) et DMAP (4 mg, 0.033 mmol), agitée à 0°C durant 1 h, ramenée à température ambiante puis agitée durant 45 min, diluée avec $CHCl_2$ (20 mL), lavée avec une solution aqueuse de NaH_2PO_4 1M (10 mL) et une solution aqueuse saturée de $NaCl$ (10 mL), séchée (Na_2SO_4), filtrée et concentrée. Le produit brut a été purifié par chromatographie en utilisant 20% AcOEt / hexanes comme éluant pour fournir (4R)-3 sous forme de mousse blanche (319 mg, 99%) : $R_f = 0.34$ (20% AcOEt / Hexanes); $[\alpha]_D^{20} -204$ ($c = 8.83$, $CHCl_3$); RMN 1H δ 1.17 (s, 9H), 1.18 (s, 9H), 1.36-1.44 (m, 2H), 1.50-1.57 (m, 1H), 1.63-1.70 (m, 1H), 1.73-1.85 (m, 2H), 2.48-2.51 (m, 1H), 2.53-2.56 (m, 1H), 2.63 (s, 3H), 3.09 (bs, 2H), 4.65-4.68 (m, 1H), 7.167.41 (m, 22H), 7.64-7.69 (m, 4H); RMN ^{13}C δ 28.0, 28.1, 30.8, 30.9, 38.7, 41.1, 53.9, 55.7, 73.1, 73.2, 81.0, 81.5, 82.0, 174.6, 174.9; HRMS calc. pour $C_{55}H_{59}N_2O_7S$ (M+H)⁺ 891.4043, obtenu 891.4015.

(2S,4S,7S)-4-Methanesulfonyloxy-2,7-bis[N-(PhF)amino]subérate de di-*tert*-butyle [(4S)-3] :

(4S)-3 a été obtenu sous forme de mousse blanche (249 mg, 99%) à partir de (4S)-2 (224 mg, 0.28 mmol) selon le même protocole que (4R)-3 : $R_f = 0.34$ (20% AcOEt /

Hexanes); $[\alpha]_D^{20} -220$ ($c = 10.8$, CHCl_3); RMN ^1H δ 0.92 (m, 1H), 1.19 (s, 9H), 1.23 (s, 9H), 1.34-1.37 (m, 1H), 1.51-1.56 (m, 2H), 1.69 (m, 1H), 1.84-1.91 (m, 1H), 2.25-2.26 (m, 1H), 2.34 (m, 1H), 2.90 (s, 3H), 2.99 (bs, 1H), 3.23 (bs, 1H), 4.87 (m, 1H), 7.05-7.39 (m, 22H), 7.68, 7.72 (m, 4H); RMN ^{13}C δ 28.1 (2C), 30.8, 31.2, 38.6, 40.7, 53.2, 55.7, 73.1 (2C), 80.9, 81.0, 81.7, 174.6, 175.3; HRMS calc. pour $\text{C}_{55}\text{H}_{59}\text{N}_2\text{O}_7\text{S}$ (M+H) $^+$ 891.4043, obtenu 891.4047.

***tert*-Butyl ester de (2*S*,2'*S*,5*S*)-5-(2'-Amino-2'-*tert*-butoxycarbonyl-ethyl)-proline (*trans*-4) :**

Au méthanesulfonate (4*R*)-3 (48 mg, 0.054 mmol) dissous dans un mélange de EtOH-AcOH (9:1, 10 mL) le palladium sur carbone (4.8 mg, 10 % p/p) a été ajouté et le réacteur a été rempli, placé sous vide et rempli à nouveau 3 fois sous atmosphère d'hydrogène. Le mélange réactionnel a été agité durant 24h sous 7 atm d'hydrogène, après quoi une autre portion de catalyseur a été ajoutée (5 mg), et la réaction a été agitée sous 7 atm d'hydrogène durant 24 h additionnelles. Le mélange réactionnel a été filtré sur célite, lavé avec du MeOH (3 × 5 mL), concentré, repris dans du toluène (2 mL) et traité avec Et₃N (24 μL , 0.173 mmol). Le mélange a été agité à reflux durant 24 heures, refroidi, versé dans une solution aqueuse de HCl 0.1 N (5 mL) et lavé avec Et₂O (4 × 5 mL). La phase aqueuse est rendue basique (pH ~ 9) par ajout de solution saturée de NaHCO₃ puis extraite avec CHCl₃ / *i*-PrOH (4:1, 5 × 5 mL). Les phases organiques combinées ont été séchées (MgSO₄), filtrées et concentrées. Le résidu a été purifié par chromatographie en utilisant un gradient de 0-5% MeOH / CH₂Cl₂ pour donner la proline *trans*-4, une huile incolore (13 mg, 76%) : $R_f = 0.31$ (10% MeOH / CH₂Cl₂);

RMN ^1H (CD_3OD) δ 1.47 (s, 9H), 1.50 (s, 9H), 1.61-1.70 (m, 2H), 1.68-1.86 (m, 2H), 1.96-2.04 (m, 1H), 2.17-2.26 (m, 1H), 3.30-3.45 (m, 2H), 3.69 (dd, $J = 8.2, 6.6$, 1H) ;
 RMN ^{13}C δ 28.4 (2C), 30.9, 32.8, 41.1, 54.8, 57.6, 61.0, 82.7, 83.1, 175.1, 175.4; HRMS
 calc. pour $\text{C}_{16}\text{H}_{31}\text{NO}_4$ ($\text{M}+\text{H}$) $^+$ 315.2284, obtenu 315.1985.

***tert*-Butyl ester de (2*S*,2'*S*,5*R*)-5-(2'-Amino-2'-*tert*-butoxycarbonyl-ethyl)-proline
 (*cis*-4) :**

La proline *cis*-4 a été obtenue sous forme d'huile jaune clair (18 mg, 33%) à partir de (4*S*)-3 (151 mg, 0.17 mmol) selon le même protocole que *trans*-4 et correspond au produit d'amination réductrice décrit au chapitre 2.

**(2*S*,3*S*,5*R*)-3-Amino-5-(2'-Amino-2'-*tert*-butoxycarbonyl-éthyl)-dihydro-furan-2-
 one (6) :**

La lactone 6 a été obtenue sous forme d'huile incolore (21 mg, 74%) à partir de (4*R*)-3 (110 mg, 0.11 mmol) en répétant le protocole pour *trans*-4 : $R_f = 0.314$ (10% MeOH / CH_2Cl_2); RMN ^1H (CD_3OD) δ 1.29-1.41 (m, 1H), 1.48 (s, 9H), 1.99-2.18 (m, 4H), 2.51-2.61 (m, 1H), 3.58 (dd, $J = 8.3, 3.6$, 1H), 4.09-4.17 (m, 1H), 4.22-4.29 (m, 1H)

3.5 Références

- (1) Lombart, H.-G.; Lubell, W. D. *J. Org. Chem.* **1996**, *61*, 9437-9446.
- (2) Polyak, F.; Lubell, W. D. *J. Org. Chem.* **1998**, *63*, 5937-5949.
- (3) Polyak, F.; Lubell, W. D. *J. Org. Chem.* **2001**, *66*, 1171-1180.
- (4) Brown, H. C.; Krishnamurthy, S. *Tetrahedron* **1979**, *35*, 567-607.
- (5) Pelter, A.; Smith, K.; Brown, H. C. *Borane Reagents*; Academic Press: San Diego, 1988.
- (6) Oishi, T.; Nakata, T. *Acc. Chem. Res.* **1984**, *17*, 338-344.
- (7) Clark Still, W.; Kahn, M.; Mishra, R. *J. Org. Chem.* **1978**, *43*, 2923-2925.



Chapitre 4
Conclusion



Conclusion

Nous avons pu adapter notre stratégie générale de synthèse des acides aminés azabicyclo[X.Y.0]alcanes à la synthèse du (3*S*,5*R*,8*S*)-3-[*N*-(Boc)amino]-1-azabicyclo[3.3.0]octan-2-one 8-carboxylate de méthyle. Dans un premier temps, le (2*S*,7*S*) 4-oxo-2,7-bis[*N*-(PhF)amino]subérate de di-*tert*-butyle, la cétone linéaire de longueur et substitution appropriées, a pu être préparée en 3 étapes à partir du (2*S*,7*S*)-2-[*N*-(PhF)amino]-4-oxobutanoate de *tert*-butyle avec un rendement global de 44% sur une échelle de plusieurs grammes. Ensuite, cette cétone linéaire a pu être convertie, via une séquence d'amination réductrice et cyclisation de lactame, à l'acide (3*S*,5*R*,8*S*)-3-[*N*-(Boc)amino]-1-azabicyclo[3.3.0]octan-2-one 8-carboxylique avec un excès énantiomérique supérieur à 98%. Ceci constitue la première synthèse énantiosélective de l'acide aminé pyrrolizidin-2-one.

Nous avons également montré que ce composé bicyclique possède des caractéristiques structurales et conformationnelles favorables pour le mimétisme d'un repliement β de type II'. En effet, la structure cristalline du (3*S*,5*R*,8*S*)-3-[*N*-(Boc)amino]-1-azabicyclo[3.3.0]octan-2-one 8-carboxylate de méthyle possède des angles dièdres ($\psi = -149^\circ$, $\phi = -49^\circ$) qui s'approchent des valeurs idéales pour un repliement β de type II'. Des expériences RMN de proton sur le dérivé *N*'-methyl *N*-(Boc)amino pyrrolizidin-2-one carboxamide ont démontré des déplacements chimiques d'une différence significative pour les NH ainsi que des coefficients de température qui

suggèrent l'existence de protons exposés et à l'abri du solvant en accord avec l'adoption d'une conformation repliée.

Finalement, il est également démontré qu'il est possible d'accéder à l'isomère (3*S*,5*R*,8*R*)- par épimérisation, ce qui montre que la synthèse élaborée ici permet d'accéder à quatre des huit diastéréoisomères possibles de l'acide aminé pyrrolizidinone, selon que l'aspartate de départ soit *R* ou *S*.

Une route de synthèse alternative pour obtenir l'acide aminé pyrrolizidinone à partir de la cétone linéaire a été explorée. En réduisant la cétone linéaire et en convertissant les alcools diastéréoisomériques résultants aux méthanesulfonates correspondants, on peut cycliser vers des prolines par substitution nucléophile. L'ester *tert*-butylique de la (2*S*,2'*S*,5*R*)-5-(2'-amino-2'-*tert*-butoxycarbonyl-éthyl)-proline a été obtenu par cette méthode, mais avec deux étapes additionnelles et des rendements plus bas que pour l'amination réductrice. L'ester *tert*-butylique de la (2*S*,2'*S*,5*S*)-5-(2'-amino-2'-*tert*-butoxycarbonyl-éthyl)-proline, qui ne peut être obtenu au moyen de l'amination réductrice, a pu être isolé grâce à cette voie de synthèse. Cependant, des problèmes au niveau de la reproductibilité des résultats démontrent un besoin d'une investigation plus poussée des conditions réactionnelles lors de l'étape de déplacement du méthanesulfonate. Cette voie de synthèse pourrait permettre d'obtenir le (3*S*,5*S*,8*S*)-3-[*N*-(Boc)amino]-1-azabicyclo[3.3.0]octane-2-one 8-carboxylate de méthyle, l'isomère de géométrie convexe.

Notre méthodologie de synthèse pour l'acide (3*S*,5*R*,8*S*)-3-[*N*-(Boc)amino]-1-azabicyclo[3.3.0]octane-2-one 8-carboxylique permet d'accéder à cette molécule assez rapidement et avec une excellente pureté énantiomérique et pourrait se révéler d'une utilité générale pour l'étude de la relation conformation-activité de peptides biologiquement actifs.

Annexe 1

**Matériel supplémentaire pour l'article Efficient Synthesis of
Enantiopure Pyrrolizidinone Amino Acid.**

Evelyne Dietrich and William D. Lubell

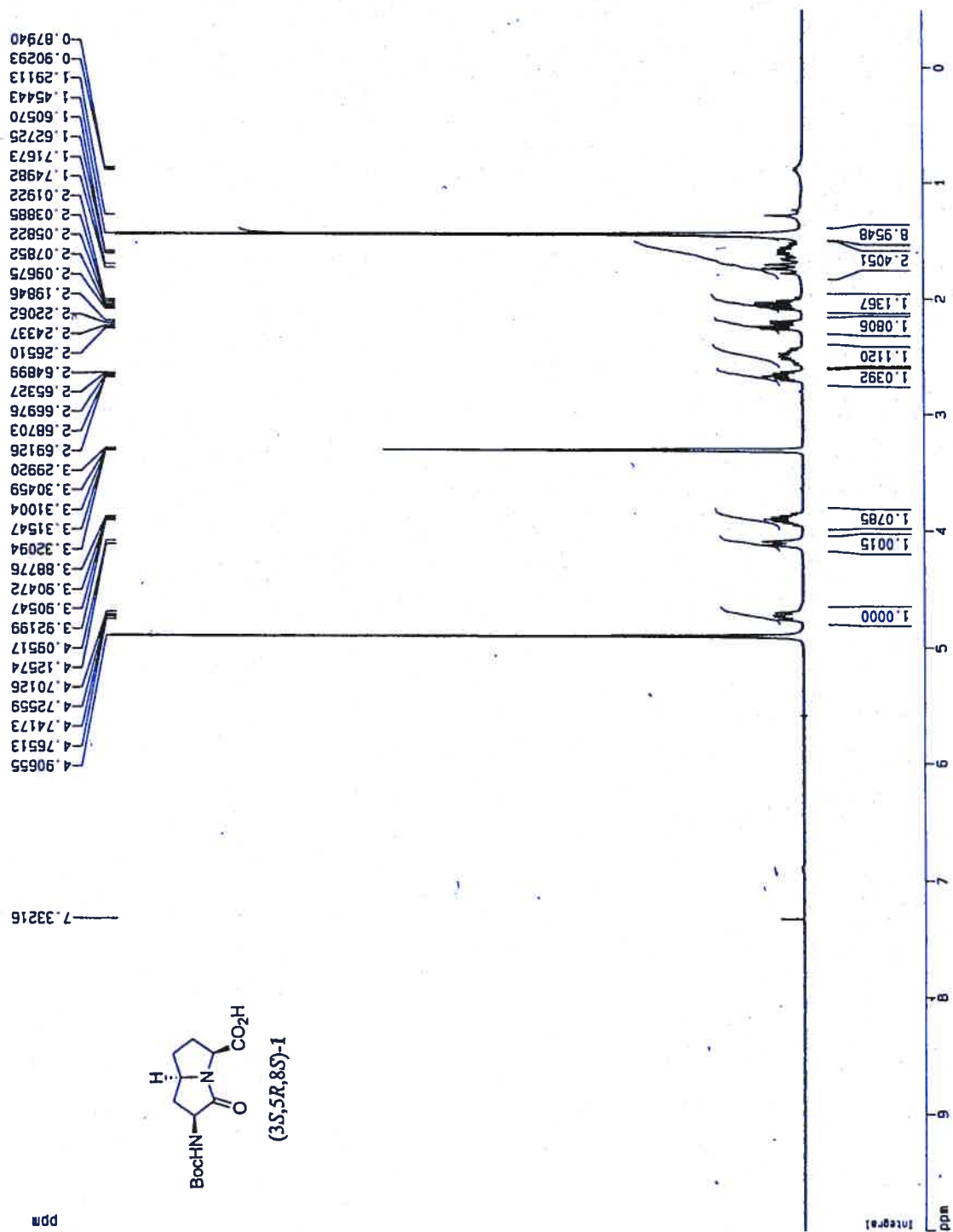
Table of contents

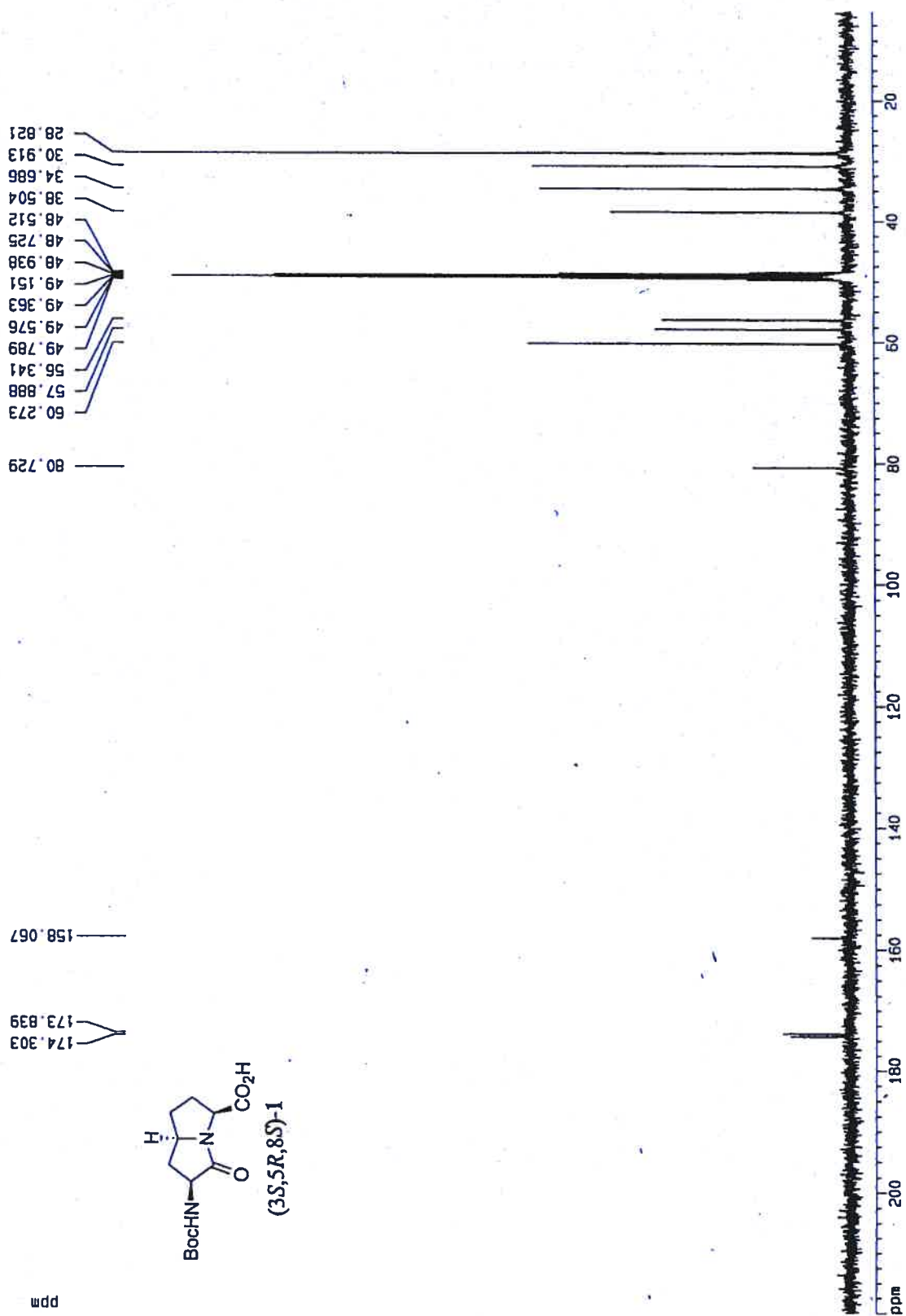
| | |
|---|--|
| General Experimental Procedures | |
| Proton NMR spectrum of (3 <i>S</i> ,5 <i>R</i> ,8 <i>S</i>)-1 | |
| Carbon NMR spectrum of (3 <i>S</i> ,5 <i>R</i> ,8 <i>S</i>)-1 | |
| Proton NMR spectrum of (3 <i>S</i> ,5 <i>R</i> ,8 <i>R</i>)-1 | |
| Carbon NMR spectrum of (3 <i>S</i> ,5 <i>R</i> ,8 <i>R</i>)-1 | |
| Proton NMR spectrum of 11 | |
| Carbon NMR spectrum of 11 | |
| Proton NMR spectrum of 15 | |
| Carbon NMR spectrum of 15 | |
| Proton NMR spectrum of 16 (higher <i>R_f</i>) | |
| Carbon NMR spectrum of 16 (lower <i>R_f</i>) | |
| Proton NMR spectrum of 17 | |
| Carbon NMR spectrum of 17 | |
| Proton NMR spectrum of 18 | |
| Carbon NMR spectrum of 18 | |
| Proton NMR spectrum of 19 | |
| Carbon NMR spectrum of 19 | |
| Proton NMR spectrum of 20 | |
| Carbon NMR spectrum of 20 | |
| Proton NMR spectrum of (3 <i>S</i> ,5 <i>R</i> ,8 <i>S</i>)- 21 | |
| Carbon NMR spectrum of (3 <i>S</i> ,5 <i>R</i> ,8 <i>S</i>)- 21 | |
| COSY NMR spectrum of (3 <i>S</i> ,5 <i>R</i> ,8 <i>S</i>)- 21 | |
| NOESY NMR spectrum of (3 <i>S</i> ,5 <i>R</i> ,8 <i>S</i>)- 21 | |
| Proton NMR spectrum of (3 <i>S</i> ,5 <i>R</i> ,8 <i>R</i>)- 21 | |
| Carbon NMR spectrum of (3 <i>S</i> ,5 <i>R</i> ,8 <i>R</i>)- 21 | |
| COSY NMR spectrum of (3 <i>S</i> ,5 <i>R</i> ,8 <i>R</i>)- 21 | |
| NOESY NMR spectrum of (3 <i>S</i> ,5 <i>R</i> ,8 <i>R</i>)- 21 | |
| Proton NMR spectrum of 22 | |
| Carbon NMR spectrum of 22 | |
| Proton NMR spectrum of 23 | |
| Carbon NMR spectrum of 23 | |
| Proton NMR spectrum of (2' <i>R</i> <i>S</i> ,3 <i>S</i> ,5 <i>R</i> ,8 <i>S</i>)- 24 | |
| Proton NMR spectrum of (2' <i>S</i> ,3 <i>S</i> ,5 <i>R</i> ,8 <i>S</i>)- 24 | |
| X-ray data for compound (3 <i>S</i> ,5 <i>R</i> ,8 <i>S</i>)- 21 | |

