

Université de Montréal

Préparation d'azabicycles d'importance biologique

par
Martin Tremblay
Département de chimie
Faculté des arts et des sciences

Thèse présentée à la Faculté des études supérieures
en vue de l'obtention du grade de
Philosophiae Doctor (Ph.D.)
en chimie

Juillet, 2004

©Martin Tremblay, 2004



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

Cette thèse intitulée :

Préparation d'azabicycles d'importance biologique

présentée par :
Martin Tremblay

a été évaluée par un jury composé des personnes suivantes :

Prof. James D. Wuest
Président-rapporteur

Prof. Stephen Hanessian
Directeur de recherche

Prof. Yvan Guindon
Membre du jury

Dr Robert Déziel
Examineur externe

Prof. Sylvie Mader
Représentante du doyen de la FES

Résumé

Le produit naturel oscillarin est un métabolite d'origine marine qui appartient à la famille des aeruginosines. Suite à un conflit d'assignation de structure d'une sous-unité de ce dernier dans deux brevets allemands, nous avons entrepris la synthèse totale d'oscillarin (ainsi que de la présumée oscillarin), afin de confirmer sa réelle structure ainsi que pour vérifier son activité anti-thrombotique. Les chaînes latérales respectives portant un mimétique de l'arginine dans les deux structures ont été préparées en utilisant une réaction de fermeture de cycle par métathèse et une double réaction de Mitsunobu comme réactions clés. Après quelques essais infructueux, nous avons préparé l'unité centrale d'oscillarin (l'acide aminé L-CHOI) en effectuant la cyclisation intramoléculaire d'une oléfine non-activée sur un ion *N*-acyloxyiminium dérivé de l'acide L-pyroglutamique en présence d'un acide de Lewis (cyclisation aza-Prins sur un ion *N*-acyloxyiminium). Suite à l'assemblage des sous-unités, nous avons prouvé la réelle structure d'oscillarin par comparaison des données spectroscopiques avec celles de la littérature et nous avons également obtenu une résolution cristallographique par rayons-X d'un complexe oscillarin synthétique-thrombine. L'oscillarin synthétique est l'inhibiteur de la thrombine le plus puissant de la famille des aeruginosines avec un IC_{50} de 28 nM.

Par la suite, nous avons entrepris une étude plus approfondie de cette nouvelle réaction aza-Prins intramoléculaire sur un ion *N*-acyloxyiminium provenant de l'acide L-pyroglutamique afin de comprendre son mécanisme et ses limitations. Il semble que l'excellente diastéréosélectivité obtenue lors de ce processus découle d'une minimisation de la tension allylique et d'une attaque antipériplanaire de l'insaturation sur l'ion *N*-acyloxyiminium. L'espèce carbocationique ainsi générée est vraisemblablement interceptée par un halogénure issu de l'acide de Lewis via une approche équatoriale. Cette nouvelle réaction s'est avérée être une stratégie très efficace pour la préparation rapide de plusieurs azabicycles hydroindoliques d'importance biologique.

Jusqu'à trois nouveaux centres chiraux avec une stéréochimie prévisible peuvent être générés en une seule étape lors de ce processus. Par contre, il arrive parfois que cette réaction soit en compétition avec une cycloaddition intramoléculaire de l'insaturation avec l'ion *N*-acyloxyiminium lorsque celle-ci est un alcyne disubstitué ou un allène. Cette route mène à des dihydrooxazinones ou à des composés analogues.

Cette cyclisation aza-Prins sur un ion *N*-acyloxyiminium peut également être utilisée afin de préparer des azabicycles perhydroquinoléiques. Encore une fois, la minimisation de la tension allylique et une attaque antipériplanaire de l'oléfine vis-à-vis l'ion *N*-acyloxyiminium ont une importance capitale sur le cours de la réaction.

Finalement, lorsqu'un acide de Lewis ayant un contre-ion peu nucléophile et un solvant aromatique sont utilisés, il est alors possible d'effectuer une réaction tandem aza-Prins/Friedel-Crafts permettant d'obtenir des azabicycles hydroindoliques avec un substituant aromatique en position C6. Lors de la génération de l'ion *N*-acyloxyiminium par l'acide de Lewis, l'insaturation cyclise sur celui-ci menant à une espèce carbocationique intermédiaire qui subit une réaction de Friedel-Crafts avec le solvant aromatique. Encore une fois, une excellente diastéréosélectivité est obtenue dans tous les cas. Cette réaction tandem est en compétition avec une réaction de Friedel-Crafts directement sur l'ion *N*-acyloxyiminium avant la cyclisation aza-Prins. Ce parcours réactionnel devient majoritaire lorsqu'un aryle riche en électrons est utilisé comme solvant.

Mots clés

Aeruginosine, oscillarin, hydroindoles, perhydroquinoléines, dihydrooxazinones, aza-Prins, iminium, tandem

Summary

Oscillarin is a metabolite of marine origin that belongs to the aeruginosin family. The publication of two German patents presenting conflicting partial structures of heterocyclic subunits prompted us to synthesize the natural product (along with the presumed oscillarin) in order to prove the actual structure and to test its potency against thrombin. The two respective side chain arginine mimetics were made using a ring closure metathesis and a double Mitsunobu reaction. After few unsuccessful trials, we prepared the central core (the amino acid L-CHOI) by cyclizing an unactivated olefin onto a *N*-acyloxyiminium ion derived from L-pyroglutamic acid with a Lewis acid (*N*-acyloxyiminium ion aza-Prins cyclization). After assembly of the different subunits, we were able to prove the real structure of oscillarin by comparing its spectroscopic data with those of the literature. Furthermore, we have obtained a single crystal X-ray analysis of a synthetic oscillarin-thrombin complex. Synthetic oscillarin inhibits thrombin with an IC_{50} of 28 nM, making it the most potent among the aeruginosins.

After the total synthesis of oscillarin, we started a systematic study of the new *N*-acyloxyiminium ion aza-Prins intramolecular cyclization, in order to understand the mechanism and to learn about possible limitations. It seems that the excellent diastereoselectivity is due to a minimization of allylic strain and to an antiperiplanar attack of the olefin onto the *N*-acyloxyiminium ion derived from L-pyroglutamic acid. The carbocation generated during this attack is probably intercepted by a halide from the Lewis acid with an equatorial trajectory. This new reaction has proved to be general and very efficient for the preparation of different hydroindoles of biological importance. Up to three new stereogenic centres with predictable stereochemistry can be generated in a single step using this strategy. However, the *N*-acyloxyiminium ion aza-Prins cyclization is sometimes in competition with an intramolecular cycloaddition of the

unsaturation when it is a disubstituted alkyne or an allene. This route leads to dihydrooxazinones or similar compounds.

The *N*-acyloxyiminium aza-Prins cyclization can also be used to prepared azabicyclic perhydroquinoline systems. Here again, minimisation of allylic strain and antiperiplanar attack of the olefin onto the *N*-acyloxyiminium ion have a strong influence on the process.

Finally, when a Lewis acid generating a non-nucleophilic counter-ion and an aromatic solvent are used, it is possible to perform a tandem aza-Prins/Friedel-Crafts to produce hydroindoles with an aromatic substituant at the C6 position. After the generation of the *N*-acyloxyiminium ion by the Lewis acid, the unsaturation unit cyclizes onto the latter and generates a carbocationic species which undergoes a Friedel-Crafts reaction with the aromatic solvent. Again, excellent diastereoselectivity is obtained during the process. This tandem reaction is in competition with a direct Friedel-Crafts reaction onto the *N*-acyloxyiminium ion prior to the aza-Prins cyclization, especially when an electron-rich aromatic solvent is used.

Key words

Aeruginosin, oscillarin, hydroindoles, perhydroquinolines, dihydrooxazinones, aza-Prins, iminium, tandem

Table des matières

Résumé.....	iii
Mots clés.....	iv
Summary.....	v
Key words.....	vi
Liste des figures.....	xxv
Liste des tableaux.....	xxix
Liste des schémas.....	xxx
Liste des abréviations.....	xxxiii
Remerciements.....	xxxv

Chapitre 1 : Synthèse totale et confirmation structurale du produit naturel marin oscillarin

1.1 Introduction

1.1.1 Famille des aeruginosines

a) Définitions et structures.....	2
b) Activité biologique des aeruginosines.....	5
c) Oscillarin et la présumée oscillarin.....	5

1.1.2 Thrombine et coagulation sanguine

- a) Cascade enzymatique de la coagulation sanguine.....8
- b) Éléments structurels de la thrombine.....10
- c) Interactions entre les aéruginosines et la thrombine.....11

1.1.3 Description du projet et analyses rétrosynthétiques

- a) Description du projet.....13
- b) Analyses rétrosynthétiques.....15

1.2 Préparation des chaînes latérales

1.2.1 Introduction.....20

1.2.2 Préparation de la chaîne latérale d'oscillarin.....20

1.2.3 Préparation de la chaîne latérale de la présumée oscillarin.....25

1.3 Préparation du pseudo-dipeptide D-Phe-D-Pla.....27

1.4 Préparation de l'acide aminé L-CHOI

1.4.1 Introduction et précédents.....29

1.4.2 Première route : Mukaiyama aldol intramoléculaire

- a) Introduction et rétrosynthèse.....34
- b) Préparation de l'acide aminé L-CHOI via l'approche Mukaiyama.....36

1.4.3 Deuxième route : cyclisation de type azonia-ène

- a) Introduction et rétrosynthèse.....40
- b) Tentative de cyclisation via une réaction de type azonia-ène.....42

1.4.4 Troisième route : cyclisation aza-Prins sur un ion

***N*-acyloxyiminium**

- a) Introduction et rétrosynthèse.....44

b) Synthèse de l'acide aminé L-CHOI.....	46
c) Comparaison des méthodes disponibles pour la préparation de l'acide aminé L-CHOI.....	49

1.5 Assemblage des sous-unités et résultats biologiques

1.5.1 Synthèse totale d'oscillarin.....	50
1.5.2 Synthèse totale de la présumée oscillarin.....	52
1.5.3 Activité anti-thrombotique et étude cristallographique du complexe thrombine-oscillarin	
a) Activité anti-thrombotique et confirmation structurelle.....	54
b) Étude cristallographique du complexe thrombine-oscillarin.....	54

Chapitre 2 : Étude de la cyclisation aza-Prins sur un ion *N*-acyloxyiminium

2.1 Généralités et précédents

2.1.1 Introduction.....	58
2.1.2 Hydroindoles.....	58
2.1.3 Effet allylique.....	61
2.1.4 Analyse conformationnelle de l'acide aminé L-CHOI.....	66
2.1.5 Réaction de type Prins.....	68
2.1.6 Précédents de cyclisation aza-Prins sur un ion <i>N</i>-acyliminium	
a) Généralités.....	71
b) Cyclisation aza-Prins lorsque l'oléfine est attachée à l'azote.....	75
c) Cyclisation aza-Prins lorsque l'oléfine est attachée au carbone.....	80

2.2 Études connexes et proposition mécanistique

2.2.1 Études préliminaires

- a) Importance de la concentration, de l'acide de Lewis et du solvant.....83
- b) Modification de la partie carbamate.....87

2.2.2 Modification de la longueur de la chaîne latérale.....88

2.2.3 Modification de la partie ester

- a) Préparation d'un ester tert-butylique.....90
- b) Remplacement de l'ester méthylique par un groupe méthyle.....92

2.2.4 Considérations mécanistiques.....93

2.2.5 Cyclisation du diastéréoisomère *anti*.....96

2.2.6 Cyclisation de composés bis(alkylés)

- a) Cyclisation de composés alpha-méthylés.....98
- b) Cyclisation d'oléfines diastéréotopiques.....100

2.3 Cyclisation d'alcynes et diversité moléculaire

2.3.1 Introduction.....103

2.3.2 Cyclisation d'alcynes.....104

2.3.3 Application à la diversité moléculaire.....110

2.3.4 Cyclisation d'alcynes diastéréotopiques.....113

2.3.5 Étude de cyclisations compétitives

- a) Préparation des substrats.....117
- b) Étude de réactivité.....119
- c) Carbocations vinyliques.....122
- d) Conclusions.....124

2.4 Étude de cyclisation d'un allène.....126

2.5 Étude de cyclisation d'alcènes disubstitués

2.5.1 Cyclisation d'un dérivé du styrène.....	128
2.5.2 Cyclisation d'un dérivé du <i>trans</i> -3-pentène.....	130
2.5.3 Proposition mécanistique.....	132
 2.6 Conclusions.....	 137

Chapitre 3 : Préparation de perhydroquinoléines

3.1 Introduction

3.1.1 Introduction.....	139
3.1.2 Perhydroquinoléines.....	139
3.1.3 Réactivité des ions iminium dérivés des <i>N</i> -acylpipéridines.....	140

3.2 Préparation de perhydroquinoléines

3.2.1 Cyclisation aza-Prins d'oléfines sur des dérivés de l'acide pipécolinique.....	142
3.2.2 Considérations mécanistiques.....	146

3.3 Tentatives de préparation d'autres azabicycles

3.3.1 Tentative de préparation d'un système azabicyclo[3.4.0].....	149
3.3.2 Tentatives de cyclisation d'un alcyne sur un dérivé de l'acide pipécolinique.....	151

3.4 Conclusions.....	152
----------------------	-----

Chapitre 4 : Réaction tandem aza-Prins/Friedel-Crafts sur un ion *N*-acyloxyiminium

4.1 Introduction.....	154
4.2 Nouvelle réaction tandem aza-Prins/Friedel-Crafts	
4.2.1 Études préliminaires.....	155
4.2.2 Précédents.....	159
4.3 Étude de la réaction tandem aza-Prins/Friedel-Crafts	
4.3.1 Tandem aza-Prins/Friedel-Crafts.....	161
4.3.2 Friedel-Crafts sur l'ion <i>N</i> -acyloxyiminium.....	163
4.4 Conclusions.....	165

Chapitre 5 : Partie expérimentale

5.1 Notes générales

5.1.1 Instrumentation.....	167
5.1.2 Chromatographie.....	168
5.1.3 Les révélateurs généraux	

a) Lumière ultraviolette (254 nm).....	168
b) Molybdate d'ammonium et sulfate de cérium aqueux.....	168
c) Détection des groupements aminés.....	169
d) Détection des oléfines.....	169

5.1.4 Solvants des réactions.....	169
--	------------

5.1.5 Généralités.....	169
-------------------------------	------------

5.2 Caractérisation des composés du chapitre 1

4-(<i>tert</i> -Butyldiphénylesilyloxy)-2-méthylènebutanol (1.20).....	171
<i>N</i> -Allyl- <i>N-tert</i> -butyloxycarbonyl-4-(<i>tert</i> -butyldiphénylesilyloxy)-2- méthylènebutylamine (1.21).....	172
3-[2-(<i>tert</i> -Butyldiphénylesilyloxy)éthyl]- <i>N-tert</i> -butyloxycarbonyl-2,5-dihydro -pyrrole (1.22).....	173
3-[2-Azidoéthyl]- <i>N-tert</i> -butyloxycarbonyl-2,5-dihydropyrrole (1.23).....	173
1-Azido-2-[3-(<i>N</i> -bis-(<i>tert</i> -butyloxycarbonyl))carbamidine]-1,4- dihydropyrrolyl]éthyle (1.24).....	174
2-[3-(<i>N</i> -bis-(<i>tert</i> -Butyloxycarbonyl))carbamidine]-1,4- dihydropyrrolyl]éthylamine (1.11).....	175
<i>N</i> -Acétyl-2-[3-(<i>N</i> -bis-(<i>tert</i> -butyloxycarbonyl))carbamidine]-1,4- dihydropyrrolyl]éthylamine (1.25).....	176
<i>N,N',N''</i> -tris-(<i>tert</i> -Butyloxycarbonyl)tétrahydropyrimidin-2-imine (1.27).....	176
<i>N,N',N''</i> -tris-(Benzyloxycarbonyl)tétrahydropyrimidin-2-imine (1.28).....	177
3-(2-Phényl-[1,3]dioxan-5-ylidène)propanol (1.30).....	177
1-Azido-3-(2-phényl-[1,3]dioxan-5-ylidène)propane (1.31).....	178
1-Azido-3-{5-[<i>N,N',N''</i> -tris-(<i>tert</i> -butyloxycarbonyl)tétrahydropyrimidin- 2-imine]}-propane (1.33).....	179
3-{5-[<i>N,N'</i> -bis-(<i>tert</i> -butyloxycarbonyl)tétrahydropyrimidin-2-imine]} propanamine (1.34).....	180
O-Méthoxyméthyl-D-phényllactilate de méthyle (1.35).....	181

<i>N</i> -(<i>D</i> -Phénylalaninate de benzyl)- <i>O</i> -méthoxyméthyl- <i>D</i> -phényllactamide (1.36).....	182
Acide <i>N</i> -(<i>O</i> -méthoxyméthyl- <i>D</i> -phényllactamide)- <i>D</i> -phénylalanique (1.37).....	183
Trifluorométhanesulfonate de 3-méthylbut-3-èneyle (1.60).....	183
(2 <i>S</i> ,4 <i>S</i>)-2- <i>tert</i> -Butyloxycarbonylamino-4-(3-méthylbut-3-èneyl)pentane-1,5-dioate de méthyle (1.61).....	184
(2 <i>S</i> ,4 <i>S</i>)-4-(3-méthylbut-3-èneyl)pyrrolidin-5-one-2-carboxylate de méthyle (1.62).....	185
(2 <i>S</i> ,4 <i>S</i>)- <i>N-tert</i> -Butyloxycarbonyl-4-(3-méthylbut-3-èneyl)pyrrolidin-5-one-2-carboxylate de méthyle (1.64).....	185
(2 <i>S</i> ,4 <i>S</i> ,5 <i>R</i> , <i>S</i>)- <i>N-tert</i> -Butyloxycarbonyl-5-méthoxy-4-(3-méthylbut-3-èneyl)pyrrolidine-2-carboxylate de méthyle (1.65).....	186
(2 <i>S</i> ,4 <i>S</i> ,5 <i>R</i> , <i>S</i>)- <i>N-tert</i> -Butyloxycarbonyl-5-méthoxy-4-(3-oxobutyl)pyrrolidine-2-carboxylate de méthyle (1.66).....	187
(2 <i>S</i> ,4 <i>S</i> ,5 <i>R</i> , <i>S</i>)- <i>N-tert</i> -Butyloxycarbonyl-5-méthoxy-4-[3-(<i>tert</i> -butyldiméthylsilyloxy)but-3-èneyl]pyrrolidine-2-carboxylate de méthyle (1.67).....	187
(2 <i>S</i> ,3 <i>aS</i> ,7 <i>aS</i>)- <i>N-tert</i> -Butyloxycarbonyl-6-oxo-octahydroindole-2-carboxylate de méthyle (1.42).....	188
(2 <i>S</i> ,4 <i>S</i>)- <i>N</i> -Benzyloxycarbonyl-4-(3-méthylbut-3-èneyl)pyrrolidin-5-one-2-carboxylate de méthyle (1.72).....	189
(2 <i>S</i> ,4 <i>S</i>)-5-Acétoxy- <i>N</i> -benzyloxycarbonyl-4-(3-méthylbut-3-èneyl)pyrrolidine-2-carboxylate de méthyle (1.73).....	190
(2 <i>S</i> ,3 <i>aS</i> ,7 <i>aS</i>)- <i>N</i> -Benzyloxycarbonyl-6-méthyl-2,3,3 <i>a</i> ,4,7,7 <i>a</i> -hexahydroindole-2-carboxylate de méthyle (1.76).....	190
Trifluorométhanesulfonate de 3-butèneyle (1.79).....	191
(2 <i>S</i> ,4 <i>S</i>)-2- <i>tert</i> -Butyloxycarbonylamino-4-(3-butèneyl)pentane-1,5-dioate de méthyle (1.80).....	191
(2 <i>S</i> ,4 <i>S</i>)-4-(3-Butèneyl)pyrrolidin-5-one-2-carboxylate de méthyle (1.81).....	192
(2 <i>S</i> ,4 <i>S</i>)-4-(3-Butèneyl)- <i>N-tert</i> -butyloxycarbonylpyrrolidin-5-one-2-	

carboxylate de méthyle (1.82).....	193
(2S,4S,5R,S)-5-Acétoxy-4-(3-butényl)-N-tert-butyloxycarbonylpyrrolidine-2-carboxylate de méthyle (1.83).....	193
(2S,3aS,6S,7aS)-N-tert-Butyloxycarbonyl-6-chloro-octahydroindole-2-carboxylate de méthyle (1.84).....	194
(2S,3aS,6R,7aS)-6-Acétoxy-N-tert-butyloxycarbonyl-octahydroindole-2-carboxylate de méthyle (1.86).....	195
(2S,3aS,6S,7aS)-6-Bromo-N-tert-butyloxycarbonyl-octahydroindole-2-carboxylate de méthyle (1.85).....	195
(2S,3aS,6R,7aS)-6-Acétoxy-N-tert-butyloxycarbonyl-octahydroindole-2-carboxylate de méthyle (1.87).....	196
(2S,3aS,6R,7aS)-N-tert-Butyloxycarbonyl-6-hydroxy-octahydroindole-2-carboxylate de méthyle (1.43).....	196
(2S,3aS,6R,7aS)-6-Acétoxy-N-(D-Phe-D-Pla-O-MOM)-octahydroindole-2-carboxylate de méthyle (1.88).....	197
(2S,3aS,6R,7aS)-6-méthoxyméthoxyl-N-(D-Phe-D-Pla-O-MOM)-octahydroindole-2-carboxylate de méthyle (1.89).....	198
(2S,3aS,6R,7aS)-6-méthoxyméthoxyl-N-(D-Phe-D-Pla-O-MOM)-octahydroindole-2-carboxylamide de 2-[3-(N-bis-((tert-butyloxycarbonyl)carbamidine)-1,4-dihydropyrrolyl)]éthylamine (1.90).....	199
Oscillarin (1.7).....	201
(2S,3aS,6R,7aS)-6-méthoxyméthoxyl-N-(D-Phe-D-Pla-O-MOM)-octahydroindole-2-carboxylamide de 3-{5-[N,N'-bis-(tert-butyloxycarbonyl)-tétrahydropyrimidin-2-imine]}propanamine (1.91).....	202
Présumée Oscillarin (1.6).....	204

5.3 Caractérisation des composés du chapitre 2

(2S,3aS,6S,7aS)-N-tert-Butyloxycarbonyl-6-(o/p-tolyl)-octahydroindole-2-carboxylate de méthyle (2.89).....	205
(2S,4S)-N-Benzoyloxycarbonyl-4-(3-butényl)pyrrolidin-5-one-2-	

carboxylate de méthyle (2.90).....	206
(2S,4S)-4-(3-Butényl)-N-méthoxyloxycarbonylpyrrolidin-5-one-2- carboxylate de méthyle (2.91).....	206
(2S,3aS,6S,7aS)-N-Benzoyloxycarbonyl-6-chloro-octahydroindole- 2-carboxylate de méthyle (2.94).....	207
(2S,3aS,6S,7aS)-N-Benzoyloxycarbonyl-6-bromo-octahydroindole- 2-carboxylate de méthyle (2.95).....	208
(2S,3aS,6S,7aS)-6-Chloro-N-méthoxyloxycarbonyl-octahydroindole- 2-carboxylate de méthyle (2.96).....	208
(2S,3aS,6S,7aS)-6-Bromo-N-méthoxyloxycarbonyl-octahydroindole- 2-carboxylate de méthyle (2.97).....	209
(2S,4S)-2- <i>tert</i> -Butyloxycarbonylamino-4-(2-propényl)pentane-dioate de méthyle (2.100).....	209
Trifluorométhanesulfonate de 4-pentényl (2.101).....	210
(2S,4S)-2- <i>tert</i> -Butyloxycarbonylamino-4-(4-pentényl)pentane-dioate de méthyle (2.102).....	210
(2S,4S)-N- <i>tert</i> -Butyloxycarbonyl-4-(2-propényl)pyrrolidin-5-one-2- carboxylate de méthyle (2.103).....	210
(2S,4S)-N- <i>tert</i> -Butyloxycarbonyl-4-(4-pentényl)pyrrolidin-5-one- 2-carboxylate de méthyle (2.104).....	211
Acide (2S,4S)-4-(3-butényl)pyrrolidin-5-one-2-carboxylique (2.112).....	211
(2S,4S)-4-(3-Butényl)-N-[(2S,4S)-4-(3-butényl)-N- <i>tert</i> -butyloxycarbonyl- pyrrolidin-5-one-2-carboxylamide]pyrrolidin-5-one-2-carboxylate de <i>tert</i> -butyle (2.113).....	212
(2S,4S)-4-(3-Butényl)-pyrrolidin-5-one-2-carboxylate de <i>tert</i> -butyle (2.114).....	213
(2S,3aS,6S,7aS)-N- <i>tert</i> -Butyloxycarbonyl-6chloro-octahydroindole- 2-carboxylate de <i>tert</i> -butyle (2.116).....	214
(2S,4S)-4-(3-Butényl)-N- <i>tert</i> -butyloxycarbonyl-2-hydroxyméthyl pyrrolidin-5-one.....	214
(2S,4S)-4-(3-Butényl)-N- <i>tert</i> -butyloxycarbonyl-2-méthylpyrrolidin- 5-one (2.118).....	215

(2 <i>S</i> ,3 <i>aS</i> ,6 <i>S</i> ,7 <i>aS</i>)-6-Bromo- <i>N-tert</i> -butyloxycarbonyl-2-méthyl- octahydroindole (2.120).....	216
(2 <i>S</i> ,4 <i>R</i>)-4-(3-Butényl)- <i>N-tert</i> -butyloxycarbonylpyrrolidin-5-one- 2-carboxylate de méthyle (2.122).....	217
(2 <i>S</i> ,3 <i>aR</i> ,6 <i>R</i> ,7 <i>aR</i>)- <i>N-tert</i> -Butyloxycarbonyl-6-chloro-octahydroindole- 2-carboxylate de méthyle (2.124).....	217
(2 <i>S</i> ,4 <i>R</i>)-4-(3-Butényl)- <i>N-tert</i> -butyloxycarbonyl-4-méthylpyrrolidin- 5-one-2-carboxylate de méthyle (2.127).....	219
(2 <i>S</i> ,4 <i>S</i>)-4-(3-Butényl)- <i>N-tert</i> -butyloxycarbonyl-4-méthylpyrrolidin- 5-one-2-carboxylate de méthyle (2.128).....	219
(2 <i>S</i> ,3 <i>aR</i> ,6 <i>S</i> ,7 <i>aS</i>)- <i>N-tert</i> -Butyloxycarbonyl-6-chloro-3 <i>a</i> -méthyl- octahydroindole-2-carboxylate de méthyle (2.131).....	220
(2 <i>S</i> ,3 <i>aR</i> ,6 <i>S</i> ,7 <i>aS</i>)-6-bromo- <i>N-tert</i> -butyloxycarbonyl-3 <i>a</i> -méthyl- octahydroindole-2-carboxylate de méthyle (2.132).....	220
(2 <i>S</i> ,3 <i>aS</i> ,6 <i>S</i> ,7 <i>aS</i>)- <i>N-tert</i> -Butyloxycarbonyl-6-chloro-3 <i>a</i> -méthyl- octahydroindole-2-carboxylate de méthyle (2.133).....	221
(2 <i>S</i> ,3 <i>aS</i> ,6 <i>S</i> ,7 <i>aS</i>)-6-bromo- <i>N-tert</i> -butyloxycarbonyl-3 <i>a</i> -méthyl- octahydroindole-2-carboxylate de méthyle (2.134).....	222
(2 <i>S</i>)-4,4-di(3-Butényl)- <i>N-tert</i> -butyloxycarbonylpyrrolidin-5-one- 2-carboxylate de méthyle (2.135).....	222
(2 <i>S</i>)-4,4-di(3-Butényl)- <i>N-tert</i> -butyloxycarbonylpyrrolidin-5-one- 2-carboxylate de tert-butyle (2.136).....	223
(2 <i>S</i> ,3 <i>aS</i> ,6 <i>S</i> ,7 <i>aS</i>)-3 <i>a</i> -(3-Butényl)- <i>N-tert</i> -butyloxycarbonyl-6-chloro- octahydroindole-2-carboxylate de méthyle (2.140).....	223
(2 <i>S</i> ,3 <i>aS</i> ,6 <i>S</i> ,7 <i>aS</i>)-6-Bromo-3 <i>a</i> -(3-butényl)- <i>N-tert</i> -butyloxycarbonyl- octahydroindole-2-carboxylate de méthyle (2.141).....	224
(2 <i>S</i> ,3 <i>aS</i> ,6 <i>S</i> ,7 <i>aS</i>)-3 <i>a</i> -(3-Butényl)- <i>N-tert</i> -butyloxycarbonyl-6-chloro- octahydroindole-2-carboxylate de tert-butyle (2.142).....	224
(2 <i>S</i> ,3 <i>aS</i> ,6 <i>S</i> ,7 <i>aS</i>)-6-Bromo-3 <i>a</i> -(3-butényl)- <i>N-tert</i> -butyloxycarbonyl- octahydroindole-2-carboxylate de méthyle (2.143).....	225
Trifluorométhanesulfonate de 4-triméthylsilylbut-3-ynyle (2.148).....	226

Trifluorométhanesulfonate de pent-3-yne (2.149).....	226
(2S,4S)-2- <i>tert</i> -Butyloxycarbonylamino-4-(4-triméthylsilylbut-3-ynyl) pentane-1,5-dioate de méthyle (2.150).....	226
(2S,4S)-2- <i>tert</i> -Butyloxycarbonylamino-4-(pent-3-ynyl)pentane- 1,5-dioate de méthyle (2.151).....	227
(2S,4S)- <i>N-tert</i> -Butyloxycarbonyl-4-(4-triméthylsilylbut-3-ynyl) pyrrolidin-5-one-2-carboxylate de méthyle (2.152).....	227
(2S,4S)- <i>N-tert</i> -Butyloxycarbonyl-4-(but-3-ynyl)pyrrolidin-5-one-2- carboxylate de méthyle (2.153).....	228
(2S,4S)- <i>N-tert</i> -Butyloxycarbonyl-4-(pent-3-ynyl)pyrrolidin-5-one- 2-carboxylate de méthyle (2.154).....	229
(2S,3aS,7aS)- <i>N-tert</i> -Butyloxycarbonyl-6-chloro-2,3,3a,4,5,7a- hexahydroindole-2-carboxylate de méthyle (2.158).....	229
(2S,3aS,7aS)-6-Bromo- <i>N-tert</i> -butyloxycarbonyl-2,3,3a,4,5,7a- hexahydroindole-2-carboxylate de méthyle (2.159).....	230
(2aS,4S,7bR)-5-Oxo-7-triméthylsilyl-1,2,2a,3,4,7b-hexahydro- 6-oxa-4a-aza-cyclopenta[cd]indène-4-carboxylate de méthyle (2.160).....	230
(2aS,4S,7bR)-7-Méthyl-5-oxo-1,2,2a,3,4,7b-hexahydro-6-oxa-4a-aza- cyclopenta[cd]indène-4-carboxylate de méthyle (2.161).....	232
(2S,3aS,7aS)- <i>N-tert</i> -Butyloxycarbonyl-6-phényl-2,3,3a,4,7,7a- hexahydroindole-2-carboxylate de méthyle (2.170).....	232
(2S,3aS,7aS)- <i>N-tert</i> -Butyloxycarbonyl-6-(<i>m</i> -hydroxyphényl)-2,3,3a,4,7,7a- hexahydroindole-2-carboxylate de méthyle (2.171).....	233
(2S,3aS,7aS)- <i>N-tert</i> -Butyloxycarbonyl-6-(<i>m</i> -formylphényl)-2,3,3a,4,7,7a- hexahydroindole-2-carboxylate de méthyle (2.172).....	233
(2S,3aS,7aS)- <i>N-tert</i> -Butyloxycarbonyl-6-(<i>m</i> -nitrophényl)-2,3,3a,4,7,7a- hexahydroindole-2-carboxylate de méthyle (2.173).....	234
(2S,3aS,7aS)- <i>N-tert</i> -Butyloxycarbonyl-6-(<i>E</i> -styryl)-2,3,3a,4,7,7a- hexahydroindole-2-carboxylate de méthyle (2.174).....	235
(2S,3aS,7aS)- <i>N-tert</i> -Butyloxycarbonyl-6-(<i>m</i> -cyanophényl)-2,3,3a,4,7,7a- hexahydroindole-2-carboxylate de méthyle (2.175).....	235

(2S,3aS,7aS)- <i>N-tert</i> -Butyloxycarbonyl-6-(vinyl)-2,3,3a,4,7,7a-hexahydroindole-2-carboxylate de méthyle (2.170).....	236
(2S,3aS,7aS)- <i>N-tert</i> -Butyloxycarbonyl-6-(E-2-méthoxycarbonyl-vinyl)-2,3,3a,4,7,7a-hexahydroindole-2-carboxylate de méthyle (2.177).....	236
(2S,3aS,7aS)- <i>N-tert</i> -Butyloxycarbonyl-8,10-dioxo-2,3,3a,4,5,7,7a,8,10,10a,10b,10c-dodécahydro-9-oxa-1-aza-dicyclopenta[a,h]naphthalène-2-carboxylate de méthyle (2.178).....	237
(2S,3aS,6R,7aS)-6-Azido- <i>N-tert</i> -butyloxycarbonyl-octahydroindole-2-carboxylate de méthyle (2.179).....	238
(2S)- <i>N-tert</i> -Butyloxycarbonyl-4,4-di(4-triméthylsilylbut-3-ynyl)pyrrolidin-5-one-2-carboxylate de méthyle (2.183).....	239
(2S)- <i>N-tert</i> -Butyloxycarbonyl-4,4-di(but-3-ynyl)pyrrolidin-5-one-2-carboxylate de méthyle (2.185).....	240
(2S)- <i>N-tert</i> -Butyloxycarbonyl-4,4-di(4-triméthylsilylbut-3-ynyl)pyrrolidin-5-one-2-carboxylate de tert-butyle (2.184).....	240
(2S)- <i>N-tert</i> -Butyloxycarbonyl-4,4-di(but-3-ynyl)pyrrolidin-5-one-2-carboxylate de tert-butyle (2.186).....	241
(2S,3aS,7aS)- <i>N-tert</i> -Butyloxycarbonyl-3a-(but-3-ynyl)-6-chloro-2,3,3a,4,5,7a-hexahydroindole-2-carboxylate de méthyle (2.191).....	241
(2S,3aS,7aS)- <i>N-tert</i> -Butyloxycarbonyl-3a-(but-3-ynyl)-6-chloro-2,3,3a,4,5,7a-hexahydroindole-2-carboxylate de tert-butyle (2.192).....	242
(2aS,4S,7bR)-5-Oxo-2a-(4-triméthylsilylbut-3-ynyl)-7-triméthylsilyl-1,2,2a,3,4,7b-hexahydro-6-oxa-4a-aza-cyclopenta[cd]indène-4-carboxylate de tert-butyle (2.198a).....	243
(2aR,4S,7bR)-5-Oxo-2a-(4-triméthylsilylbut-3-ynyl)-7-triméthylsilyl-1,2,2a,3,4,7b-hexahydro-6-oxa-4a-aza-cyclopenta[cd]indène-4-carboxylate de tert-butyle (2.198b).....	243
(2S,4R,S)- <i>N-tert</i> -Butyloxycarbonyl-4-(but-3-ynyl)-4-(4-triméthylsilylbut-3-ynyl)pyrrolidin-5-one-2-carboxylate de tert-butyle (2.199).....	243
(2S,4R,S)- <i>N-tert</i> -Butyloxycarbonyl-4-(pent-3-ynyl)-4-(4-triméthylsilylbut-3-ynyl)pyrrolidin-5-one-2-carboxylate de méthyle (2.200).....	244

(2 <i>S</i> ,4 <i>R</i> , <i>S</i>)- <i>N</i> - <i>tert</i> -Butyloxycarbonyl-4-(but-3-ynyl)-4-(pent-3-ynyl)pyrrolidin-5-one-2-carboxylate de méthyle (2.201)	245
(2 <i>S</i> ,4 <i>R</i> , <i>S</i>)-4-(3-Butènyl)- <i>N</i> - <i>tert</i> -butyloxycarbonyl-4-(pent-3-ynyl)pyrrolidin-5-one-2-carboxylate de méthyle (2.202)	245
(2 <i>S</i> ,4 <i>R</i> , <i>S</i>)-4-(3-Butènyl)- <i>N</i> - <i>tert</i> -butyloxycarbonyl-4-(4-triméthylsilylbut-3-ynyl)pyrrolidin-5-one-2-carboxylate de méthyle (2.203)	245
(2 <i>S</i> ,4 <i>R</i> , <i>S</i>)-4-(3-Butènyl)- <i>N</i> - <i>tert</i> -butyloxycarbonyl-4-(but-3-ynyl)pyrrolidin-5-one-2-carboxylate de méthyle (2.204)	246
(2 <i>aR</i> ,4 <i>S</i> ,7 <i>bR</i>)-5-Oxo-2 <i>a</i> -(4-triméthylsilylbut-3-ynyl)-7-triméthylsilyl-1,2,2 <i>a</i> ,3,4,7 <i>b</i> -hexahydro-6-oxa-4 <i>a</i> -aza-cyclopenta[<i>cd</i>]indène-4-carboxylate de méthyle (2.211)	248
(2 <i>aS</i> ,4 <i>S</i> ,7 <i>bR</i>)-5-Oxo-2 <i>a</i> -(4-triméthylsilylbut-3-ynyl)-7-triméthylsilyl-1,2,2 <i>a</i> ,3,4,7 <i>b</i> -hexahydro-6-oxa-4 <i>a</i> -aza-cyclopenta[<i>cd</i>]indène-4-carboxylate de méthyle (2.212)	248
(2 <i>aS</i> ,4 <i>S</i> ,7 <i>bR</i>)-2 <i>a</i> -(But-3-ynyl)-7-méthyl-5-oxo-1,2,2 <i>a</i> ,3,4,7 <i>b</i> -hexahydro-6-oxa-4 <i>a</i> -aza-cyclopenta[<i>cd</i>]indène-4-carboxylate de méthyle (2.213)	249
(2 <i>aR</i> ,4 <i>S</i> ,7 <i>bR</i>)-2 <i>a</i> -(But-3-ynyl)-7-méthyl-5-oxo-1,2,2 <i>a</i> ,3,4,7 <i>b</i> -hexahydro-6-oxa-4 <i>a</i> -aza-cyclopenta[<i>cd</i>]indène-4-carboxylate de méthyle (2.214)	249
(2 <i>aR</i> ,4 <i>S</i> ,7 <i>bR</i>)-2 <i>a</i> -(3-Butènyl)-7-méthyl-5-oxo-1,2,2 <i>a</i> ,3,4,7 <i>b</i> -hexahydro-6-oxa-4 <i>a</i> -aza-cyclopenta[<i>cd</i>]indène-4-carboxylate de méthyle (2.215)	250
(2 <i>aR</i> ,4 <i>S</i> ,7 <i>bR</i>)-2 <i>a</i> -(3-Butènyl)-7-méthyl-5-oxo-1,2,2 <i>a</i> ,3,4,7 <i>b</i> -hexahydro-6-oxa-4 <i>a</i> -aza-cyclopenta[<i>cd</i>]indène-4-carboxylate de méthyle (2.216)	250
(2 <i>S</i> ,3 <i>aS</i> ,7 <i>aS</i>)- <i>N</i> - <i>tert</i> -Butyloxycarbonyl-3 <i>a</i> -(4-triméthylsilylbut-3-ynyl)-6-chloro-2,3,3 <i>a</i> ,4,5,7 <i>a</i> -hexahydroindole-2-carboxylate de méthyle (2.218)	251
(2 <i>S</i> ,3 <i>aS</i> ,6 <i>S</i> ,7 <i>aS</i>)-6-Bromo- <i>N</i> - <i>tert</i> -butyloxycarbonyl-3 <i>a</i> -(4-triméthylsilylbut-3-ynyl)-octahydroindole-2-carboxylate de <i>tert</i> -butyle (2.222)	252
(2 <i>S</i> ,3 <i>aS</i> ,7 <i>aS</i>)-3 <i>a</i> -(3-Butènyl)- <i>N</i> - <i>tert</i> -butyloxycarbonyl-6-chloro-2,3,3 <i>a</i> ,4,5,7 <i>a</i> -hexahydroindole-2-carboxylate de méthyle (2.223)	252
(2 <i>S</i> ,3 <i>aS</i> ,6 <i>S</i> ,7 <i>aS</i>)- <i>N</i> - <i>tert</i> -Butyloxycarbonyl-3 <i>a</i> -(but-3-ynyl)-6-chloro-octahydroindole-2-carboxylate de méthyle (2.224)	253

(2S,3aS,6S,7aS)-6-Bromo- <i>N-tert</i> -butyloxycarbonyl-3a-(but-3-ynyl)- octahydroindole-2-carboxylate de méthyle (2.226).....	253
Trifluorométhanesulfonate de pent-3,4-diènyle (2.243).....	254
(2S,4S)-2- <i>tert</i> -Butyloxycarbonylamino-4-(pent-3,4-diènyle)pentane- 1,5-dioate de méthyle (2.244).....	254
(2S,4S)- <i>N-tert</i> -butyloxycarbonyl-4-(pent-3,4-diènyle)pyrrolidin-5-one-2- carboxylate de méthyle (2.245).....	254
(2aS,4S,7aR,7bR)-7-Méthylène-5-oxo-octahydro-6-oxa-4a-aza- cyclopenta[cd]indène-4-carboxylate de méthyle (2.247).....	255
(2S,4S)-4-(3-Oxo-propyl)pyrrolidin-5-one-2-carboxylate de méthyle (2.250).....	255
(2S,4S)-4-(4-Benzo[1,3]dioxol-5-yl-but-3-ènyle)- <i>N-tert</i> -butyloxycarbonyl pyrrolidin-5-one-2-carboxylate de méthyle (2.252).....	256
(2S,3aS,6R,6aR)-6-[(R)-Benzo[1,3]dioxol-5-yl-hydroxy-méthyl]- <i>N-tert</i> - butyloxycarbonyl-hexahydro-cyclopenta[b]pyrrole-2- carboxylate de méthyle (2.254).....	257
(2S,3aS,6R,6aR)-6-[(S)-Acétoxy-Benzo[1,3]dioxol-5-yl-méthyl]- <i>N-tert</i> - butyloxycarbonyl-hexahydro-cyclopenta[b]pyrrole-2- carboxylate de méthyle (2.255).....	258
(2S,3aS,6R,6aR)-6-[(S)-Benzo[1,3]dioxol-5-yl-méthoxy-méthyl]- <i>N-tert</i> - butyloxycarbonyl-hexahydro-cyclopenta[b]pyrrole-2- carboxylate de méthyle (2.256).....	258
Trifluorométhanesulfonate de <i>trans</i> -3-pentènyle (2.259).....	259
(2S,4S)-2- <i>tert</i> -Butyloxycarbonylamino-4-(<i>trans</i> -3-pentènyle)pentane- 1,5-dioate de méthyle (2.260).....	260
(2S,4S)- <i>N-tert</i> -Butyloxycarbonyl-4-(<i>trans</i> -3-pentènyle)pyrrolidin-5-one-2- carboxylate de méthyle (2.261).....	261
(2S,4S,6R,7R)- <i>N-tert</i> -Butyloxycarbonyl-6-[(1R)-1-chloroéthyl]- hexahydrocyclopenta[b]pyrrole-2-carboxylate de méthyle (2.263).....	261

5.4 Caractérisation des composés du chapitre 3

3-(3-Butényl)- <i>N-tert</i> -butyloxycarbonylpipéridin-2-one (3.14).....	263
3-(3-Butényl)- <i>N-tert</i> -butyloxycarbonyl-2-méthoxypipéridine (3.15).....	263
(2 <i>S</i> *,4 <i>aR</i> *,7 <i>S</i> *,9 <i>aS</i> *)- <i>N-tert</i> -Butyloxycarbonyl-7-chloro-décahydroquinoléine (3.16).....	264
(4 <i>R</i> , <i>S</i> ,2 <i>S</i>)-5-(3-Butényl)- <i>N-tert</i> -butyloxycarbonylpipéridin-6-one-2-carboxylate de méthyle (3.18).....	264
(4 <i>S</i> ,2 <i>S</i>)-5-(3-Butényl)pipéridin-6-one-2-carboxylate de méthyle (3.19).....	265
(4 <i>R</i> ,2 <i>S</i>)-5-(3-Butényl)pipéridin-6-one-2-carboxylate de méthyle (3.20).....	265
(4 <i>S</i> ,2 <i>S</i>)-5-(3-Butényl)- <i>N-tert</i> -butyloxycarbonylpipéridin-6-one-2-carboxylate de méthyle (3.21).....	266
(4 <i>R</i> ,2 <i>S</i>)-5-(3-Butényl)- <i>N-tert</i> -butyloxycarbonylpipéridin-6-one-2-carboxylate de méthyle (3.22).....	266
(2 <i>S</i> ,4 <i>aR</i> ,7 <i>S</i> ,8 <i>aS</i>)- <i>N-tert</i> -Butyloxycarbonyl-7-chloro-décahydroquinoléine-2-carboxylate de méthyle (3.23).....	267
(2 <i>S</i> ,4 <i>aR</i> ,7 <i>R</i> ,8 <i>aS</i>)- <i>N-tert</i> -Butyloxycarbonyl-7-chloro-décahydroquinoléine-2-carboxylate de méthyle (3.24).....	267
(2 <i>S</i> ,4 <i>aR</i> ,7 <i>S</i> ,8 <i>aS</i>)-7-Bromo- <i>N-tert</i> -butyloxycarbonyl-décahydroquinoléine-2-carboxylate de méthyle (3.25).....	268
(2 <i>S</i> ,4 <i>aS</i> ,7 <i>R</i> ,8 <i>aR</i>)- <i>N-tert</i> -Butyloxycarbonyl-7-chloro-décahydroquinoléine-2-carboxylate de méthyle (3.26).....	268
(2 <i>S</i> ,4 <i>aS</i> ,7 <i>S</i> ,8 <i>aR</i>)- <i>N-tert</i> -Butyloxycarbonyl-7-chloro-décahydroquinoléine-2-carboxylate de méthyle (3.27).....	269
(2 <i>S</i> ,4 <i>aS</i> ,7 <i>R</i> ,8 <i>aR</i>)-7-Bromo- <i>N-tert</i> -butyloxycarbonyl-décahydroquinoléine-2-carboxylate de méthyle (3.28).....	269
(4 <i>R</i> , <i>S</i> ,2 <i>S</i>)- <i>N-tert</i> -Butyloxycarbonyl-5-(2-propényl)pipéridin-6-one-2-carboxylate de méthyle (3.30).....	270
(4 <i>S</i> ,2 <i>S</i>)- <i>N-tert</i> -Butyloxycarbonyl-5-(2-propényl)pipéridin-6-one-2-carboxylate de méthyle (3.31).....	271
(4 <i>R</i> ,2 <i>S</i>)- <i>N-tert</i> -Butyloxycarbonyl-5-(2-propényl)pipéridin-6-one-	

2-carboxylate de méthyle (3.32).....	271
(4 <i>R</i> ,2 <i>S</i>)- <i>N</i> - <i>tert</i> -Butyloxycarbonyl-5-(but-3-ynyl)pipéridin-6-one- 2-carboxylate de méthyle (3.37).....	273
(4 <i>S</i> ,2 <i>S</i>)- <i>N</i> - <i>tert</i> -Butyloxycarbonyl-5-(but-3-ynyl)pipéridin-6-one- 2-carboxylate de méthyle (3.38).....	273

5.5 Caractérisation des composés du chapitre 4

(2 <i>S</i> ,3 <i>aR</i> ,6 <i>R</i> ,7 <i>aR</i>)- <i>N</i> - <i>tert</i> -Butyloxycarbonyl-6-(<i>o/p</i> -tolyl)- octahydroindole-2-carboxylate de méthyle (4.1).....	275
(2 <i>S</i> ,3 <i>aS</i> ,7 <i>aS</i>)- <i>N</i> - <i>tert</i> -Butyloxycarbonyl-6-(<i>o/p</i> -tolyl)-2,3,3 <i>a</i> ,4,5,7 <i>a</i> - hexahydroindole-2-carboxylate de méthyle (4.2).....	275
(2 <i>S</i> ,3 <i>aS</i> ,6 <i>S</i> ,7 <i>aS</i>)- <i>N</i> - <i>tert</i> -Butyloxycarbonyl-6-(2,4-diméthylphényl)- octahydroindole-2-carboxylate de méthyle (4.11).....	276
(2 <i>S</i> ,3 <i>aS</i> ,6 <i>S</i> ,7 <i>aS</i>)- <i>N</i> - <i>tert</i> -Butyloxycarbonyl-6-(2,4,6-triméthylphényl)- octahydroindole-2-carboxylate de méthyle (4.12).....	277
(2 <i>S</i> ,3 <i>aS</i> ,6 <i>S</i> ,7 <i>aS</i>)- <i>N</i> - <i>tert</i> -Butyloxycarbonyl-6-(<i>o/p</i> -1,2-diméthylphényl)- octahydroindole-2-carboxylate de méthyle (4.13).....	277
(2 <i>S</i> ,3 <i>aS</i> ,6 <i>S</i> ,7 <i>aS</i>)-6-(2/3-Benzofuranyl)- <i>N</i> - <i>tert</i> -butyloxycarbonyl- octahydroindole-2-carboxylate de méthyle (4.14).....	278
(2 <i>S</i> ,3 <i>aS</i> ,6 <i>S</i> ,7 <i>aS</i>)- <i>N</i> - <i>tert</i> -Butyloxycarbonyl-6-(<i>o/p</i> -isopropylphényl)- octahydroindole-2-carboxylate de méthyle (4.15).....	278
(2 <i>S</i> ,3 <i>aS</i> ,6 <i>S</i> ,7 <i>aS</i>)- <i>N</i> - <i>tert</i> -Butyloxycarbonyl-6-(<i>m/p</i> - <i>tert</i> -butylphényl)- octahydroindole-2-carboxylate de méthyle (4.16).....	279
(2 <i>S</i> ,3 <i>aS</i> ,6 <i>S</i> ,7 <i>aS</i>)-6-(<i>o/p</i> -Benzo[1,3]dioxolyl)- <i>N</i> - <i>tert</i> -butyloxycarbonyl- octahydroindole-2-carboxylate de méthyle (4.17).....	280
(2 <i>S</i> ,3 <i>aS</i> ,6 <i>S</i> ,7 <i>aS</i>)- <i>N</i> - <i>tert</i> -Butyloxycarbonyl-6-(<i>o/p</i> -méthoxyphényl)- octahydroindole-2-carboxylate de méthyle (4.18).....	280
(2 <i>S</i> ,4 <i>S</i> ,5 <i>R</i> , <i>S</i>)-4-(3-Butényl)- <i>N</i> - <i>tert</i> -butyloxycarbonyl-5-(2,4- diméthoxyphényl)pyrrolidine-2-carboxylate de méthyle (4.24).....	281
(2 <i>S</i> ,4 <i>S</i> ,5 <i>R</i> , <i>S</i>)-4-(3-Butényl)- <i>N</i> - <i>tert</i> -butyloxycarbonyl-5-(2-furanyl)	

pyrrolidine-2-carboxylate de méthyle (4.25).....	282
(2S,4S,5R,S)-4-(3-Butène)-N-tert-butyloxy-carbonyl-5-(3-indène)	
pyrrolidine-2-carboxylate de méthyle (4.26).....	282
(2S,4S,5R)-5-Allyl-4-(3-butène)-N-tert-butyloxy-carbonyl	
pyrrolidine-2-carboxylate de méthyle (4.28).....	283
(2S,4S,5R,S)-4-(3-Butène)-N-tert-butyloxy-carbonyl-5-(5-oxo-2,5-	
dihydro-furan-2-yl)pyrrolidine-2-carboxylate de méthyle (4.29).....	284

Chapitre 6 : Références

6.1 Références.....	287
Annexe I. Rapport cristallographique du composé 1.25.....	314
Annexe II. Rapport cristallographique du composé 1.64.....	324
Annexe III. Rapport cristallographique du composé 1.89.....	333
Annexe IV. Rapport cristallographique du composé 2.116.....	344
Annexe V. Rapport cristallographique du composé 2.160.....	355
Annexe VI. Rapport cristallographique du composé 2.195.....	365
Annexe VII. Rapport cristallographique du composé 2.247.....	375
Annexe VIII. Rapport cristallographique du composé 2.254.....	385
Annexe IX. Rapport cristallographique du composé 2.256.....	398
Annexe X. Rapport cristallographique du composé 3.16.....	408
Annexe XI. Rapport cristallographique du composé 3.23.....	417
Annexe XII. Rapport cristallographique du composé 3.24.....	427
Annexe XIII. Rapport cristallographique du composé 3.27.....	437