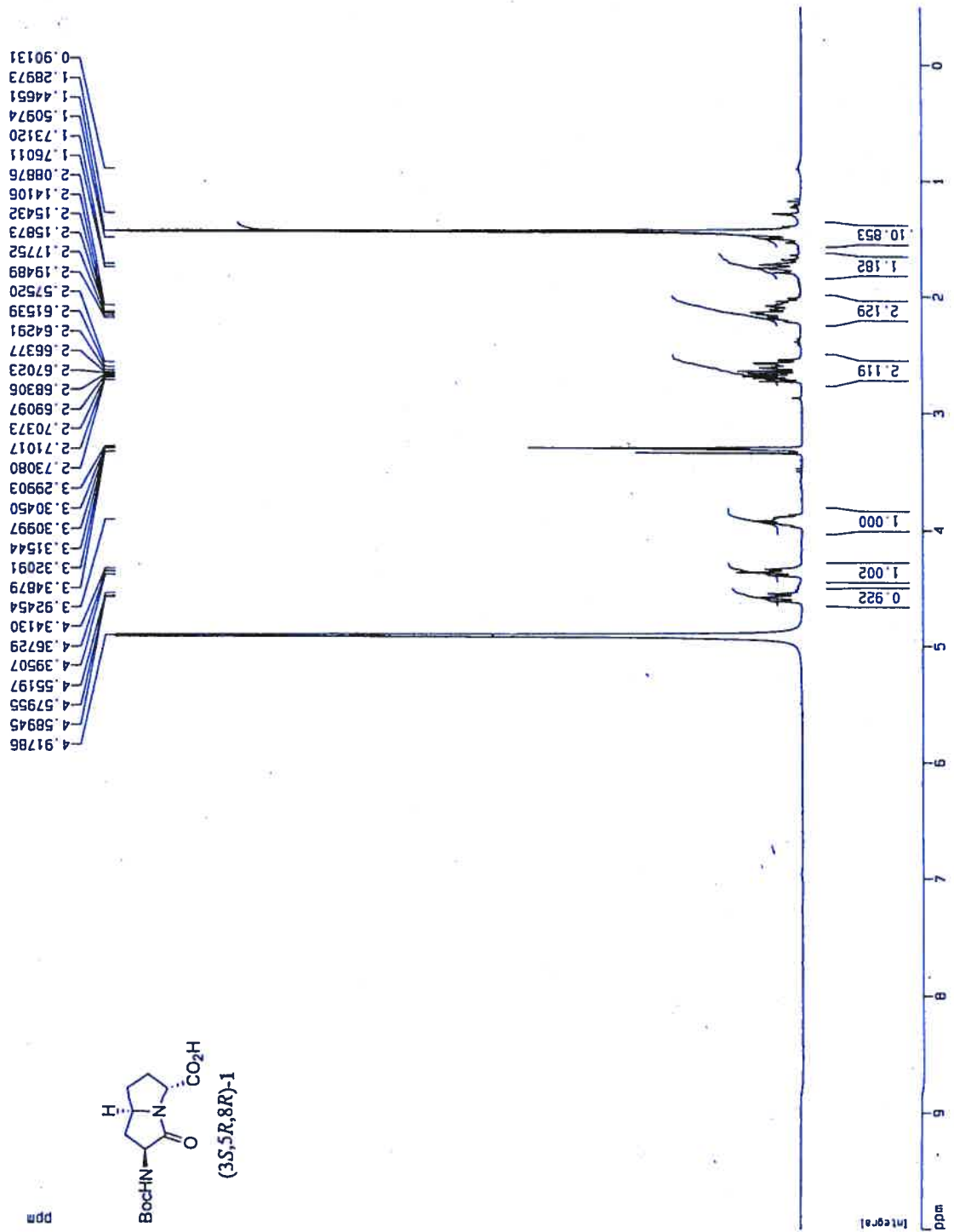
General Experimental Procedures

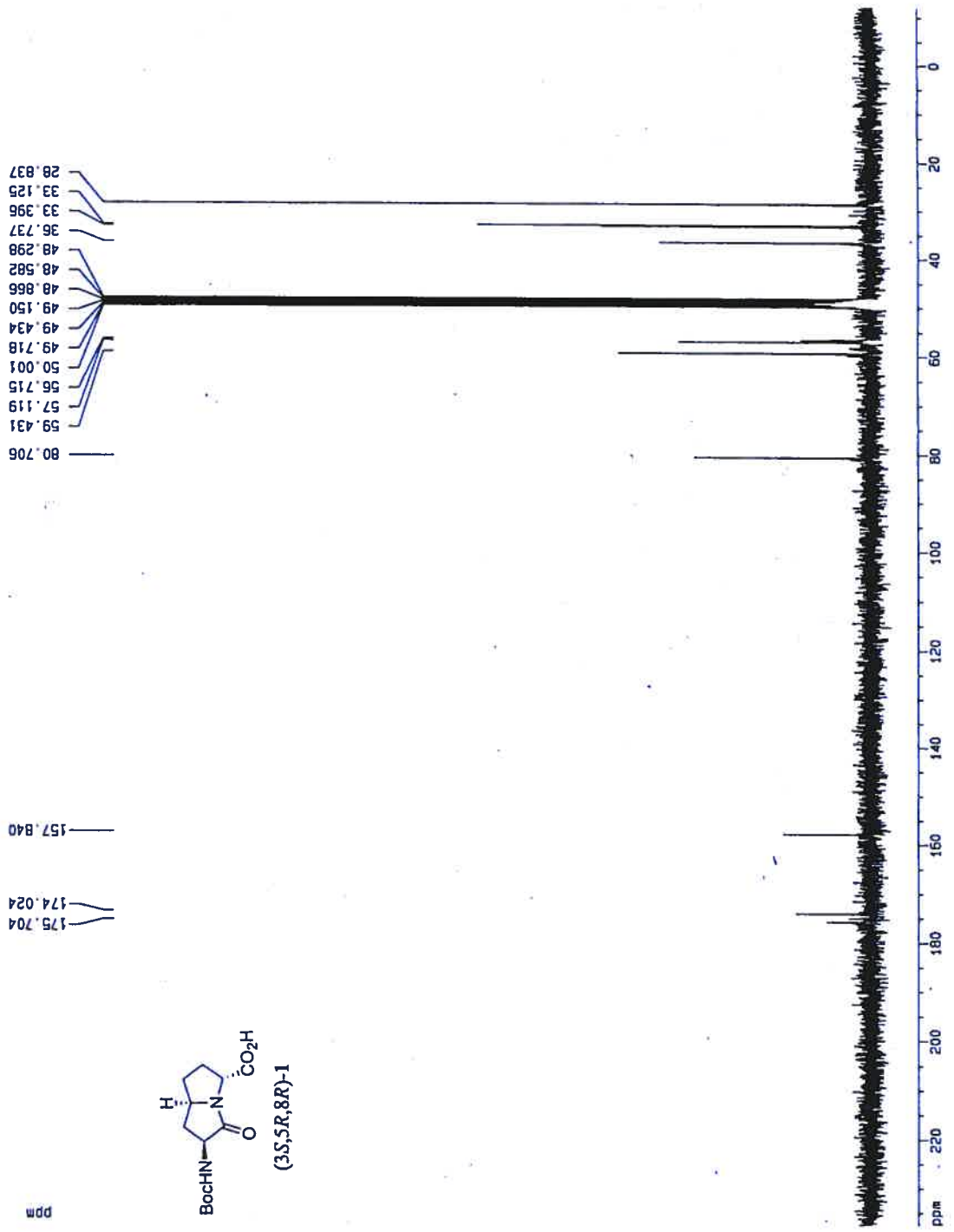
Unless otherwise noted, all reactions were run under inert atmosphere (Ar or N₂) and distilled solvents were transferred by syringe. Tetrahydrofuran (THF) and ether were distilled from sodium/benzophenone immediately before use; CH₂Cl₂ was distilled from P₂O₅; toluene and dioxane were distilled from sodium; *tert*-butanol and methanol were distilled from magnesium/iodine; triethylamine was distilled from ninhydrin then CaH₂. The HCl/dioxane solution was prepared by passing a stream of HCl gas bubbles through dry dioxane and the concentration of the solution was determined by titration of 100 μL aliquots diluted with 2 mL H₂O with standard NaOH solution using phenolphthaleine as the indicator. Amines were revealed with ninhydrin on TLC plates; Boc groups were removed by dipping the plates in TFA before revealing with ninhydrin. Samarium was purchased from Strem Chemicals. Mass spectral data, HRMS and MS, were obtained by the Université de Montréal Mass. Spec. Facility. Unless otherwise noted, ¹H NMR (300/400 MHz) and ¹³C NMR (75/100 MHz) spectra were recorded in CDCl₃. Chemical shifts are reported in ppm (δ units) downfield of internal tetramethylsilane ((CH₃)₄Si), residual CHCl₃ (δ 7.26, 77.23 ppm), residual benzene (δ 7.16) or residual MeOH (δ 3.31, 49.15), and coupling constants are reported in Hertz. Chemical shifts of PhF aromatic carbons are omitted for clarity in the ¹³C NMR spectra. Melting points are uncorrected.

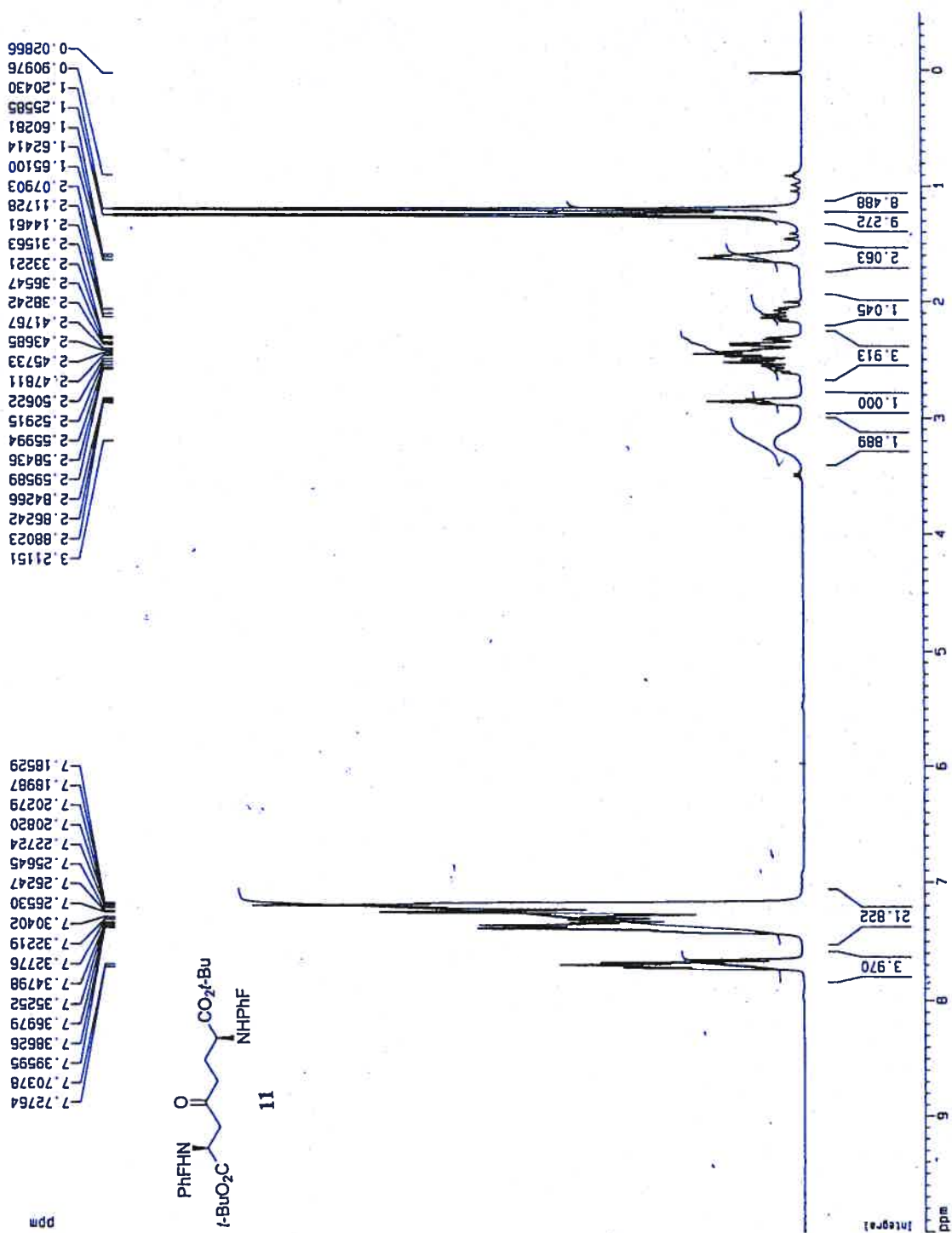
NMR¹H, ¹³C, NOESY and COSY Spectra

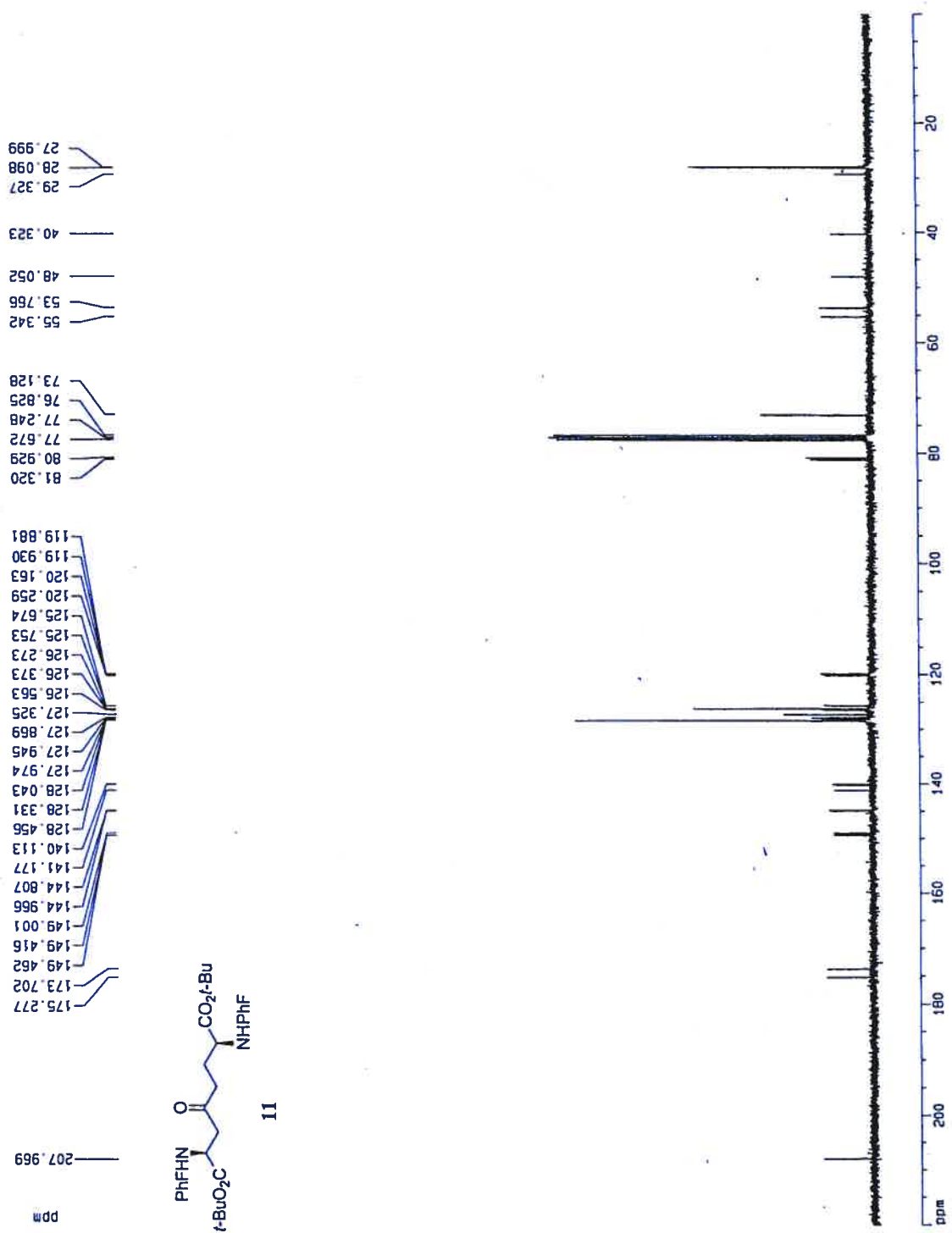


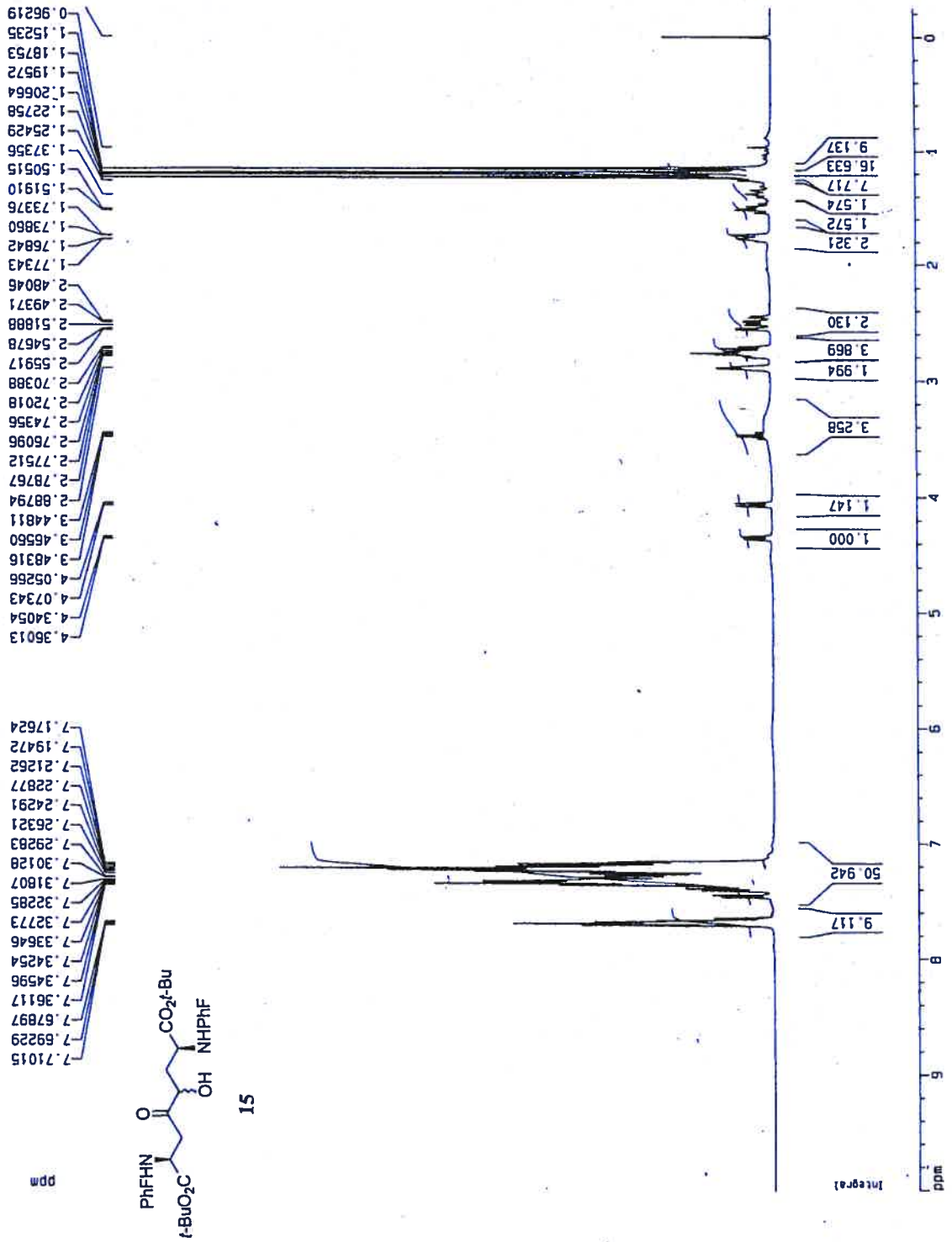




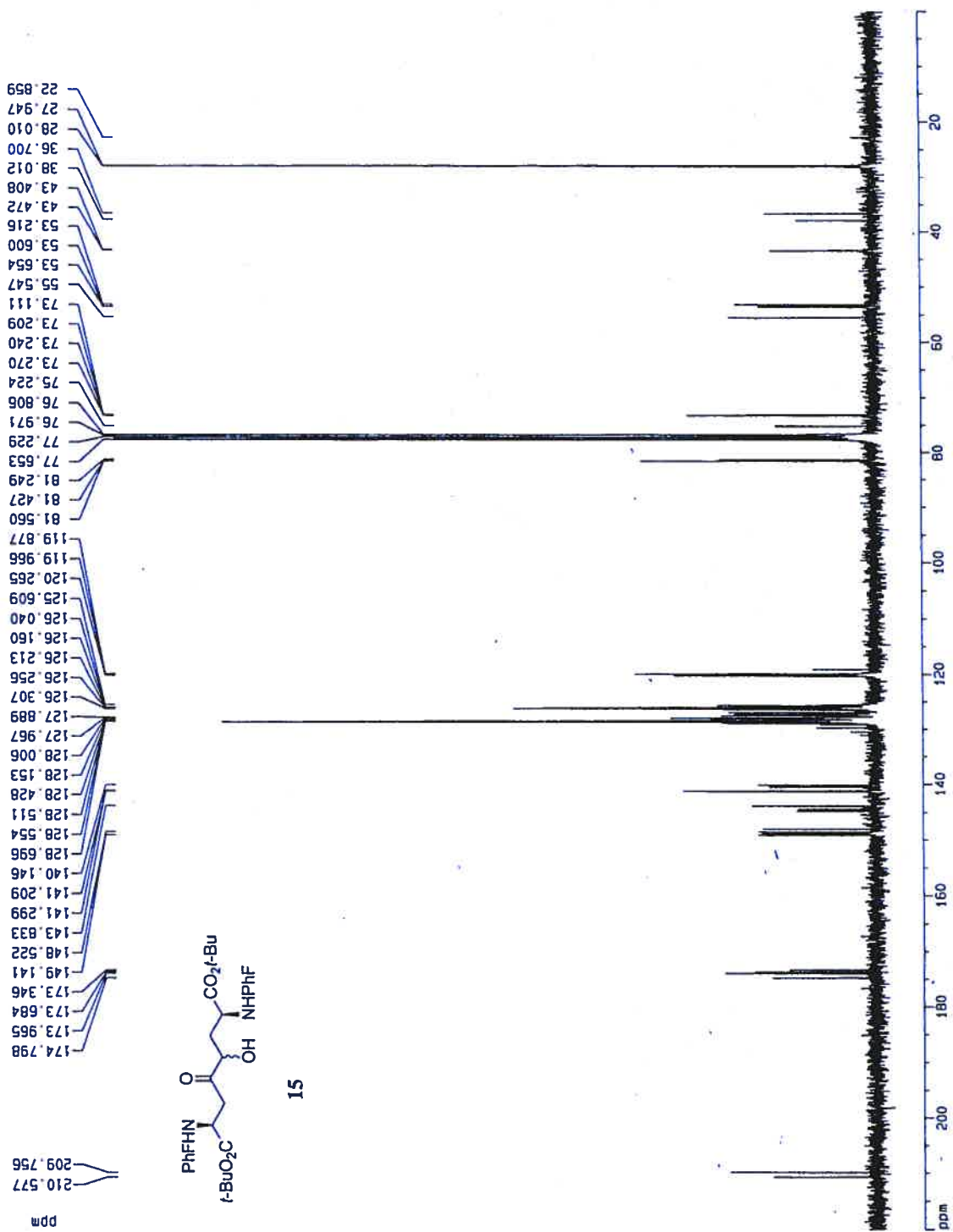


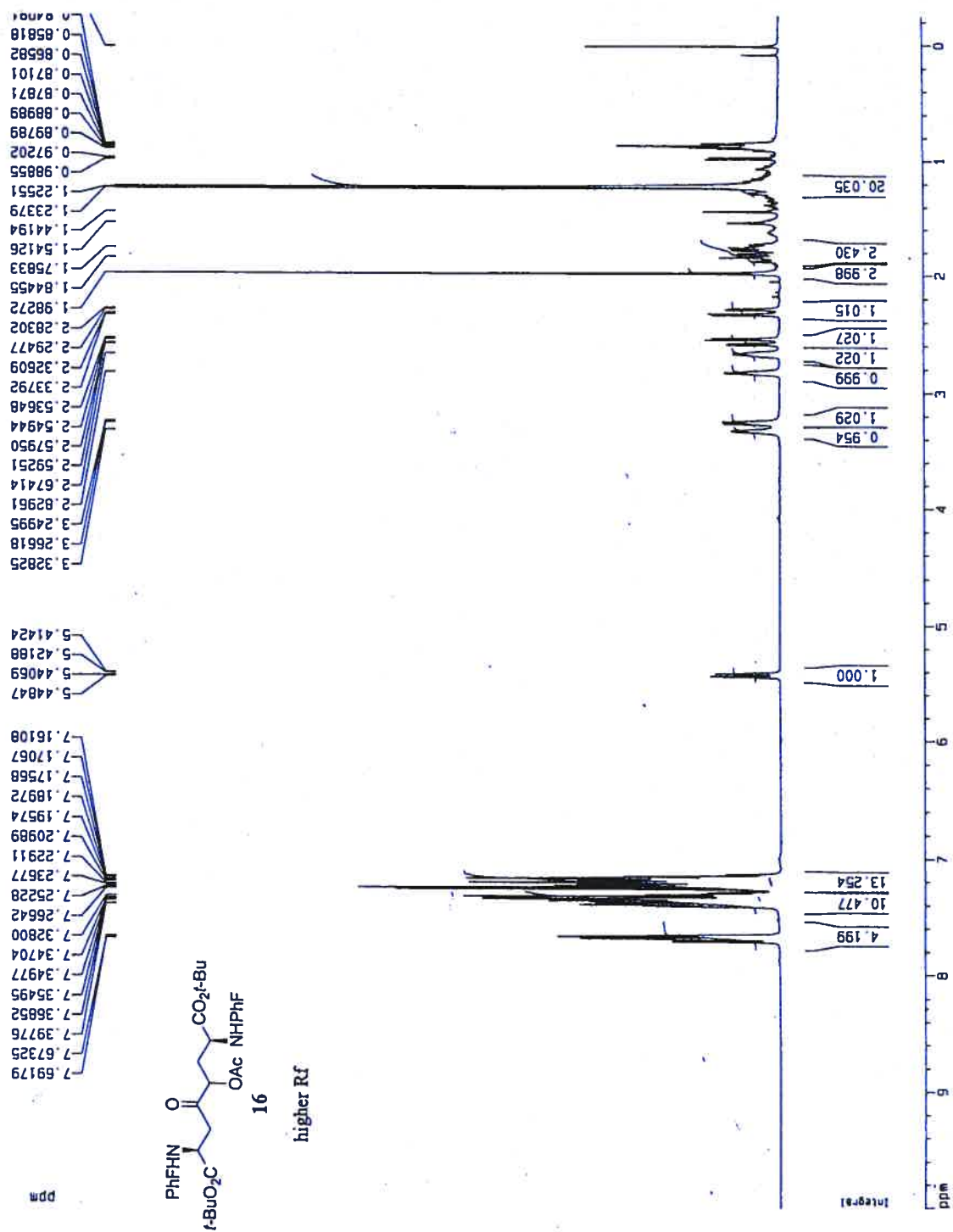


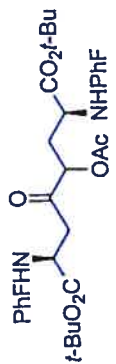
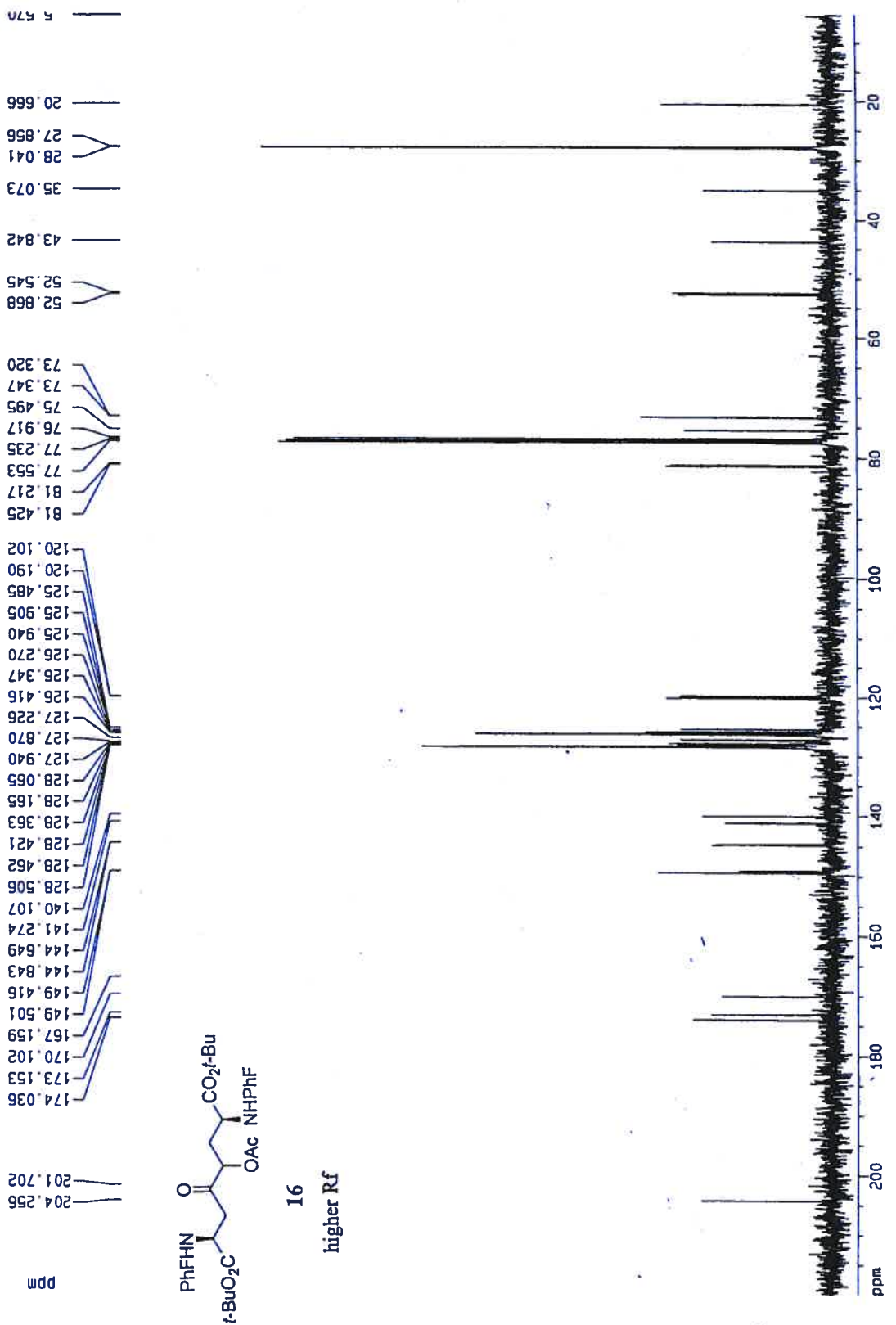