Liste des figures

Figure 1.1 Sélection d'aeruginosines.....	3
Figure 1.2 Dysinosin A.....	4
Figure 1.3 Structure de l'oscillarin de la présumée oscillarin.....	6
Figure 1.4 Suomilide ainsi que le nouvel aeruginosine isolé par Pharmacia.....	7
Figure 1.5 Cascade enzymatique impliquée lors de la coagulation sanguine.....	9
Figure 1.6 Représentation schématique du site actif de la thrombine.....	11
Figure 1.7 Représentation stylisée des interactions entre l'aeruginosine 298A et PPACK avec le site actif de la thrombine.....	13
Figure 1.8. Révision de la structure de l'aeruginosine 298A suite à la synthèse totale.....	14
Figure 1.9 Analyse rétrosynthétique pour la préparation de dysinosin A.....	16
Figure 1.10 Analyse rétrosynthétique pour la préparation d'oscillarin.....	18
Figure 1.11 Analyse rétrosynthétique pour la préparation de la présumée oscillarin.....	19
Figure 1.12 Analyse rétrosynthétique pour la préparation de la chaîne latérale d'oscillarin 1.11.....	21
Figure 1.13 Préparation d'une pyrroline par Grubbs <i>et al.</i>	21
Figure 1.14 Préparation d'une pyrroline par Mori <i>et al.</i>	22
Figure 1.15. Préparation d'une pyrroline disubstituée par Mioskowski <i>et al.</i>	22
Figure 1.16 Préparation de l'acide aminé L-CHOI par le groupe de Bonjoch....	30
Figure 1.17 Préparation de l'acide aminé L-CHOI par le groupe de Wipf.....	31
Figure 1.18 Préparation de l'acide aminé L-CHOI par le groupe de Toyooka...	32
Figure 1.19 Préparation de l'acide aminé L-CHOI par le groupe de Shibasaki..	33
Figure 1.20 Analyse rétrosynthétique pour l'approche Mukaiyama.....	35
Figure 1.21 Cyclisation d'un éther d'énol silylé sur un ion <i>N</i> -acyloxyiminium....	36
Figure 1.22 Induction asymétrique-1,3 du dianion d'un dérivé de l'acide glutamique.....	37
Figure 1.23 Analyse rétrosynthétique pour l'approche de type azonia-ène.....	41

Figure 1.24 Synthèse d'un intermédiaire de daphniphyllate via une réaction de type azonia-ène.....	42
Figure 1.25 Synthèse d'un intermédiaire de perhydrohistrionicotoxin via une réaction de type azonia-ène.....	42
Figure 1.26 Proposition de préparation de l'acide aminé L-CHOI via la cyclisation d'une oléfine inactivée sur un ion <i>N</i> -acyloxyiminium....	45
Figure 1.27 Analyse rétrosynthétique pour l'approche de la cyclisation d'une oléfine inactivée sur un ion <i>N</i> -acyloxyiminium.....	46
Figure 1.28 Effets nOe observés par RMN de l'hydroindole 1.84	48
Figure 1.29 Comparaison des méthodes disponibles pour la préparation de L-CHOI.....	49
Figure 1.30 Interactions entre le produit naturel oscillarin et la thrombine.....	56
Figure 2.1 Sélection de produits naturels incorporant le motif hydroindole.....	59
Figure 2.2 Sélection de médicaments et médicaments potentiels incorporant le motif hydroindole.....	60
Figure 2.3 Analyse conformationnelle du système allylique 2.11	61
Figure 2.4 Analyse conformationnelle des cations oxonium et iminium.....	62
Figure 2.5 Effet allylique-1,3 et allylique-1,2.....	62
Figure 2.6 Équilibre conformationnel du cyclohexène 2.16	63
Figure 2.7. Équilibre conformationnel de la <i>N</i> -acylpipéridine 2.17	63
Figure 2.8 Cyclisation sur un ion <i>N</i> -acyliminium contrôlée par l'effet allylique.....	64
Figure 2.9 Addition d'un nucléophile sur l'énone 2.22	65
Figure 2.10 Addition de nucléophiles contrôlée par la minimisation de la tension allylique-1,2.....	65
Figure 2.11 Addition d'organocuvivres sur des dérivés de l'acide pyroglutamique.....	66
Figure 2.12 Conformères les plus stables de l'acide aminé L-CHOI.....	67
Figure 2.13 Synthèse de la (-)-centrolobine par Rychnovsky <i>et al.</i>	69
Figure 2.14 Cyclisation de type Prins et réarrangement de type oxonia-Cope.....	70

Figure 2.15 Exemple de différence de réactivité entre un ion iminium et un ion <i>N</i> -acyliminium.....	72
Figure 2.16 Différence de réactivité entre un ion <i>N</i> -acyloxyiminium et un ion <i>N</i> -acyliminium.....	73
Figure 2.17 Équilibre conformationel du composé 2.45	73
Figure 2.18 Cycloaddition sur un ion <i>N</i> -acyliminium.....	74
Figure 2.19 Classification des cyclisations aza-Prins sur des ions <i>N</i> -acyliminium.....	75
Figure 2.20 Préparation d'un intermédiaire pour la synthèse de l'alcaloïde Lythrancepine.....	76
Figure 2.21 Réarrangement de type 2-azonia-Cope.....	77
Figure 2.22 Cyclisation sur un l'ion <i>N</i> -acyliminium 2.58 , tel que rapporté par Grubbs <i>et al.</i>	77
Figure 2.23 Cyclisation d'une oléfine disubstituée sur l'ion <i>N</i> -acyloxyiminium 2.62 par Speckamp <i>et al.</i>	78
Figure 2.24 Exemples de cyclisation aza-Prins par Moeller <i>et al.</i>	79
Figure 2.25 Formation de l'urée cyclique 2.70 via une cyclisation aza-Prins sur un ion <i>N</i> -acyliminium.....	79
Figure 2.26 Préparation du squelette des alcaloïdes de la famille des Gelsedines par Hiemstra <i>et al.</i>	81
Figure 2.27 Cyclisation aza-Prins de l'hémiacétal 2.76 rapporté par Speckamp <i>et al.</i>	82
Figure 2.28 Cyclisation d'alcynes sur des ions <i>N</i> -acyliminiums par Overman <i>et al.</i>	82
Figure 2.29 Cyclisation aza-Prins sur l'ion <i>N</i> -acyloxyiminium 2.84 rapporté par Shono <i>et al.</i>	83
Figure 2.30 Préparation d'un halogénure vinylique et diversité moléculaire....	104
Figure 2.31 Cycloaddition intramoléculaire d'un alcyne sur un ion <i>N</i> -acyloxyiminium par Overman <i>et al.</i>	107
Figure 2.32 Différence de réactivité entre un alcyne terminal et interne observée par Moeller <i>et al.</i>	107

Figure 2.33 Cyclisation d'alcynes sur des carbonyles activés par Curran <i>et al</i>	122
Figure 2.34 Cyclisation d'alcynes par Heathcock <i>et al</i>	123
Figure 2.35 Cascade cationique observée par Johnson <i>et al</i>	124
Figure 3.1 Sélection de produits naturels incorporant le motif perhydroquinoléine.....	140
Figure 3.2 Addition d'un éther d'énol silylé sur l'ion <i>N</i> -acyloxyiminium 3.6	141
Figure 3.3 Addition d'un réactif de Grignard sur l'iminium 3.10	142
Figure 4.1 Réaction de Friedel-Crafts intramoléculaire par Hanessian <i>et al</i>	160
Figure 4.2 Friedel-Crafts intermoléculaire sur un ion <i>N</i> -acyloxyiminium par Nyberg <i>et al</i>	160
Figure 4.3 Préparation de l'azadécaline 4.10 par une réaction tandem aza-Prins/Friedel-Crafts par Speckamp <i>et al</i>	161
Figure 4.4 Préparation de l'azadécaline 4.13 par une réaction tandem aza-Prins/Friedel-Crafts par Speckamp <i>et al</i>	161

Liste des tableaux

Tableau 1.1 IC ₅₀ (μM) de quelques aeruginosines sur différentes protéases à sérine.....	5
Tableau 1.2 Tentatives de cyclisation Mukaiyama intramoléculaire.....	40
Tableau 2.1 Étude de l'effet de la concentration, de l'acide de Lewis et du solvant sur la cyclisation de l'hémiaminal 1.83	85
Tableau 2.2 Utilisation de sels d'ammonium lors de la cyclisation de l'hémiaminal 1.83	86
Tableau 2.3 Couplage-croisé de Suzuki avec le bromure vinylique 2.159	111
Tableau 2.4 Réaction de Stille et de Heck avec le bromure vinylique 2.159 ...	112
Tableau 4.1 Influence de l'acide de Lewis sur le tandem aza-Prins/Friedel-Crafts.....	156
Tableau 4.2 Influence de la température et de la concentration de l'aryle sur le rendement de la réaction tandem aza-Prins/Friedel-Crafts.....	158
Tableau 4.3 Tandem aza-Prins/Friedel-Crafts.....	162
Tableau 4.4 Tandem aza-Prins/Friedel-Crafts avec des halogénoaryles.....	163
Tableau 4.5 Friedel-Crafts sur l'ion <i>N</i> -acyloxyiminium dérivé de l'hémiaminal 1.83	164
Tableau 4.6 Compétition entre tandem aza-Prins/Friedel-Crafts et Friedel-Crafts sur l'ion <i>N</i> -acyloxyiminium.....	165

Liste des schémas

Schéma 1.1 Préparation de la pyrroline 1.22 par RCM.....	23
Schéma 1.2 Préparation de la chaîne latérale d'oscillarin 1.11	25
Schéma 1.3 Préparation de guanidines cycliques par double Mitsunobu.....	26
Schéma 1.4 Préparation de la chaîne latérale de la présumée oscillarin.....	27
Schéma 1.5 Préparation du pseudo-dipeptide D-Phe-D-Pla.....	28
Schéma 1.6 Préparation de la lactame 1.62	38
Schéma 1.7 Préparation de l'éther d'énol silylé 1.67	39
Schéma 1.8 Tentative de cyclisation de type azonia-ène.....	43
Schéma 1.9 Préparation du dérivé hémiaminal 1.83	47
Schéma 1.10. Préparation de l'acide aminé L-CHOI.....	48
Schéma 1.11 Synthèse du composé 1.89 et confirmation de la stéréochimie absolue.....	51
Schéma 1.12. Préparation du produit naturel oscillarin 1.7	52
Schéma 1.13 Préparation de la présumée oscillarin 1.6	53
Schéma 2.1 Influence du carbamate lors de la cyclisation aza-Prins sur un ion <i>N</i> -acyloxyiminium.....	88
Schéma 2.2 Étude de la longueur de la chaîne latérale lors de la cyclisation aza-Prins sur un ion <i>N</i> -acyloxyiminium.....	89
Schéma 2.3 Préparation du pseudo-dimère 2.113	91
Schéma 2.4 Préparation et confirmation structurelle de l'hydroindole tert-butylique 2.116	92
Schéma 2.5 Cyclisation aza-Prins sur un ion <i>N</i> -acyloxyiminium du dérivé 2.119	93
Schéma 2.6 Mécanisme général de cyclisation aza-Prins sur un ion <i>N</i> -acyloxyiminium.....	94
Schéma 2.7 Mécanisme probable de cyclisation aza-Prins sur un ion <i>N</i> -acyloxyiminium.....	96
Schéma 2.8 Cyclisation de l'isomère <i>anti</i> 2.123	97
Schéma 2.9 Mécanisme probable de cyclisation aza-Prins sur un	

ion <i>N</i> -acyloxyiminium sur le diastéréoisomère <i>anti</i>	98
Schéma 2.10 Cyclisation aza-Prins sur des ions α-méthyl- <i>N</i> -acyloxyiminium.....	100
Schéma 2.11 Cyclisation aza-Prins d'oléfines diastéréotopiques sur un ion <i>N</i> -acyloxyiminium.....	101
Schéma 2.12 Mécanisme probable de cyclisation aza-Prins d'oléfines diastéréotopiques sur un ion <i>N</i> -acyloxyiminium.....	103
Schéma 2.13 Préparation des triflates 2.148 et 2.149	104
Schéma 2.14 Préparation des hémiaminals 2.155-2.157	105
Schéma 2.15 Cyclisation des composés 2.155-2.157	106
Schéma 2.16 Proposition mécanistique pour la cyclisation des hémiaminals 2.155-2.157	109
Schéma 2.17 Interaction stérique entre R et le carbamate.....	110
Schéma 2.18 Exemple de cycloaddition de Diels-Alder avec le composé 2.176	112
Schéma 2.19 Préparation de l'azoture 2.179	113
Schéma 2.20 Préparation des hémiaminals 2.187-2.190	114
Schéma 2.21 Cyclisation d'alcynes diastéréotopiques monosubstitués.....	115
Schéma 2.22 Mécanisme probable de cyclisation aza-Prins d'alcynes diastéréotopiques sur un ion <i>N</i> -acyloxyiminium.....	116
Schéma 2.23 Cyclisation d'alcynes diastéréotopiques disubstitués.....	116
Schéma 2.24 Préparation des lactames 2.199-2.204	118
Schéma 2.25 Préparation des hémiaminals 2.205-2.210	118
Schéma 2.26 Étude de cyclisation compétitive des hémiaminals 2.206-2.208	119
Schéma 2.27 Cyclisation de l'hémiaminal 2.205	120
Schéma 2.28 Cyclisation de l'hémiaminal 2.209	121
Schéma 2.29 Préparations des hydroindoles 2.223-2.226	121
Schéma 2.30 Stabilité des cations vinyliques.....	125
Schéma 2.31 Préparation du triflate 2.243	127
Schéma 2.32 Préparation de l'hémiaminal 2.246	127

Schéma 2.33 Préparation du dihydrooxazinone 2.247	128
Schéma 2.34 Préparation de l'hémiaminal 2.253	129
Schéma 2.35 Cyclisations aza-Prins avec l'hémiaminal 2.253	131
Schéma 2.36 Préparation du triflate 2.259	132
Schéma 2.37 Préparation du composé 2.263 par cyclisation aza-Prins.....	133
Schéma 2.38 Proposition mécanistique pour la cyclisation de l'hémiaminal 2.253	135
Schéma 2.39 Expérience avec de l'eau marquée à l'oxygène-18.....	136
Schéma 2.40 Résumé de la cyclisation aza-Prins sur un ion <i>N</i> -acyloxyiminium développée.....	137A
Schéma 3.1 Préparation de la perhydroquinoléine 3.16	143
Schéma 3.2 Préparation des hémiaminaux 3.21 et 3.22	144
Schéma 3.3 Préparation des perhydroquinoléines 3.23-3.28	146
Schéma 3.4 Mécanisme probable de la cyclisation de l'hémiaminal <i>syn</i> 3.21	147
Schéma 3.5 Mécanisme probable de la cyclisation de l'hémiaminal <i>anti</i> 3.22	149
Schéma 3.6 Tentative de cyclisation des hémiaminaux 3.33 et 3.34	150
Schéma 3.7 Tentative de cyclisation d'un alcyne sur les hémiaminaux 3.39-3.40	152
Schéma 4.1 Proposition d'une nouvelle réaction tandem sur un ion <i>N</i> -acyloxyiminium.....	155
Schéma 4.2 Mécanisme probable de la réaction tandem aza-Prins/Friedel-Crafts.....	157
Schéma 4.2 Tandem aza-Prins/Friedel-Crafts avec l'hémiaminal <i>anti</i> 2.122	158
Schéma 4.3 Tandem aza-Prins/Friedel-Crafts avec un alcyne terminal.....	159

Liste des abréviations

Ac :	Acétyle
AIBN :	2,2'-Azobisisobutyronitrile
atm :	Atmosphère
Boc :	tert-Butyloxycarbonyle
Bu :	Butyle
cat. :	Catalytique
Cbz :	Benzyloxycarbonyle
CCM :	Chromatographie sur couche mince
CHOI :	2-Carboxy-6-hydroxyoctahydroindole
COSY :	Spectroscopie corrélée
CSA :	Acide camphre sulphonique
DBU :	1,8-Diazabicyclo[5.4.0]undéc-7-ène
DEAD :	Azodicarboxylate de diéthyle
DIBAL-H :	Hydruure de diisobutylaluminium
DMAP :	Diméthylaminopyridine
DMF :	<i>N,N</i> -Diméthylformamide
DMSO :	Diméthyle sulfoxyde
EDC :	Diéthylazodicarboxylate
Et :	Éthyle
FAB :	Fast Atom Bombardment
GP :	Groupement protecteur
h :	Heure
HOBt:	1-Hydroxybenzotriazole
HRMS:	Spectrométrie de masse à haute résolution
Hz :	Hertz
i-Pr :	iso-Propyle
IR :	Spectroscopie infrarouge
LCMS:	Chromatographie liquide couplée à un spectromètre de masse
LDA :	<i>N,N</i> -Diisopropylamidure de lithium

LiHMDS :	<i>N,N</i> -Bis(triméthylsilyl)amidure de lithium
M :	Molaire
Me :	Méthyle
MHz :	Mégahertz
MOC:	Méthoxy-carbonyle
min. :	Minute
mmol :	Millimole
mol :	Mole
Ms :	Méthanésulfonyle
MS :	Spectrométrie de masse
N :	Normale
nOe :	Effet nucléaire Overhauser
Ph :	Phényle
Pla :	Acide phényllactique
PSI :	Livre par pouce carré
<i>p</i> -TSA :	Acide <i>p</i> -toluènesulfonique
Rac. :	Racémique
RCM :	Fermeture de cycle par métathèse
RMN :	Résonance magnétique nucléaire
Rf :	Temps de rétention
TBAF :	Fluorure de tétrabutylammonium
TBDMS :	tert-Butyldiméthylsilyle
TBDPS :	tert-Butyldiphénylsilyle
tBu :	tert-Butyle
Tf :	Trifluorométhanésulfonyle
TFA :	Acide trifluoroacétique
THF :	Tétrahydrofurane
TMS :	Triméthylsilyle
t.p. :	Température de la pièce
quant. :	Quantitatif
Xyl :	Xylose

Remerciements

Je tiens tout d'abord à exprimer des remerciements les plus sincères à mon directeur de recherche, le professeur Stephen Hanessian. Je lui suis très reconnaissant de m'avoir accepté dans son groupe, de m'avoir laissé beaucoup de liberté quant à la réalisation des projets décrits dans cette thèse et de m'avoir permis d'atteindre mes objectifs. J'aimerais le remercier pour toutes les inestimables discussions que nous avons eues ensemble au fil des années qui ont menées à la réalisation de cette thèse et surtout de m'avoir transmis sa passion pour la recherche.

Je veux également remercier les membres du groupe de recherche du professeur Hanessian que j'ai eu le grand privilège de côtoyer durant toutes mes études graduées pour leur amitié et leur support irremplaçable. Je désire remercier en particulier mes collègues Janek Szychowski (également pour la révision de cette thèse), Sébastien Guillemette ainsi les Dr. Susanta S. Adhikari et Dr. Pachamuthu Kandasamy pour leur motivation et leur aide indispensable. Je tiens également à remercier spécialement mon collègue Éric Therrien pour son amitié et sa précieuse aide en modélisation.

Je souhaite également remercier mesdames Carol Major et Élane Fournelle pour les services administratifs et techniques largement appréciés, ainsi que M. Dalbir S. Sekhon pour son aide en LCMS. J'aimerais pareillement remercier le personnel de soutien de l'Université de Montréal, en particulier Sylvie Bilodeau, Robert Mayer et le Dr. Minh Tan Phan Viet, pour leur service et leur assistance pour des expériences RMN en deux dimensions. Je tiens également à remercier le Dr. Michel Simard pour avoir effectué les résolutions cristallographiques de cette thèse et le Dr. Michael Evans pour le service de spectroscopie de masse. Je voudrais également remercier la compagnie AstraZeneca pour avoir effectué des tests d'inhibition enzymatique sur le

produit naturel oscillarin, ainsi que le Dr. Jens F. W. Petersens pour avoir effectué la résolution cristallographique du complexe thrombine-oscillarin.

Je voudrais également remercier le Conseil de Recherches en Sciences Naturelles et en Génie du Canada (CRSNG), le Fond de Recherche sur la Nature et les Technologies du Québec (FRNTQ) ainsi que l'Université de Montréal pour m'avoir appuyé tout au long de mes études graduées en m'offrant différentes bourses d'étude.

Enfin, je voudrais remercier mes parents, ma sœur ainsi que ma copine Catherine Paquet pour la révision de cette thèse, son support, son amour et pour avoir cru en moi tout au long de mes études.

Chapitre 1

Synthèse totale et confirmation structurale du produit naturel marin oscillarin

1.1 Introduction

1.1.1 Famille des aeruginosines

a) Définitions et structures

Les organismes d'origine marine, incluant les animaux, les plantes et les microorganismes, diffèrent significativement de leurs équivalents terrestres en possédant plusieurs caractéristiques propres. Ils produisent, utilisent et contiennent plusieurs composés chimiques ayant des structures uniques.¹ Plusieurs de ces produits naturels d'origine marine possèdent différentes activités biologiques importantes pouvant servir en chimie médicinale.

Les cyanobactéries (auparavant appelées algues bleues-vertes) sont des microorganismes photoautotrophes dotés d'un mécanisme de photosynthèse semblable à celui des végétaux. Ces organismes procaryotes utilisent la lumière comme source d'énergie et sont capables de convertir l'azote moléculaire en ammoniac pour la fabrication de composés organiques. Sur le plan nutritionnel, les cyanobactéries fixant l'azote figurent parmi les organismes les plus autonomes au monde, car leur croissance n'exige que du CO₂, du N₂, de l'eau et quelques minéraux. Parmi ces organismes, on retrouve plusieurs souches de cyanobactéries toxiques produisant une très grande variété de produits naturels importants.² Ces dernières se retrouvent fréquemment dans des lacs et des étangs atrophés et peuvent causer l'empoisonnement de certains animaux et représentent un risque pour la santé humaine. En effet, plusieurs de ces bactéries produisent des substances chimiques hépato et neurotoxiques.³

Les cyanobactéries *Microcystis sp.* sont bien connues pour être une source unique de métabolites secondaires d'une très grande toxicité. En effet, plus de la moitié des souches de cette bactérie présentes dans les eaux douces sont hépatotoxiques pour les mammifères.⁴ Parmi les représentants de cette

famille, la bactérie *Microcystis aeruginosa* est la source de nombreux métabolites secondaires importants. Parmi les nombreux produits naturels isolés de cette bactérie, il existe une famille de peptides linéaires appelée les aeruginosines. Le premier membre de cette famille à avoir été isolé est l'aeruginosine 298A (voir figure 1.1) isolé en 1994 par le groupe de Murakami.⁵ Par la suite, de nombreux autres aeruginosines (comme les aeruginosines 98A et 103A) ont été isolés de ce microorganisme. En 1997, ce même groupe japonais a isolé l'aeruginosine 205A de la cyanobactérie *Oscillatoria agardhii*.⁶ Aujourd'hui, on connaît plus d'une quinzaine de représentants de cette famille.⁷

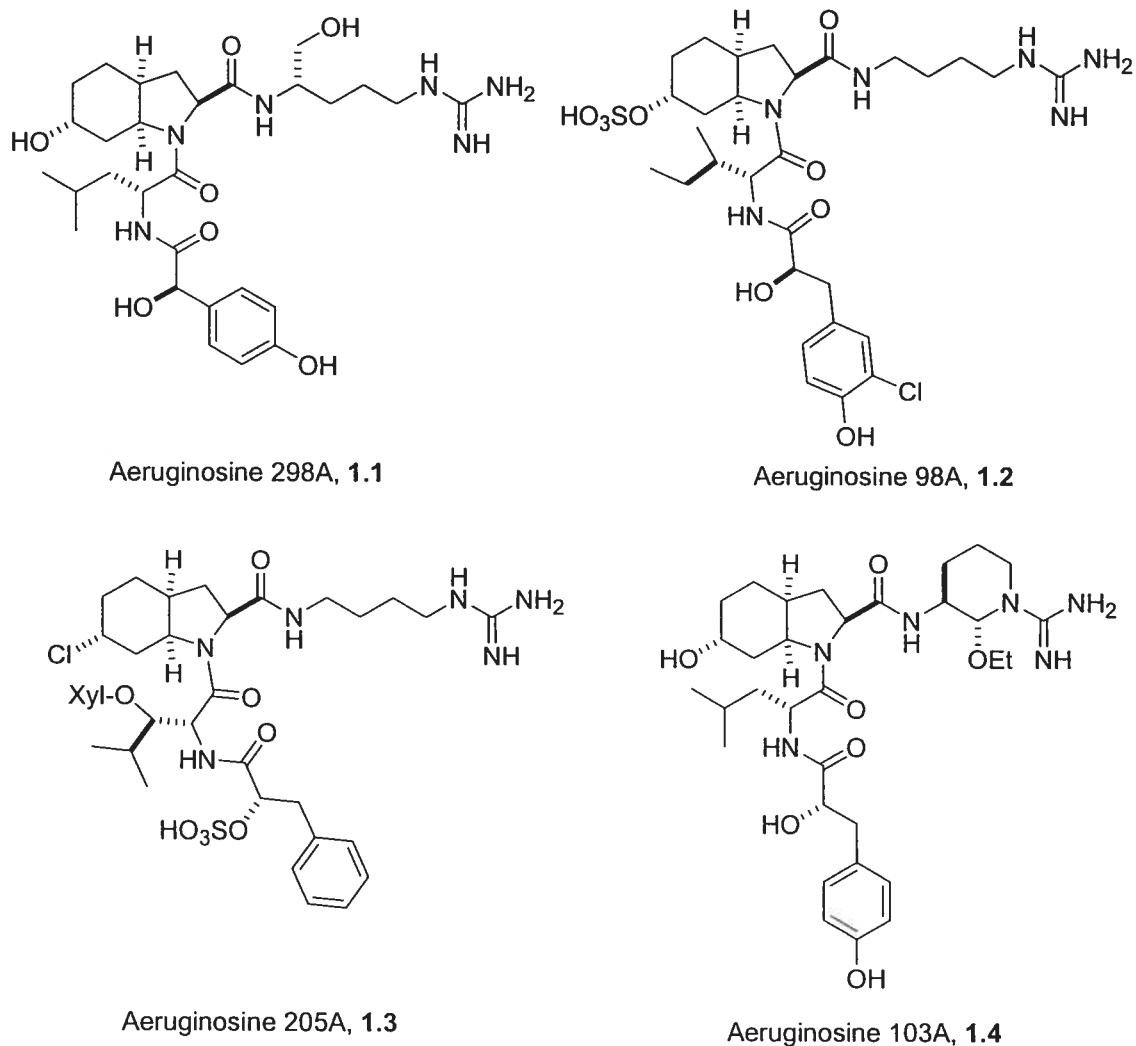


Figure 1.1 Sélection d'aeruginosines.

Ces pseudo-tétrapeptides possèdent plusieurs caractéristiques structurales uniques. Premièrement, ils possèdent, pour la plupart, l'acide aminé non-protéogénique (2*S*,3*aS*,6*R*,7*aS*)-2-carboxy-6-hydroxyoctahydroindole (L-CHOI) lié à un acide aminé de configuration D en combinaison avec un dérivé de l'acide phényllactique à sa position *N*-terminale. De plus, tous les aeruginosines possèdent une chaîne latérale sur la fonction carboxyle du L-CHOI se terminant avec une fonction basique guanidine.