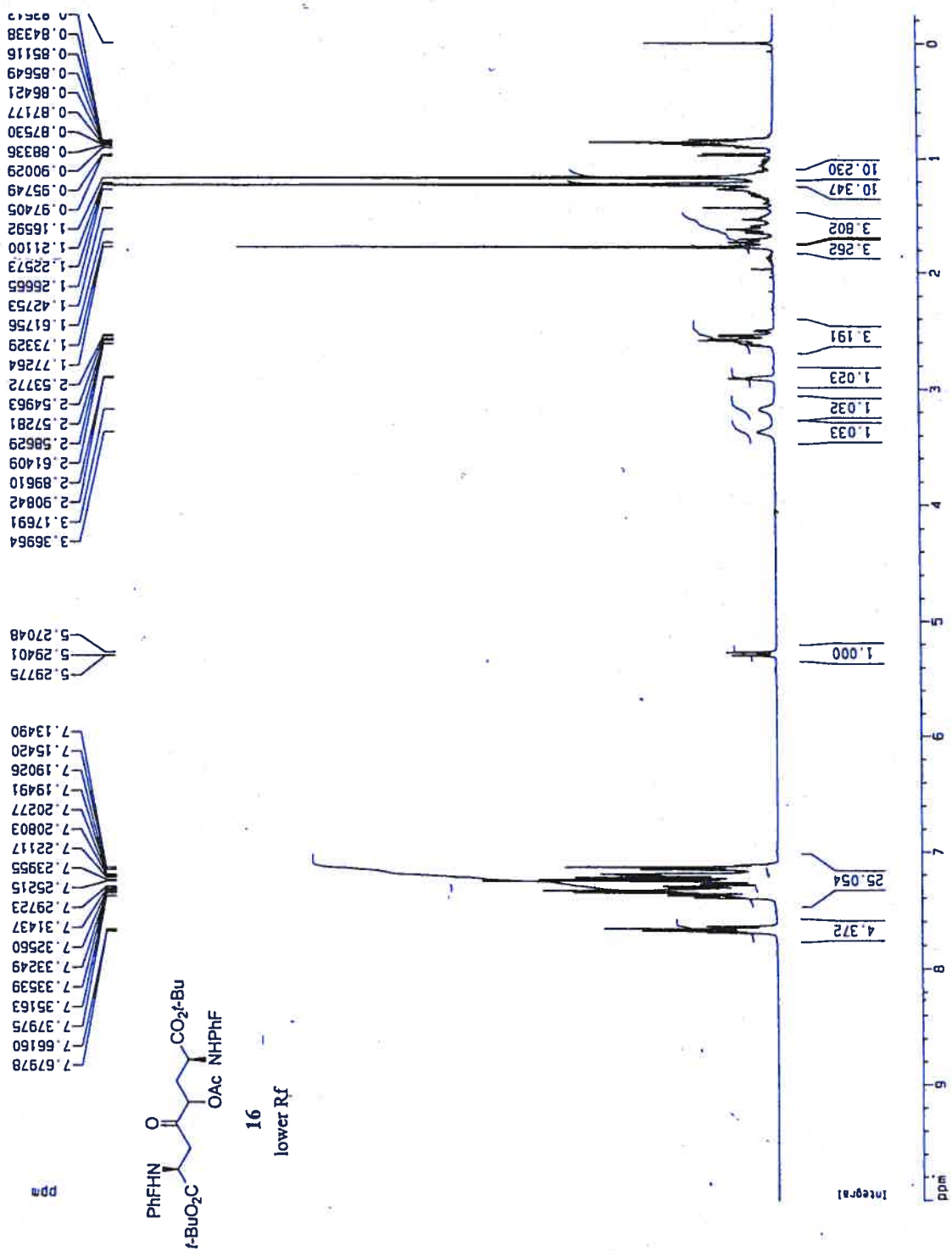
15

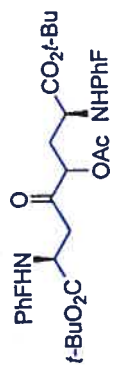
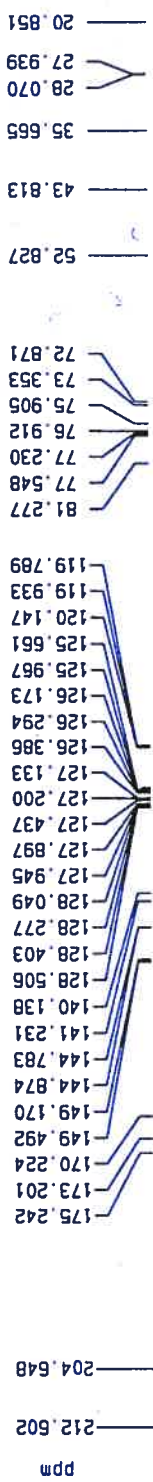




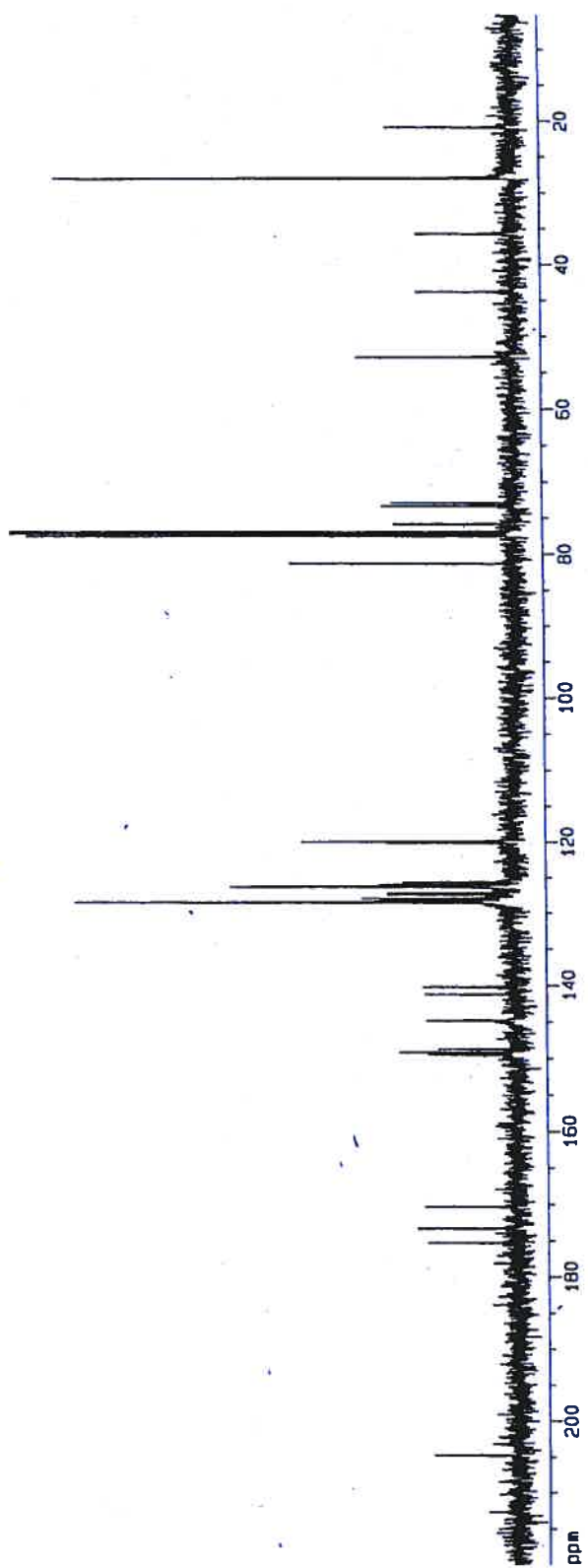


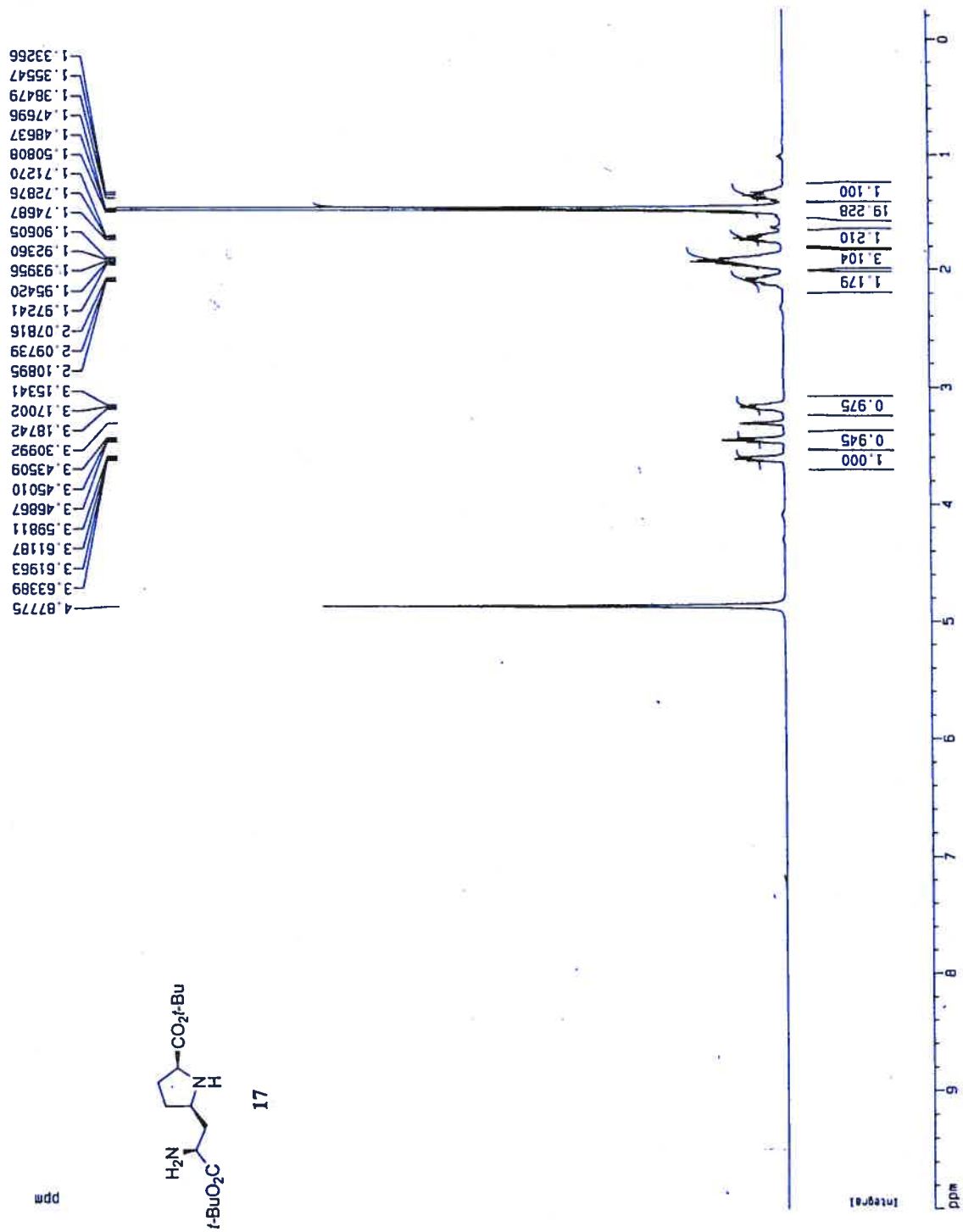
16
higher Rf

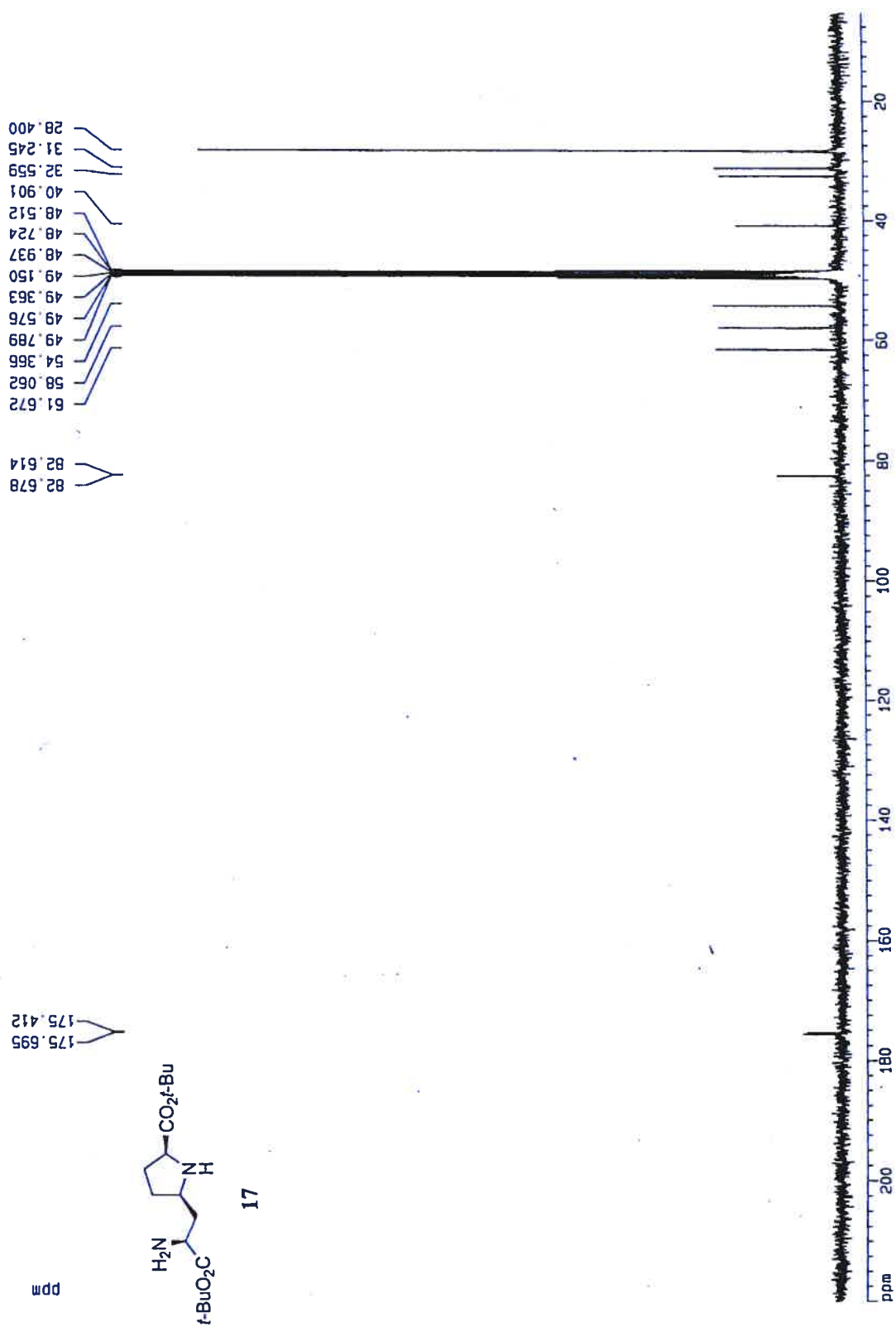


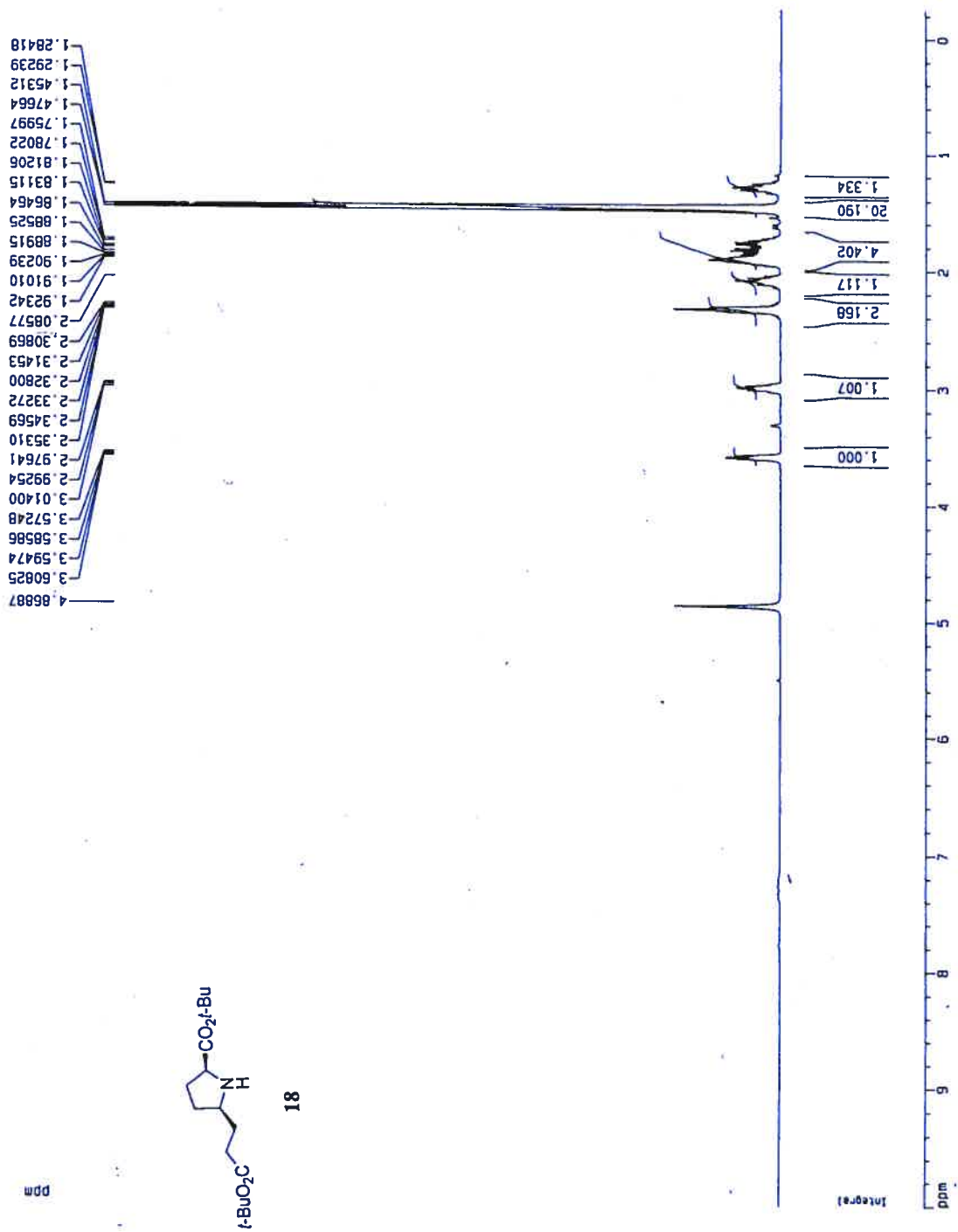


16
lower Rf

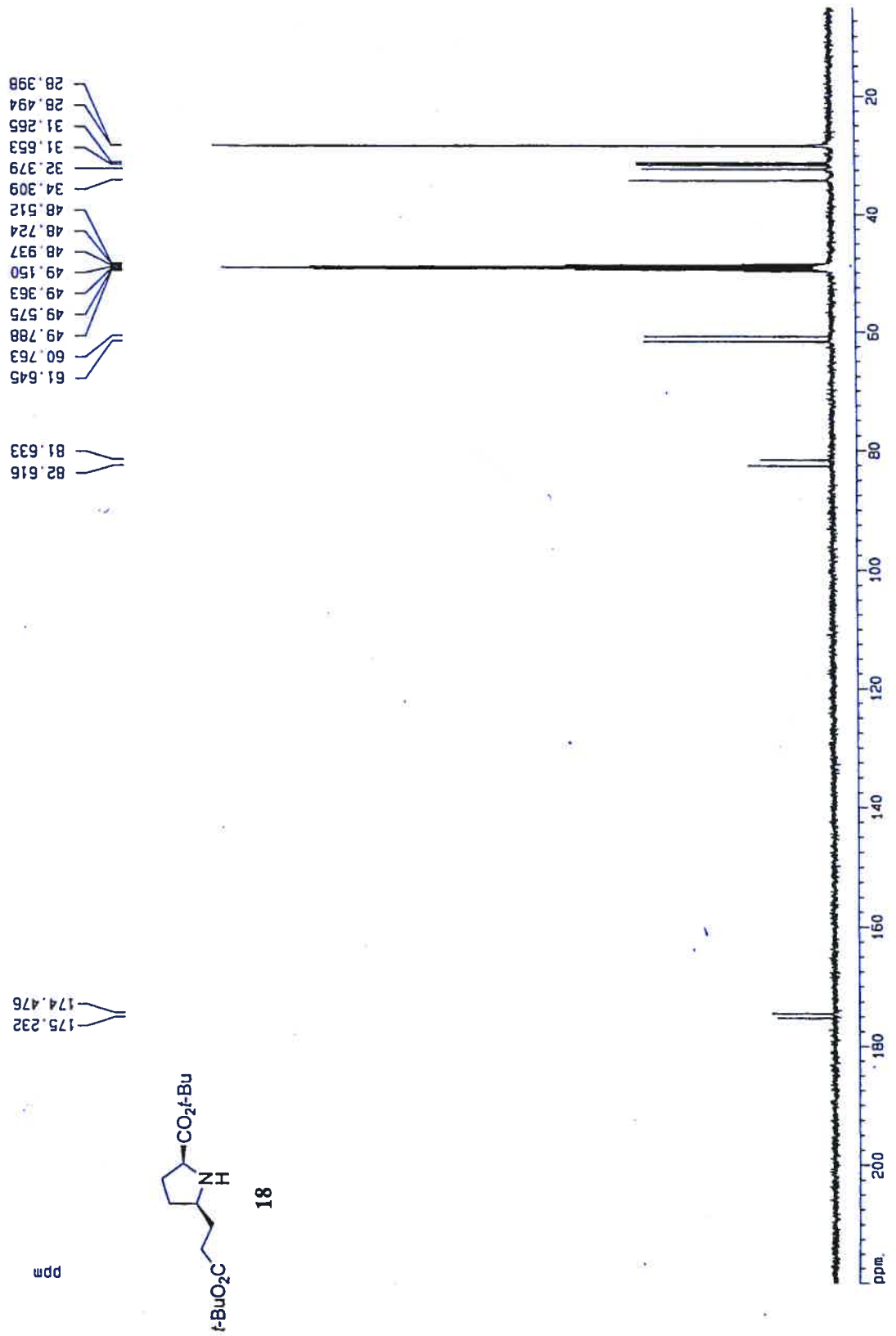


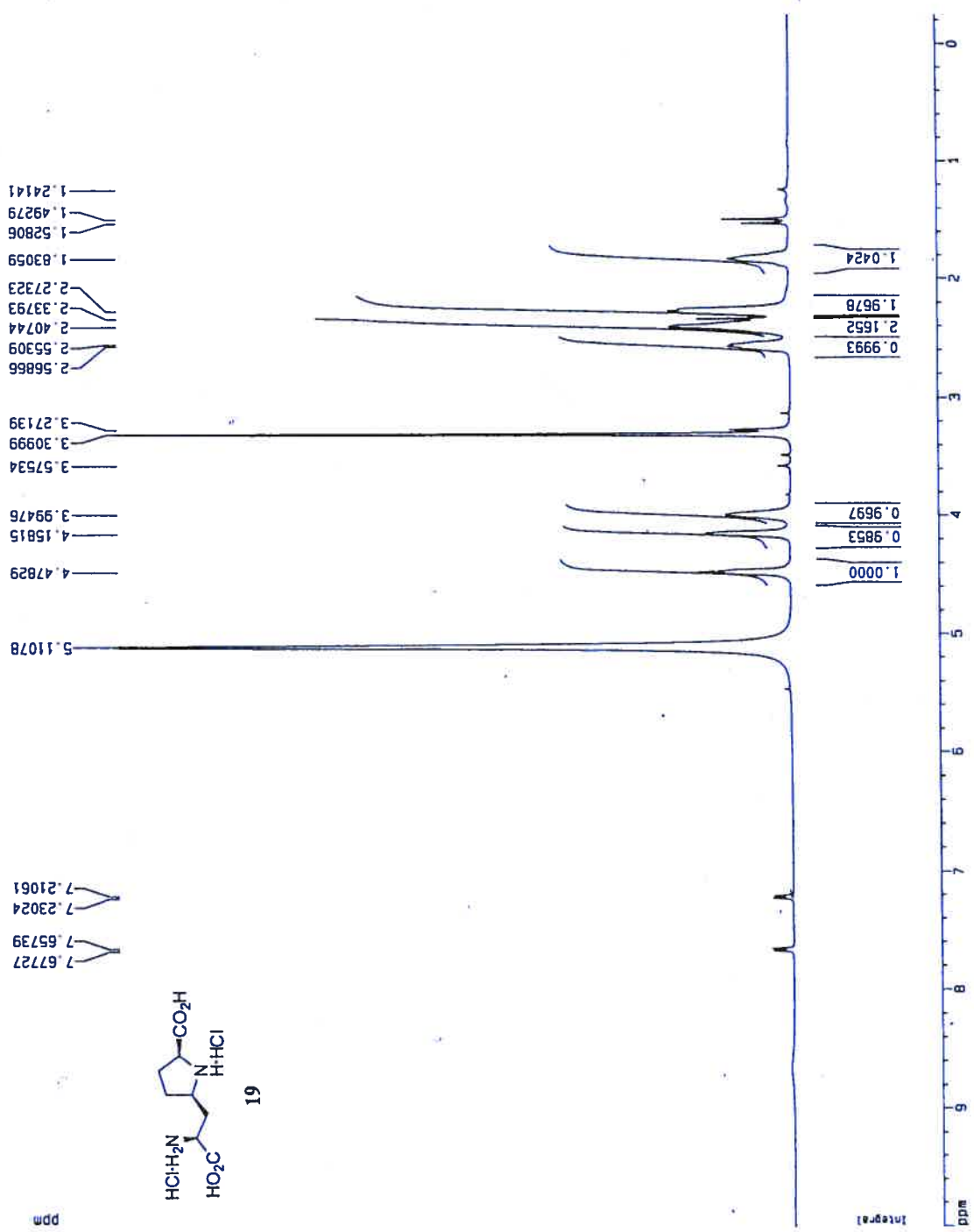


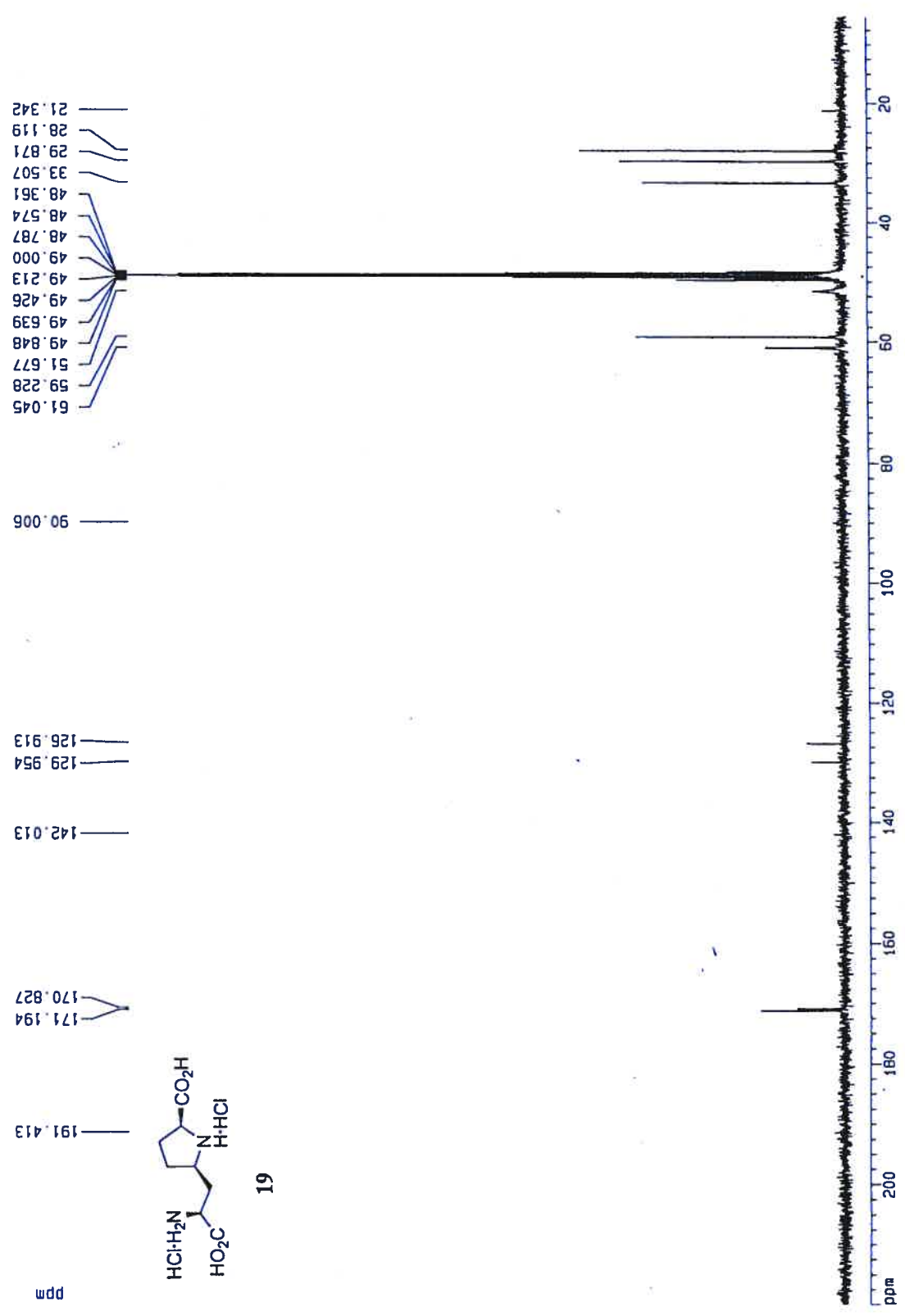




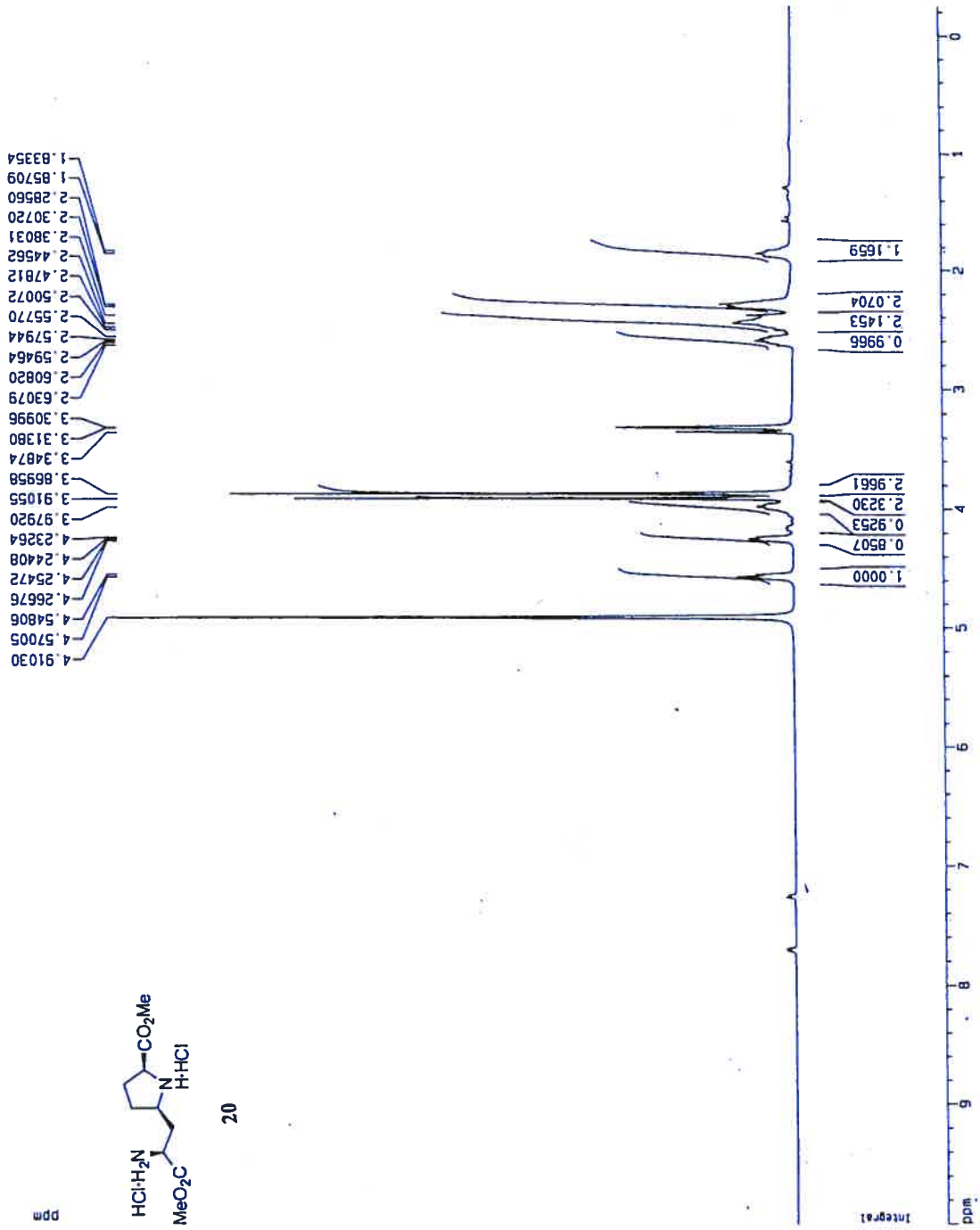
18

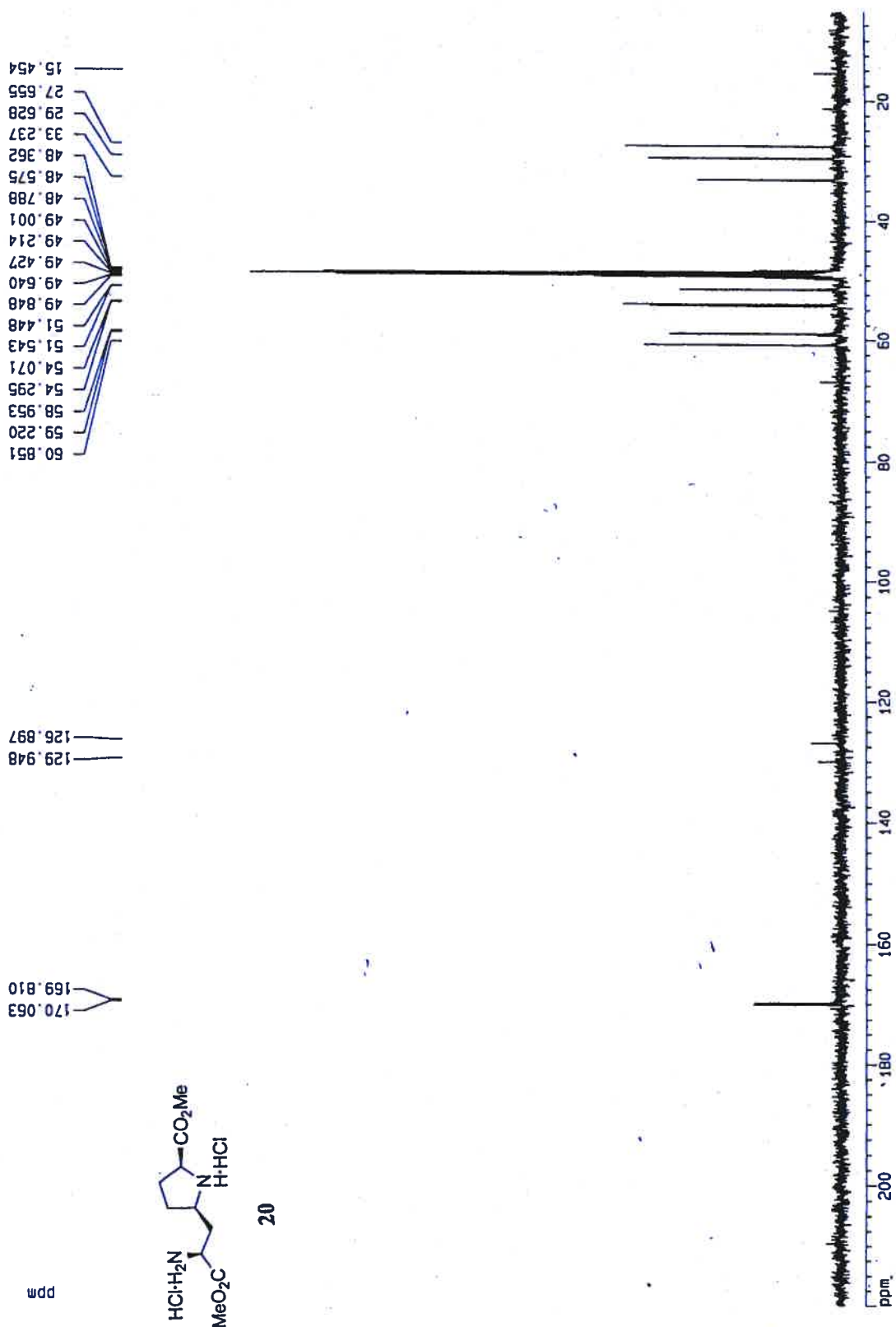


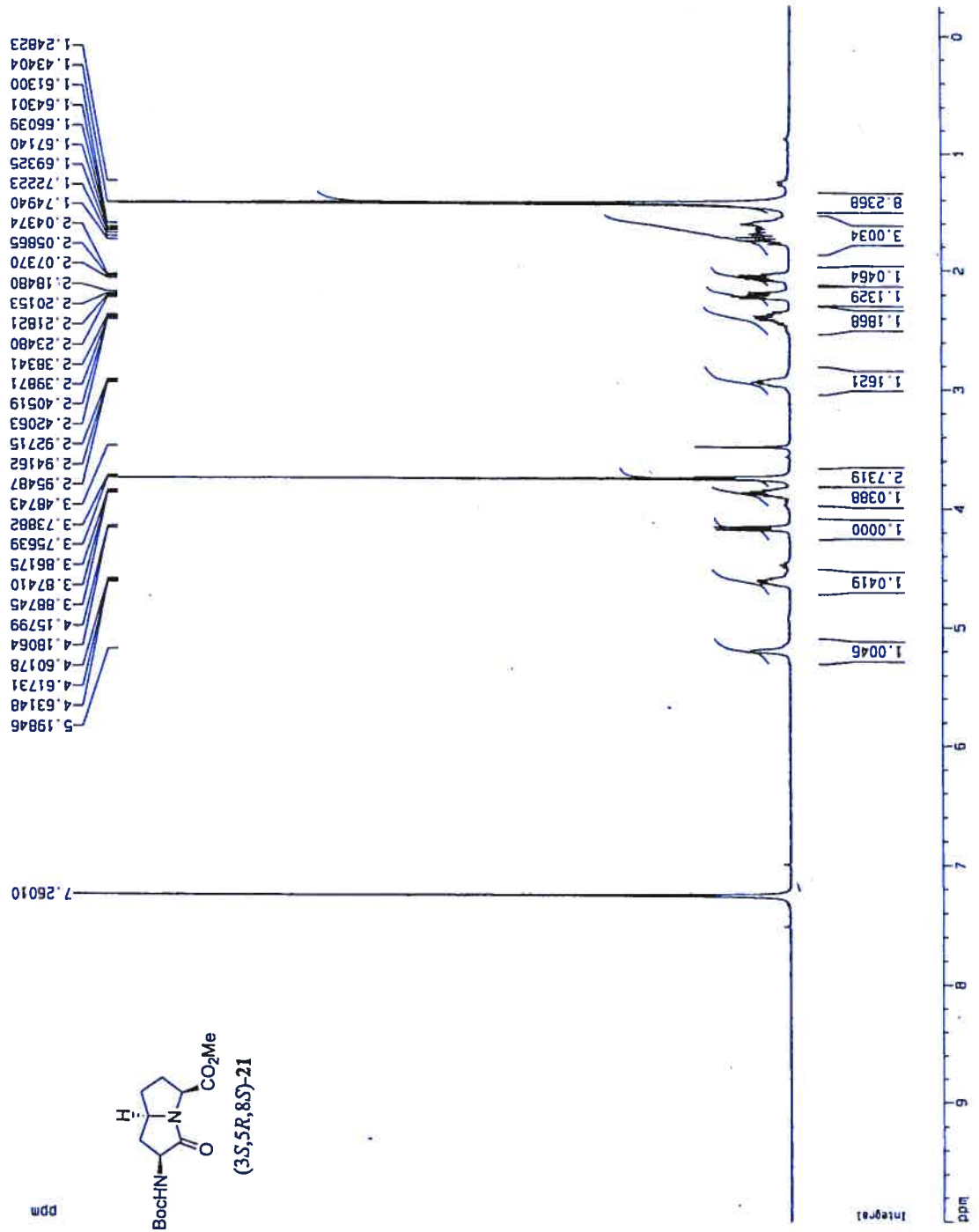


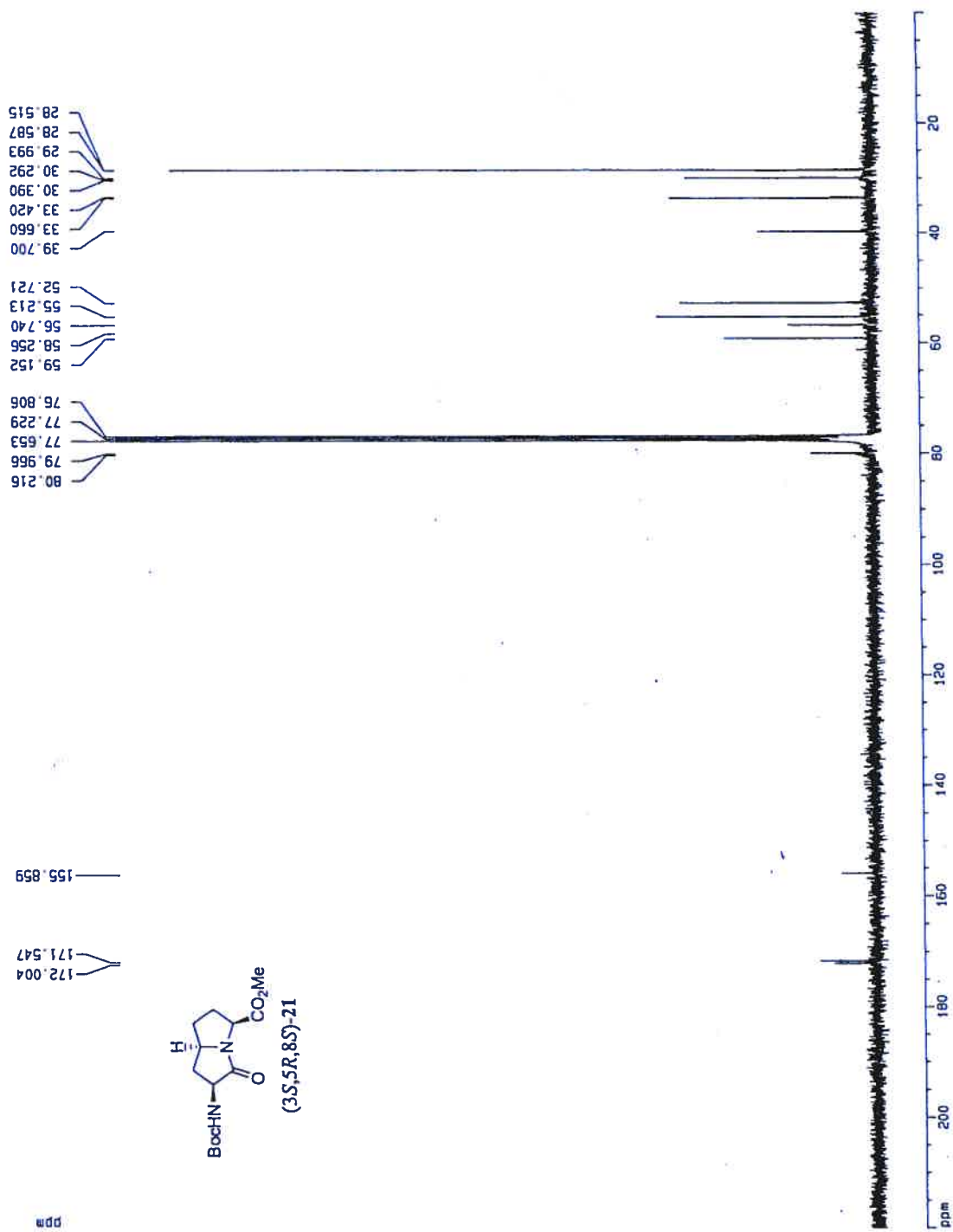


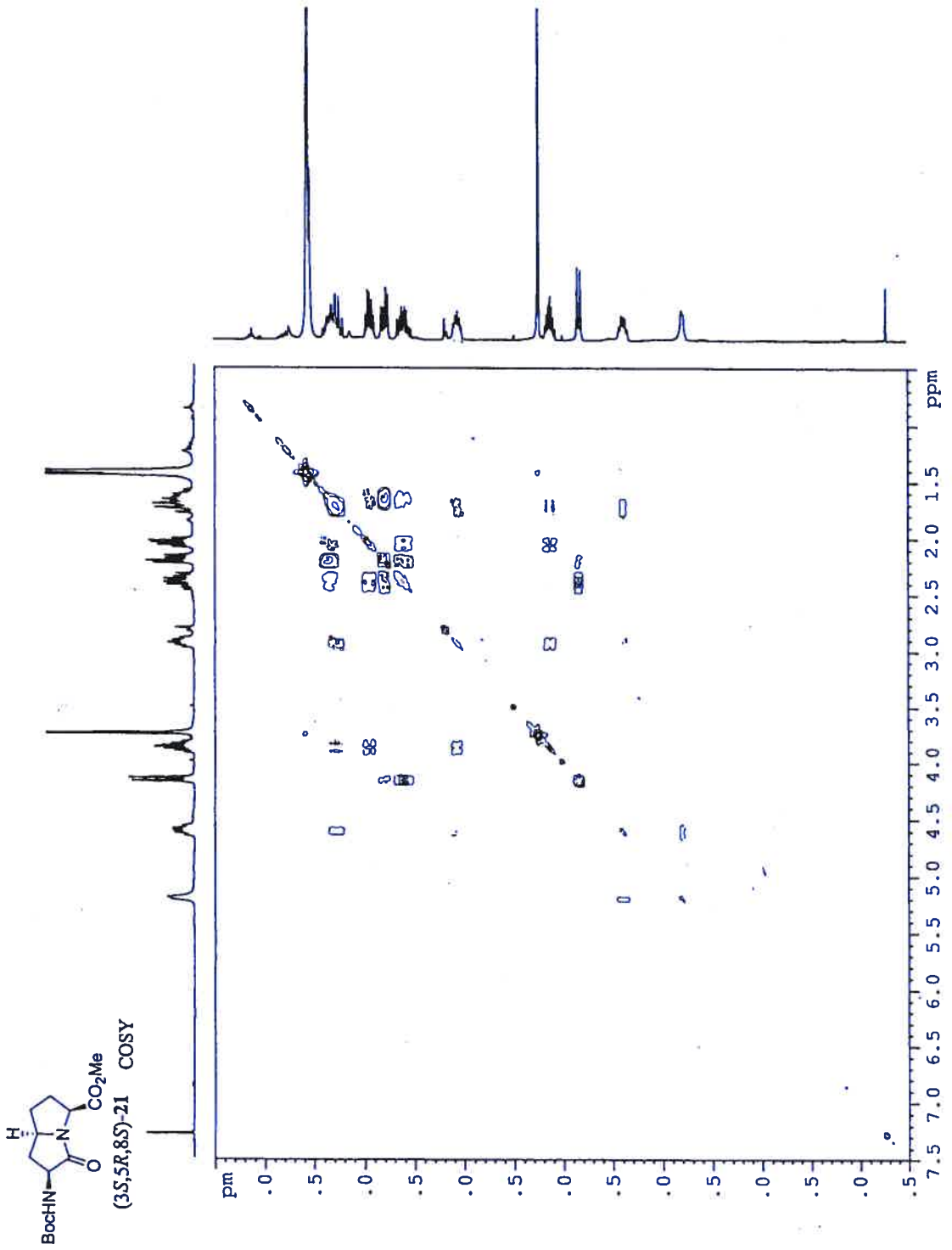
19

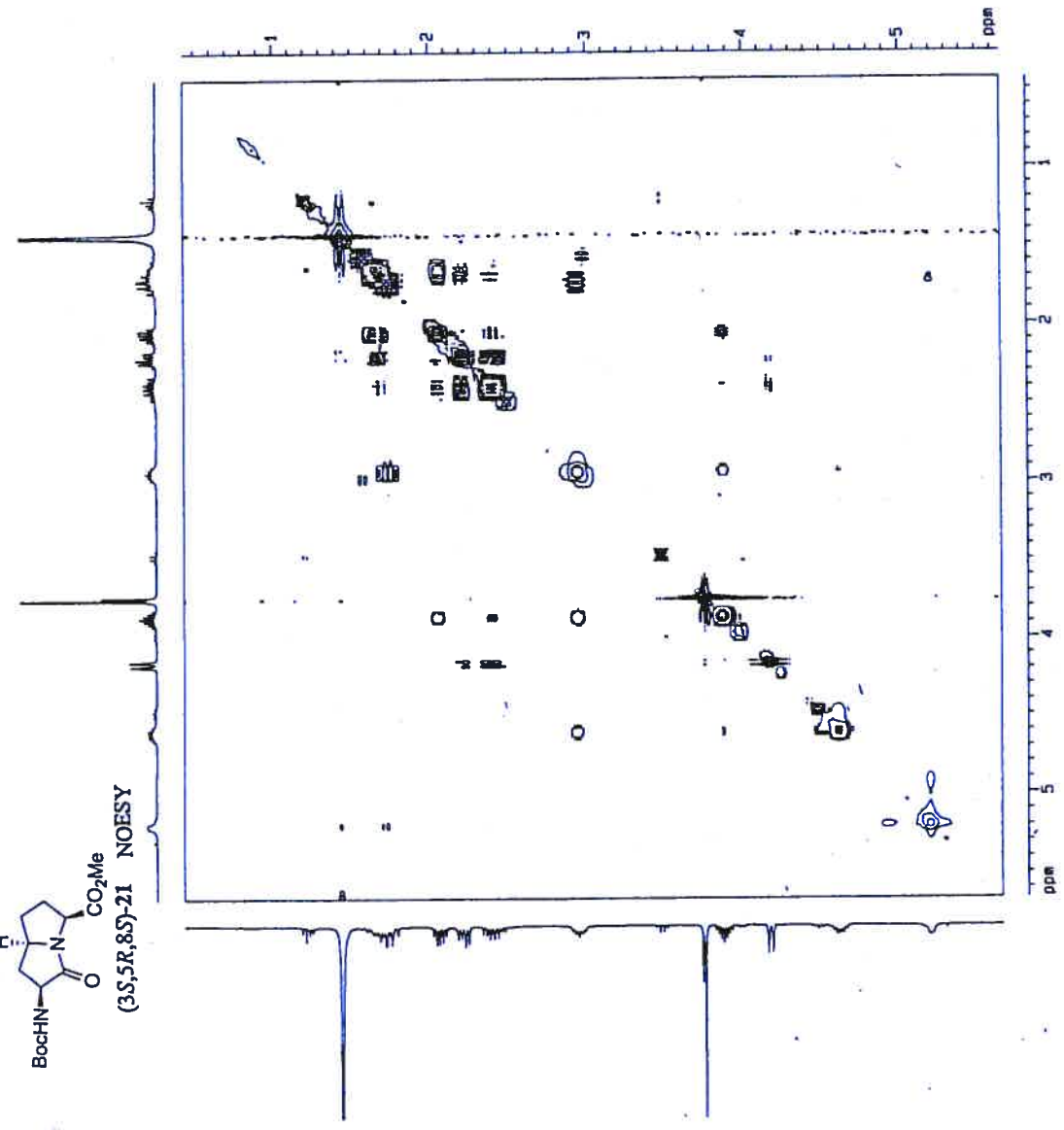
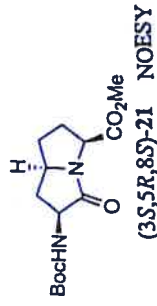












Current Data Parameters
NAME: BocHN
PROCNO: 1

F2 - Acquisition Parameters
Date_ : 20190801
Time : 09:30
INSTRUM : spect
PROBHD : 5 mm QNP 1H/1
PULPROG : zgpg30
TD : 65536
SOLVENT : CDCl3
NS : 2
DS : 4
SWH : 1379.342 Hz
FIDRES : 11.53547 Hz
AQ : 0.3009116 sec
RG : 1024
AQ : 311.402 sec
EC : 6.00 sec
TE : 300.2 K
D1 : 0.05000000 sec
D11 : 0.05000000 sec
D12 : 0.05000000 sec
D13 : 0.05000000 sec
D14 : 0.05000000 sec
D15 : 0.05000000 sec
D16 : 0.05000000 sec
D17 : 0.05000000 sec
D18 : 0.05000000 sec
D19 : 0.05000000 sec
D20 : 0.05000000 sec
D21 : 0.05000000 sec
D22 : 0.05000000 sec
D23 : 0.05000000 sec
D24 : 0.05000000 sec
D25 : 0.05000000 sec
D26 : 0.05000000 sec
D27 : 0.05000000 sec
D28 : 0.05000000 sec
D29 : 0.05000000 sec
D30 : 0.05000000 sec
D31 : 0.05000000 sec
D32 : 0.05000000 sec
D33 : 0.05000000 sec
D34 : 0.05000000 sec
D35 : 0.05000000 sec
D36 : 0.05000000 sec
D37 : 0.05000000 sec
D38 : 0.05000000 sec
D39 : 0.05000000 sec
D40 : 0.05000000 sec
D41 : 0.05000000 sec
D42 : 0.05000000 sec
D43 : 0.05000000 sec
D44 : 0.05000000 sec
D45 : 0.05000000 sec
D46 : 0.05000000 sec
D47 : 0.05000000 sec
D48 : 0.05000000 sec
D49 : 0.05000000 sec
D50 : 0.05000000 sec
D51 : 0.05000000 sec
D52 : 0.05000000 sec
D53 : 0.05000000 sec
D54 : 0.05000000 sec
D55 : 0.05000000 sec
D56 : 0.05000000 sec
D57 : 0.05000000 sec
D58 : 0.05000000 sec
D59 : 0.05000000 sec
D60 : 0.05000000 sec
D61 : 0.05000000 sec
D62 : 0.05000000 sec
D63 : 0.05000000 sec
D64 : 0.05000000 sec
D65 : 0.05000000 sec
D66 : 0.05000000 sec
D67 : 0.05000000 sec
D68 : 0.05000000 sec
D69 : 0.05000000 sec
D70 : 0.05000000 sec
D71 : 0.05000000 sec
D72 : 0.05000000 sec
D73 : 0.05000000 sec
D74 : 0.05000000 sec
D75 : 0.05000000 sec
D76 : 0.05000000 sec
D77 : 0.05000000 sec
D78 : 0.05000000 sec
D79 : 0.05000000 sec
D80 : 0.05000000 sec
D81 : 0.05000000 sec
D82 : 0.05000000 sec
D83 : 0.05000000 sec
D84 : 0.05000000 sec
D85 : 0.05000000 sec
D86 : 0.05000000 sec
D87 : 0.05000000 sec
D88 : 0.05000000 sec
D89 : 0.05000000 sec
D90 : 0.05000000 sec
D91 : 0.05000000 sec
D92 : 0.05000000 sec
D93 : 0.05000000 sec
D94 : 0.05000000 sec
D95 : 0.05000000 sec
D96 : 0.05000000 sec
D97 : 0.05000000 sec
D98 : 0.05000000 sec
D99 : 0.05000000 sec
D100 : 0.05000000 sec

----- CHANNEL f1 -----
NUC1 : 13C
P1 : 8.00 sec
PL1 : 0.00 dB
PL2 : 1.00 dB
PL3 : 1.00 dB
PL4 : 1.00 dB
PL5 : 1.00 dB
PL6 : 1.00 dB
PL7 : 1.00 dB
PL8 : 1.00 dB
PL9 : 1.00 dB
PL10 : 1.00 dB
PL11 : 1.00 dB
PL12 : 1.00 dB
PL13 : 1.00 dB
PL14 : 1.00 dB
PL15 : 1.00 dB
PL16 : 1.00 dB
PL17 : 1.00 dB
PL18 : 1.00 dB
PL19 : 1.00 dB
PL20 : 1.00 dB
PL21 : 1.00 dB
PL22 : 1.00 dB
PL23 : 1.00 dB
PL24 : 1.00 dB
PL25 : 1.00 dB
PL26 : 1.00 dB
PL27 : 1.00 dB
PL28 : 1.00 dB
PL29 : 1.00 dB
PL30 : 1.00 dB
PL31 : 1.00 dB
PL32 : 1.00 dB
PL33 : 1.00 dB
PL34 : 1.00 dB
PL35 : 1.00 dB
PL36 : 1.00 dB
PL37 : 1.00 dB
PL38 : 1.00 dB
PL39 : 1.00 dB
PL40 : 1.00 dB
PL41 : 1.00 dB
PL42 : 1.00 dB
PL43 : 1.00 dB
PL44 : 1.00 dB
PL45 : 1.00 dB
PL46 : 1.00 dB
PL47 : 1.00 dB
PL48 : 1.00 dB
PL49 : 1.00 dB
PL50 : 1.00 dB
PL51 : 1.00 dB
PL52 : 1.00 dB
PL53 : 1.00 dB
PL54 : 1.00 dB
PL55 : 1.00 dB
PL56 : 1.00 dB
PL57 : 1.00 dB
PL58 : 1.00 dB
PL59 : 1.00 dB
PL60 : 1.00 dB
PL61 : 1.00 dB
PL62 : 1.00 dB
PL63 : 1.00 dB