Récemment, un groupe australien en collaboration avec la compagnie pharmaceutique AstraZeneca a isolé le produit naturel marin dysinosin A **1.5** (voir figure 1.2) d'une éponge de mer de la famille *Dysideidae sp.*, près de l'île Lézard, dans le North Queensland.⁸ Ce nouvel aeruginosine possède plusieurs caractéristiques structurales uniques. En effet, l'unité centrale L-CHOI comporte un 5*S*,6*S*-diol *trans*, le pseudo-dipeptide lié à l'azote du L-CHOI se termine par un dérivé sulfaté de l'acide glycérique et la chaîne latérale se termine par un motif 1-(*N*-amidino- Δ^3 -pyrrolino)éthylamine. Il est important de noter que dysinosin A est le seul représentant de la famille des aeruginosines qui ne provient pas d'une souche bactérienne. Par contre, il est connu que ce type d'éponge de mer vit en symbiose avec différents microorganismes et il est parfois difficile de savoir de quel organisme sont isolés certains produits naturels.^{1a}

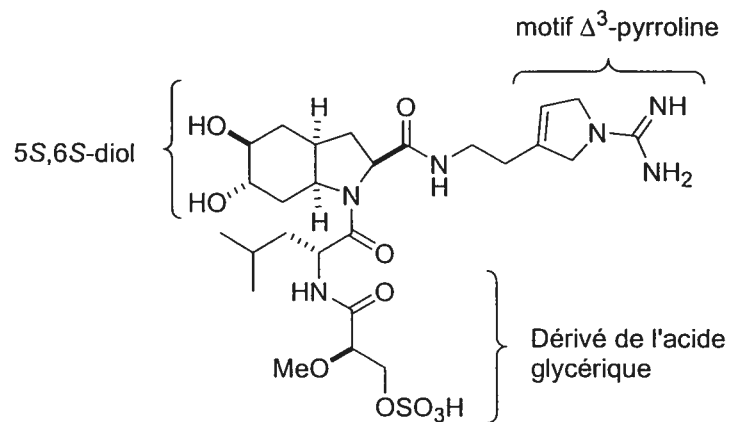


Figure 1.2 Dysinosin A.

b) Activité biologique des aeruginosines

Tel que mentionné dans la section précédente, les cyanobactéries sont hépatotoxiques pour les mammifères. Cette toxicité est en partie due à la présence de métabolites secondaires, tels que les aeruginosines chez ces bactéries. Il a été démontré que ces produits naturels possèdent, entre autres, une activité anticoagulante intéressante. En effet, ce sont des inhibiteurs de plusieurs enzymes impliquées lors de la cascade enzymatique de coagulation sanguine (telle que la thrombine). La structure unique des aeruginosines leur permet de se lier sélectivement au site actif de la thrombine en comblant les poches S1, S2 et S3 essentielles à l'inhibition (voir section 1.1.2). De plus, il a été démontré que les aeruginosines inhibent d'autres protéases à sérine telles que la trypsine, la plasmine et la papaïne (voir tableau 1.1).⁷ L'activité anti-thrombotique est la propriété la plus étudiée et la plus importante de ces produits naturels.

	Trypsine	Thrombine	Plasmine	Papaïne
Aeruginosine 298A	1,0	0,3	>10	>10
Aeruginosine 98A	0,6	10,0	7,0	100
Aeruginosine 205A	0,07	1,5	-	-
Aeruginosine 103A	51,0	9,0	68,0	-

Tableau 1.1 IC₅₀ (μM) de quelques aeruginosines sur différentes protéases à sérine.⁷

c) Oscillarin et la présumée oscillarin

La cyanobactérie *Oscillatoria agardhii* est bien connue pour être la source de nombreux peptides cycliques, tels que les microcysines, les oscillapeptines et les prenylagaramides.⁹ Ces produits naturels présentent également des propriétés biologiques intéressantes, telles que l'inhibition de différentes protéases à sérine comme la chymotrypsine et l'élastase. Jusqu'à tout récemment, aucun aeruginosine n'avait été isolé de cette bactérie. Cependant,

un groupe de scientifiques de l'Institut de Physiologie des Plantes de l'Université de Göttingen en Allemagne, en collaboration avec la compagnie pharmaceutique Boehringer Mannheim, a isolé un produit naturel qu'ils ont nommé oscillarin (figure 1.3) d'une culture d'algues (souche B2 83) de cette cyanobactérie. Dans leur premier brevet publié en 1996, ils ont proposé que la structure d'oscillarin (ou plutôt la présumée oscillarin) était **1.6**.¹⁰ Ce composé possède l'unité centrale L-CHOI commune à tous les aeruginosines. Le pseudo-dipeptide attaché à l'azote du L-CHOI est un acide phénylalanine (D-Phe) relié à un acide phényllactique (D-Pla) et la chaîne latérale rapportée dans ce brevet est très différente de tous les autres aeruginosines. Il s'agit d'une guanidine cyclique liée par une chaîne de trois carbones à la fonction carboxyle du L-CHOI. Au meilleur de nos connaissances, ce motif n'est présent uniquement que dans ce produit naturel.

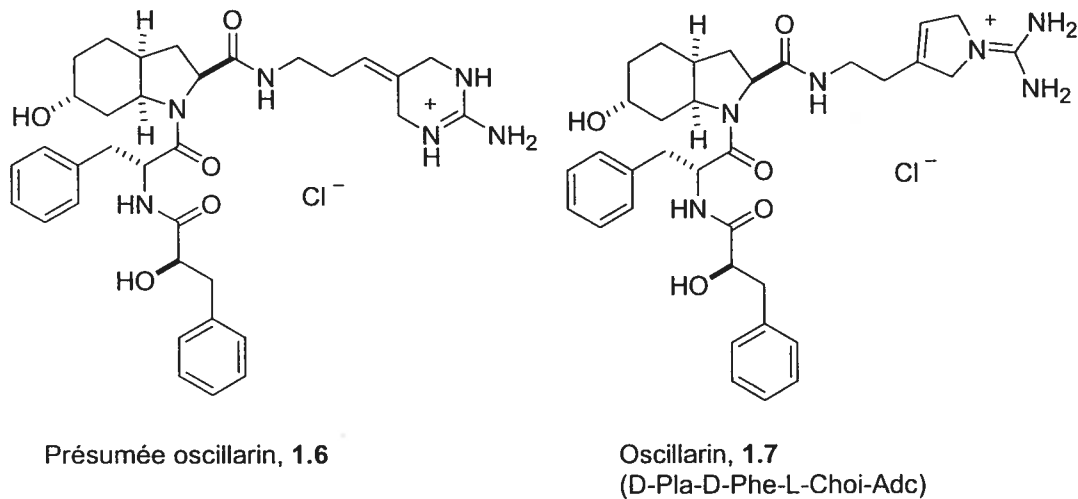


Figure 1.3 Structure de l'oscillarin de la présumée oscillarin.

Un an plus tard, le même groupe de recherche a rapporté, dans un deuxième brevet, la structure du produit naturel oscillarin (également appelé D-Pla-D-Phe-L-CHOI-Adc) **1.7**.¹¹ Encore une fois, oscillarin possède l'unité centrale L-CHOI qui est reliée à un acide phénylalanine suivi d'un acide phényllactique, exactement comme dans le cas de la présumée oscillarin. Par contre, la chaîne latérale est un 1-(*N*-amidino- Δ^3 -pyrrolino)éthylamine (comme

dans le cas de dysinosin A) et non pas une guanidine cyclique comme dans le cas de la présumée oscillarin (figure 1.3). Cette chaîne latérale se retrouve également dans quelques autres produits naturels. En effet, ce motif est présent dans le produit naturel suomilide¹² **1.8** et dans un nouvel aeruginosine¹³ **1.9** (voir figure 1.4) récemment isolé par la compagnie pharmaceutique italienne Pharmacia (maintenant fusionnée avec Pfizer). Il est intéressant de noter que ce mimétique de l'acide aminé arginine (voir section 1.2.1) est une sous-structure se retrouvant dans des produits naturels provenant d'océans et de classes d'animaux différents.

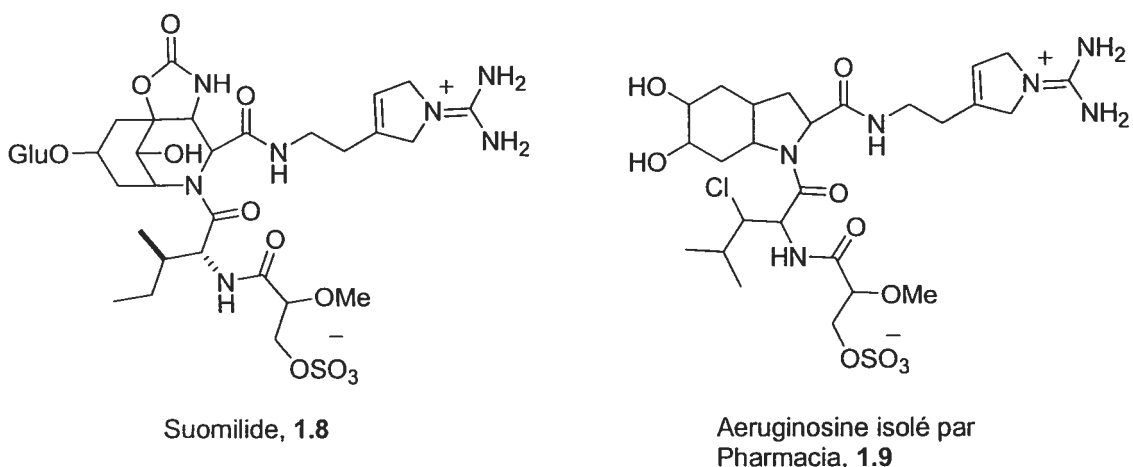


Figure 1.4 Suomilide ainsi que le nouvel aeruginosine isolé par Pharmacia.

Dans le brevet décrivant l'isolation du produit naturel oscillarin,¹¹ ils ont rapporté une structure partielle obtenue par diffraction des rayons-X d'un complexe trypsine-oscillarin. En comparant la procédure d'isolation d'oscillarin, on constate qu'il a été isolé de la même souche d'*Oscillatoria agardhii* et qu'il a été obtenu selon le même protocole que dans le brevet publié en 1996.¹⁰ De plus, ils ont rapporté qu'oscillarin **1.7** et que la présumée oscillarin **1.6** présentent une activité anti-thrombotique identique. Conséquemment, une certaine confusion découle de la présence de deux brevets pour des composés similaires. Le fait de présenter une formule moléculaire, une activité anti-coagulante, une souche bactérienne et un processus d'isolation identique a provoqué un doute quant à la structure réelle d'oscillarin.¹⁴ Au meilleur de nos

connaissances, les auteurs de ces brevets n'ont jamais corrigé cette ambiguïté. Il est à noter qu'oscillarin et l'aeruginosine 205A sont les seuls aeruginosines isolés de la bactérie *Oscillatoria agardhii*. Il s'est avéré (voir plus bas) que la structure réelle d'oscillarin est 1.7 et non pas 1.6.

1.1.2 Thrombine et coagulation sanguine

a) Cascade enzymatique de la coagulation sanguine

La rupture d'un vaisseau sanguin entraîne une perte sanguine qui pourrait devenir catastrophique sans un mécanisme d'arrêt de l'hémorragie provoqué par la lésion. L'ensemble de ces mécanismes (appelés hémostase) est gouverné par une cascade enzymatique faisant intervenir plusieurs composantes chimiques, soit des proenzymes, des enzymes, des cofacteurs et des inhibiteurs.¹⁵ La coagulation découle de la transformation du fibrinogène (soluble) en fibrine (insoluble) par une protéase à sérine appelée la thrombine. Pour ce faire, une suite d'activations enzymatiques se produit. En effet, des proenzymes se font activer en enzymes et ces dernières iront, à leur tour, activer d'autres proenzymes. Les proenzymes sont habituellement représentées par un chiffre romain, tandis que leur forme activée est représentée par la présence d'un indice « a ». Il existe deux voies par lesquelles la coagulation peut être amorcée. La voie intrinsèque est ainsi appelée parce que tous les éléments nécessaires à la coagulation sont présents dans le plasma lui-même. De son côté, la voie extrinsèque est initiée par le contact du sang avec des complexes phospholipidiques et glycoprotéiques tissulaires démasqués au niveau de la lésion. Ces deux voies sont représentées à la figure 1.5.

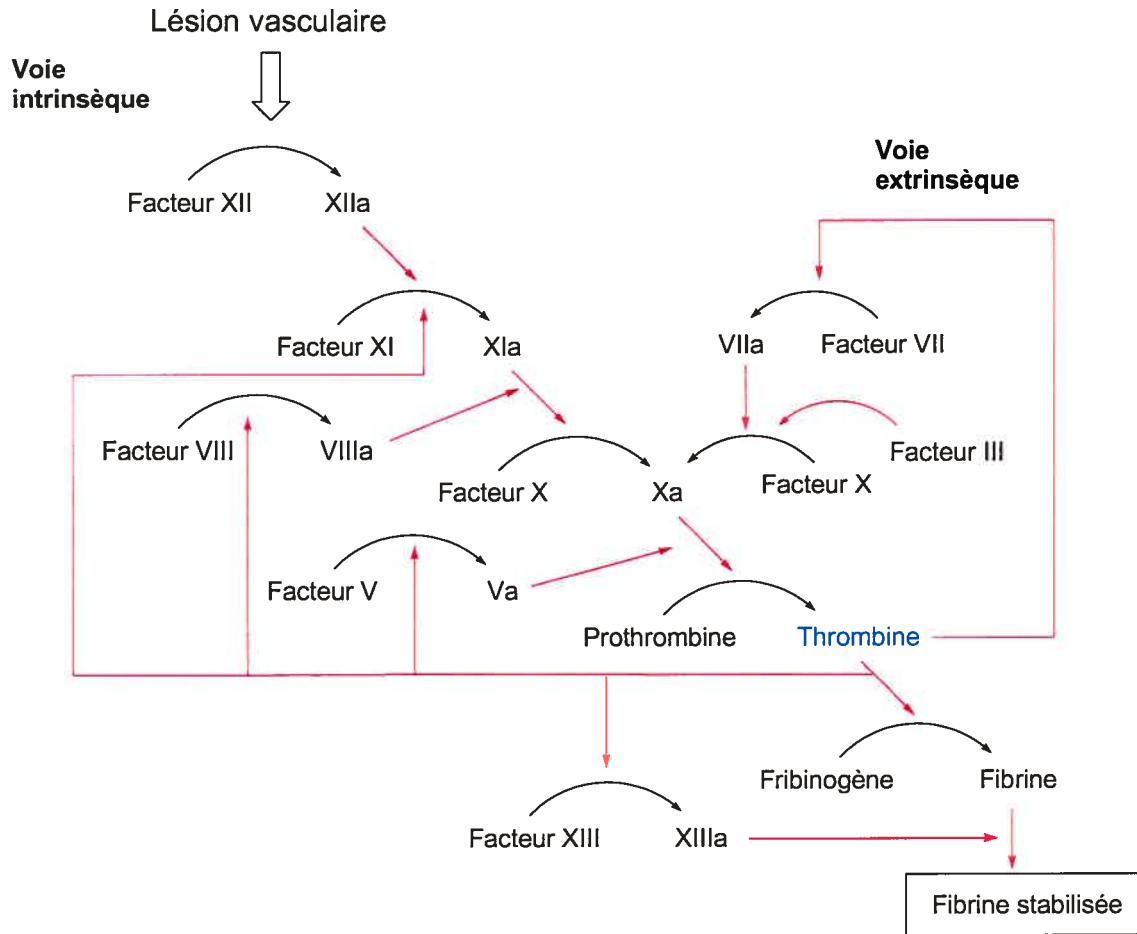


Figure 1.5 Cascade enzymatique impliquée lors de la coagulation sanguine.¹⁵

Dans le cas de la voie intrinsèque, la lésion permet la transformation du facteur XII en facteur XIIa par un mécanisme de contact. Par la suite, cette enzyme activera le facteur XI en facteur XIa. Finalement, ce dernier activera le facteur X en facteur Xa qui, à son tour, ira activer la prothrombine en thrombine. Dans le cas de la voie extrinsèque, la lésion tissulaire activera la proenzyme VII en facteur VIIa qui, en présence du facteur tissulaire III (une glycoprotéine présente à la surface des cellules subendothéliales), transformera le facteur X en son équivalent activé Xa. Par la suite, cette enzyme ira activer la prothrombine en thrombine, comme dans la voie intrinsèque. Il est important de mentionner que ces deux voies ne sont pas totalement indépendantes, puisqu'elles présentent de nombreuses réactions communes. Finalement, la thrombine convertira le fibrinogène en fibrine ce qui conduira à la formation du

caillot sanguin. Dans ce processus, il y a un phénomène d'amplification positive de la thrombine, car elle catalyse sa propre formation. En effet, elle est responsable de l'activation des facteurs V et VIII, respectivement cofacteurs de l'activation de la prothrombine et du facteur X.¹⁵

Bien que la formation de caillots sanguins soit un processus souhaitable lors d'hémorragies, la formation (appelée thrombose) et le déplacement de caillots sanguins dans les veines ou artères peuvent provoquer une obturation des vaisseaux, phénomène appelé embolisation. Ceci peut conduire à des problèmes très sérieux, tels que des infarctus et des embolies pulmonaires et cérébrales. Une quantité trop élevée de facteur Xa et/ou de thrombine par rapport aux inhibiteurs naturels du plasma peut activer la cascade intrinsèque et ainsi provoquer une thrombose non désirée. Il est ainsi impératif de développer des inhibiteurs sélectifs de cette enzyme dans le cas des dérèglements du système.

b) Éléments structurels de la thrombine

Étant donné son rôle de bio-régulateur de la coagulation sanguine et parce qu'elle est impliquée à la dernière étape enzymatique des deux voies de l'hémostase, la thrombine a été largement étudiée. Il s'agit d'une glyco-enzyme constituée de deux polypeptides (A et B) liés entre eux par un pont disulfure. Cette enzyme fait partie de la famille des protéases à sérine qui est caractérisée par la présence de la triade catalytique Ser¹⁹⁵-His⁵⁷-Asp¹⁰² dans son site actif. Son substrat est le fibrinogène et elle clive de façon sélective la liaison Arg-Gly permettant ainsi la libération de deux molécules de fibrine. L'enzyme reconnaît une séquence d'acides aminés entourant le résidu Arg dû à la présence de trois poches de reconnaissance distinctes (P1, P2 et P3) dans le site actif de l'enzyme. La poche P1 est caractérisée par la présence d'un résidu Asp au fond de cette dernière et des interactions électrostatiques favorisent la présence d'un groupement basique à cet endroit. Les deux autres poches (P2 et P3) sont

caractérisées par la présence de groupements hydrophobes et permettent également la spécificité de l'enzyme pour le substrat (voir figure 1.6).¹⁶

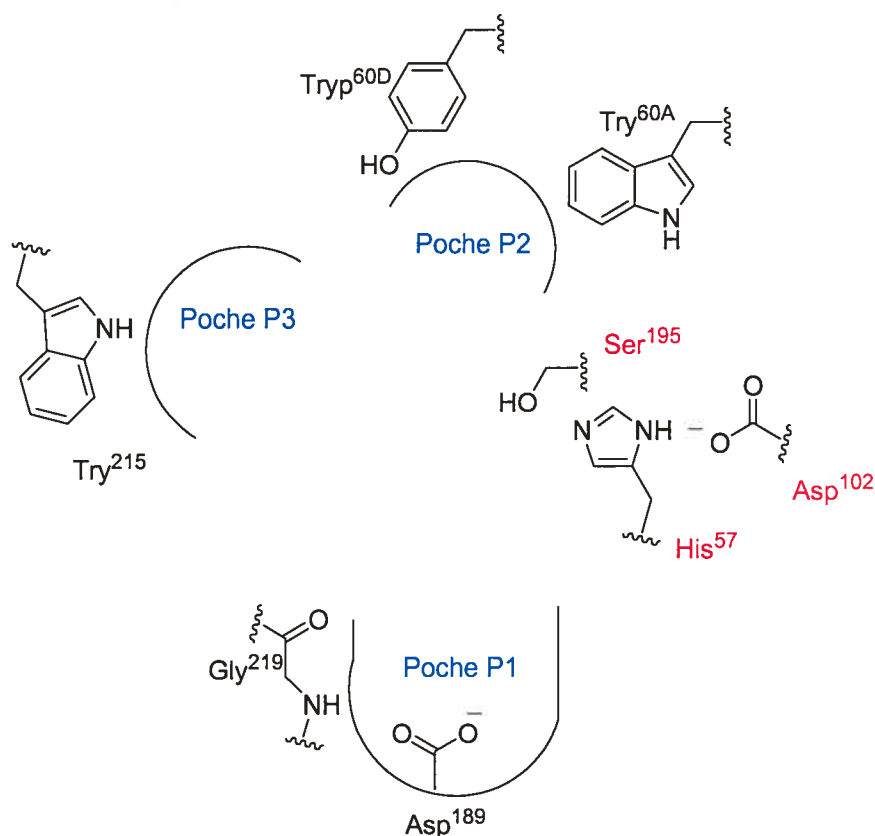


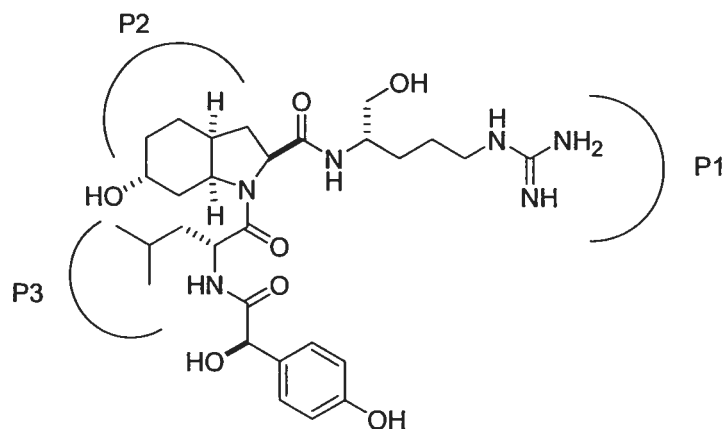
Figure 1.6 Représentation schématique du site actif de la thrombine.¹⁶

c) Interactions entre les aéruginosines et la thrombine

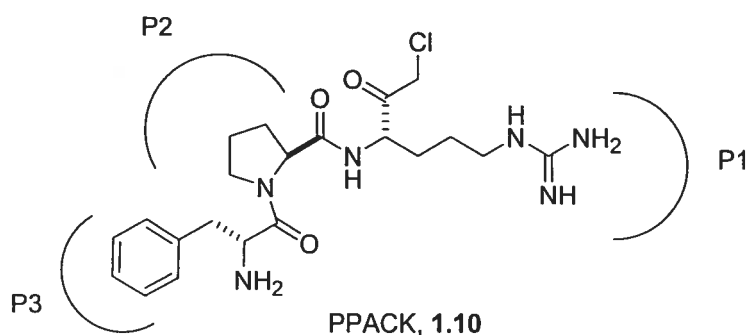
Les sangsues ont constitué un point de départ pour les recherches d'inhibition de la thrombine. L'hirugène, un peptide naturel de 65 acides aminés, est isolé de la sangsue *Hirudo medicinalis* et est l'inhibiteur de la thrombine le plus puissant connu jusqu'à ce jour.¹⁷ Ce peptide forme un complexe stable avec la thrombine, dont l'action se trouve ainsi paralysée. De nombreux inhibiteurs synthétiques ont été développés à partir de la séquence d'acides aminés de l'hirugène, ainsi que de la séquence D-Phe-Pro-Arg qui imite bien la partie fibrinogène liée à la thrombine. Entre autres, la D-Phe-Pro-Arg chlorométhylcétone (PPACK, 1.10) est un inhibiteur synthétique irréversible de

la thrombine qui a été largement étudié.¹⁸ De nombreux analogues similaires au PPACK ont été développés au fil des années, dans le but de trouver un inhibiteur efficace pour cette enzyme.¹⁹

Les travaux effectués par les groupes des professeurs Tulinsky²⁰ et Clardy²¹ ont conduit à la résolution de la structure des cristaux du complexe aeruginosine-thrombine-hirugène (ou trypsine dans le cas de Clardy) obtenue par diffraction des rayons-X. Ceci a permis une meilleure compréhension du mécanisme d'action des aeruginosines. Les nombreuses observations effectuées par ces groupes ont démontré que les aeruginosines se lient à la thrombine d'une manière similaire au PPACK, grâce à leur analogie de structure. Dans le cas de l'aeruginosine 298A, la fonction guanidine au bout de la chaîne latérale interagit électrostatiquement avec le résidu Asp au fond de la poche P1, tout comme la chaîne Arg de PPACK (voir figure 1.7). L'unité centrale L-CHOI (qui est une proline modifiée) permet d'aller chercher des interactions hydrophobes avec les résidus dans la poche P2, tandis que la Pro remplit cette poche dans le cas de PPACK. Finalement, la D-Leu fait des interactions hydrophobes avec des résidus au fond de la poche P3, tandis que la D-Phe remplit cette poche dans le cas de PPACK. Les mêmes interactions ont également été observées dans le cas de dysinosin A avec la thrombine.⁸



Aeruginosin 298-A, 1.1



PPACK, 1.10

Figure 1.7 Représentation stylisée des interactions entre l'aeruginosine 298A et PPACK avec le site actif de la thrombine.