PL64 : 1.00 dB
PL65 : 1.00 dB
PL66 : 1.00 dB
PL67 : 1.00 dB
PL68 : 1.00 dB
PL69 : 1.00 dB
PL70 : 1.00 dB
PL71 : 1.00 dB
PL72 : 1.00 dB
PL73 : 1.00 dB
PL74 : 1.00 dB
PL75 : 1.00 dB
PL76 : 1.00 dB
PL77 : 1.00 dB
PL78 : 1.00 dB
PL79 : 1.00 dB
PL80 : 1.00 dB
PL81 : 1.00 dB
PL82 : 1.00 dB
PL83 : 1.00 dB
PL84 : 1.00 dB
PL85 : 1.00 dB
PL86 : 1.00 dB
PL87 : 1.00 dB
PL88 : 1.00 dB
PL89 : 1.00 dB
PL90 : 1.00 dB
PL91 : 1.00 dB
PL92 : 1.00 dB
PL93 : 1.00 dB
PL94 : 1.00 dB
PL95 : 1.00 dB
PL96 : 1.00 dB
PL97 : 1.00 dB
PL98 : 1.00 dB
PL99 : 1.00 dB
PL100 : 1.00 dB

----- CHANNEL f2 -----
NUC2 : 1H
P2 : 12.00 sec
PL2 : 0.00 dB
PL3 : 0.00 dB
PL4 : 0.00 dB
PL5 : 0.00 dB
PL6 : 0.00 dB
PL7 : 0.00 dB
PL8 : 0.00 dB
PL9 : 0.00 dB
PL10 : 0.00 dB
PL11 : 0.00 dB
PL12 : 0.00 dB
PL13 : 0.00 dB
PL14 : 0.00 dB
PL15 : 0.00 dB
PL16 : 0.00 dB
PL17 : 0.00 dB
PL18 : 0.00 dB
PL19 : 0.00 dB
PL20 : 0.00 dB
PL21 : 0.00 dB
PL22 : 0.00 dB
PL23 : 0.00 dB
PL24 : 0.00 dB
PL25 : 0.00 dB
PL26 : 0.00 dB
PL27 : 0.00 dB
PL28 : 0.00 dB
PL29 : 0.00 dB
PL30 : 0.00 dB
PL31 : 0.00 dB
PL32 : 0.00 dB
PL33 : 0.00 dB
PL34 : 0.00 dB
PL35 : 0.00 dB
PL36 : 0.00 dB
PL37 : 0.00 dB
PL38 : 0.00 dB
PL39 : 0.00 dB
PL40 : 0.00 dB
PL41 : 0.00 dB
PL42 : 0.00 dB
PL43 : 0.00 dB
PL44 : 0.00 dB
PL45 : 0.00 dB
PL46 : 0.00 dB
PL47 : 0.00 dB
PL48 : 0.00 dB
PL49 : 0.00 dB
PL50 : 0.00 dB
PL51 : 0.00 dB
PL52 : 0.00 dB
PL53 : 0.00 dB
PL54 : 0.00 dB
PL55 : 0.00 dB
PL56 : 0.00 dB
PL57 : 0.00 dB
PL58 : 0.00 dB
PL59 : 0.00 dB
PL60 : 0.00 dB
PL61 : 0.00 dB
PL62 : 0.00 dB
PL63 : 0.00 dB
PL64 : 0.00 dB
PL65 : 0.00 dB
PL66 : 0.00 dB
PL67 : 0.00 dB
PL68 : 0.00 dB
PL69 : 0.00 dB
PL70 : 0.00 dB
PL71 : 0.00 dB
PL72 : 0.00 dB
PL73 : 0.00 dB
PL74 : 0.00 dB
PL75 : 0.00 dB
PL76 : 0.00 dB
PL77 : 0.00 dB
PL78 : 0.00 dB
PL79 : 0.00 dB
PL80 : 0.00 dB
PL81 : 0.00 dB
PL82 : 0.00 dB
PL83 : 0.00 dB
PL84 : 0.00 dB
PL85 : 0.00 dB
PL86 : 0.00 dB
PL87 : 0.00 dB
PL88 : 0.00 dB
PL89 : 0.00 dB
PL90 : 0.00 dB
PL91 : 0.00 dB
PL92 : 0.00 dB
PL93 : 0.00 dB
PL94 : 0.00 dB
PL95 : 0.00 dB
PL96 : 0.00 dB
PL97 : 0.00 dB
PL98 : 0.00 dB
PL99 : 0.00 dB
PL100 : 0.00 dB

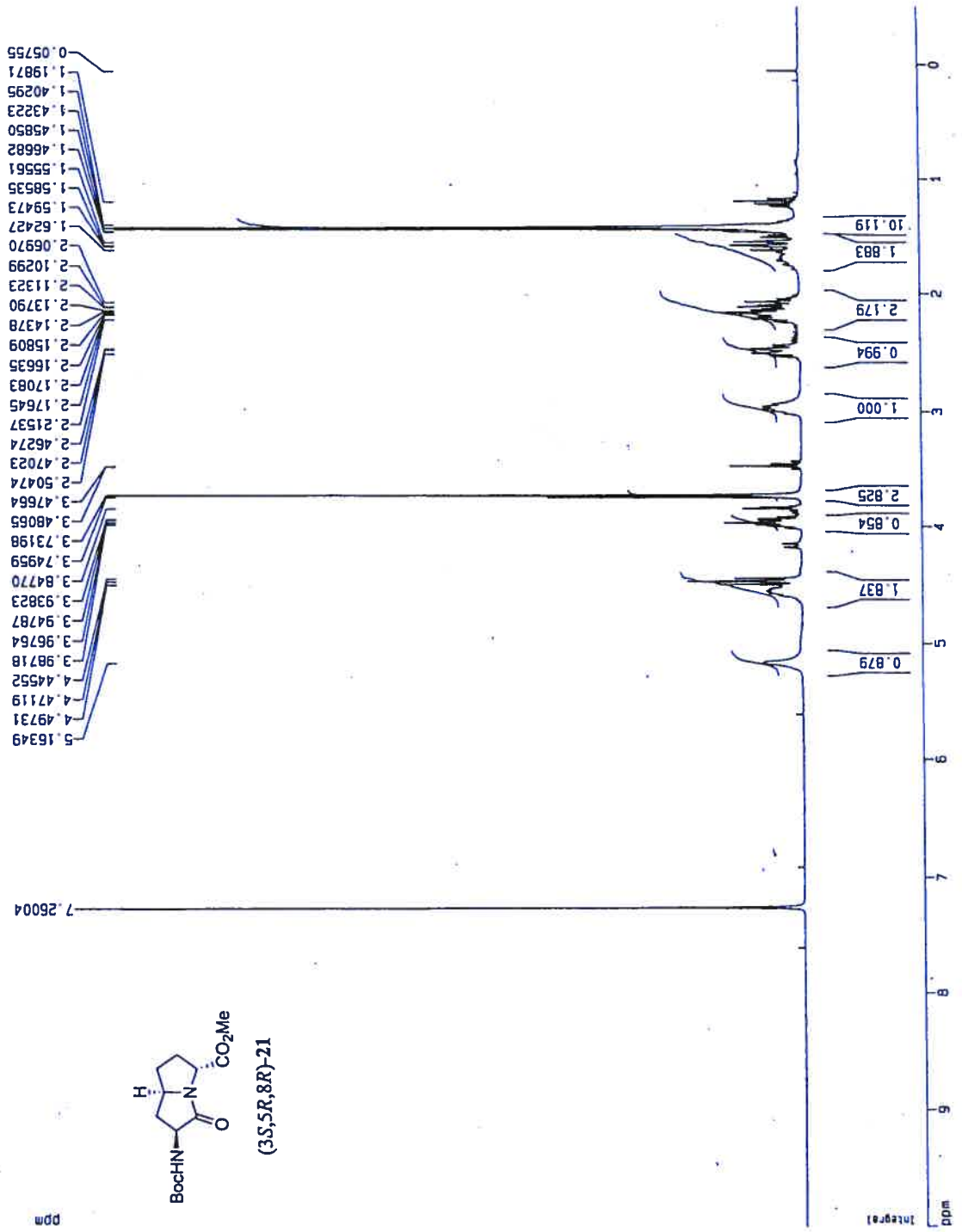
----- CHANNEL f3 -----
NUC3 : 1H
P3 : 12.00 sec
PL3 : 0.00 dB
PL4 : 0.00 dB
PL5 : 0.00 dB
PL6 : 0.00 dB
PL7 : 0.00 dB
PL8 : 0.00 dB
PL9 : 0.00 dB
PL10 : 0.00 dB
PL11 : 0.00 dB
PL12 : 0.00 dB
PL13 : 0.00 dB
PL14 : 0.00 dB
PL15 : 0.00 dB
PL16 : 0.00 dB
PL17 : 0.00 dB
PL18 : 0.00 dB
PL19 : 0.00 dB
PL20 : 0.00 dB
PL21 : 0.00 dB
PL22 : 0.00 dB
PL23 : 0.00 dB
PL24 : 0.00 dB
PL25 : 0.00 dB
PL26 : 0.00 dB
PL27 : 0.00 dB
PL28 : 0.00 dB
PL29 : 0.00 dB
PL30 : 0.00 dB
PL31 : 0.00 dB
PL32 : 0.00 dB
PL33 : 0.00 dB
PL34 : 0.00 dB
PL35 : 0.00 dB
PL36 : 0.00 dB
PL37 : 0.00 dB
PL38 : 0.00 dB
PL39 : 0.00 dB
PL40 : 0.00 dB
PL41 : 0.00 dB
PL42 : 0.00 dB
PL43 : 0.00 dB
PL44 : 0.00 dB
PL45 : 0.00 dB
PL46 : 0.00 dB
PL47 : 0.00 dB
PL48 : 0.00 dB
PL49 : 0.00 dB
PL50 : 0.00 dB
PL51 : 0.00 dB
PL52 : 0.00 dB
PL53 : 0.00 dB
PL54 : 0.00 dB
PL55 : 0.00 dB
PL56 : 0.00 dB
PL57 : 0.00 dB
PL58 : 0.00 dB
PL59 : 0.00 dB
PL60 : 0.00 dB
PL61 : 0.00 dB
PL62 : 0.00 dB
PL63 : 0.00 dB
PL64 : 0.00 dB
PL65 : 0.00 dB
PL66 : 0.00 dB
PL67 : 0.00 dB
PL68 : 0.00 dB
PL69 : 0.00 dB
PL70 : 0.00 dB
PL71 : 0.00 dB
PL72 : 0.00 dB
PL73 : 0.00 dB
PL74 : 0.00 dB
PL75 : 0.00 dB
PL76 : 0.00 dB
PL77 : 0.00 dB
PL78 : 0.00 dB
PL79 : 0.00 dB
PL80 : 0.00 dB
PL81 : 0.00 dB
PL82 : 0.00 dB
PL83 : 0.00 dB
PL84 : 0.00 dB
PL85 : 0.00 dB
PL86 : 0.00 dB
PL87 : 0.00 dB
PL88 : 0.00 dB
PL89 : 0.00 dB
PL90 : 0.00 dB
PL91 : 0.00 dB
PL92 : 0.00 dB
PL93 : 0.00 dB
PL94 : 0.00 dB
PL95 : 0.00 dB
PL96 : 0.00 dB
PL97 : 0.00 dB
PL98 : 0.00 dB
PL99 : 0.00 dB
PL100 : 0.00 dB

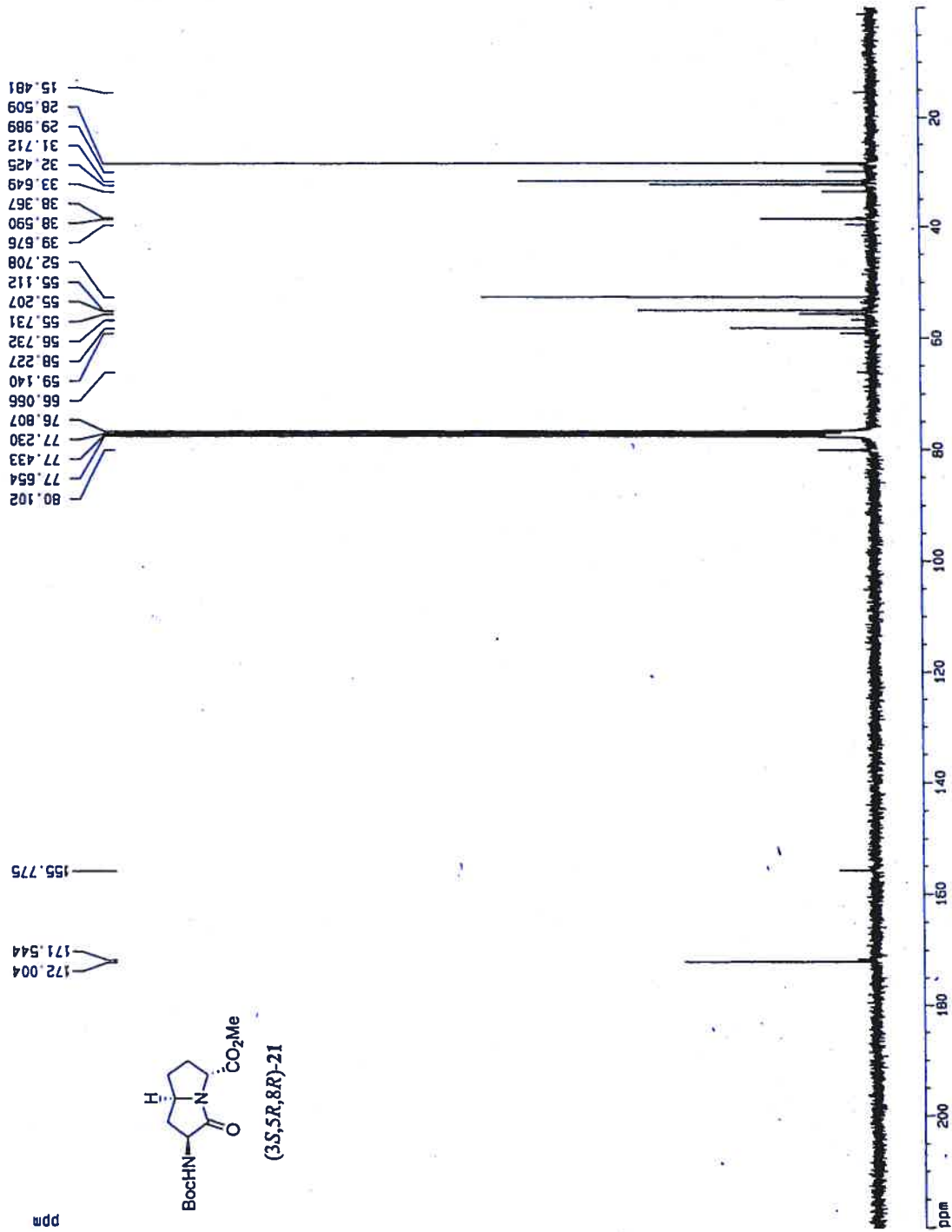
F1 - Acquisition Parameters
AQ : 3.272 sec
RG : 327.2
SF : 300.136051 MHz
FIDRES : 5.234506 Hz
SFOFF : 5.272 MHz
WDW : EM
SSB : 0
LB : 0.00 Hz
GB : 0
PC : 1.40

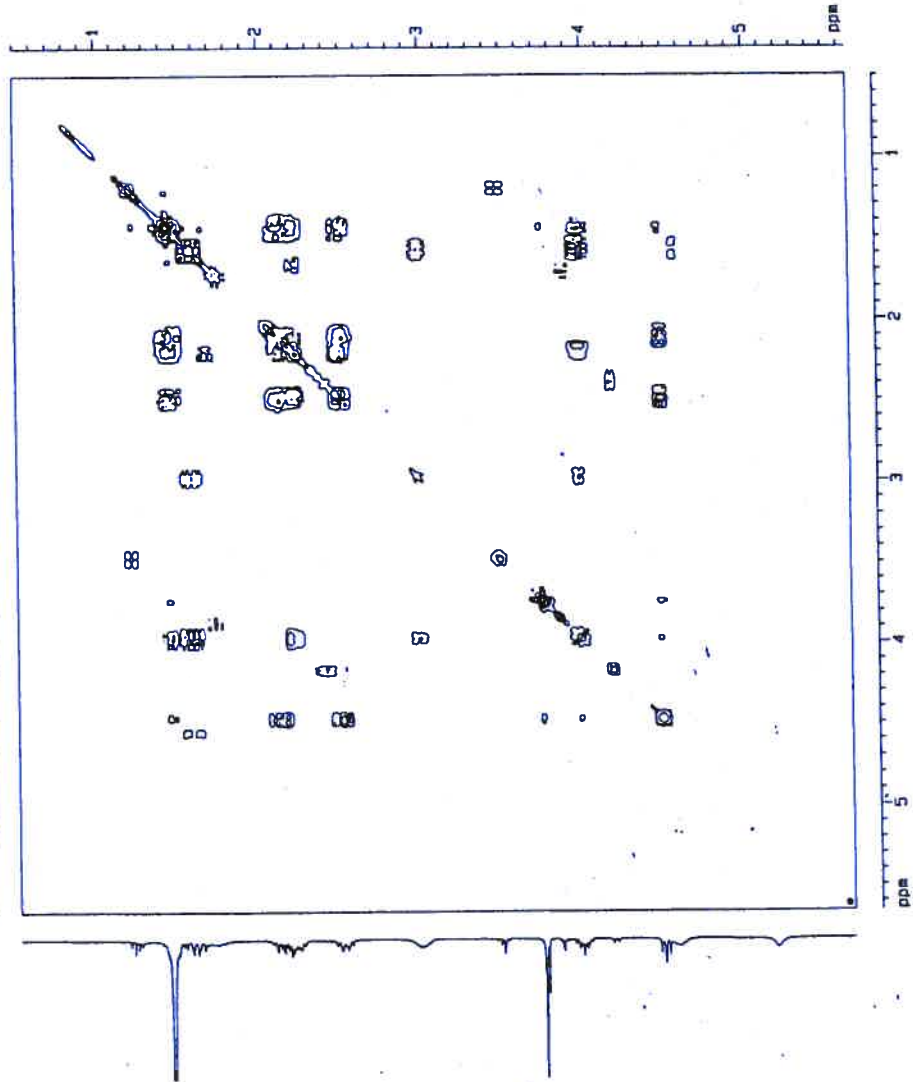
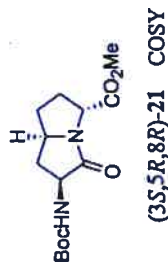
F2 - Processing parameters
SI : 327.2
SF : 300.136051 MHz
WDW : EM
SSB : 0
LB : 0.00 Hz
GB : 0
PC : 1.40

F3 - Processing parameters
SI : 327.2
SF : 300.136051 MHz
WDW : EM
SSB : 0
LB : 0.00 Hz
GB : 0
PC : 1.40

2D NMR list parameters
CZ : 15.00 sec
PC : 1.40
F2A0 : 3.000 MHz
F2A1 : 1700.19 MHz
F2A2 : 0.433 MHz
F2A3 : 1700.19 MHz
F2A4 : 3.000 MHz
F2A5 : 1700.19 MHz
F2A6 : 0.433 MHz
F2A7 : 1700.19 MHz
F2A8 : 3.000 MHz
F2A9 : 1700.19 MHz
F2A10 : 0.433 MHz
F2A11 : 1700.19 MHz
F2A12 : 3.000 MHz
F2A13 : 1700.19 MHz
F2A14 : 0.433 MHz
F2A15 : 1700.19 MHz
F2A16 : 3.000 MHz
F2A17 : 1700.19 MHz
F2A18 : 0.433 MHz
F2A19 : 1700.19 MHz
F2A20 : 3.000 MHz
F2A21 : 1700.19 MHz
F2A22 : 0.433 MHz
F2A23 : 1700.19 MHz
F2A24 : 3.000 MHz
F2A25 : 1700.19 MHz
F2A26 : 0.433 MHz
F2A27 : 1700.19 MHz
F2A28 : 3.000 MHz
F2A29 : 1700.19 MHz
F2A30 : 0.433 MHz
F2A31 : 1700.19 MHz
F2A32 : 3.000 MHz
F2A33 : 1700.19 MHz
F2A34 : 0.433 MHz
F2A35 : 1700.19 MHz
F2A36 : 3.000 MHz
F2A37 : 1700.19 MHz
F2A38 : 0.433 MHz
F2A39 : 1700.19 MHz
F2A40 : 3.000 MHz
F2A41 : 1700.19 MHz
F2A42 : 0.433 MHz
F2A43 : 1700.19 MHz
F2A44 : 3.000 MHz
F2A45 : 1700.19 MHz
F2A46 : 0.433 MHz
F2A47 : 1700.19 MHz
F2A48 : 3.000 MHz
F2A49 : 1700.19 MHz
F2A50 : 0.433 MHz
F2A51 : 1700.19 MHz
F2A52 : 3.000 MHz
F2A53 : 1700.19 MHz
F2A54 : 0.433 MHz
F2A55 : 1700.19 MHz
F2A56 : 3.000 MHz
F2A57 : 1700.19 MHz
F2A58 : 0.433 MHz
F2A59 : 1700.19 MHz
F2A60 : 3.000 MHz
F2A61 : 1700.19 MHz
F2A62 : 0.433 MHz
F2A63 : 1700.19 MHz
F2A64 : 3.000 MHz
F2A65 : 1700.19 MHz
F2A66 : 0.433 MHz
F2A67 : 1700.19 MHz
F2A68 : 3.000 MHz
F2A69 : 1700.19 MHz
F2A70 : 0.433 MHz
F2A71 : 1700.19 MHz
F2A72 : 3.000 MHz
F2A73 : 1700.19 MHz
F2A74 : 0.433 MHz
F2A75 : 1700.19 MHz
F2A76 : 3.000 MHz
F2A77 : 1700.19 MHz
F2A78 : 0.433 MHz
F2A79 : 1700.19 MHz
F2A80 : 3.000 MHz
F2A81 : 1700.19 MHz
F2A82 : 0.433 MHz
F2A83 : 1700.19 MHz
F2A84 : 3.000 MHz
F2A85 : 1700.19 MHz
F2A86 : 0.433 MHz
F2A87 : 1700.19 MHz
F2A88 : 3.000 MHz
F2A89 : 1700.19 MHz
F2A90 : 0.433 MHz
F2A91 : 1700.19 MHz
F2A92 : 3.000 MHz
F2A93 : 1700.19 MHz
F2A94 : 0.433 MHz
F2A95 : 1700.19 MHz
F2A96 : 3.000 MHz
F2A97 : 1700.19 MHz
F2A98 : 0.433 MHz
F2A99 : 1700.19 MHz
F2A100 : 3.000 MHz



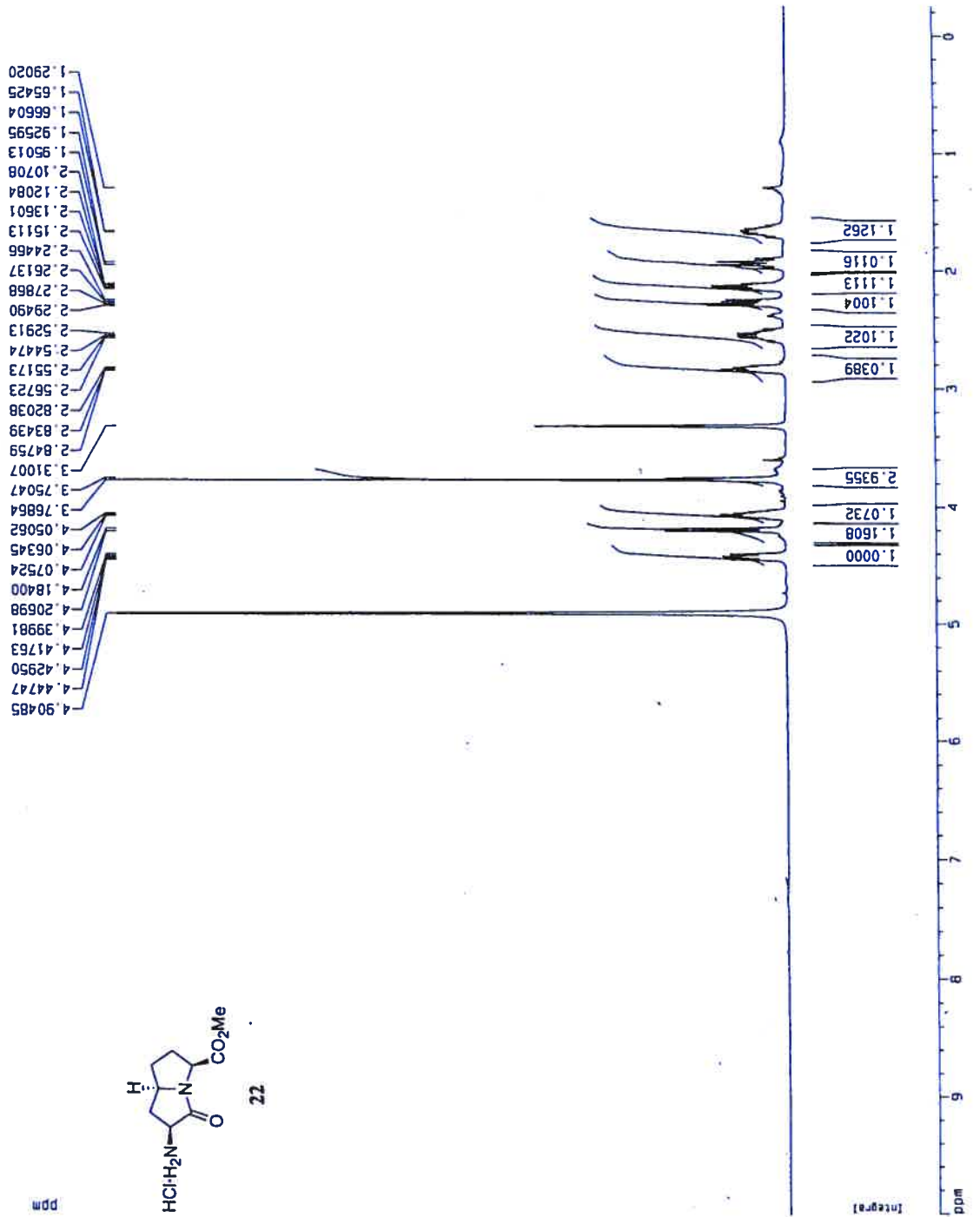




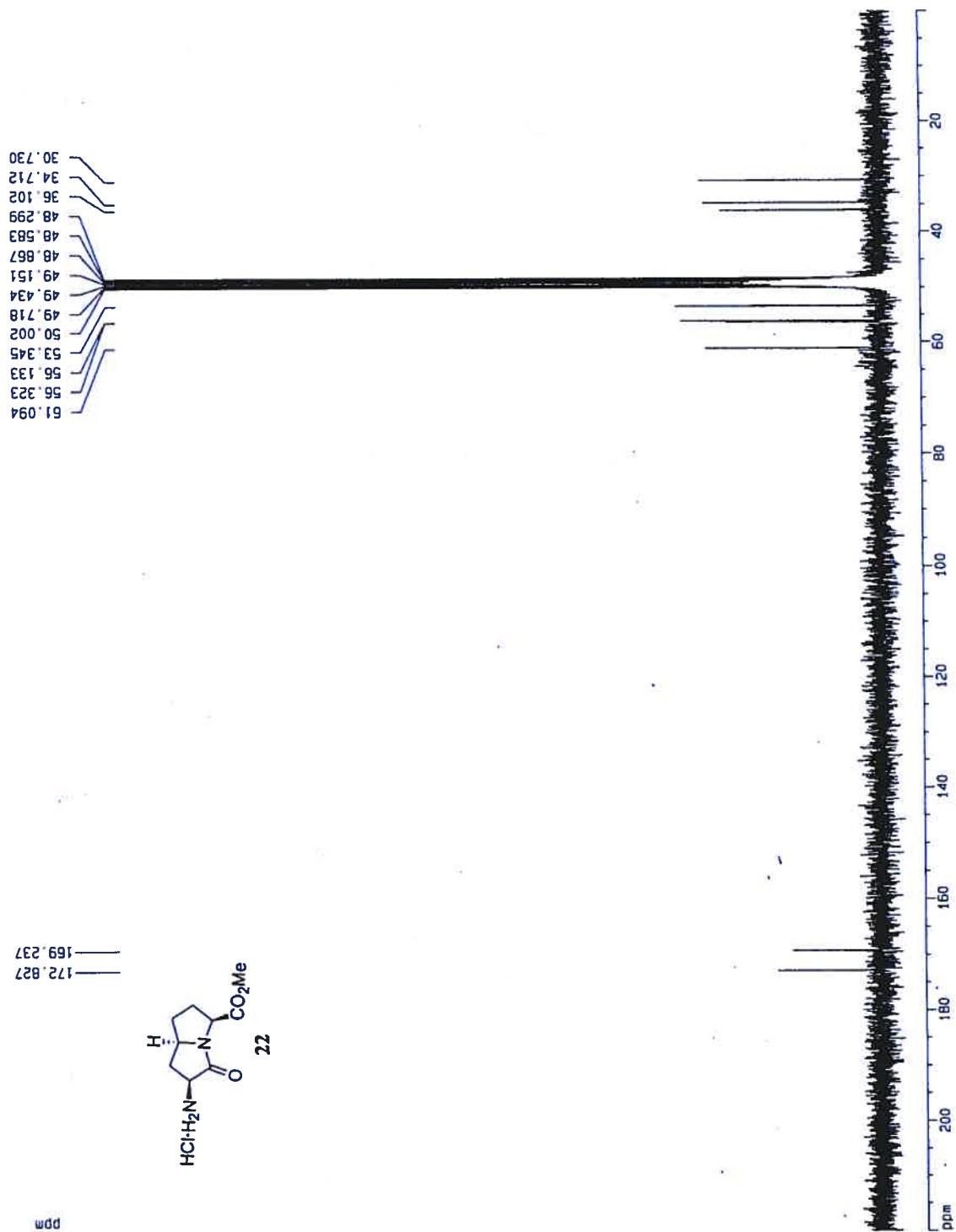
```

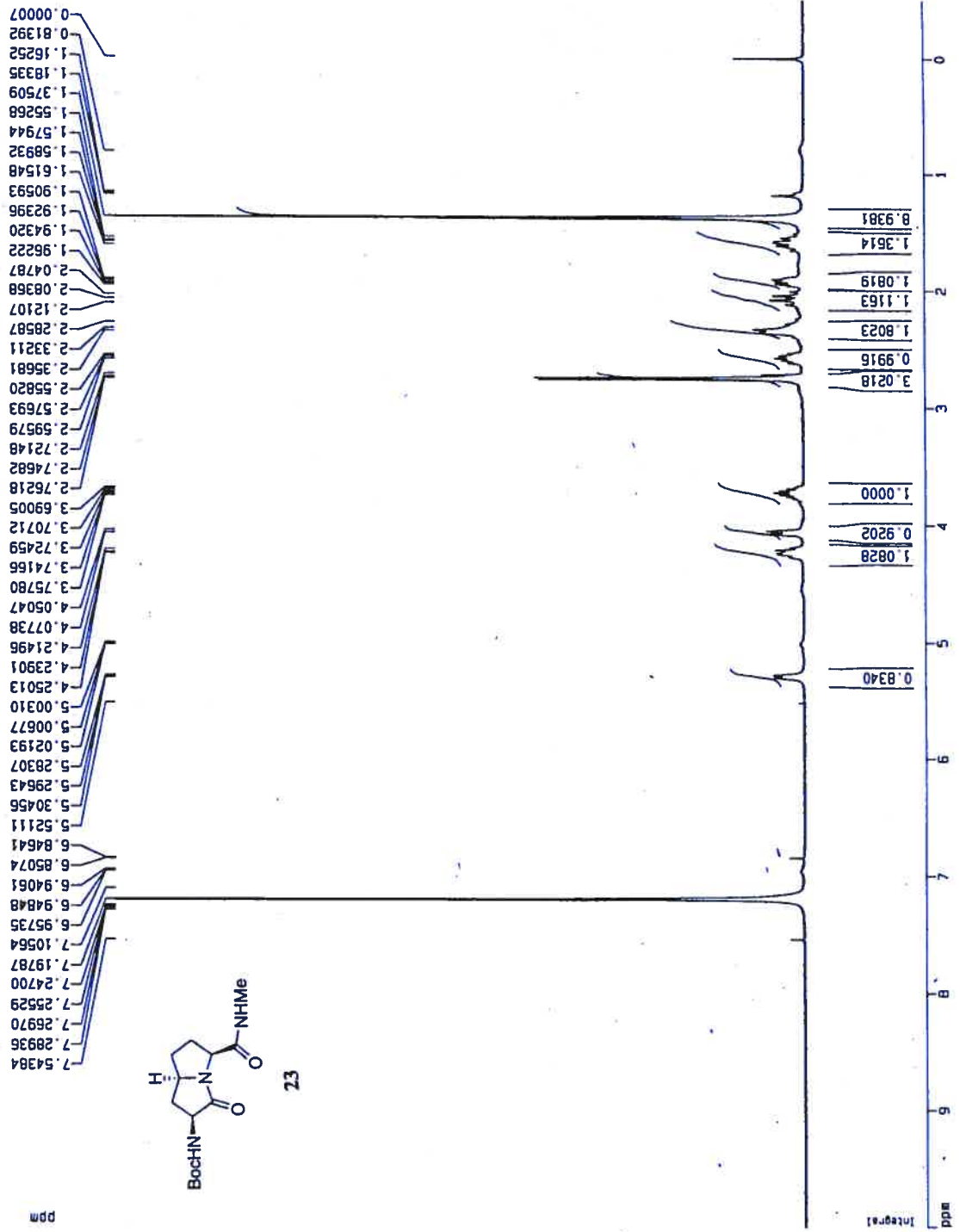
F2 - Acquisition Parameters
---
Date_            20100508
Time_            08:36
INSTRUM          spect
PROBHD          5 mm QNP 1H/
PULPROG         zgpg30
NUC1             15N
SOLVENT          DMS-D6
AQ              0.213
AS              15
DS              4
F2 - Processing parameters
---
SI              655
SF              500.1300000 MHz
AQ              0.21300000
SFO2            125.7613400 MHz
RG              683
AQ2             0.30000000
SI2             32768
SF2             200.1300000 MHz
RG2            1310
AQ3             0.05000000
SI3             655
SF3             500.1300000 MHz
RG3            1310
AQ4             0.05000000
SI4             655
SF4             500.1300000 MHz
RG4            1310
AQ5             0.05000000
SI5             655
SF5             500.1300000 MHz
RG5            1310
AQ6             0.05000000
SI6             655
SF6             500.1300000 MHz
RG6            1310
F1 - Acquisition Parameters
---
Date_            20100508
Time_            08:36
INSTRUM          spect
PROBHD          5 mm QNP 1H/
PULPROG         zgpg30
NUC1             15N
SOLVENT          DMS-D6
AQ              0.213
AS              15
DS              4
F1 - Processing parameters
---
SI              655
SF              500.1300000 MHz
AQ              0.21300000
SFO2            125.7613400 MHz
RG              683
AQ2             0.30000000
SI2             32768
SF2             200.1300000 MHz
RG2            1310
AQ3             0.05000000
SI3             655
SF3             500.1300000 MHz
RG3            1310
AQ4             0.05000000
SI4             655
SF4             500.1300000 MHz
RG4            1310
AQ5             0.05000000
SI5             655
SF5             500.1300000 MHz
RG5            1310
AQ6             0.05000000
SI6             655
SF6             500.1300000 MHz
RG6            1310
FINDOR          103.2000000 Hz
F2PROBHD        5 mm QNP 1H/CP
F2PROC          103.2000000 Hz
F2PULPROG       zgpg30
F2PC            103.2000000 Hz
F2FIDPROC       103.2000000 Hz
F2AQ            0.21300000
F2SI            32768
F2SF            200.1300000 MHz
F2RG            1310
F2AQ2           0.30000000
F2SI2           655
F2SF2           500.1300000 MHz
F2RG2           1310
F2AQ3           0.05000000
F2SI3           655
F2SF3           500.1300000 MHz
F2RG3           1310
F2AQ4           0.05000000
F2SI4           655
F2SF4           500.1300000 MHz
F2RG4           1310
F2AQ5           0.05000000
F2SI5           655
F2SF5           500.1300000 MHz
F2RG5           1310
F2AQ6           0.05000000
F2SI6           655
F2SF6           500.1300000 MHz
F2RG6           1310
F2FINDOR        103.2000000 Hz
F2PC            103.2000000 Hz
F2PCPRG         103.2000000 Hz
F2PCPRG2        103.2000000 Hz
F2PCPRG3        103.2000000 Hz
F2PCPRG4        103.2000000 Hz
F2PCPRG5        103.2000000 Hz
F2PCPRG6        103.2000000 Hz
F2PCPRG7        103.2000000 Hz
F2PCPRG8        103.2000000 Hz
F2PCPRG9        103.2000000 Hz
F2PCPRG10       103.2000000 Hz
F2PCPRG11       103.2000000 Hz
F2PCPRG12       103.2000000 Hz
F2PCPRG13       103.2000000 Hz
F2PCPRG14       103.2000000 Hz
F2PCPRG15       103.2000000 Hz
F2PCPRG16       103.2000000 Hz
F2PCPRG17       103.2000000 Hz
F2PCPRG18       103.2000000 Hz
F2PCPRG19       103.2000000 Hz
F2PCPRG20       103.2000000 Hz
F2PCPRG21       103.2000000 Hz
F2PCPRG22       103.2000000 Hz
F2PCPRG23       103.2000000 Hz
F2PCPRG24       103.2000000 Hz
F2PCPRG25       103.2000000 Hz
F2PCPRG26       103.2000000 Hz
F2PCPRG27       103.2000000 Hz
F2PCPRG28       103.2000000 Hz
F2PCPRG29       103.2000000 Hz
F2PCPRG30       103.2000000 Hz
F2PCPRG31       103.2000000 Hz
F2PCPRG32       103.2000000 Hz
F2PCPRG33       103.2000000 Hz
F2PCPRG34       103.2000000 Hz
F2PCPRG35       103.2000000 Hz
F2PCPRG36       103.2000000 Hz
F2PCPRG37       103.2000000 Hz
F2PCPRG38       103.2000000 Hz
F2PCPRG39       103.2000000 Hz
F2PCPRG40       103.2000000 Hz
F2PCPRG41       103.2000000 Hz
F2PCPRG42       103.2000000 Hz
F2PCPRG43       103.2000000 Hz
F2PCPRG44       103.2000000 Hz
F2PCPRG45       103.2000000 Hz
F2PCPRG46       103.2000000 Hz
F2PCPRG47       103.2000000 Hz
F2PCPRG48       103.2000000 Hz
F2PCPRG49       103.2000000 Hz
F2PCPRG50       103.2000000 Hz
F2PCPRG51       103.2000000 Hz
F2PCPRG52       103.2000000 Hz
F2PCPRG53       103.2000000 Hz
F2PCPRG54       103.2000000 Hz
F2PCPRG55       103.2000000 Hz
F2PCPRG56       103.2000000 Hz
F2PCPRG57       103.2000000 Hz
F2PCPRG58       103.2000000 Hz
F2PCPRG59       103.2000000 Hz
F2PCPRG60       103.2000000 Hz
F2PCPRG61       103.2000000 Hz
F2PCPRG62       103.2000000 Hz
F2PCPRG63       103.2000000 Hz
F2PCPRG64       103.2000000 Hz
F2PCPRG65       103.2000000 Hz
F2PCPRG66       103.2000000 Hz
F2PCPRG67       103.2000000 Hz
F2PCPRG68       103.2000000 Hz
F2PCPRG69       103.2000000 Hz
F2PCPRG70       103.2000000 Hz
F2PCPRG71       103.2000000 Hz
F2PCPRG72       103.2000000 Hz
F2PCPRG73       103.2000000 Hz
F2PCPRG74       103.2000000 Hz
F2PCPRG75       103.2000000 Hz
F2PCPRG76       103.2000000 Hz
F2PCPRG77       103.2000000 Hz
F2PCPRG78       103.2000000 Hz
F2PCPRG79       103.2000000 Hz
F2PCPRG80       103.2000000 Hz
F2PCPRG81       103.2000000 Hz
F2PCPRG82       103.2000000 Hz
F2PCPRG83       103.2000000 Hz
F2PCPRG84       103.2000000 Hz
F2PCPRG85       103.2000000 Hz
F2PCPRG86       103.2000000 Hz
F2PCPRG87       103.2000000 Hz
F2PCPRG88       103.2000000 Hz
F2PCPRG89       103.2000000 Hz
F2PCPRG90       103.2000000 Hz
F2PCPRG91       103.2000000 Hz
F2PCPRG92       103.2000000 Hz
F2PCPRG93       103.2000000 Hz
F2PCPRG94       103.2000000 Hz
F2PCPRG95       103.2000000 Hz
F2PCPRG96       103.2000000 Hz
F2PCPRG97       103.2000000 Hz
F2PCPRG98       103.2000000 Hz
F2PCPRG99       103.2000000 Hz
F2PCPRG100      103.2000000 Hz

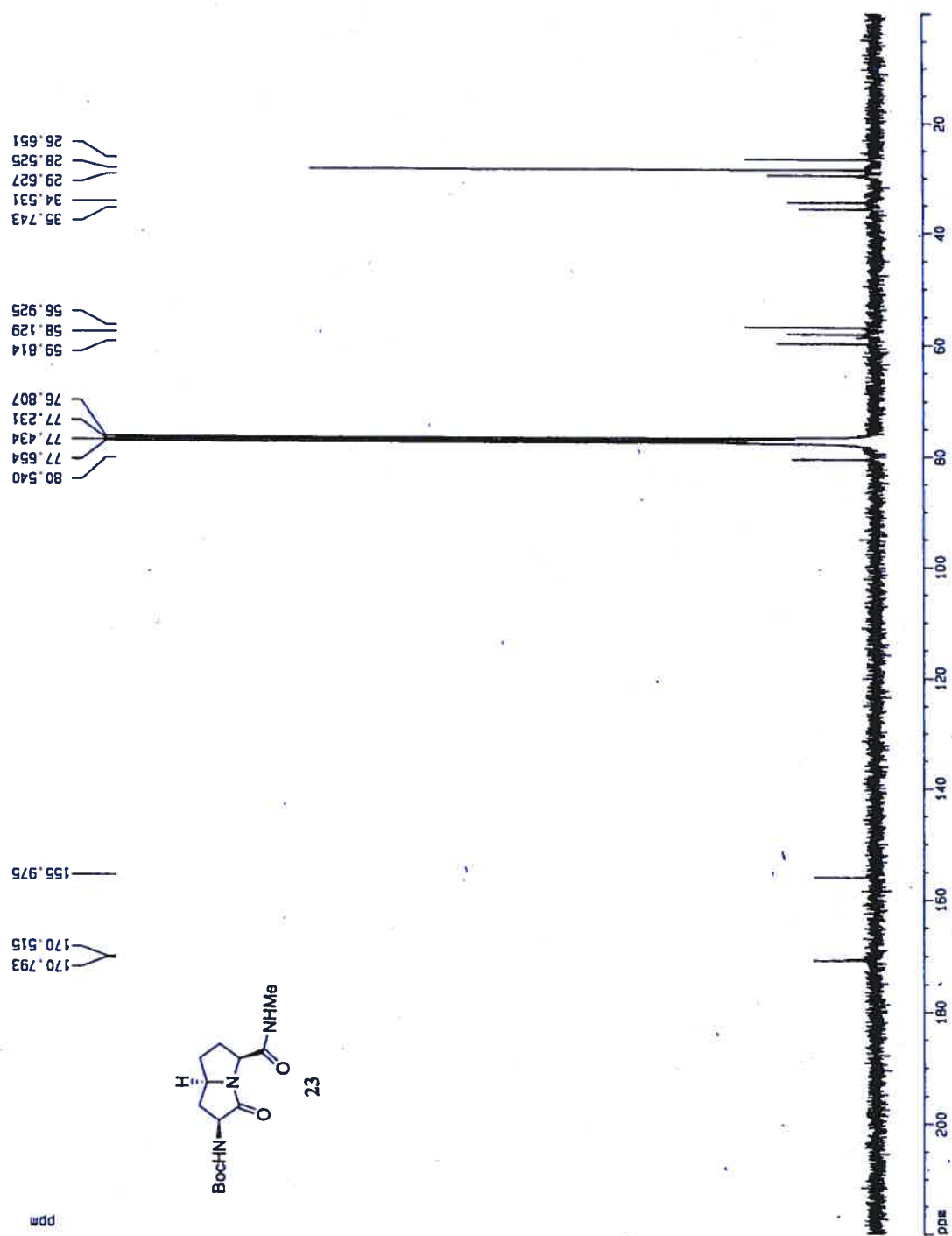
```