1.1.3 Description du projet et analyses rétrosynthétiques

a) Description du projet

La très faible concentration d'aeruginosines dans les cyanobactéries a conduit les chimistes à s'intéresser à la préparation de ces produits naturels. En effet, il est important de pouvoir préparer davantage de ces produits naturels précieux en quantité suffisante afin de mieux comprendre leur activité anticoagulante et afin de pouvoir chercher d'autres applications biologiques importantes. Cette recherche fondamentale permet également à ces produits naturels de servir, entre autres, de point de départ aux chimistes travaillant en

chimie médicinale. De plus, la préparation synthétique de produits naturels permet de confirmer la structure proposée par les scientifiques ayant isolé ces derniers. Étant donné que l'élucidation de la structure des produits naturels est effectuée sur une très faible quantité de matériel, il arrive parfois que, même en utilisant des techniques modernes de spectroscopie, une erreur d'assignation soit rapportée dans la littérature. La synthèse totale demeure l'outil par excellence pour confirmer la structure d'un composé. Par exemple, le groupe de Tulinsky²⁰ a effectué une erreur d'assignation de configuration absolue, suite à la résolution de la structure des cristaux aeruginosine 298A-thrombine par diffraction des rayons-X. En effet, le groupe du professeur Tulinsky avait rapporté que l'unité L-CHOI de l'aeruginosine 298A était reliée à une L-Leu. Un an plus tard, les groupes de Bonjoch²² et Wipf²³ ont rapporté indépendamment qu'en réalité il s'agit d'une D-Leu. En effet, ils sont arrivés à cette conclusion suite à une comparaison des données spectroscopiques de leur produit synthétique avec celles d'un échantillon authentique (voir figure 1.8). Par la suite, une troisième synthèse totale de l'aeruginosine 298A a été rapportée par Shibasaki *et al.* en 2003.²⁴

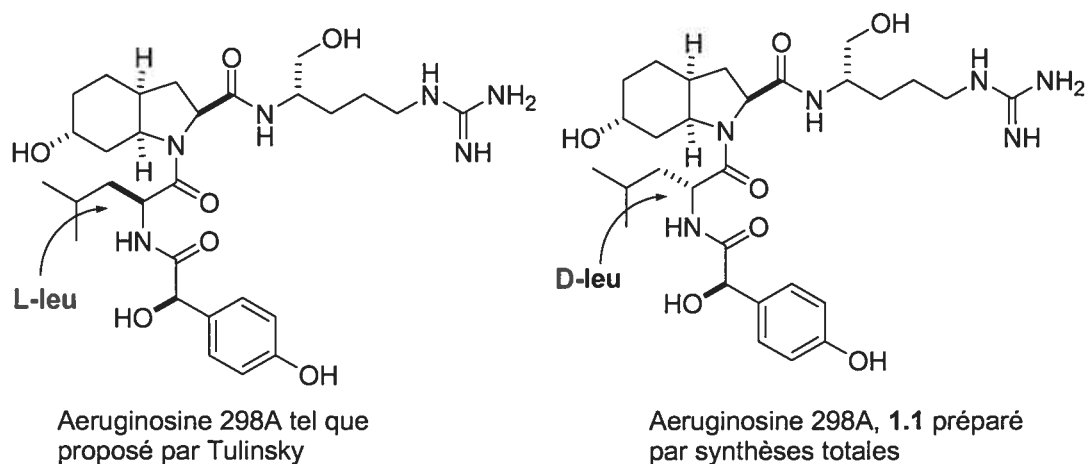


Figure 1.8. Révision de la structure de l'aeruginosine 298A suite à la synthèse totale.

Dans un premier temps, notre groupe s'est intéressé à la synthèse du produit naturel dysinosin A afin de pouvoir comparer le matériel synthétique

avec celui isolé par le groupe australien⁸ et par le fait même, confirmer la structure obtenue par diffraction des rayons-X. Par la suite, nous avons été intrigué par la structure du produit naturel oscillarin, suite à la parution des deux brevets allemands.^{10,11} Ainsi, nous avons entrepris la synthèse totale de chacune de ces deux molécules afin de prouver laquelle des structures **1.6** ou **1.7** correspond réellement à celle d'oscillarin.

b) Analyses rétrosynthétiques

En plus de demeurer la preuve ultime de structure, la synthèse totale est également un outil très important pour le développement de nouvelles réactions et le perfectionnement de méthodologies rapportées dans la littérature. Avant d'entreprendre la synthèse des oscillarins, notre groupe a été impliqué dans la synthèse totale du produit naturel dysinosin A.²⁵

Ce composé possède plusieurs caractéristiques structurales uniques parmi tous les aeruginosines. En effet, l'unité centrale L-CHOI comporte un 5S,6S-diol *trans* et le pseudo-dipeptide lié à l'azote du L-CHOI se termine par un dérivé sulfaté de l'acide glycérique. De plus, la chaîne latérale se termine par un motif 1-(*N*-amidino- Δ^3 -pyrrolino)éthylamine (qui est également présent dans la structure d'oscillarin). Afin de mener à terme cette synthèse, nous avons tiré avantage des deux liens amide présents sur l'unité centrale L-CHOI dans ce pseudo-tétrapeptide pour diviser la molécule en trois fragments qui seront reliés entre eux à la fin de la synthèse (voir figure 1.9). Le pseudo-dipeptide a été également créé par la formation d'un lien peptidique entre une D-leu et un dérivé de l'acide glycérique provenant du D-mannitol. Le diol *trans* du L-CHOI a été préparé suite à une ouverture diaxiale stéréoelectronique (selon la règle de Fürst-Plattner²⁶) d'un époxyde obtenu suite à l'époxydation d'une oléfine telle que I. Cette dernière a été obtenue suite à une fermeture de cycle par métathèse en utilisant le catalyseur de Grubbs. Le diène précurseur II a été préparé par une addition diastéréosélective d'un groupement allyle sur un ion *N*-

acyloxyiminium. Finalement, la lactame a été obtenue suite à la cyclisation du dérivé de l'acide glutamique III substitué correspondant. La chaîne latérale IV, de son côté, a été préparée suite à différentes manipulations chimiques en partant d'une γ -butyrolactone. Puisque cette pyrrolidine fait partie intégrale de mes recherches et qu'elle est également présente dans le produit naturel oscillarin, la synthèse de ce motif sera décrite en détails dans la section 1.2 de ce chapitre. Une fois toutes les pièces réunies par des couplages peptidiques, la déprotection finale a été effectuée en milieu acide afin d'obtenir donner dysinosin A. La synthèse totale de ce produit naturel a permis de confirmer sa structure et toutes les données spectroscopiques sont en accord avec celles rapportées par le groupe australien ayant isolé et caractérisé ce composé.

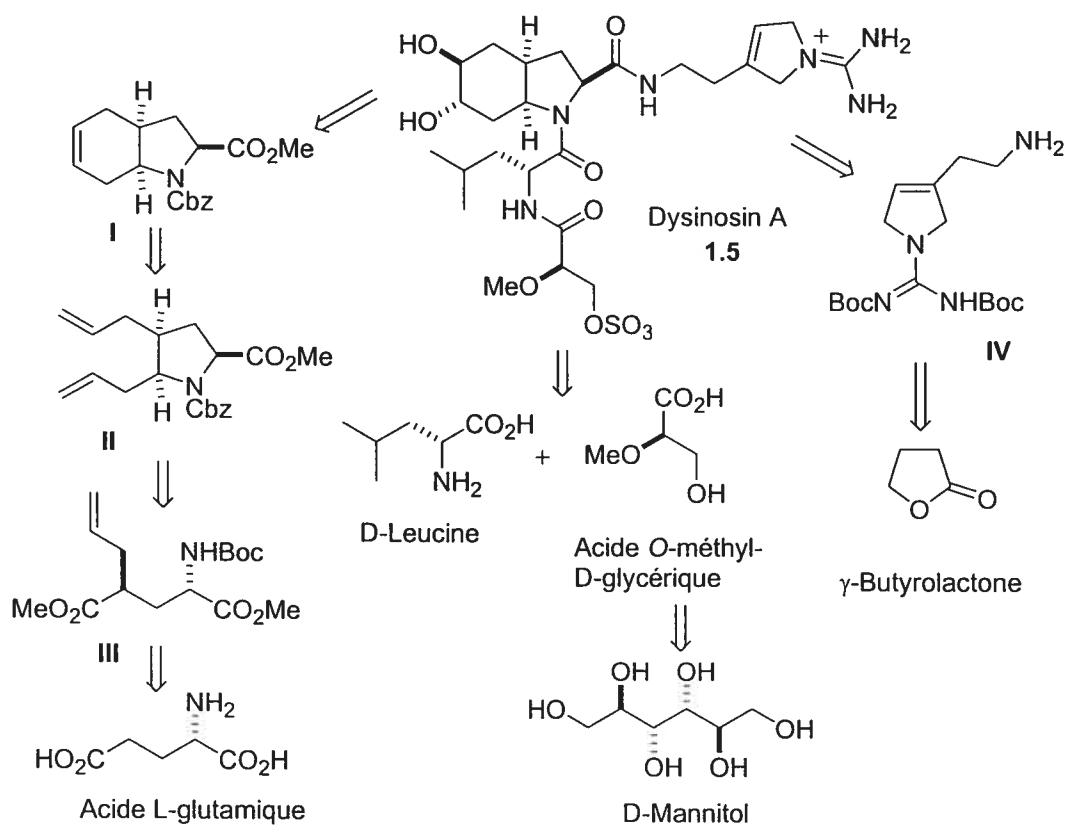


Figure 1.9 Analyse rétrosynthétique pour la préparation de dysinosin A.

Suite à la préparation du produit naturel dysinosin A, nous avons commencé nos travaux sur la synthèse des deux structures d'oscillarins.

proposées (**1.6** et **1.7**). Encore une fois, ces composés possèdent plusieurs caractéristiques structurales intéressantes et il sera nécessaire de développer de nouveaux outils synthétiques pour arriver à préparer ces produits naturels. D'un point de vue structurel, les deux oscillarins proposés diffèrent uniquement par leur chaîne latérale (voir figure 1.3), tandis que la partie de gauche est identique.

Nos travaux sur la confirmation structurelle du produit naturel oscillarin ont débuté avec la synthèse du composé **1.7** puisque nous avons trouvé celui-ci dans la littérature en premier. Pour sa préparation, nous avons décidé, encore une fois, d'utiliser des couplages peptidiques pour lier entre eux les trois synthons indiqués à la figure 1.10. Dans un premier temps, le pseudo-dipeptide **V** pourrait être obtenu par la formation d'un lien peptidique entre un D-Phe et un acide D-phényllactique (D-Pla). Il sera nécessaire de protéger la fonction alcool de ce pseudo-dipeptide avec un groupement protecteur (GP) pouvant être facilement enlevé à la dernière étape de cette synthèse en même temps que les autres groupements protecteurs de la molécule afin de minimiser les étapes de déprotection. Deuxièmement, la chaîne latérale pyrrolidinique **VI** pourrait être obtenue à partir d'un diène tel que **VII** par fermeture de cycle par métathèse. Ce dernier pourrait provenir de la γ -butyrolactone tel que décrit dans la synthèse du produit naturel dysinosin A. Nous aurions pu adopter une approche similaire à celle élaborée dans la synthèse de dysinosin A pour la préparation de l'unité centrale L-CHOI **VIII**, en effectuant une désoxygénation sélective de l'alcool en C5, mais nous avons décidé d'opter pour une stratégie différente. Nous nous sommes demandés s'il serait possible d'effectuer une cyclisation cationique d'une oléfine activée (ou non) attachée en position 4 sur un ion *N*-acyloxyiminium d'un dérivé de l'acide pyroglutamique tel que **IX**. Cette stratégie permettrait d'obtenir le système azabicyclique L-CHOI par une cyclisation de type 6-exo-trig. Ce précurseur pourrait provenir d'une lactame alkylée en C4 telle que **X** qui, à son tour, pourrait provenir d'un dérivé de l'acide glutamique alkylé. Encore une fois, le choix des groupements protecteurs sera très

important, car cette stratégie repose sur la déprotection finale de ceux-ci à la dernière étape de la synthèse, après les couplages peptidiques des trois fragments.

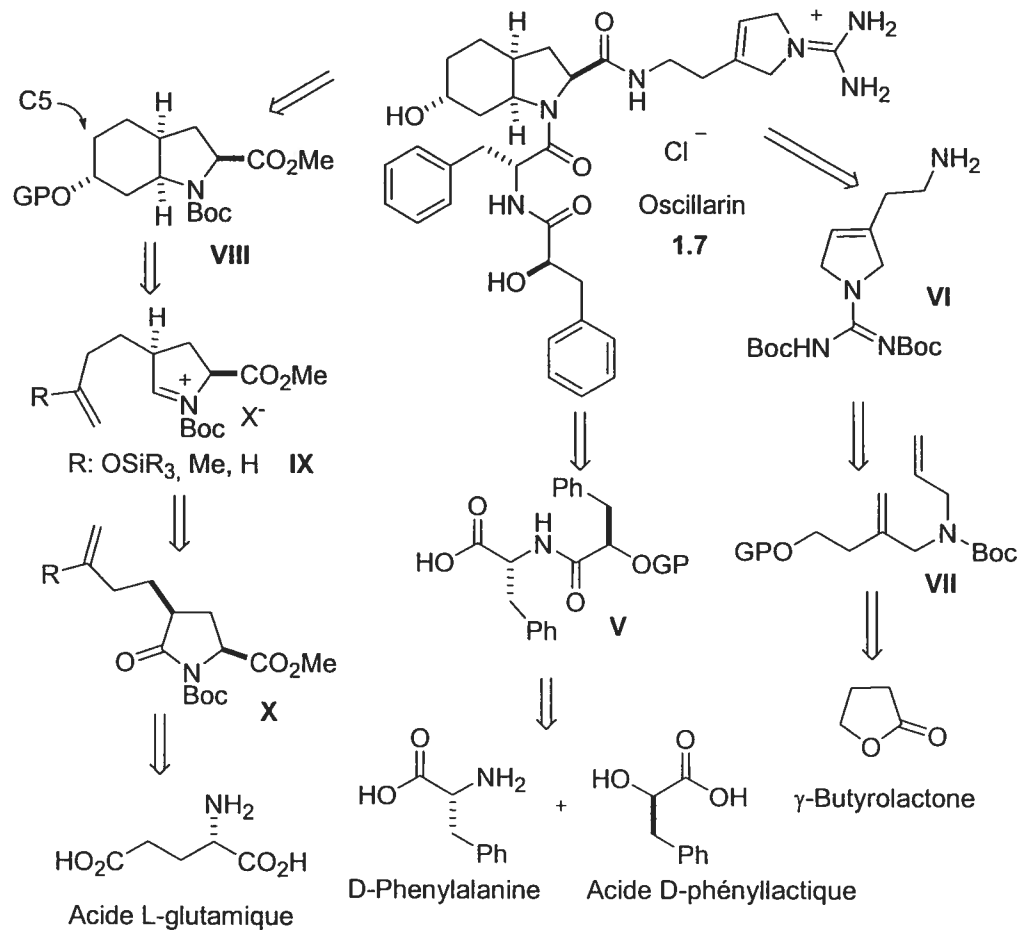


Figure 1.10 Analyse rétrosynthétique pour la préparation d'oscillarin.

Après avoir effectué la synthèse de l'oscillarin 1.7, nous avons découvert la présumée oscillarin 1.6 en effectuant des recherches plus approfondies dans la littérature. Étant donné que cette dernière est isolée du même microorganisme et selon la même procédure expérimentale qu'oscillarin 1.7, nous avons entrepris sa synthèse afin de confirmer la structure réelle d'oscillarin. Puisque la partie de gauche de la présumée oscillarin est identique à celle d'oscillarin, la même analyse rétrosynthétique peut être effectuée pour cette sous-structure et la même stratégie sera utilisée (voir figure 1.11). Par

contre, la chaîne latérale **XI** est un nouveau motif n'ayant jamais été décrit dans la littérature. Ainsi, il sera nécessaire de développer une approche pour la préparation de cette dernière. Ceci se révèle être un nouveau défi et il serait intéressant de préparer ce composé en utilisant une stratégie originale. Nous croyons qu'il serait possible de préparer cette chaîne latérale suite à une double réaction de Mitsunobu sur le diol **XIII** primaire pour la formation de la guanidine cyclique **XII** en une seule étape. Ce diol pourrait, à son tour, provenir de la cétone **XIV** dérivée du glycérol (ou d'un équivalent synthétique). Encore une fois, le choix des groupements protecteurs sera fait en vue d'une déprotection unique à la dernière étape de la synthèse.

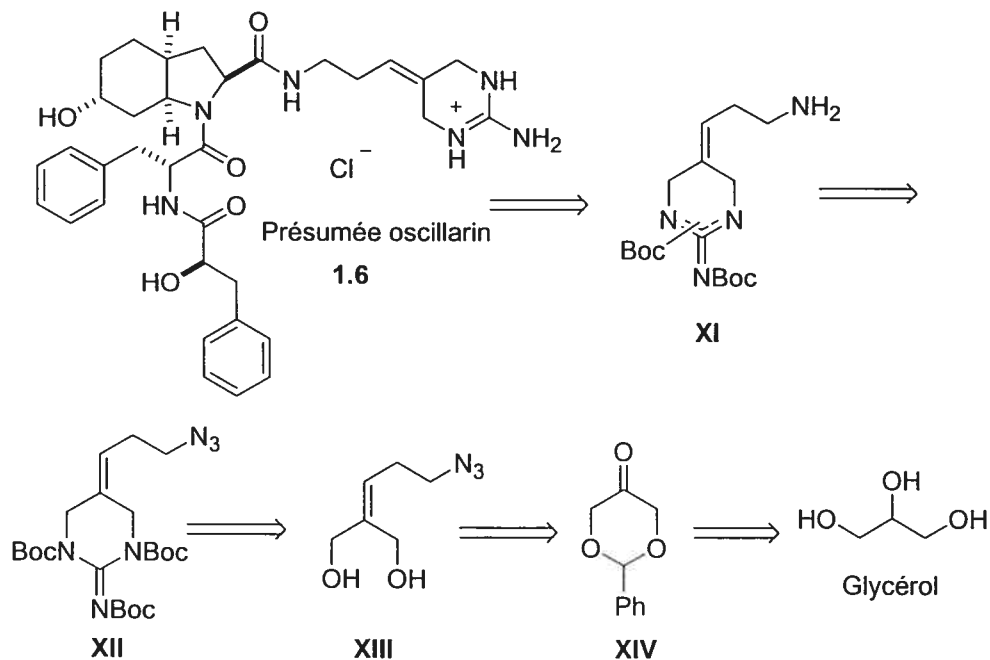


Figure 1.11 Analyse rétrosynthétique pour la préparation de la présumée oscillarin.

1.2 Préparation des chaînes latérales

1.2.1 Introduction

L'arginine est un acide aminé naturel contenant un groupement basique guanidine chargé positivement au pH physiologique. Cet acide aminé est présent dans une grande variété de produits naturels et il a un rôle très important dans de nombreux processus biologiques. Par exemple, l'oxydation de l'arginine par la synthétase de l'oxyde nitrique produit l'oxyde nitrique qui est responsable de nombreuses pathologies telles que des maladies arthritiques et neurodégénératives.²⁷ De plus, l'incorporation de cet acide aminé dans certains inhibiteurs permet des interactions électrostatiques avec des résidus chargés négativement d'une enzyme d'intérêt biologique telles que les protéases à sérine.²⁸ Beaucoup d'efforts ont été fournis pour le design et la préparation de dérivés de l'arginine pouvant lui conférer une plus grande rigidité. Ceci permet une meilleure spécificité de l'inhibiteur incorporant ce motif pour la cible d'intérêt.²⁹ De plus, le potentiel hautement basique de cet acide aminé incorporé à des inhibiteurs est souvent associé à une mauvaise biodisponibilité et la préparation de mimétiques permet de moduler le pH de celui-ci.

1.2.2 Préparation de la chaîne latérale d'oscillarin

La première partie de ce projet a été l'élaboration d'une voie efficace pour la préparation de la chaîne latérale d'oscillarin. Après avoir tenté plusieurs routes infructueuses, nous avons opté pour une approche impliquant une fermeture de cycle par métathèse (RCM)³⁰ d'un diène comme réaction clé. Nous croyons qu'il serait possible de préparer la chaîne latérale d'oscillarin **1.11** suite à la déprotection du groupement Boc et la guanidilation d'un précurseur tel que la pyrroline I (voir figure 1.12). Il sera important de choisir un groupement protecteur sur la fonction alcool pouvant survivre aux conditions requises pour la déprotection du Boc. Cette pyrroline pourrait provenir de la fermeture de cycle

par métathèse d'un diène tel que II. Il est à noter que l'une des oléfines est disubstituée et ceci pourrait rendre la réaction difficile. Ce diène pourrait provenir d'un alcool allylique tel que III. Finalement, les cinq carbones de cet alcool pourraient être obtenus suite à l'ouverture et à la réduction d'une γ -butyrolactone tel que IV.

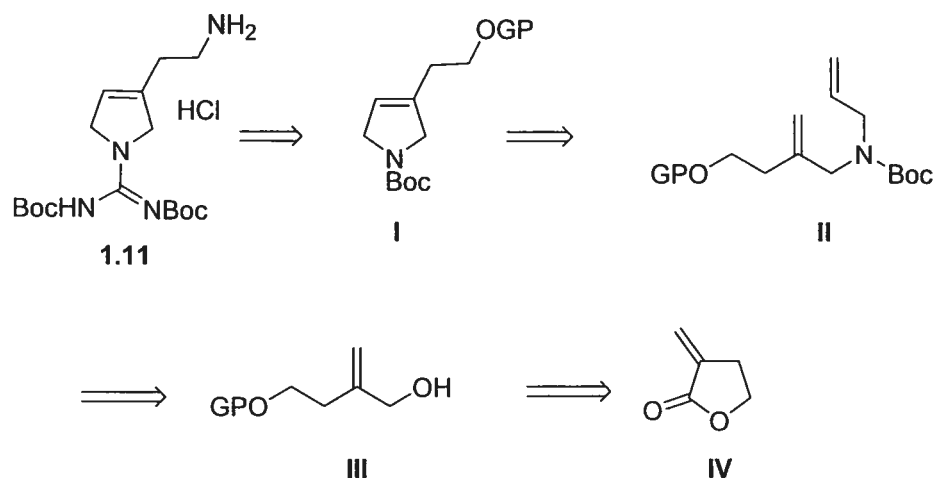


Figure 1.12 Analyse rétrosynthétique pour la préparation de la chaîne latérale d'oscillarin 1.11.

Avant d'entreprendre la synthèse de ce motif, un survol de la littérature nous a appris que quelques groupes de recherche avaient utilisé la réaction de fermeture de cycle par métathèse pour la synthèse de motifs analogues. Par exemple, le groupe de Grubbs a préparé la pyrroline 1.13 monosubstituée en utilisant un catalyseur à base de molybdène (voir figure 1.13).³¹

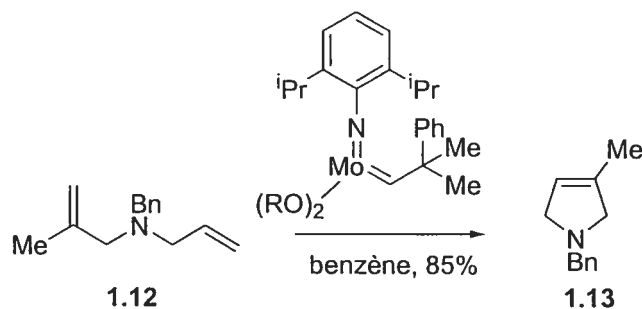


Figure 1.13 Préparation d'une pyrroline par Grubbs *et al.*³¹

Le groupe de Mori a également utilisé cette approche pour la synthèse de pyrrolines, telle que **1.15**, mais en utilisant un catalyseur à base de ruthénium (voir figure 1.14).³²

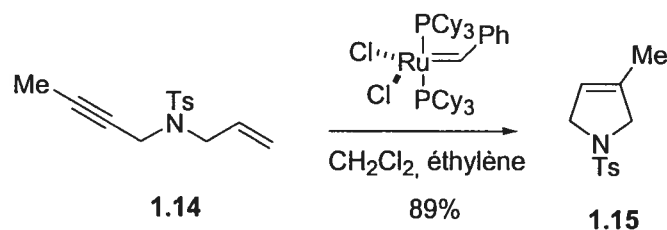


Figure 1.14 Préparation d'une pyrroline par Mori *et al.*³²

Finalement, le groupe de Mioskowski a utilisé un catalyseur à base de ruthénium complexé avec un dimésylimidazoline pour la préparation de pyrrolines disubstituées telle que **1.17** (voir figure 1.15).³³

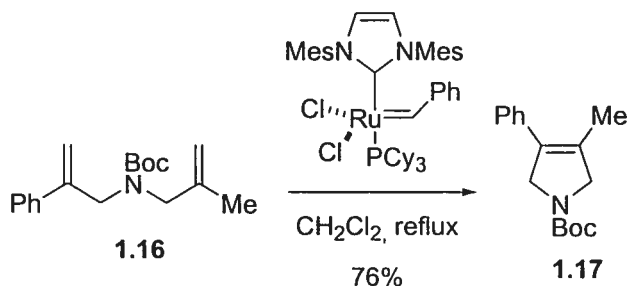


Figure 1.15. Préparation d'une pyrroline disubstituée par Mioskowski *et al.*³³

La préparation du composé **1.22** débute avec l'ouverture en milieu méthanolique acide³⁴ de la γ -butyrolactone **1.18** (voir schéma 1.1). L'alcool **1.19** ainsi obtenu a été protégé avec un TBDPS, puis la fonction ester a été réduite sans toucher à l'oléfine exocyclique avec DIBAL-H afin de conduire à l'alcool allylique **1.20**.³⁵ Cette fonction a été méstylée, puis l'ajout d'allylamine permet, suite à la protection de l'amine secondaire obtenue, l'obtention du composé **1.21**. Le même produit sera obtenu si l'allylamine attaque via un mécanisme SN_2 sur le mésylate ou encore via un mécanisme de type SN_2' par l'attaque sur l'oléfine. Par la suite, la réaction clé a été tentée sur le diène **1.21**. Ce dernier a été dissout dans du dichlorométhane, puis en chauffant à reflux la solution en

présence du catalyseur de Grubbs (de première génération) permet la préparation de la pyrroline **1.22** par fermeture de cycle par métathèse (RCM) avec un excellent rendement. Dans ce cas, la réactivité du catalyseur de Grubbs de première génération est suffisante pour effectuer la fermeture de cycle par métathèse d'un diène dont l'une des oléfines est disubstituée. Il est intéressant de noter que, dans une étude similaire, le Dr. Shawn Johnstone, un ancien membre du groupe de recherche, avait observé que cette fermeture de cycle par métathèse ne se faisait qu'avec un faible rendement lorsqu'un *N*-phthalimide était utilisé en bout de chaîne au lieu du *O*-TBDPS.³⁶ Ceci est probablement dû à une baisse de réactivité du catalyseur suite à une coordination de la partie amide du phthalimide sur le ruthénium.³⁰

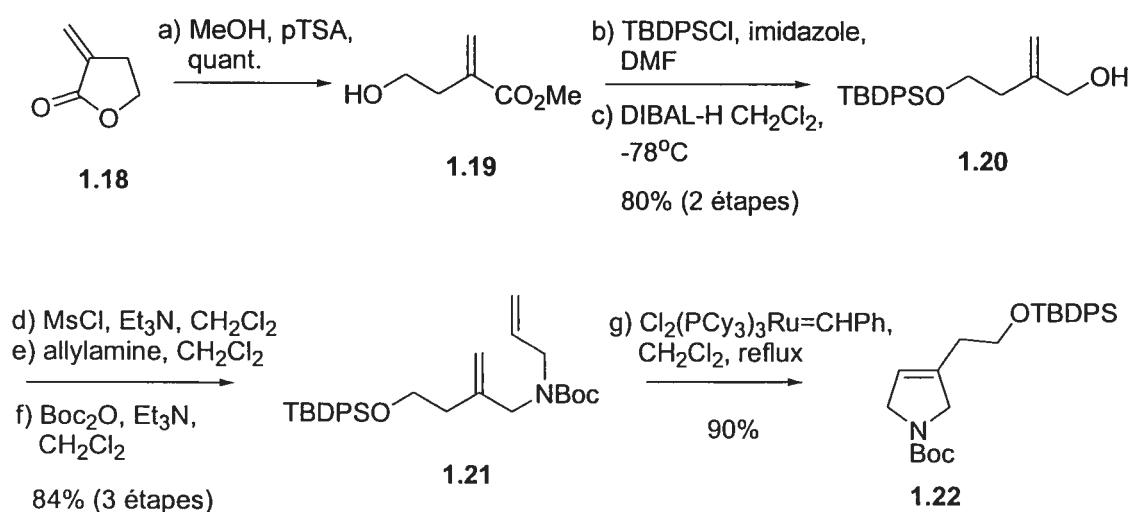


Schéma 1.1 Préparation de la pyrroline **1.22** par RCM.