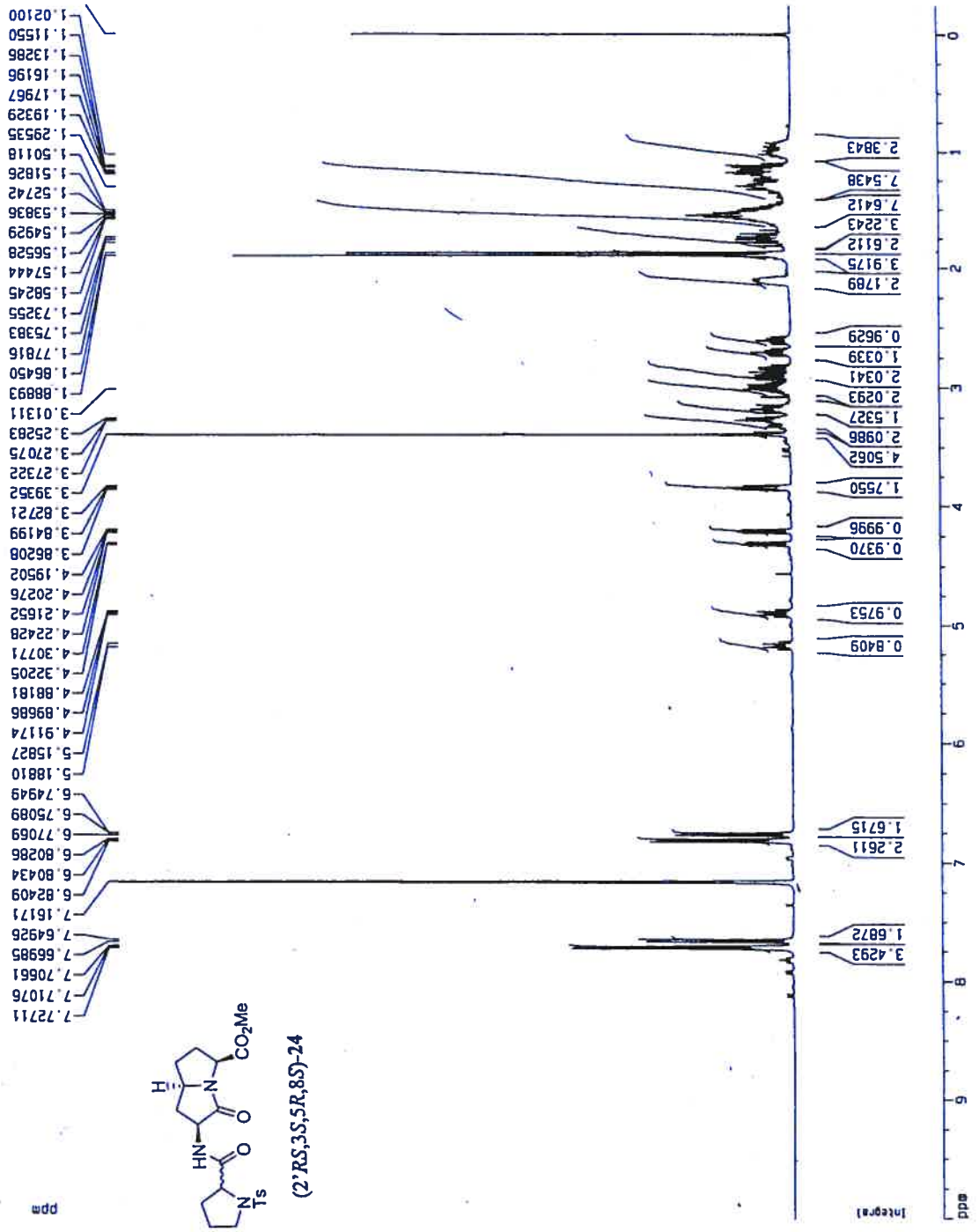



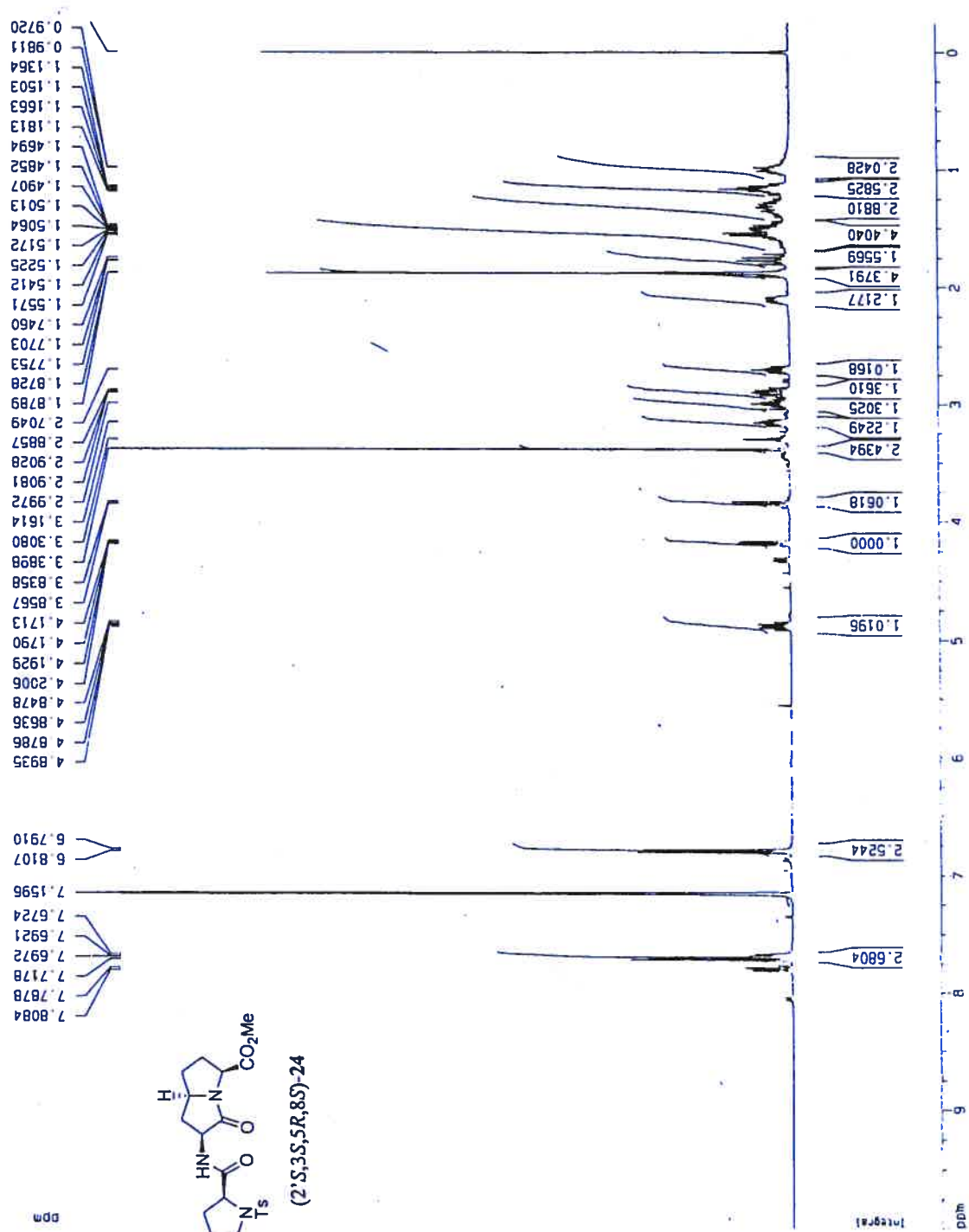
22











X-ray data for compound (3*S*,5*R*,8*S*)-21

Acta Cryst. (2003). C59, 000–000

(3*S*,5*R*,8*S*)-methyl 3-[*N*-(Boc)] amino-1-azabicyclo[3.3.0]octan-2-one 8-carboxylate

WILLIAM LUBELL AND EVELYNE DIETRICH

Département de Chimie, Université de Montréal, C.P. 6128, Succ. Centre-ville, Montréal, Québec, Canada H3C 3J7. [REDACTED]

Crystal data

C₁₄H₂₂N₂O₅

*M*_r = 298.336

Monoclinic

*C*2

a = 18.601 (13) Å

b = 6.823 (2) Å

c = 15.622 (7) Å

β = 124.96 (4)°

V = 1624.9 (14) Å³

Z = 4

*D*_x = 1.2195 Mg m⁻³

*D*_m not measured

Cu *Kα* radiation

λ = 1.54056 Å

Cell parameters from 25 reflections

θ = 20.00–22.00°

μ = 0.773 mm⁻¹

T = 293 (2) K

Block

Colourless

0.57 × 0.18 × 0.13 mm

Crystal source: synthesized by the authors,
see text

Data collection

Nonius CAD-4 diffractometer

 ω scan

Absorption correction:

by integration ABSORP in *NRCVAX*(Gabe *et al.* 1989) $T_{\min} = 0.7739$, $T_{\max} = 0.9102$

31265 measured reflections

3051 independent reflections

2052 reflections with

 $>2\sigma(I)$ $R_{\text{int}} = 0.037$ $\theta_{\max} = 69.77^\circ$ $h = -22 \rightarrow 22$ $k = -8 \rightarrow 8$ $l = -19 \rightarrow 19$

5 standard reflections

frequency: 60 min

intensity decay: 4.6%

*Refinement*Refinement on F^2 $R[F^2 > 2\sigma(F^2)] = 0.0472$ $wR(F^2) = 0.1091$ $S = 1.007$

3051 reflections

195 parameters

H-atom parameters constrained

 $w = 1/[\sigma^2(F_o^2) + (0.0671P)^2]$ where $P = (F_o^2 + 2F_c^2)/3$ $(\Delta/\sigma)_{\max} = 0.001$ $\Delta\rho_{\max} = 0.098 \text{ e } \text{\AA}^{-3}$ $\Delta\rho_{\min} = -0.118 \text{ e } \text{\AA}^{-3}$ Extinction correction: *SHELXL96* (Sheldrick, 1996)

Extinction coefficient: 0.0038 (3)

Scattering factors from *International Tables for Crystallography* (Vol. C)

Absolute structure: Flack (1983)

Flack parameter = 0.3 (3)

Table 1. Selected geometric parameters (\AA , $^\circ$)

| | | | |
|--------|-----------|---------|-----------|
| N1—C2 | 1.349 (3) | C8—C16 | 1.528 (4) |
| N1—C8 | 1.450 (3) | N10—C11 | 1.340 (3) |
| N1—C5 | 1.467 (3) | C11—O11 | 1.208 (3) |
| C2—O2 | 1.215 (3) | C11—O12 | 1.348 (3) |
| C2—C3 | 1.512 (4) | O12—C12 | 1.462 (4) |
| C3—N10 | 1.442 (3) | C12—C13 | 1.508 (5) |
| C3—C4 | 1.518 (4) | C12—C15 | 1.508 (6) |
| C4—C5 | 1.519 (4) | C12—C14 | 1.522 (4) |
| C5—C6 | 1.520 (4) | C16—O16 | 1.191 (3) |
| C6—C7 | 1.524 (5) | C16—O17 | 1.324 (3) |
| C7—C8 | 1.525 (4) | O17—C17 | 1.456 (3) |

| | | | |
|--------------|------------|-----------------|------------|
| C2—N1—C8 | 125.1 (2) | C7—C8—C16 | 110.2 (2) |
| C2—N1—C5 | 112.9 (2) | C11—N10—C3 | 121.8 (2) |
| C8—N1—C5 | 113.9 (2) | O11—C11—N10 | 125.4 (3) |
| O2—C2—N1 | 125.5 (3) | O11—C11—O12 | 125.3 (3) |
| O2—C2—C3 | 127.0 (3) | N10—C11—O12 | 109.3 (2) |
| N1—C2—C3 | 107.4 (2) | C11—O12—C12 | 120.3 (2) |
| N10—C3—C2 | 110.9 (2) | O12—C12—C13 | 110.1 (3) |
| N10—C3—C4 | 115.8 (2) | O12—C12—C15 | 110.3 (3) |
| C2—C3—C4 | 102.6 (2) | C13—C12—C15 | 113.7 (3) |
| C3—C4—C5 | 103.0 (2) | O12—C12—C14 | 101.6 (2) |
| N1—C5—C4 | 102.5 (2) | C13—C12—C14 | 110.3 (3) |
| N1—C5—C6 | 103.1 (2) | C15—C12—C14 | 110.2 (4) |
| C4—C5—C6 | 120.6 (3) | O16—C16—O17 | 124.2 (2) |
| C5—C6—C7 | 103.0 (3) | O16—C16—C8 | 124.2 (2) |
| C6—C7—C8 | 104.7 (2) | O17—C16—C8 | 111.6 (2) |
| N1—C8—C7 | 101.5 (2) | C16—O17—C17 | 115.3 (2) |
| N1—C8—C16 | 109.2 (2) | | |
| C8—N1—C2—O2 | -26.4 (4) | C5—N1—C8—C7 | -14.9 (3) |
| C5—N1—C2—O2 | -172.9 (2) | C2—N1—C8—C16 | -44.7 (3) |
| C8—N1—C2—C3 | 151.7 (2) | C5—N1—C8—C16 | 101.5 (3) |
| C5—N1—C2—C3 | 5.2 (3) | C6—C7—C8—N1 | 31.9 (3) |
| O2—C2—C3—N10 | 29.2 (3) | C6—C7—C8—C16 | -83.7 (3) |
| N1—C2—C3—N10 | -148.8 (2) | C2—C3—N10—C11 | -106.9 (3) |
| O2—C2—C3—C4 | 153.5 (2) | C4—C3—N10—C11 | 136.8 (3) |
| N1—C2—C3—C4 | -24.6 (2) | C3—N10—C11—O11 | -10.9 (5) |
| N10—C3—C4—C5 | 154.5 (2) | C3—N10—C11—O12 | 169.7 (2) |
| C2—C3—C4—C5 | 33.5 (3) | O11—C11—O12—C12 | 3.9 (5) |
| C2—N1—C5—C4 | 16.4 (3) | N10—C11—O12—C12 | -176.7 (3) |
| C8—N1—C5—C4 | -134.0 (2) | C11—O12—C12—C13 | -66.5 (4) |
| C2—N1—C5—C6 | 142.3 (2) | C11—O12—C12—C15 | 59.7 (4) |
| C8—N1—C5—C6 | -8.0 (3) | C11—O12—C12—C14 | 176.5 (3) |
| C3—C4—C5—N1 | -30.5 (3) | N1—C8—C16—O16 | -34.8 (4) |
| C3—C4—C5—C6 | -144.1 (3) | C7—C8—C16—O16 | 75.8 (4) |
| N1—C5—C6—C7 | 27.5 (3) | N1—C8—C16—O17 | 147.0 (2) |
| C4—C5—C6—C7 | 140.8 (3) | C7—C8—C16—O17 | -102.3 (3) |
| C5—C6—C7—C8 | -37.6 (3) | O16—C16—O17—C17 | 4.2 (4) |
| C2—N1—C8—C7 | -161.1 (2) | C8—C16—O17—C17 | -177.7 (3) |

Table 2. *Hydrogen-bonding geometry* (\AA , $^\circ$)

| $D-H \cdots A$ | $D-H$ | $H \cdots A$ | $D \cdots A$ | $D-H \cdots A$ |
|--|-------|--------------|--------------|----------------|
| N10—H10 ⁱ ...O16 ⁱ | 0.86 | 2.33 | 3.063 (3) | 143.5 |

Symmetry codes: (i) $-x, y, -z$.

Data collection: CAD-4 software (Enraf-Nonius, 1989). Cell refinement: CAD-4 software (Enraf-Nonius, 1989). Data reduction: NRC-2, NRC-2A (Ahmed *et al.* 1973). Program(s) used to solve structure: *SHELXS97* (Sheldrick, 1997). Program(s) used to refine structure: *SHELXL96* (Sheldrick, 1996). Molecular graphics: *SHELXTL* (Bruker, 1997). Software used to prepare material for publication: *SHELXL96* (Sheldrick, 1996).

The financial supports of the Natural Sciences and Engineering Research Council of Canada and the Fonds FCAR du Ministère de l'Éducation du Québec are gratefully acknowledged.

Supplementary data for this paper are available from the IUCr electronic archives (Reference:). Services for accessing these data are described at the back of the journal.

References

- Ahmed, F. R., Hall, S. R., Pippy, M. E. & Huber, C. P. (1973). NRC Crystallographic Computer Programs for the IBM/360. Accession Nos. 133–147 in *J. Appl. Cryst.* **6**, 309–346.
- Enraf-Nonius (1989). CAD-4 Software. Version 5.0. Enraf-Nonius, Delft, The Netherlands.
- Flack, H. D. (1983). *Acta Cryst.* **A39**, 876–881.
- Flack, H. D. & Schwarzenbach, D. (1988). *Acta Cryst.* **A44**, 499–506.
- Gabe, E. J., Le Page, Y., Charland, J.-P., Lee, F. L. & White, P. S. (1989). *J. Appl. Cryst.* **22**, 384–387.
- International Tables for Crystallography* (1992). Vol. C. Tables 4.2.6.8 and 6.1.1. **4**, Dordrecht: Kluwer Academic Publishers.
- Sheldrick, G. M. (1990). *SHELXS96*. Program for the Solution of Crystal Structures. University of Göttingen, Germany.
- Sheldrick, G. M. (1997). *SHELXS97*. Program for the Solution of Crystal Structures. University of Göttingen, Germany.
- Sheldrick, G. M. (1996). *SHELXL96*. Program for the Refinement of Crystal Structures. University of Göttingen, Germany.
- SHELXTL* (1997) Release 5.10; The Complete Software Package for Single Crystal Structure Determination, Bruker AXS Inc., Madison, WI 53719–1173.
- Spek, A. L. (1995). *PLATON*, Molecular Geometry Program, July 1995 version, University of Utrecht, Utrecht, Holland.

Fig. 1 ORTEP (*SHELXTL* (1997)) drawing of the molecule. Ellipsoids correspond to 30% probability.

Space group confirmed by *PLATON* program (Spek, 1995). Data reduction performed using a locally modified version of the NRC-2 program (Ahmed *et al.* 1973). The structure was solved by direct method using *SHELXS97* (Sheldrick, 1997) and difmap synthesis using *SHELXTL* (Sheldrick, 1997) and *SHELXL96* (Sheldrick, 1996). All non-H atoms anisotropic, H atoms isotropic. H atoms constrained to the parent site using a riding model; *SHELXL96* defaults, C—H 0.96 to 0.98 and N—H value of the parent site (methyl, NH) and 20% higher (others). A final verification of possible voids was performed using the VOID routine of the *PLATON* program (Spek, 1995).

Data collection: CAD-4 software (Enraf-Nonius, 1989). Cell refinement: CAD-4 software (Enraf-Nonius, 1989). Data reduction: NRC-2, NRC-2A (Ahmed *et al.* 1973). Program(s) used to solve structure: *SHELXS97* (Sheldrick, 1997). Program(s) used to refine structure: *SHELXL96* (Sheldrick, 1996). Molecular graphics: *SHELXTL* (Bruker, 1997). Software used to prepare material for publication: *SHELXL96* (Sheldrick, 1996).

Supplementary data

The tables of data shown below are not normally printed in *Acta Cryst. Section C* but the data will be available electronically *via* the online contents pages at

<http://journals.iucr.org/c/journalhomepage.html>

Table S1. Fractional atomic coordinates and equivalent isotropic displacement parameters (\AA^2)

$$U_{\text{eq}} = (1/3)\sum_i \sum_j U^{ij} a^i a^j \mathbf{a}_i \cdot \mathbf{a}_j.$$

| | x | y | z | U_{eq} |
|------|---------------|-------------|---------------|-----------------|
| N1 | 0.11501 (13) | 0.1522 (3) | -0.11707 (17) | 0.0605 (5) |
| C2 | 0.15696 (15) | 0.2009 (4) | -0.0155 (2) | 0.0601 (6) |
| O2 | 0.16220 (13) | 0.3650 (3) | 0.01782 (17) | 0.0781 (6) |
| C3 | 0.19275 (16) | 0.0140 (4) | 0.0474 (2) | 0.0640 (7) |
| H3 | 0.2524 | -0.0078 | 0.0666 | 0.077 |
| C4 | 0.1323 (2) | -0.1410 (4) | -0.0309 (2) | 0.0749 (8) |
| H4A | 0.0797 | -0.1555 | -0.0323 | 0.090 |
| H4B | 0.1616 | -0.2668 | -0.0149 | 0.090 |
| C5 | 0.11071 (19) | -0.0603 (4) | -0.1338 (2) | 0.0699 (7) |
| H5 | 0.1558 | -0.1004 | -0.1441 | 0.084 |
| C6 | 0.0201 (2) | -0.0893 (5) | -0.2343 (2) | 0.0829 (9) |
| H6A | -0.0232 | -0.1153 | -0.2198 | 0.100 |
| H6B | 0.0200 | -0.1963 | -0.2752 | 0.100 |
| C7 | 0.00258 (19) | 0.1060 (5) | -0.2903 (2) | 0.0826 (9) |
| H7A | -0.0599 | 0.1272 | -0.3401 | 0.099 |
| H7B | 0.0306 | 0.1104 | -0.3269 | 0.099 |
| C8 | 0.04194 (16) | 0.2593 (4) | -0.2037 (2) | 0.0652 (7) |
| H8 | 0.0615 | 0.3759 | -0.2215 | 0.078 |
| N10 | 0.19509 (13) | 0.0261 (4) | 0.14114 (17) | 0.0697 (6) |
| H10 | 0.1467 | 0.0197 | 0.1363 | 0.084 |
| C11 | 0.27060 (16) | 0.0471 (5) | 0.2356 (2) | 0.0706 (7) |
| O11 | 0.34311 (11) | 0.0308 (4) | 0.25471 (16) | 0.0982 (7) |
| O12 | 0.25294 (11) | 0.0874 (3) | 0.30624 (14) | 0.0786 (6) |
| C12 | 0.3242 (2) | 0.1276 (6) | 0.4149 (2) | 0.0909 (10) |
| C13 | 0.3791 (3) | -0.0540 (8) | 0.4653 (3) | 0.1304 (16) |
| H13A | 0.3413 | -0.1638 | 0.4505 | 0.196 |
| H13B | 0.4176 | -0.0350 | 0.5395 | 0.196 |
| H13C | 0.4131 | -0.0787 | 0.4380 | 0.196 |
| C14 | 0.2738 (3) | 0.1764 (9) | 0.4618 (3) | 0.1286 (16) |
| H14A | 0.2397 | 0.2930 | 0.4297 | 0.193 |
| H14B | 0.3143 | 0.1973 | 0.5356 | 0.193 |
| H14C | 0.2354 | 0.0696 | 0.4497 | 0.193 |
| C15 | 0.3764 (3) | 0.3032 (8) | 0.4213 (3) | 0.1280 (15) |
| H15A | 0.4084 | 0.2704 | 0.3923 | 0.192 |
| H15B | 0.4167 | 0.3410 | 0.4931 | 0.192 |
| H15C | 0.3372 | 0.4100 | 0.3827 | 0.192 |
| C16 | -0.02325 (16) | 0.3109 (4) | -0.1774 (2) | 0.0674 (7) |
| O16 | -0.03850 (12) | 0.2086 (3) | -0.12774 (18) | 0.0861 (6) |
| O17 | -0.06257 (13) | 0.4805 (3) | -0.21919 (18) | 0.0891 (7) |
| C17 | -0.1234 (2) | 0.5452 (6) | -0.1947 (3) | 0.1130 (12) |
| H17A | -0.1758 | 0.4671 | -0.2328 | 0.170 |
| H17B | -0.1381 | 0.6803 | -0.2139 | 0.170 |
| H17C | -0.0966 | 0.5306 | -0.1211 | 0.170 |

Table S2. Anisotropic displacement parameters (\AA^2)

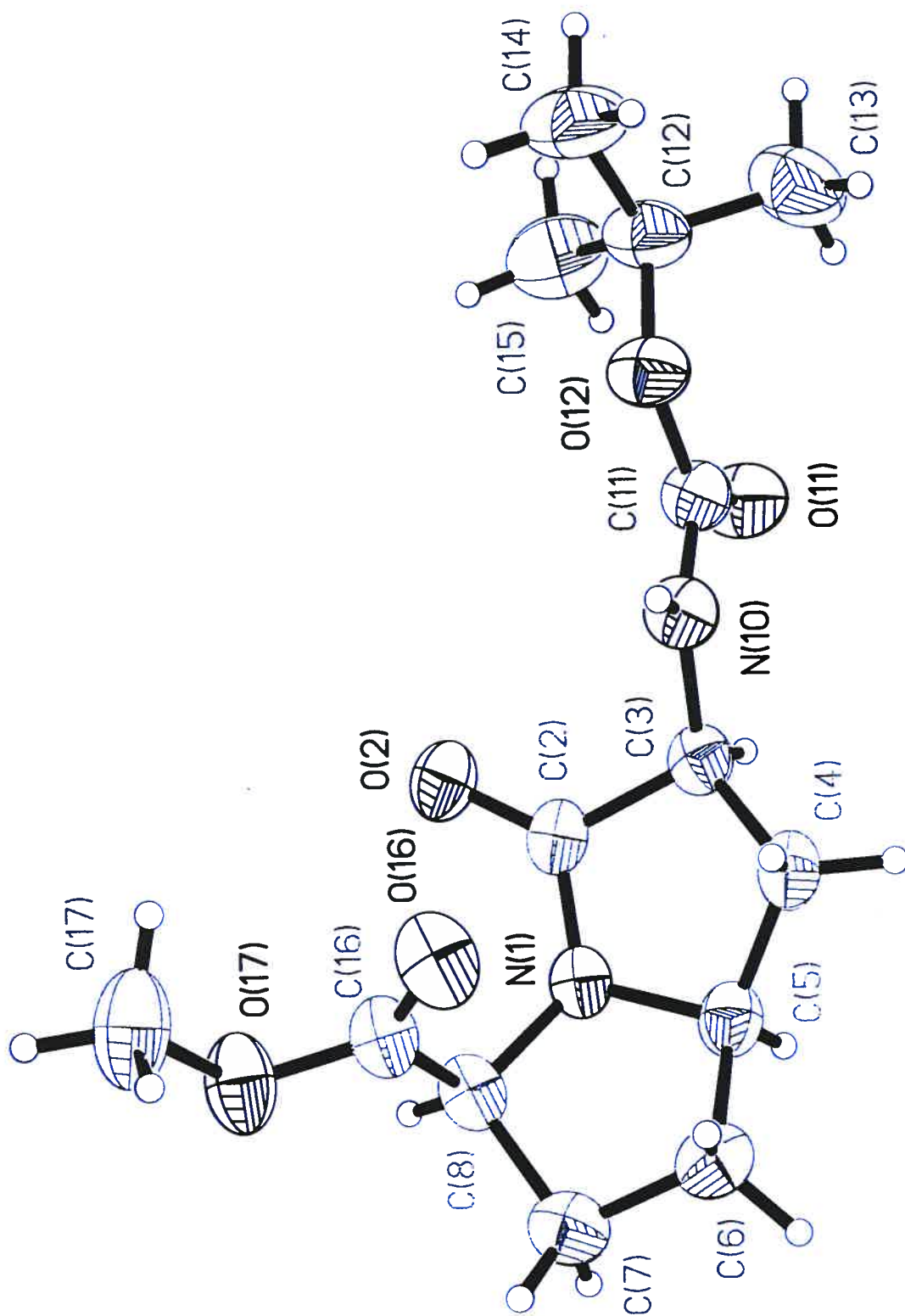
| | U_{11} | U_{22} | U_{33} | U_{12} | U_{13} | U_{23} |
|----|-------------|-------------|-------------|--------------|-------------|--------------|
| N1 | 0.0560 (11) | 0.0595 (14) | 0.0752 (15) | 0.0016 (10) | 0.0429 (11) | 0.0043 (11) |
| C2 | 0.0517 (13) | 0.0572 (16) | 0.0849 (19) | -0.0041 (11) | 0.0471 (14) | -0.0021 (15) |
| O2 | 0.0837 (13) | 0.0617 (12) | 0.0999 (15) | -0.0097 (10) | 0.0589 (12) | -0.0083 (11) |
| C3 | 0.0569 (13) | 0.0698 (18) | 0.0749 (16) | 0.0077 (12) | 0.0435 (13) | 0.0031 (14) |

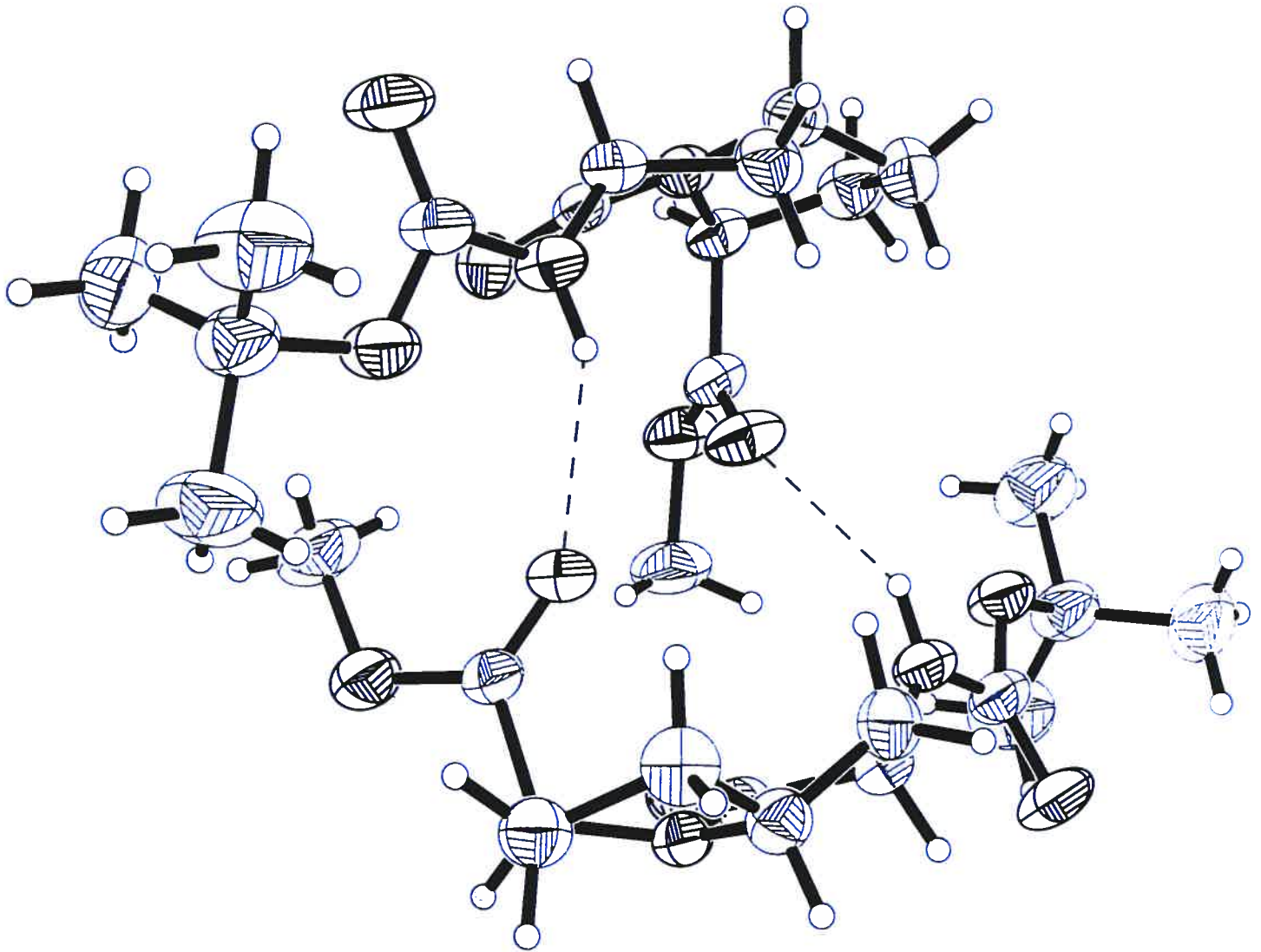
| | | | | | | |
|-----|-------------|-------------|-------------|--------------|-------------|--------------|
| C4 | 0.0852 (19) | 0.0561 (16) | 0.089 (2) | 0.0045 (15) | 0.0530 (18) | 0.0017 (15) |
| C5 | 0.0735 (17) | 0.0648 (18) | 0.0810 (19) | 0.0048 (13) | 0.0499 (16) | 0.0004 (15) |
| C6 | 0.086 (2) | 0.080 (2) | 0.080 (2) | -0.0089 (16) | 0.0460 (18) | -0.0128 (17) |
| C7 | 0.0750 (17) | 0.100 (2) | 0.0770 (19) | 0.0010 (17) | 0.0458 (16) | 0.0045 (17) |
| C8 | 0.0570 (13) | 0.0695 (18) | 0.0805 (18) | 0.0027 (12) | 0.0461 (14) | 0.0125 (14) |
| N10 | 0.0559 (11) | 0.0885 (17) | 0.0766 (14) | 0.0071 (12) | 0.0450 (11) | 0.0050 (14) |
| C11 | 0.0605 (15) | 0.0852 (19) | 0.0769 (17) | 0.0121 (15) | 0.0457 (14) | 0.0044 (17) |
| O11 | 0.0600 (10) | 0.154 (2) | 0.0899 (13) | 0.0230 (13) | 0.0481 (10) | -0.0007 (15) |
| O12 | 0.0632 (10) | 0.1113 (17) | 0.0732 (12) | 0.0094 (10) | 0.0460 (10) | 0.0017 (11) |
| C12 | 0.0711 (17) | 0.133 (3) | 0.069 (2) | 0.0100 (19) | 0.0406 (16) | 0.0038 (19) |
| C13 | 0.115 (3) | 0.173 (4) | 0.102 (3) | 0.051 (3) | 0.061 (2) | 0.043 (3) |
| C14 | 0.117 (3) | 0.202 (5) | 0.088 (2) | 0.025 (3) | 0.071 (2) | 0.000 (3) |
| C15 | 0.100 (3) | 0.165 (4) | 0.109 (3) | -0.029 (3) | 0.054 (3) | -0.028 (3) |
| C16 | 0.0532 (13) | 0.0684 (18) | 0.0863 (19) | 0.0008 (13) | 0.0434 (14) | 0.0079 (15) |
| O16 | 0.0735 (12) | 0.0968 (15) | 0.1147 (16) | 0.0081 (10) | 0.0696 (12) | 0.0246 (13) |
| O17 | 0.0812 (13) | 0.0765 (14) | 0.1328 (18) | 0.0154 (11) | 0.0748 (13) | 0.0186 (13) |
| C17 | 0.096 (2) | 0.097 (2) | 0.182 (4) | 0.020 (2) | 0.101 (3) | 0.005 (3) |

Table S3. Geometric parameters (\AA , $^\circ$)

| | | | |
|---------|-----------|----------|-----------|
| N1—C2 | 1.349 (3) | N10—H10 | 0.8600 |
| N1—C8 | 1.450 (3) | C11—O11 | 1.208 (3) |
| N1—C5 | 1.467 (3) | C11—O12 | 1.348 (3) |
| C2—O2 | 1.215 (3) | O12—C12 | 1.462 (4) |
| C2—C3 | 1.512 (4) | C12—C13 | 1.508 (5) |
| C3—N10 | 1.442 (3) | C12—C15 | 1.508 (6) |
| C3—C4 | 1.518 (4) | C12—C14 | 1.522 (4) |
| C3—H3 | 0.9800 | C13—H13A | 0.9600 |
| C4—C5 | 1.519 (4) | C13—H13B | 0.9600 |
| C4—H4A | 0.9700 | C13—H13C | 0.9600 |
| C4—H4B | 0.9700 | C14—H14A | 0.9600 |
| C5—C6 | 1.520 (4) | C14—H14B | 0.9600 |
| C5—H5 | 0.9800 | C14—H14C | 0.9600 |
| C6—C7 | 1.524 (5) | C15—H15A | 0.9600 |
| C6—H6A | 0.9700 | C15—H15B | 0.9600 |
| C6—H6B | 0.9700 | C15—H15C | 0.9600 |
| C7—C8 | 1.525 (4) | C16—O16 | 1.191 (3) |
| C7—H7A | 0.9700 | C16—O17 | 1.324 (3) |
| C7—H7B | 0.9700 | O17—C17 | 1.456 (3) |
| C8—C16 | 1.528 (4) | C17—H17A | 0.9600 |
| C8—H8 | 0.9800 | C17—H17B | 0.9600 |
| N10—C11 | 1.340 (3) | C17—H17C | 0.9600 |

| | | | |
|--------------|------------|-----------------|------------|
| C2—N1—C8 | 125.1 (2) | C11—N10—C3 | 121.8 (2) |
| C2—N1—C5 | 112.9 (2) | C11—N10—H10 | 119.1 |
| C8—N1—C5 | 113.9 (2) | C3—N10—H10 | 119.1 |
| O2—C2—N1 | 125.5 (3) | O11—C11—N10 | 125.4 (3) |
| O2—C2—C3 | 127.0 (3) | O11—C11—O12 | 125.3 (3) |
| N1—C2—C3 | 107.4 (2) | N10—C11—O12 | 109.3 (2) |
| N10—C3—C2 | 110.9 (2) | C11—O12—C12 | 120.3 (2) |
| N10—C3—C4 | 115.8 (2) | O12—C12—C13 | 110.1 (3) |
| C2—C3—C4 | 102.6 (2) | O12—C12—C15 | 110.3 (3) |
| N10—C3—H3 | 109.1 | C13—C12—C15 | 113.7 (3) |
| C2—C3—H3 | 109.1 | O12—C12—C14 | 101.6 (2) |
| C4—C3—H3 | 109.1 | C13—C12—C14 | 110.3 (3) |
| C3—C4—C5 | 103.0 (2) | C15—C12—C14 | 110.2 (4) |
| C3—C4—H4A | 111.2 | C12—C13—H13A | 109.5 |
| C5—C4—H4A | 111.2 | C12—C13—H13B | 109.5 |
| C3—C4—H4B | 111.2 | H13A—C13—H13B | 109.5 |
| C5—C4—H4B | 111.2 | C12—C13—H13C | 109.5 |
| H4A—C4—H4B | 109.1 | H13A—C13—H13C | 109.5 |
| N1—C5—C4 | 102.5 (2) | H13B—C13—H13C | 109.5 |
| N1—C5—C6 | 103.1 (2) | C12—C14—H14A | 109.5 |
| C4—C5—C6 | 120.6 (3) | C12—C14—H14B | 109.5 |
| N1—C5—H5 | 109.9 | H14A—C14—H14B | 109.5 |
| C4—C5—H5 | 109.9 | C12—C14—H14C | 109.5 |
| C6—C5—H5 | 109.9 | H14A—C14—H14C | 109.5 |
| C5—C6—C7 | 103.0 (3) | H14B—C14—H14C | 109.5 |
| C5—C6—H6A | 111.2 | C12—C15—H15A | 109.5 |
| C7—C6—H6A | 111.2 | C12—C15—H15B | 109.5 |
| C5—C6—H6B | 111.2 | H15A—C15—H15B | 109.5 |
| C7—C6—H6B | 111.2 | C12—C15—H15C | 109.5 |
| H6A—C6—H6B | 109.1 | H15A—C15—H15C | 109.5 |
| C6—C7—C8 | 104.7 (2) | H15B—C15—H15C | 109.5 |
| C6—C7—H7A | 110.8 | O16—C16—O17 | 124.2 (2) |
| C8—C7—H7A | 110.8 | O16—C16—C8 | 124.2 (2) |
| C6—C7—H7B | 110.8 | O17—C16—C8 | 111.6 (2) |
| C8—C7—H7B | 110.8 | C16—O17—C17 | 115.3 (2) |
| H7A—C7—H7B | 108.9 | O17—C17—H17A | 109.5 |
| N1—C8—C7 | 101.5 (2) | O17—C17—H17B | 109.5 |
| N1—C8—C16 | 109.2 (2) | H17A—C17—H17B | 109.5 |
| C7—C8—C16 | 110.2 (2) | O17—C17—H17C | 109.5 |
| N1—C8—H8 | 111.8 | H17A—C17—H17C | 109.5 |
| C7—C8—H8 | 111.8 | H17B—C17—H17C | 109.5 |
| C16—C8—H8 | 111.8 | | |
| C8—N1—C2—O2 | -26.4 (4) | C5—N1—C8—C7 | -14.9 (3) |
| C5—N1—C2—O2 | -172.9 (2) | C2—N1—C8—C16 | -44.7 (3) |
| C8—N1—C2—C3 | 151.7 (2) | C5—N1—C8—C16 | 101.5 (3) |
| C5—N1—C2—C3 | 5.2 (3) | C6—C7—C8—N1 | 31.9 (3) |
| O2—C2—C3—N10 | 29.2 (3) | C6—C7—C8—C16 | -83.7 (3) |
| N1—C2—C3—N10 | -148.8 (2) | C2—C3—N10—C11 | -106.9 (3) |
| O2—C2—C3—C4 | 153.5 (2) | C4—C3—N10—C11 | 136.8 (3) |
| N1—C2—C3—C4 | -24.6 (2) | C3—N10—C11—O11 | -10.9 (5) |
| N10—C3—C4—C5 | 154.5 (2) | C3—N10—C11—O12 | 169.7 (2) |
| C2—C3—C4—C5 | 33.5 (3) | O11—C11—O12—C12 | 3.9 (5) |
| C2—N1—C5—C4 | 16.4 (3) | N10—C11—O12—C12 | -176.7 (3) |
| C8—N1—C5—C4 | -134.0 (2) | C11—O12—C12—C13 | -66.5 (4) |
| C2—N1—C5—C6 | 142.3 (2) | C11—O12—C12—C15 | 59.7 (4) |
| C8—N1—C5—C6 | -8.0 (3) | C11—O12—C12—C14 | 176.5 (3) |
| C3—C4—C5—N1 | -30.5 (3) | N1—C8—C16—O16 | -34.8 (4) |
| C3—C4—C5—C6 | -144.1 (3) | C7—C8—C16—O16 | 75.8 (4) |
| N1—C5—C6—C7 | 27.5 (3) | N1—C8—C16—O17 | 147.0 (2) |
| C4—C5—C6—C7 | 140.8 (3) | C7—C8—C16—O17 | -102.3 (3) |
| C5—C6—C7—C8 | -37.6 (3) | O16—C16—O17—C17 | 4.2 (4) |
| C2—N1—C8—C7 | -161.1 (2) | C8—C16—O17—C17 | -177.7 (3) |





Annexe 2

Spectres RMN¹H, ¹³C et COSY pour les composés du Chapitre 3

Table des matières

| | |
|--|--|
| Spectre RMN ¹ H de (4 <i>R</i>)-2 | |
| Spectre RMN ¹³ C de (4 <i>R</i>)-2 | |
| Spectre RMN ¹ H de (4 <i>S</i>)-2 | |
| Spectre RMN ¹³ C de (4 <i>S</i>)-2 | |
| Spectre RMN ¹ H de (4 <i>R</i>)-3 | |
| Spectre RMN ¹³ C de (4 <i>R</i>)-3 | |
| Spectre RMN ¹ H de (4 <i>S</i>)-3 | |
| Spectre RMN ¹³ C de (4 <i>S</i>)-3 | |
| Spectre RMN ¹ H de <i>trans</i> -4 | |
| Spectre RMN ¹³ C de <i>trans</i> -4 | |
| Spectre RMN COSY de <i>trans</i> -4 | |
| Spectre RMN ¹ H de 6 | |