Il est important de mentionner que tous les dérivés dihydropyrroline (composés **1.22** à **1.26**) préparés à partir de cette étape sont particulièrement susceptibles à l'oxydation. En effet, ils s'oxydent en pyrroles³⁷ en présence d'air et il convient de conserver ces intermédiaires sous argon. Par la suite, le groupement hydroxyle du composé **1.22** a été déprotégé par l'ajout de TBAF, puis cet alcool primaire a été substitué par un azoture en utilisant l'azoture de diphénylphosphoryle³⁸ pour donner le composé **1.23** (voir schéma 1.2). L'incorporation de la fonction guanidine a été effectuée en utilisant la

méthodologie de Goodman.³⁹ Ainsi, l'amine secondaire a été déprotégée par l'addition d'acide trifluoroacétique, puis l'ajout du réactif de Goodman a permis l'obtention du composé **1.24** avec un excellent rendement. Finalement, la réduction de la fonction azoture ne peut pas s'effectuer en utilisant des conditions d'hydrogénation catalytique en présence de palladium, car la réaction conduit à plusieurs produits (migration et réduction de la double liaison de la pyrroline). Ainsi, nous avons opté pour réduire l'azoture en utilisant les conditions de Staudinger.⁴⁰ La réduction a été effectuée en utilisant de la triphénylphosphine en présence d'eau, puis l'amine a été convertie en sel d'hydrochlorure en utilisant de la résine Dowex afin d'obtenir le composé **1.11**. Suite à l'obtention de l'amide **1.11**, nous avons effectué une acétylation de cette fonction afin d'obtenir l'amide **1.25**, qui est un solide. Après la cristallisation de ce dernier et l'analyse des données obtenues par diffraction des rayons-X, il nous a été possible de prouver la structure du produit obtenu et de nous assurer que l'insaturation de la pyrroline n'avait pas migré. En effet, la double liaison aurait pu migrer de sa position initiale lors des différentes manipulations en milieu acide vers la position trisubstituée thermodynamique, de manière à être conjuguée avec l'azote.

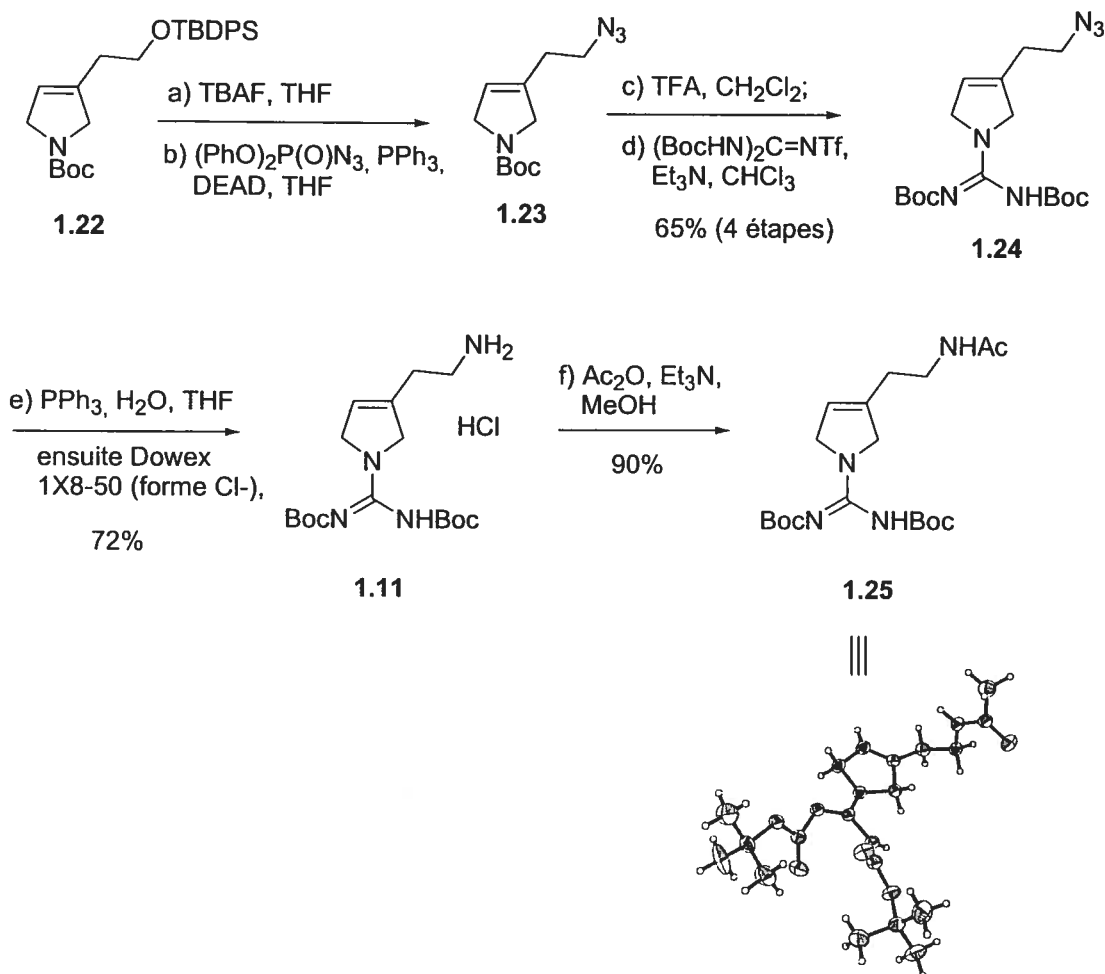


Schéma 1.2 Préparation de la chaîne latérale d'oscillarín 1.11.

1.2.3 Préparation de la chaîne latérale de la présumée oscillarin

Tel que mentionné précédemment, la chaîne latérale de la présumée oscillarin n'a jamais été rapportée dans la littérature et il convient de développer une approche permettant l'obtention de ce motif. Pour ce faire, nous avons décidé d'adopter, comme réaction clé, une double réaction de Mitsunobu avec de la guanidine protégée afin de former la fonction guanidine cyclique de ce motif (voir figure 1.11). Au moment où ce projet a été effectué, cette approche n'avait jamais été décrite dans la littérature.⁴¹ Avant d'entreprendre la préparation de la chaîne latérale de la présumée oscillarin, nous avons testé la

double réaction de Mitsunobu sur un substrat modèle afin de vérifier que cette approche était adéquate. Ainsi, en traitant le 1,3-propanediol (**1.26**) avec de la tris(Boc)guanidine ou de la tris(Cbz)guanidine sous des conditions de Mitsunobu, on obtient les composés **1.27** et **1.28** avec de très bons rendements (voir schéma 1.3). Grâce à ces résultats, nous croyons que cette approche sera valable pour la préparation de la chaîne latérale de la présumée oscillarin.

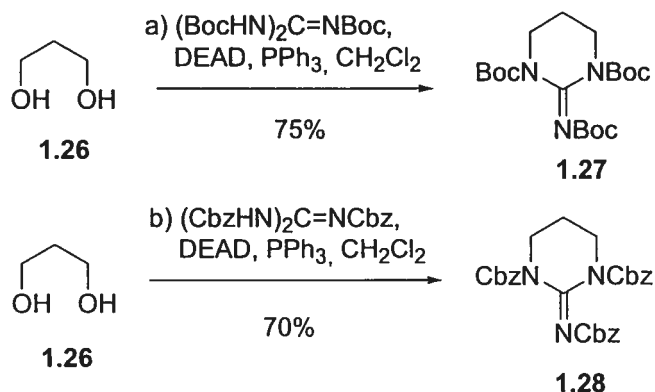


Schéma 1.3 Préparation de guanidines cycliques par double Mitsunobu.

La synthèse du composé **1.34** débute avec la cétone **1.29** pouvant être obtenue à partir du glycérol⁴² ou à partir du 2-amino-2-hydroxyméthylpropane-1,3-diol.⁴³ Cette dernière a été soumise à des conditions d'oléfination de Wittig afin d'obtenir le composé **1.30** (voir schéma 1.4). L'alcool primaire a été converti en mésylate, puis substitué avec de l'azoture de sodium pour l'obtention du composé **1.31**. Ensuite, le benzylidène a été enlevé en milieu acide pour donner le diol **1.32**. Par la suite, il a été possible de tenter la réaction clé de cette synthèse, soit la double réaction de Mitsunobu. Contrairement aux réactions modèles, cette cyclisation s'est avérée plus difficile dû à la présence d'un groupement azoture. En effet, il y a compétition entre la réaction de Mitsunobu et la réduction de l'azoture par PPh_3 . Après plusieurs tentatives, le composé **1.33** a été obtenu avec un bon rendement (50% pour deux étapes) en ajoutant goutte-à-goutte une solution de DEAD/ PPh_3 dans une solution du diol **1.32** dans le dichlorométhane. Par la suite, le groupement azido a été réduit selon les conditions de Staudinger (comme dans le cas de la chaîne latérale d'oscillarin),

puis l'amine a été convertie en sel d'hydrochlorure en utilisant de la résine Dowex afin d'obtenir le composé **1.34**. Il est à noter que pendant ces manipulations, l'un des deux groupements Boc s'est clivé lors de l'utilisation de conditions légèrement acides à l'étape g). Ainsi, le composé **1.34** est un mélange régioisomérique de guanidines protégées. Nous n'avons pas porté une grande importance à ceci, car les deux régioisomères conduiront au même produit lors de la déprotection des Boc à la dernière étape de cette synthèse (section 1.5.2).

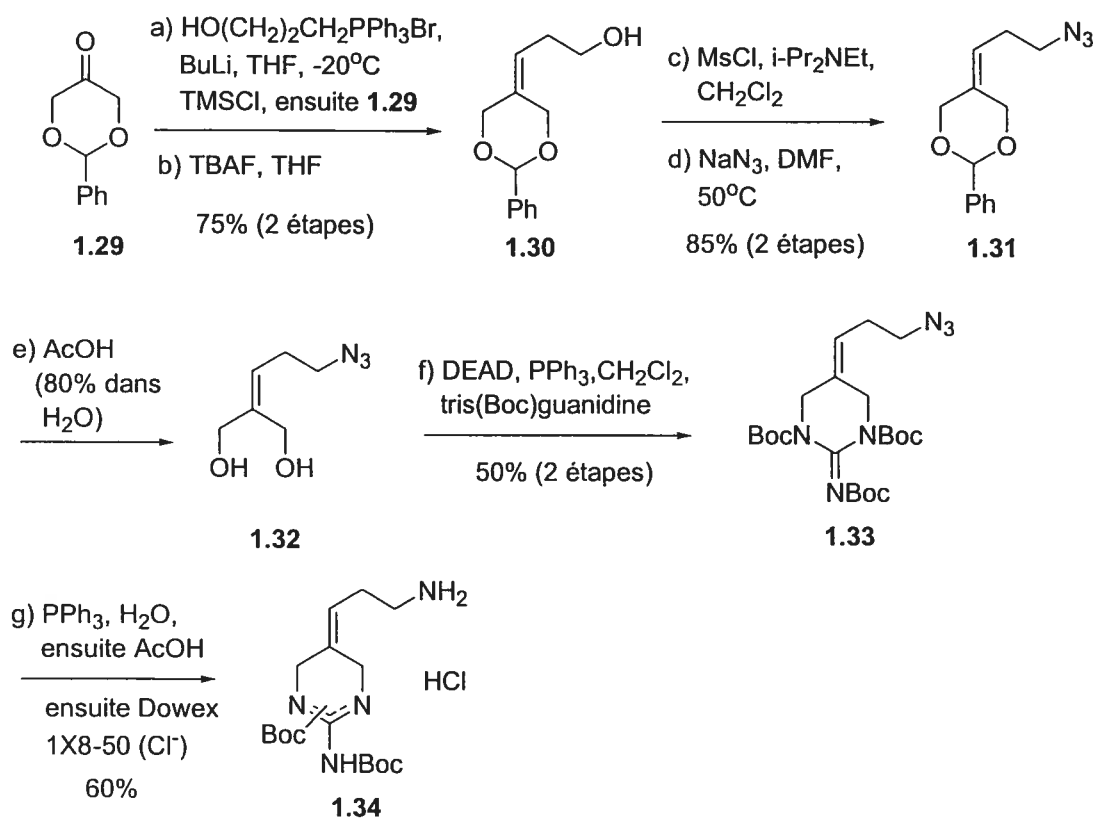


Schéma 1.4 Préparation de la chaîne latérale de la présumée oscillarin.

1.3 Préparation du pseudo-dipeptide D-Phe-D-Pla

Suite à la synthèse de la chaîne latérale d'oscillarin et de la présumée oscillarin, nous avons entrepris la préparation du pseudo-dipeptide D-Phe-D-Pla commun à ces deux produits naturels. Encore une fois, le choix des

groupements protecteurs aura une très grande importance pour la synthèse de ce motif. Nous voulons utiliser un groupement protecteur sur l'alcool de l'acide D-phényllactique pouvant être enlevé en même temps que les groupes Boc des chaînes latérales préparées à la section 1.2. Ainsi, un groupement protecteur tel qu'un MOM pouvant être enlevé en milieu acide serait approprié. À notre grande surprise, la littérature ne rapporte pas de précédent quant à la préparation de ce pseudo-dipeptide.⁴⁴ Notre synthèse débute avec l'estérification de la fonction acide de l'acide D-phényllactique (D-Pla) suivi de la protection de l'alcool secondaire avec un groupement MOM afin d'obtenir le composé **1.35** (voir schéma 1.5). Par la suite, la fonction ester a été saponifiée, puis l'acide a été couplé avec D-Phe-OBn⁴⁵ selon des conditions standards en utilisant EDC comme agent de couplage peptidique, afin d'obtenir **1.36**. Nous avons opté pour un groupement benzyle comme groupement protecteur de la fonction acide du D-Phe, car l'hydrogénolyse de cet ester est compatible avec le MOM sur l'alcool du D-Pla et que ceci ne risque pas d'épimériser les deux centres chiraux de ce pseudo-dipeptide. Ainsi, l'hydrogénolyse du composé **1.36** donne accès au composé **1.37** avec un rendement quantitatif et ce dernier est prêt pour être attaché à l'unité centrale L-CHOI d'oscillarine et de la présumée oscillarine.

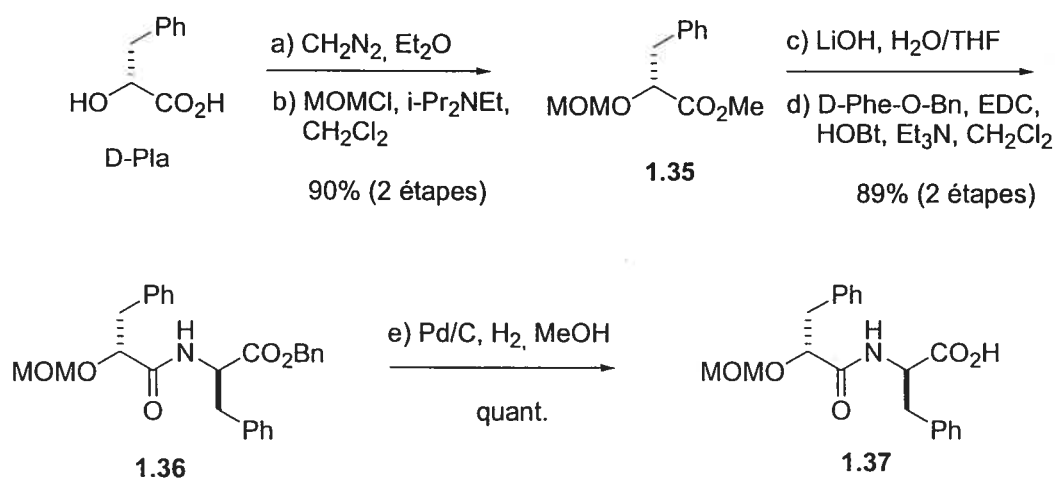


Schéma 1.5 Préparation du pseudo-dipeptide D-Phe-D-Pla.

1.4 Préparation de l'acide aminé L-CHOI

1.4.1 Introduction et précédents

L'acide aminé non-protéogénique L-CHOI, une proline rigidifiée, est l'unité centrale de presque tous les aeruginosines. Il est probablement synthétisé *in vivo* par la cyclisation oxydative de la fonction amine de la tyrosine sur son noyau aromatique. Au moment où ce projet a débuté, il n'existait que deux méthodes pour la préparation de cet acide aminé.

En 1996, le groupe de Bonjoch en Espagne a rapporté la cyclisation du dérivé de la L-tyrosine **1.38** en milieu acide menant, suite à une cyclisation de l'azote sur un cyclohexanone tel que **1.40**, à la préparation d'un mélange de deux cétones **1.41** et **1.42** (voir figure 1.16).⁴⁶ La cétone majoritaire **1.41** est convertie en **1.42** en équilibrant le système en milieu acide par une ouverture/fermeture du cycle. Finalement, la modification des groupements protecteurs et la réduction de la fonction cétone en alcool donne accès à l'acide aminé L-CHOI protégé **1.43**. Cette méthodologie a été utilisée pour la préparation de l'aeruginosine 298A²², de d'autres aeruginosines⁴⁷ ainsi que du produit naturel déséthylbophyllidine.⁴⁸

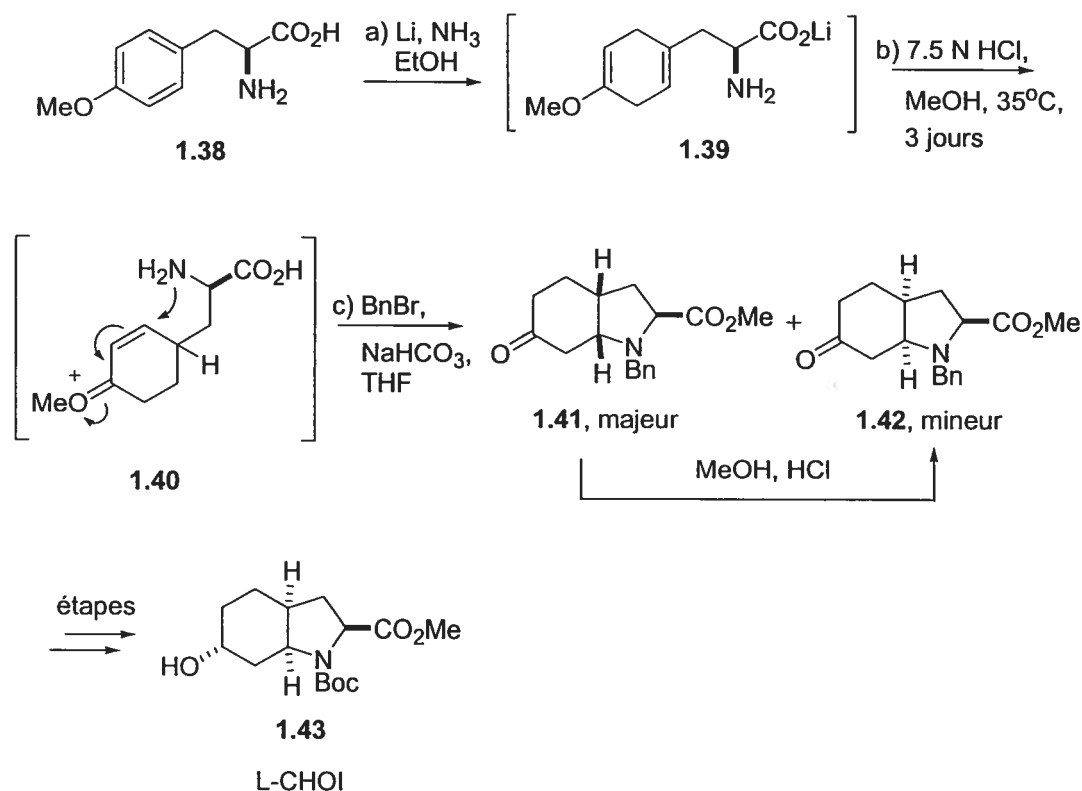


Figure 1.16 Préparation de l'acide aminé L-CHOI par le groupe de Bonjoch.⁴⁶

Également, le groupe de Wipf aux États-Unis a rapporté en 1992, la cyclisation oxydative de la L-tyrosine **1.44** en utilisant de l'iode hypervalent afin de conduire, suite à une équilibration en milieu basique, à un dérivé de l'acide aminé L-CHOI **1.48** (voir figure 1.17).⁴⁹ Cette réaction procède via la formation de la spirolactone **1.45**, puis à son ouverture dans les conditions réactionnelles pour conduire au composé **1.46**. Par la suite, la cyclisation de l'azote sur l'une des deux faces diastéréotopiques de l'énone **1.46** sera probablement gouvernée par la minimisation de l'effet allylique-1,3 ($A^{1,3}$) de la fonction amide via le conformère **1.46b** pour conduire au composé **1.47**. Ensuite, l'alcool de ce dernier a été benzylé, puis le système a été équilibré en milieu basique pour conduire au produit thermodynamique **1.48**. Finalement, le composé **1.49** est obtenu suite à une modification des groupements protecteurs et à différentes réductions. Cette route a été utilisée pour la préparation de l'aeruginosine 298A²³ et de l'alcaloïde stenine.⁵⁰

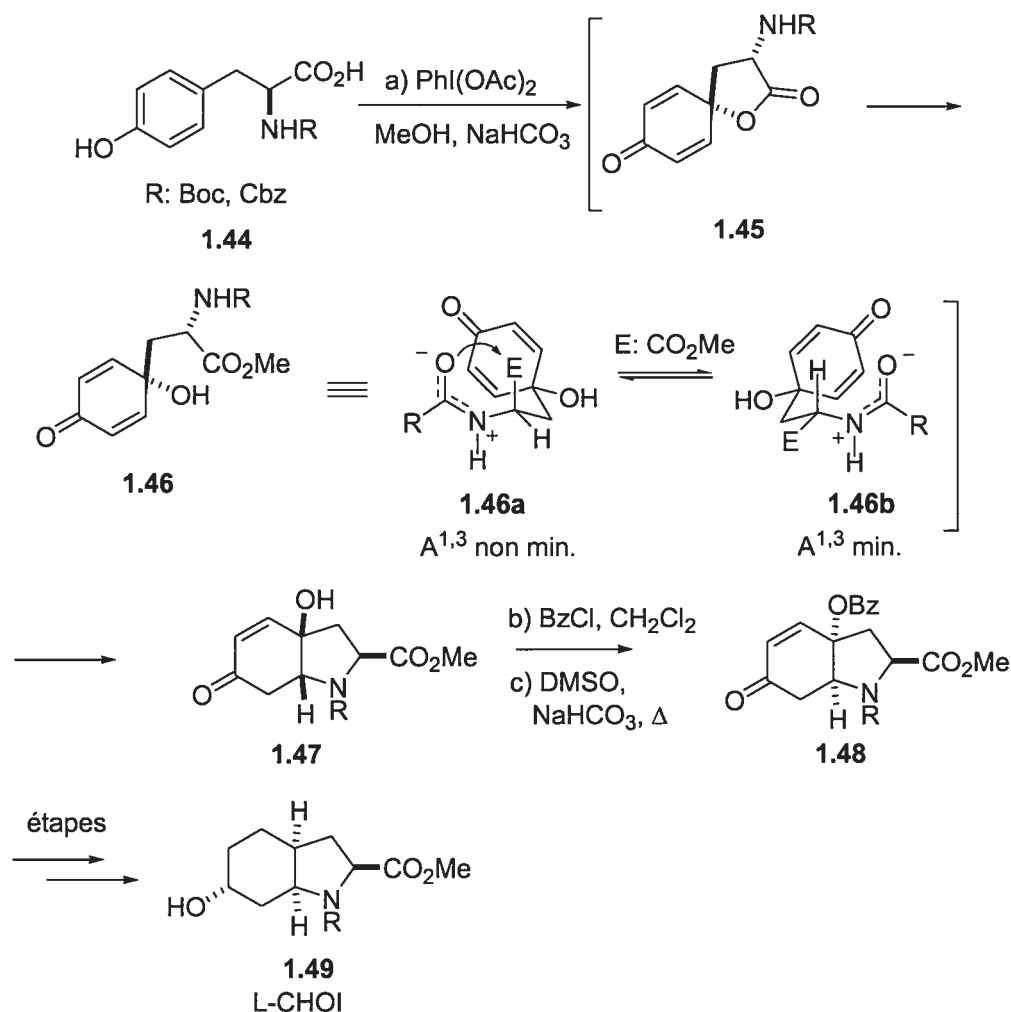


Figure 1.17 Préparation de l'acide aminé L-CHOI par le groupe de Wipf.⁴⁹

Récemment, le groupe de Toyooka a rapporté une troisième façon de préparer l'acide aminé L-CHOI **1.43** (voir figure 1.18).⁵¹ Après avoir préparé le composé **1.50** à partir de la proline, ils ont obtenu le composé **1.51** à partir de ce dernier grâce à différentes manipulations chimiques simples. Ensuite, ils ont effectué une cyclisation de type aldol intramoléculaire sur **1.51** afin de conduire au composé **1.52** suite à l'élimination de l'alcool intermédiaire. Finalement, l'acide aminé L-CHOI protégé **1.43** a été obtenu après avoir effectué différentes réductions et oxydations.

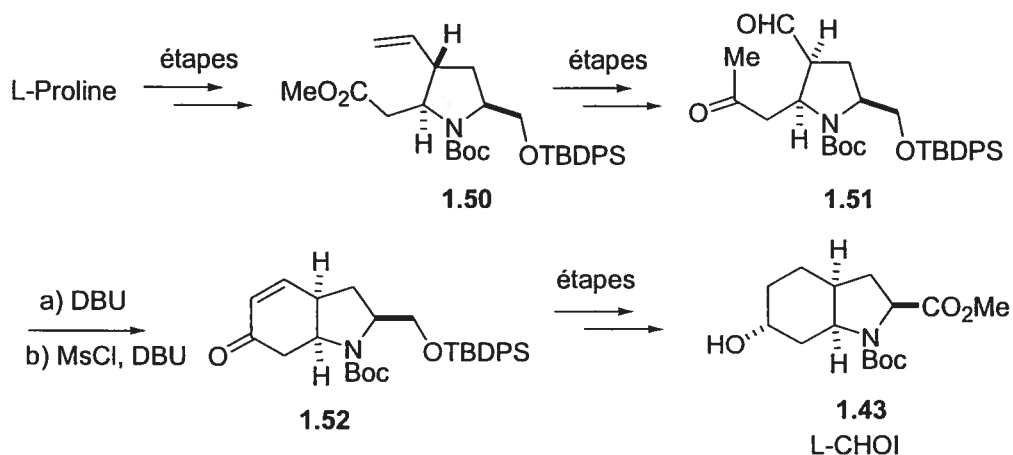


Figure 1.18 Préparation de l'acide aminé L-CHOI par le groupe de Toyooka.⁵¹

Finalement, le groupe de Shibasaki a rapporté une quatrième méthode pour la préparation de l'acide aminé L-CHOI dans sa synthèse de l'aeruginosine 298A en 2003.²⁴ Sa stratégie repose sur une alkylation énantiosélective de l'électrophile **1.54** par le dérivé de la glycine **1.53**, en utilisant un catalyseur à transfert de phase chiral (voir figure 1.19). Par la suite, l'acétale **1.55** a été ouvert en milieu acide, puis la cyclisation de l'amine sur l'énone formé conduit à un mélange de deux cétones **1.41** et **1.42** comme dans le cas de Bonjoch. Encore une fois, la cétone minoritaire a été convertie en la cétone thermodynamique **1.42** en utilisant des conditions acides, puis l'acide aminé L-CHOI protégé **1.43** a été obtenu suite à une modification des groupements protecteurs et à la réduction de la cétone.

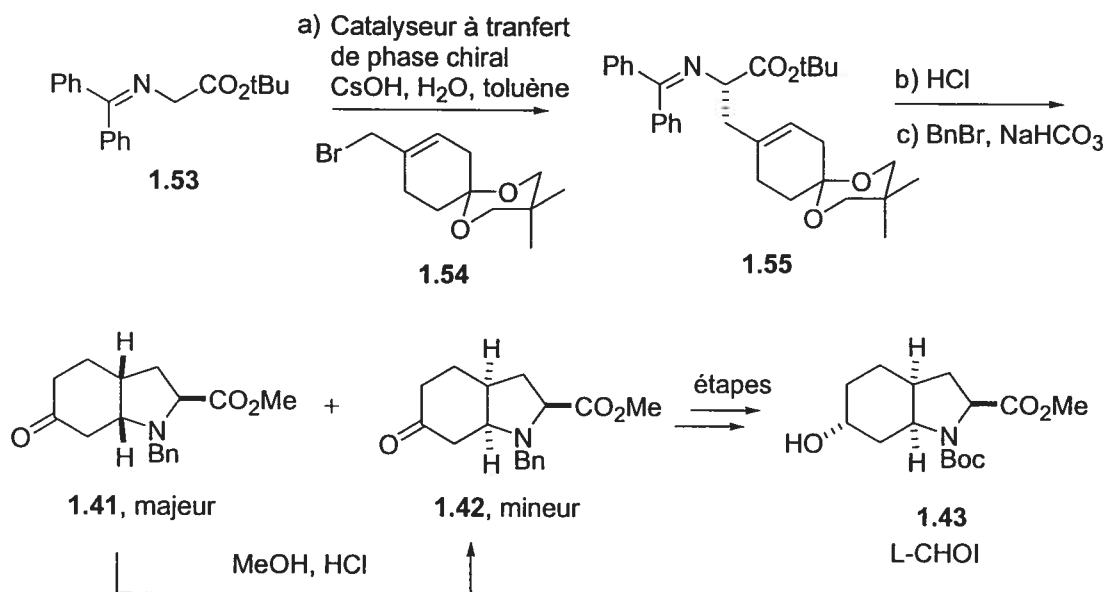


Figure 1.19 Préparation de l'acide aminé L-CHOI par le groupe de Shibasaki.²⁴

Toutes les méthodes décrites précédemment tirent avantage de l'utilisation d'un acide aminé tel que la tyrosine dans le cas de Bonjoch et Wipf, de la proline dans le cas de Toyooka et de la glycine dans le cas de Shibasaki. Bien que ces méthodes donnent accès à l'acide aminé L-CHOI, elles comportent toutes certaines limitations. Par exemple, elles nécessitent toutes (à part celle de Toyooka) une équilibration en milieu acide ou basique afin d'obtenir l'hydroindole désiré. De plus, toutes ces méthodes requièrent la réduction d'une cétone en alcool alpha. Cette réduction n'est pas parfaitement diastéréosélective et nécessite la séparation de ces diastéréoisomères par chromatographie. Par ailleurs, ces méthodes ne sont pas générales, ne donnent accès qu'à des produits de type hydroindole. Conséquemment, elles ne sont pas applicables pour la formation d'autres azabicycles d'importance biologique. Par conséquent, nous avons décidé de développer une nouvelle route pour la préparation de l'acide aminé L-CHOI en mettant l'emphase sur une meilleure diastéréosélectivité des étapes requises et le développement d'une stratégie générale pouvant fournir une plus grande latitude quant aux systèmes azabicycliques pouvant être créés par cette méthode. Nous aurions également pu utiliser la même méthode que celle employée pour la synthèse totale de

dysinosin A **1.5** (voir figure 1.2) en développant une désoxygénation sélective en position C5, mais cela aurait manqué d'innovation, alors nous avons opté pour une nouvelle approche.

1.4.2 Première route : Mukaiyama aldol intramoléculaire

a) Introduction et rétrosynthèse

La première route tentée pour l'obtention de l'acide aminé L-CHOI repose sur une stratégie de cyclisation faisant intervenir une réaction d'aldol de type Mukaiyama (éther d'énol silylé) sur un ion *N*-acyloxyiminium. Tel que décrit à la figure 1.20, nous croyons qu'il serait possible d'obtenir le dérivé L-CHOI **I** suite à la réduction de la cétone **II**. Cette dernière pourrait provenir d'une cyclisation d'un éther d'énol silylé intramoléculaire sur un ion *N*-acyloxyiminium tel que **III**. Ainsi, cette stratégie diffère significativement des autres méthodes disponibles pour la préparation de L-CHOI, car elle implique la formation de la cyclohexanone sur le cycle à cinq membres. En effet, toutes les autres méthodes (à part celle de Toyooka) impliquent la formation d'un cycle à cinq membres sur une cyclohexanone. Le précurseur **III** pourrait provenir d'un composé tel que **IV**. Il est connu dans la littérature que l'alkylation directe d'électrophiles sur des anions dérivés de l'acide pyroglutamique ne donne pas une bonne sélectivité.⁵² Donc, la géométrie relative *syn* entre les deux substituants (ester méthylique et chaîne pentényle) de ce dérivé ne pourrait pas être obtenue en utilisant cette stratégie. Conséquemment, la géométrie relative *syn* du composé **IV** devra provenir via une autre approche. Ainsi, ce dernier pourrait provenir d'une lactamisation d'un dérivé de l'acide glutamique tel que **V**. Finalement, celui-ci pourrait être obtenu suite à une alkylation diastéréosélective de l'acide glutamique.

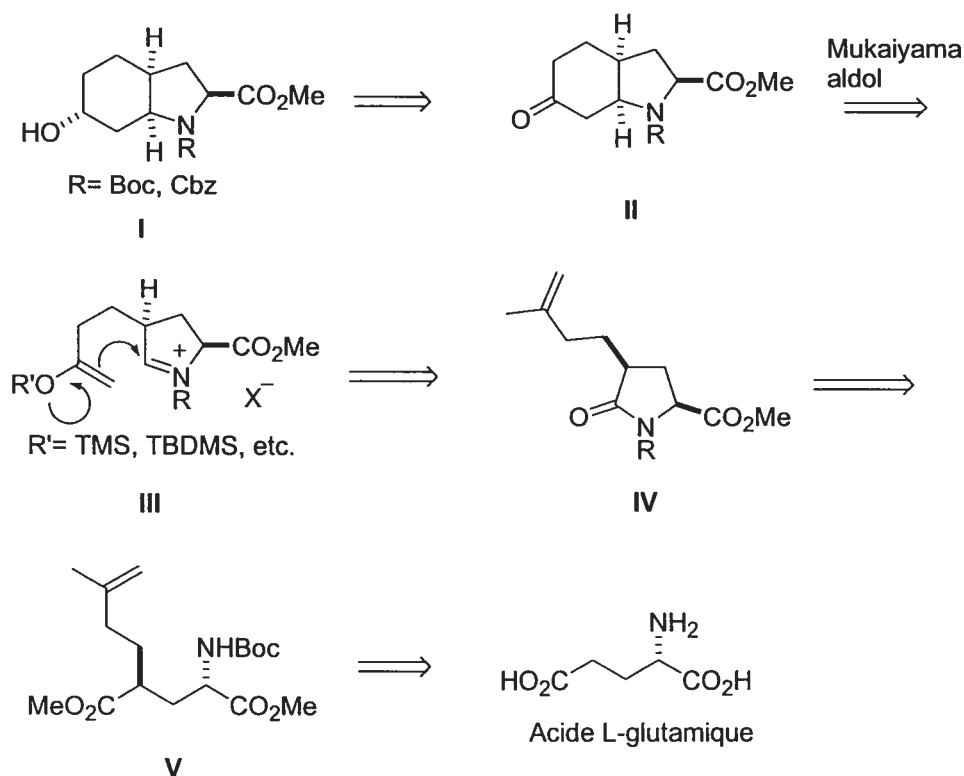


Figure 1.20 Analyse rétrosynthétique pour l'approche Mukaiyama.

Évidemment, il est important de consulter la littérature afin de connaître l'étendu des connaissances sur les cyclisations de type Mukaiyama sur des ions *N*-acyloxyiminiums. Le groupe de Weinreb a rapporté, en 1990, qu'il était possible d'effectuer ce type de cyclisation dans sa synthèse de l'intermédiaire avancé **1.58** du produit naturel quinocarcin.⁵³ Il a effectué la cyclisation d'un éther d'énol silylé sur l'ion *N*-acyloxyiminium **1.57** formé à partir du dérivé d'hémiaminal **1.56** (voir figure 1.21). Ce résultat nous a permis d'entreprendre cette route avec un bon degré de confiance quant à la faisabilité de ce processus, bien qu'un mélange de diastéréoisomères ait été obtenu lors de cette réaction.

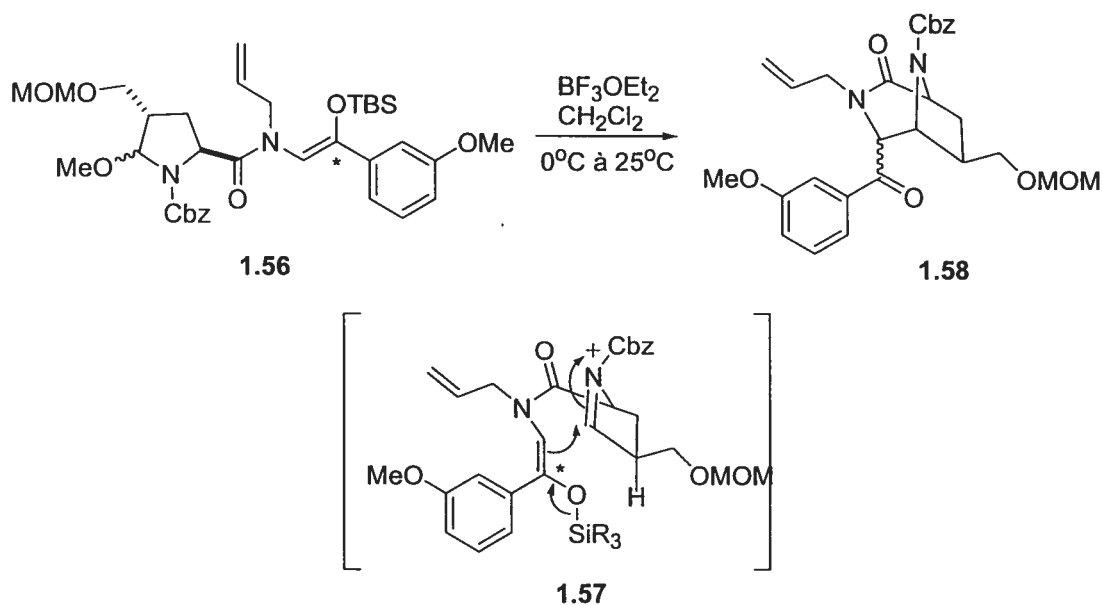


Figure 1.21 Cyclisation d'un éther d'énol silylé sur un ion *N*-acyloxyiminium.

b) Préparation de l'acide aminé L-CHOI via l'approche Mukaiyama

La première étape de cette synthèse implique une alkylation diastéréosélective d'un dérivé de l'acide glutamique via une induction de type 1,3. Il y a quelques années, le Dr. Roberto Margarita, un ancien membre du groupe de recherche, a développé une nouvelle méthode permettant ce type de transformation.⁵⁴ En faisant le dianion de l'ester diméthyle de l'acide *N*-Boc-glutamique⁵⁵ **1.59** dans le THF avec LiHMDS, il a observé une excellente induction diastéréoisomérique de type 1,3 pour l'alkylation d'une série d'électrophiles activés (voir figure 1.22). La géométrie de l'énolate (*E* ou *Z*) **1.59a** n'a pas d'importance puisqu'ils conduisent tous les deux au même produit.

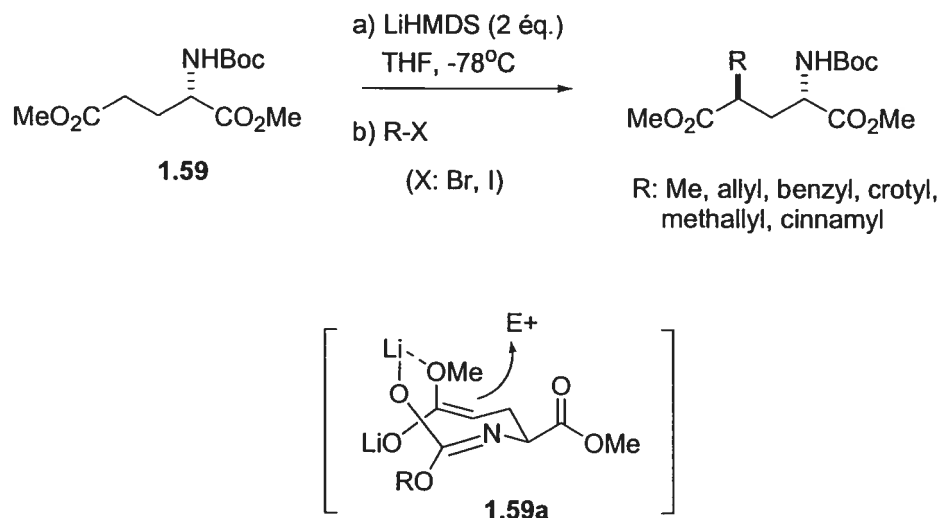
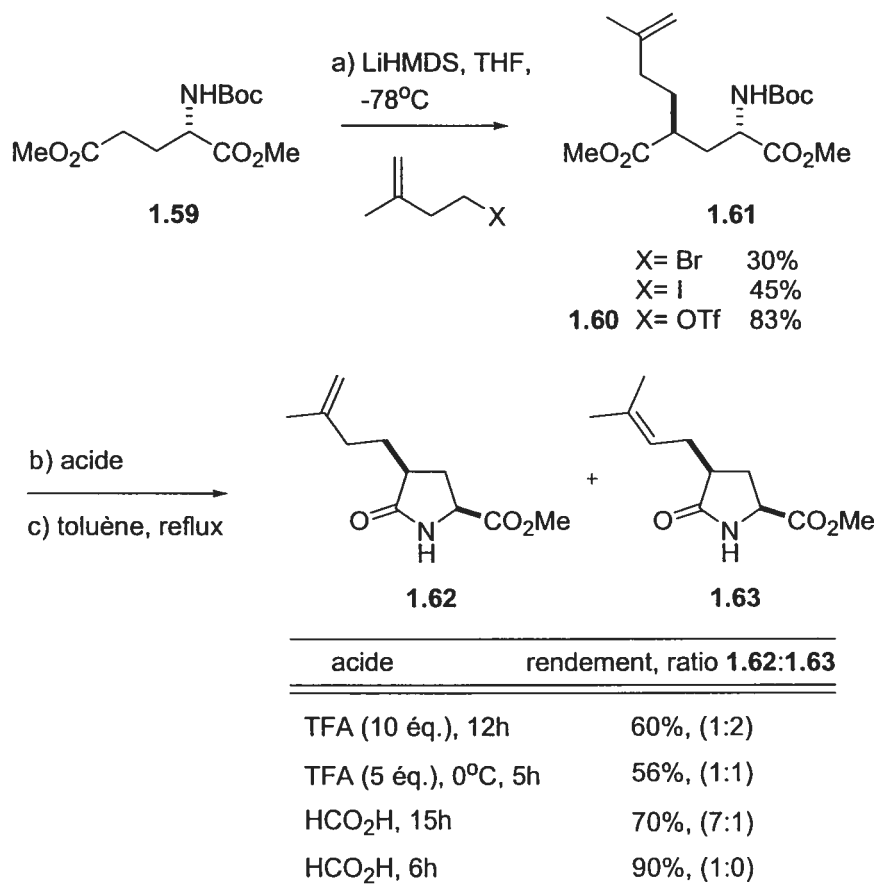
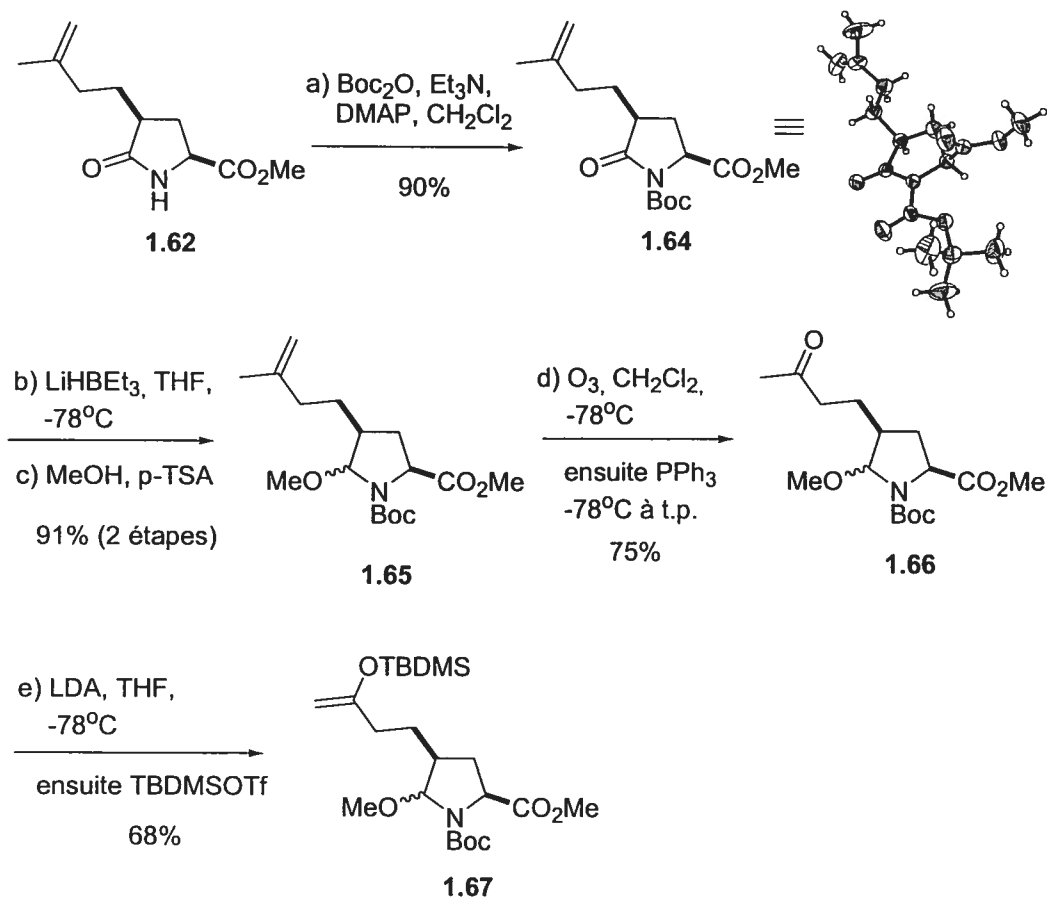


Figure 1.22 Induction asymétrique-1,3 du dianion d'un dérivé de l'acide glutamique.

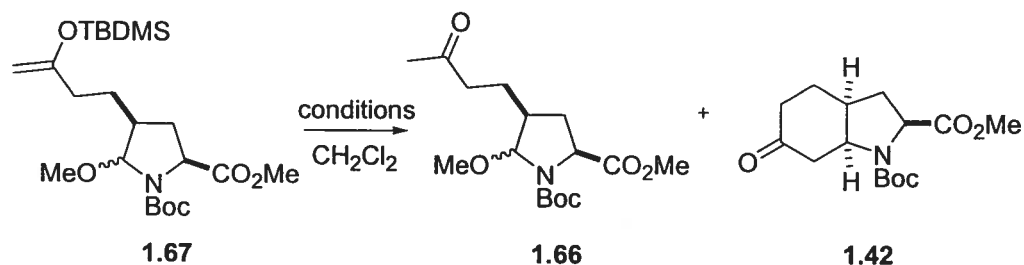
La méthodologie développée par le Dr. Margarita fonctionne très bien avec des électrophiles activés, mais aucun exemple n'a été rapporté avec des électrophiles non-allyliques. Lorsque l'alkylation du composé **1.59** est effectuée avec un halogénure d'alkyle (bromure ou iodure), le composé **1.61** est obtenu avec un faible rendement (voir schéma 1.6). Pour solutionner ce problème, nous avons utilisé un électrophile plus réactif. Ainsi, l'utilisation du triflate **1.60** (obtenu facilement suite à une triflation de l'alcool correspondant)⁵⁶ permet d'augmenter le rendement de l'alkylation à 83%. Avec le composé **1.61** en main (obtenu selon un seul diastéréoisomère), nous avons poursuivi la synthèse en effectuant une lactamisation. Ce dernier a été traité en milieu acide pour enlever le Boc, puis chauffé dans le toluène afin de promouvoir la cyclisation. Nous avons alors rencontré un second problème. Il y avait migration de la double liaison en milieu acide conduisant rapidement à un mélange de produits (**1.62** et **1.63**). En effet, la double liaison terminale a tendance à migrer vers sa position thermodynamique la plus substituée. Après plusieurs essais, nous avons trouvé que le traitement du composé **1.61** avec de l'acide formique pendant 6h permettait d'enlever le Boc sans affecter l'insaturation. De plus, le rendement est nettement supérieur en utilisant de l'acide formique plutôt que de l'acide trifluoroacétique.

Schéma 1.6 Préparation de la lactame **1.62**.

Par la suite, la fonction amide du composé **1.62** a été protégée avec un groupe Boc permettant d'obtenir le dérivé **1.64** (voir schéma 1.7). Puisque ce dernier est cristallin, cela nous a permis d'obtenir une analyse par diffraction des rayons-X confirmant la relation spatiale relative *syn* entre les deux substituants ainsi que de nous assurer que la double liaison se situait au bon endroit. Ensuite, la fonction carbonyle a été réduite avec Super-hydrure[®], puis a été transformé en hémiaminal **1.65** suite à son traitement en milieu méthanolique acide. L'oléfine de ce dernier a été soumise à un clivage oxydatif en présence d'ozone afin de conduire à la cétone **1.66**. Finalement, la déprotonation en condition cinétique de **1.66** avec LDA suivie de la silylation de l'énolate ainsi formé avec TBDMSOTf a conduit à l'éther d'énol silylé **1.67**.

Schéma 1.7 Préparation de l'éther d'énol silylé **1.67**.

Suite à la préparation du précurseur **1.67**, nous avons tenté la cyclisation de type aldol Mukaiyama sur un ion *N*-acyloxyiminium (voir tableau 1.2). Malheureusement, nos tentatives n'ont pas été fructueuses. Lorsque TMSOTf est utilisé comme acide de Lewis (entrées 1 et 2), il y avait alors clivage de l'éther d'énol silylé et en réchauffant d'avantage, il y avait perte du Boc. Nous avons ensuite ajouté une base (entrées 4, 5 et 6), ce qui a permis d'obtenir une faible quantité du composé **1.42**. Étant donné que le rendement de cette réaction clé n'était pas aussi élevé qu'espéré, nous avons réorienté notre stratégie en tentant une nouvelle approche telle que décrite à la section 1.4.3.



Entrée	Conditions	1.66	1.42
1	TMSOTf (1 éq.) -78°C à -30°C	60%	-
2	TMSOTf (1 éq.) 0°C	décomposition	
3	BF ₃ OEt ₂ (1 éq.) -78°C	30%+ décomposition	
4	TMSOTf (1 éq.), iPr ₂ NEt (1 éq.) -78°C	pas de réaction	
5	TMSOTf (2 éq.), iPr ₂ NEt (2 éq.) -78°C à -40°C	-	17%
6	TMSOTf (2 éq.), iPr ₂ NEt (2 éq.) 0°C à t.p.	-	25%

Tableau 1.2 Tentatives de cyclisation Mukaiyama intramoléculaire.

1.4.3 Deuxième route : cyclisation de type azonia-ène

a) Introduction et rétrosynthèse

La deuxième route tentée implique également une fermeture de cycle sur un ion de type *N*-acyloxyiminium, mais via une réaction de type azonia-ène⁵⁷ (voir figure 1.23). Encore une fois, nous croyons que le dérivé L-CHOI I pourrait provenir de la réduction de la cétone II (Y= O). Celle-ci pourrait être préparée suite à un clivage oxydatif d'un composé ayant une oléfine exocyclique tel que II (Y= CH₂). Ce dernier pourrait provenir d'une fermeture de cycle via une réaction de type azonia-ène sur un ion *N*-acyloxyiminium tel que III. Quant à celui-ci, il

pourrait être préparé à partir de la lactame **IV** qui, à son tour, proviendrait d'un dérivé de l'acide glutamique, comme dans le cas de la première approche (section 1.4.2).

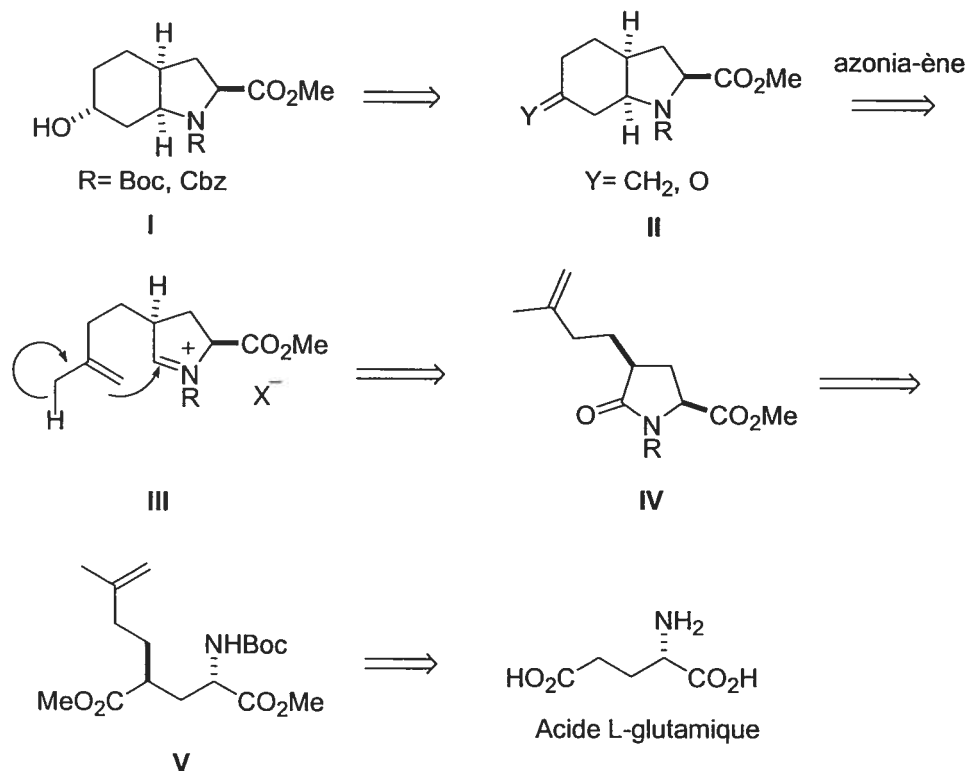


Figure 1.23 Analyse rétrosynthétique pour l'approche de type azonia-ène.

Encore une fois, il est important de consulter la littérature afin d'apprendre ce qui est connu dans le domaine. En 1992, le groupe d'Heathcock a rapporté la cyclisation en cascade de l'oléfine terminale **1.68** sur un sel iminium pour conduire au composé **1.69**, dans sa synthèse élégante du produit naturel daphniphyllate (voir figure 1.24).⁵⁸

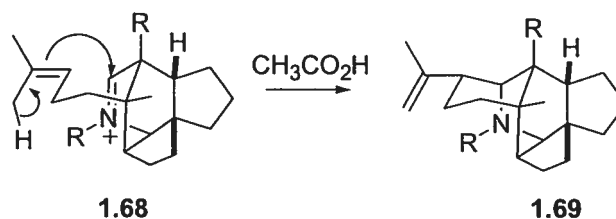


Figure 1.24 Synthèse d'un intermédiaire de daphniphyllate via une réaction de type azonia-ène.⁵⁸

De plus, le groupe de Tanner a rapporté une réaction similaire durant la même année lors de sa synthèse du produit naturel perhydrohistrionicotoxine (voir figure 1.25).⁵⁹ En effet, il a effectué la cyclisation en milieu acide de Lewis du composé **1.70** afin de conduire au composé **1.71**.

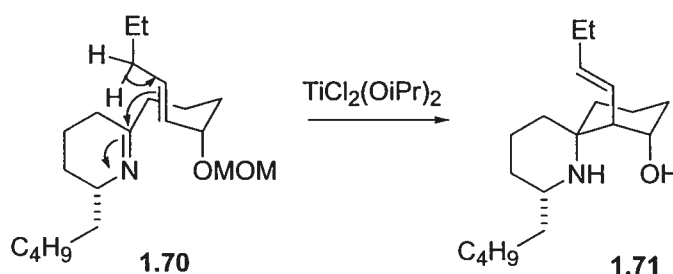


Figure 1.25 Synthèse d'un intermédiaire de perhydrohistrionicotoxin via une réaction de type azonia-ène.⁵⁹

Ces résultats nous permettent de croire qu'il sera possible d'effectuer une réaction similaire dans notre préparation de l'acide aminé L-CHOI.

b) Tentative de cyclisation via une réaction de type azonia-ène

La fonction amide du composé **1.62** a été protégée avec un Cbz pour donner la lactame protégée **1.72** (voir schéma 1.8). Il aurait été possible d'utiliser le composé **1.64** (comme dans le cas de la première approche), mais nous avons choisi un groupement protecteur plus stable en milieu acide (Cbz), puisque des conditions acides seront utilisées pour la cyclisation. Par la suite, le carbonyle du composé **1.72** a été réduit en utilisant Super-hydride[®], puis une

acétylation permet d'obtenir le mélange diastéréoisomérique de dérivés d'hémiaminals **1.73**. Il aurait été possible d'utiliser le composé **1.65** pour tenter la cyclisation, mais nous avons trouvé que le groupement OAc est un meilleur groupement partant pour ce processus. Finalement, lorsque le composé **1.73** est traité avec BF_3OEt_2 , un mélange de produits (**1.76** et **1.77**, 1 : 1) difficilement séparables par chromatographie est alors isolé, en l'absence du composé **1.78** désiré. Il est fort probable qu'il y ait formation d'un carbocation tertiaire (tel que **1.75**) intermédiaire et que, selon la règle de Saytzev, l'alcène le plus substitué soit obtenu suite à l'élimination d'un proton.

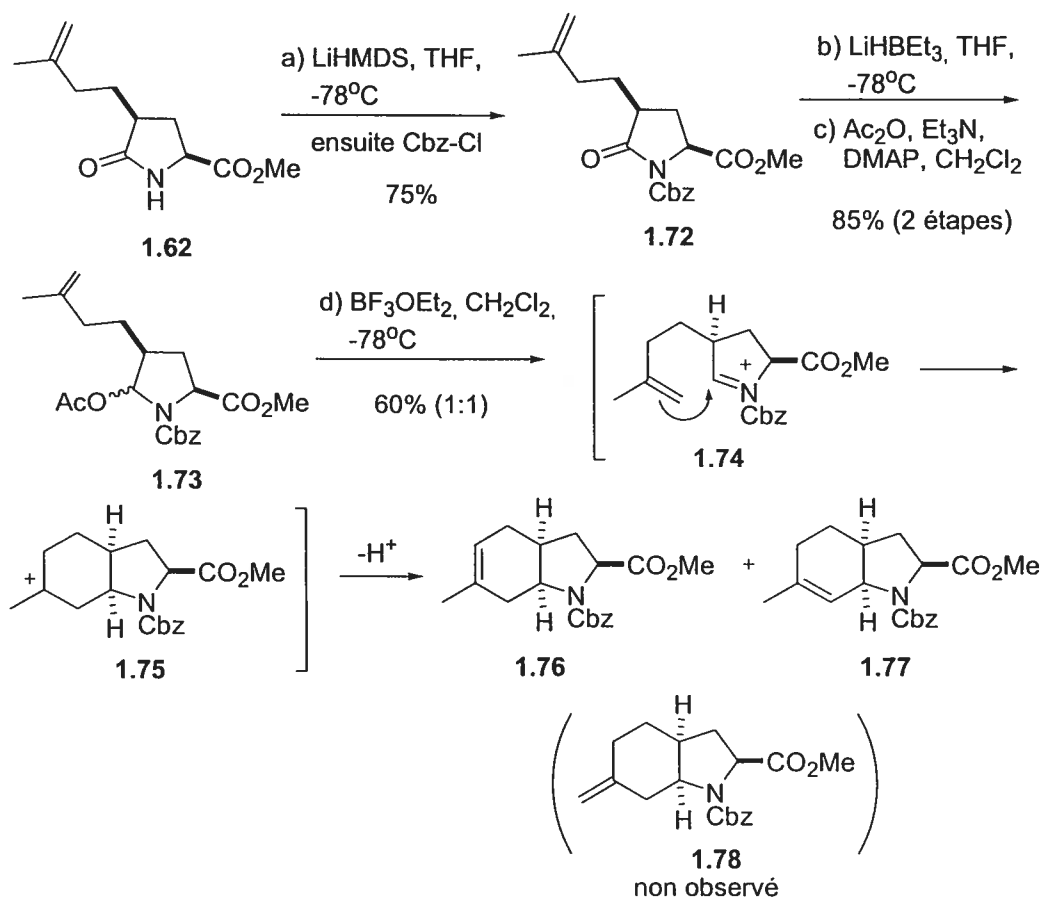


Schéma 1.8 Tentative de cyclisation de type azonia-ène.

Malgré l'échec de cette route, ce résultat a eu une importance capitale dans le cadre de nos travaux. En effet, nous avons commencé à percevoir le problème de la préparation de l'acide aminé L-CHOI avec une nouvelle

perspective. Suite à l'observation de la formation d'un carbocation intermédiaire tel que **1.75** pour ce type de cyclisation, nous avons réorienté nos recherches en essayant de tirer avantage de la présence de ce dernier.

1.4.4 Troisième route : cyclisation aza-Prins sur un ion *N*-acyloxyiminium

a) Introduction et rétrosynthèse

Nous avons poursuivi nos travaux en essayant d'intercepter un carbocation intermédiaire par un nucléophile (X), obtenu suite à une cyclisation d'une oléfine terminale sur un ion *N*-acyloxyiminium (voir figure 1.26). En traitant un précurseur tel que **I** avec un acide de Lewis, il y aurait formation de l'ion *N*-acyloxyiminium **II**. Si cet intermédiaire se comporte de façon similaire à la deuxième approche, l'oléfine devrait cycliser sur l'ion *N*-acyloxyiminium pour conduire au deuxième intermédiaire **III** selon la voie « **a** ». La réaction compétitive de ce processus serait la perte du proton en alpha de l'ion *N*-acyloxyiminium et conduirait à un éne-carbamate tel que **IV** selon la voie « **b** ». En espérant que la voie « **a** » soit plus rapide que « **b** », un nucléophile général tel que X présent dans le milieu pourrait alors intercepter le cation et conduire aux produits **V** et **VI**. En considérant X comme étant un halogénure, la substitution nucléophile type SN_2 sur l'halogénure secondaire **V**, par un nucléophile oxygéné, conduirait à l'acide aminé L-CHOI désiré.

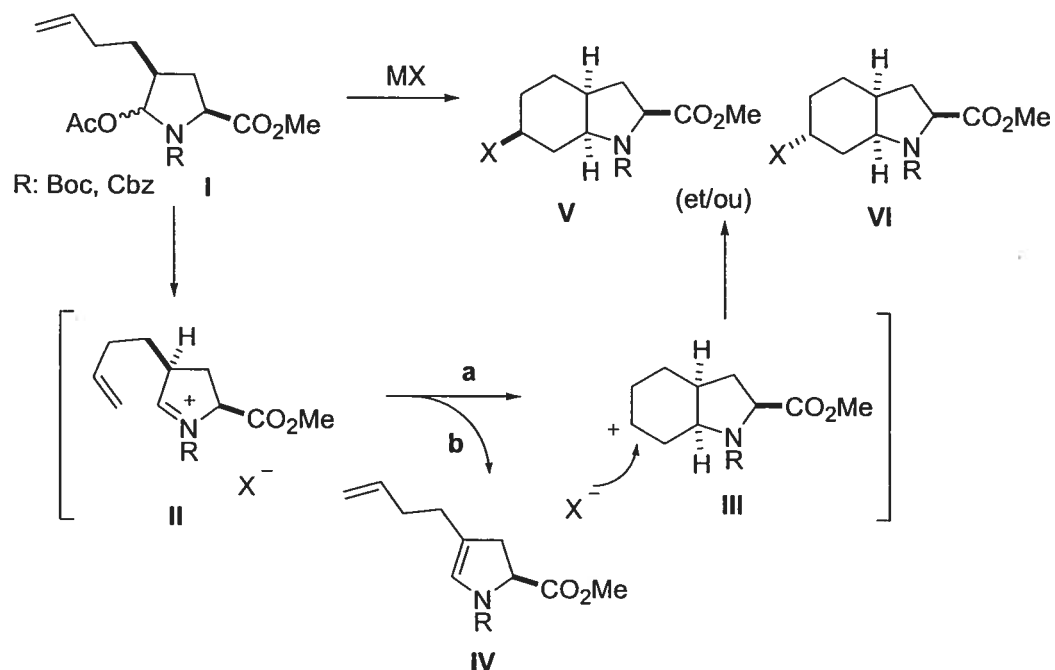


Figure 1.26 Proposition de préparation de l'acide aminé L-CHOI via la cyclisation d'une oléfine inactivée sur un ion *N*-acyloxyiminium.

Ainsi, en suivant la stratégie de cyclisation décrite ci-dessus, l'acide aminé L-CHOI **VII** pourrait provenir d'une substitution nucléophile sur l'halogénure secondaire **V** (voir figure 1.27). Ce dernier proviendrait de la cyclisation d'un intermédiaire tel que **II** comme présenté à la figure 1.26. Cet ion *N*-acyloxyiminium pourrait être généré d'un dérivé hémiaminal provenant de la lactame **VIII**. Finalement, celui-ci pourrait être préparé à partir de la cyclisation d'un dérivé de l'acide glutamique tel que **IX** qui proviendrait de l'alkylation de l'acide glutamique.

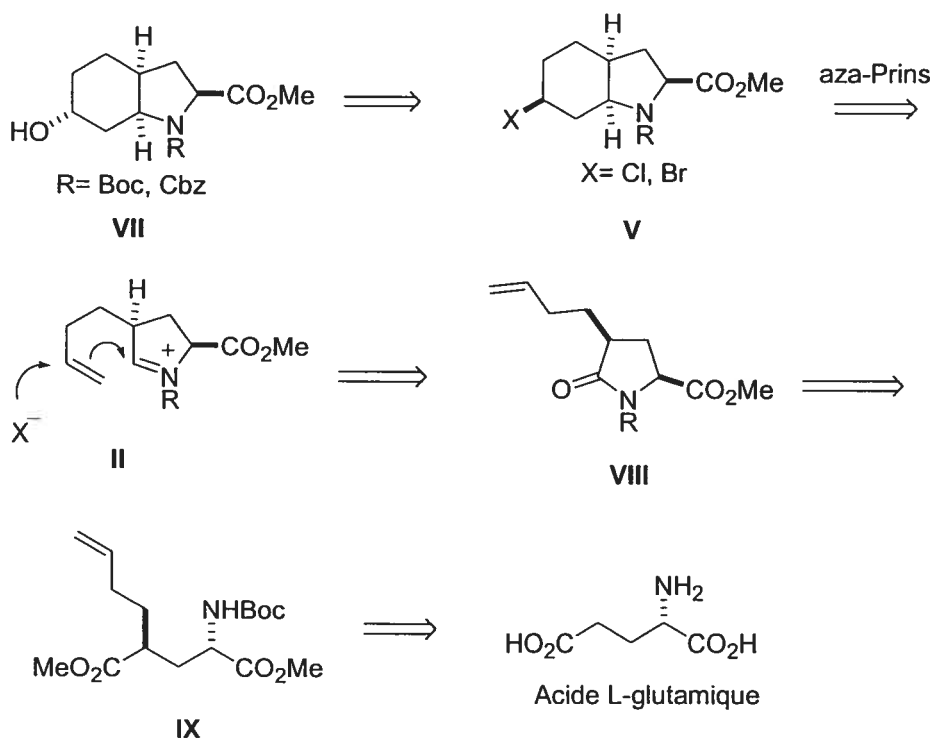
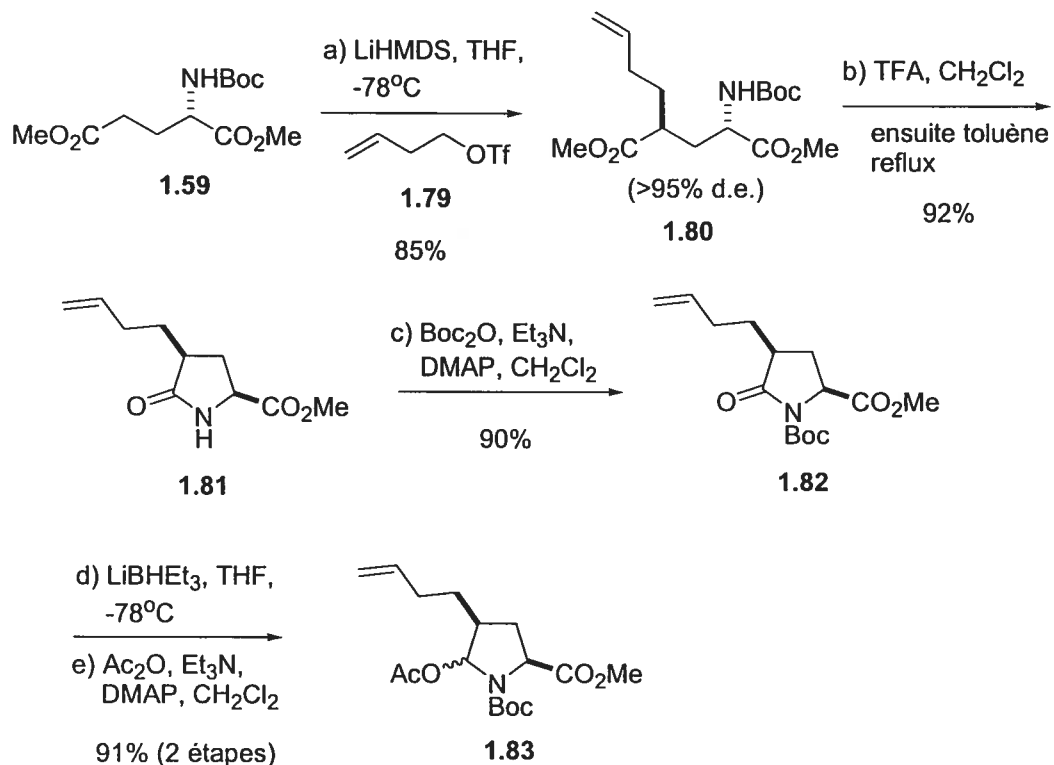


Figure 1.27 Analyse rétrosynthétique pour l'approche de la cyclisation d'une oléfine inactivée sur un ion *N*-acyloxyiminium.

b) Synthèse de l'acide aminé L-CHOI

L'acide glutamique protégé **1.59** a été alkylé par une induction asymétrique-1,3 tel que décrit précédemment, en utilisant le triflate de 3-buténol **1.79** (préparé facilement à partir de l'alcool correspondant), afin de conduire au composé **1.80** (voir schéma 1.9). Le groupement protecteur Boc a été enlevé avec TFA, puis l'amine résultante a été chauffée à reflux dans le toluène pour obtenir la lactame **1.81**. Nous avons opté pour l'utilisation de TFA, car la réaction est plus rapide et il n'y a pas de problème de migration de l'oléfine comme dans le cas du composé **1.61**. La fonction amide de **1.81** a été protégée avec un groupement Boc, selon des conditions standards, afin de former le composé **1.82**. Finalement, le carbonyle de ce dernier a été réduit en utilisant Super-hydrine[®], puis une acétylation conduit au mélange diastéréoisomérique de dérivés d'hémi-aminaux **1.83**.

Schéma 1.9 Préparation du dérivé hémiaminal **1.83**.

Suite à la préparation du composé **1.83**, nous avons testé la cyclisation d'une oléfine inactivée sur un ion *N*-acyloxyiminium (voir schéma 1.10). En traitant le composé **1.83** avec SnCl_4 ou SnBr_4 , on obtient alors les composés **1.84** et **1.85** avec des rendements de 66% et 78% respectivement. Nous avons été enchantés d'apprendre que la stéréochimie en C6 est celle désirée. Lorsque la cyclisation est effectuée avec SnCl_4 , une légère quantité (4-5%) d'un dérivé où l'halogène a été remplacé par un OAc a été obtenu (**1.86**). Par la suite, le bromure **1.85** a été chauffé en présence de Bu_4NOAc afin de former le dérivé L-CHOI diprotégé **1.87**. Il s'agit de l'épimère en C6 du composé **1.86**. Finalement, l'acétate de ce dernier a été enlevé avec du méthanolate de sodium afin de conduire au dérivé L-CHOI protégé **1.43**.

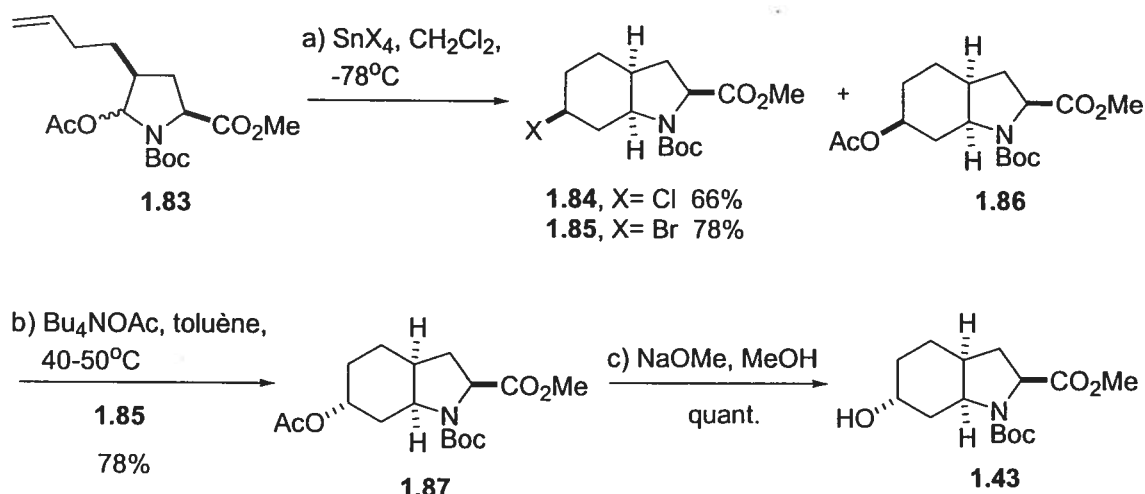
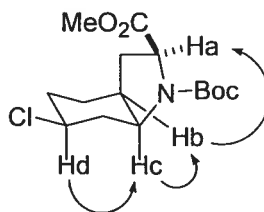


Schéma 1.10. Préparation de l'acide aminé L-CHOI.

La configuration absolue des composés **1.84** et **1.85** a été déterminée hors de tout doute suite à l'observation d'effets nOe par RMN (voir figure 1.28). Il est possible d'observer des effets nOe entre les protons Ha et Hb, Hb et Hc et finalement entre Hc et Hd.

Figure 1.28 Effets nOe observés par RMN de l'hydroindole **1.84**.

Par analogie avec la réaction de Prins (ou oxonia-Prins) et parce que cette réaction n'avait jamais été décrite dans la littérature, nous avons décidé de nommer celle-ci : cyclisation aza-Prins sur un ion *N*-acyloxyiminium.⁶⁰ En effet, une double liaison inactivée est impliquée lors de la formation d'une nouvelle liaison C-C sur un ion *N*-acyloxyiminium, menant à la formation d'un carbocation secondaire qui est intercepté par un halogénure. Étant donné que l'exploration et l'explication mécanistique de cette réaction constituent le cœur de cette thèse, tous les détails relatifs à cette nouvelle réaction seront regroupés et discutés dans les prochains chapitres.

c) Comparaison des méthodes disponibles pour la préparation de l'acide aminé L-CHOI

Suite à la préparation du composé L-CHOI **1.43**, il convient de comparer notre route avec celles déjà décrites dans la littérature (voir figure 1.29). Notre route implique huit étapes avec un rendement global de 39% et elle est donc supérieure à toutes les autres méthodes en terme de rendement même si elle implique deux étapes supplémentaires par rapport à celle de Bonjoch et Wipf.

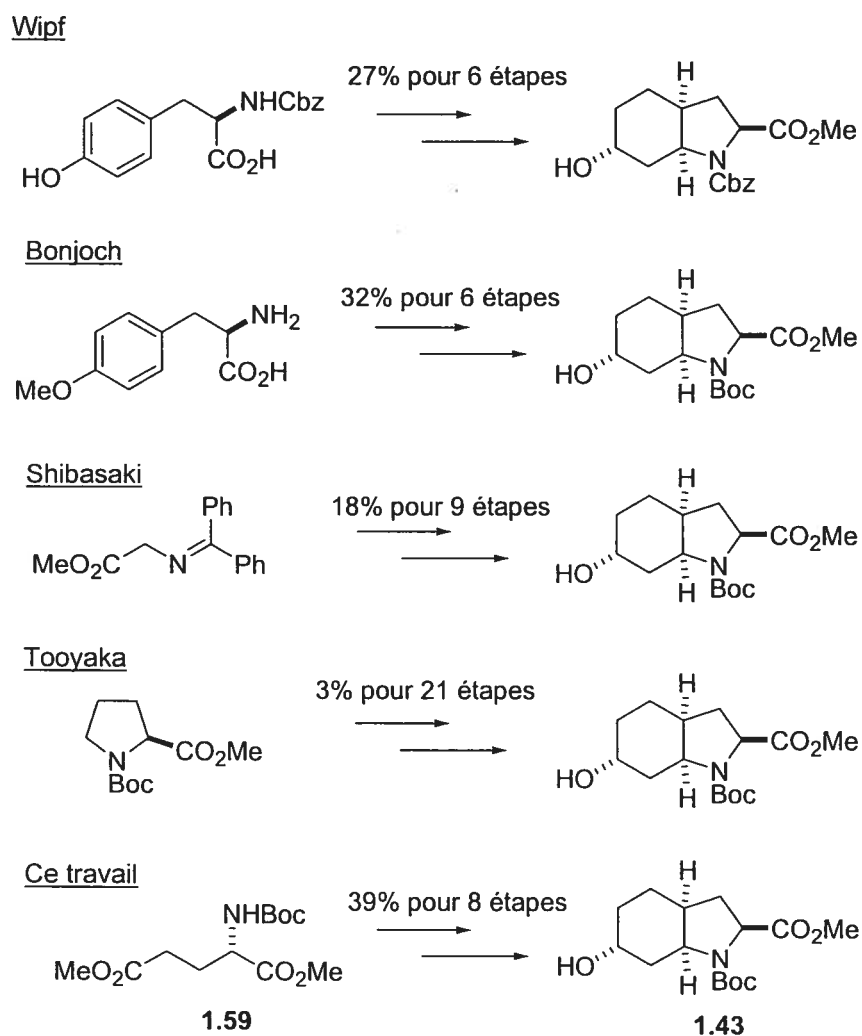


Figure 1.29 Comparaison des méthodes disponibles pour la préparation de L-CHOI.

1.5 Assemblage des sous-unités et résultats biologiques

1.5.1 Synthèse totale d'oscillarin

Suite à la préparation des différentes sous-unités du produit naturel oscillarin, nous avons entrepris l'assemblage de ces dernières tel que décrit au schéma 1.11. Ainsi, le groupement Boc du dérivé L-CHOI **1.87** a été enlevé avec du TFA, puis le sel obtenu a été couplé avec le pseudo-dipeptide **1.37** en utilisant EDC afin de former le composé **1.88**. Par la suite, nous avons tenté de saponifier l'acétate et l'ester méthylique de **1.88**, puis de soumettre le composé obtenu à des conditions de couplage peptidique avec la pyrroline **1.11**. Le rendement de cette réaction est cependant très faible. Cela est dû au couplage entre l'alcool secondaire sur l'unité centrale L-CHOI et la fonction acide d'une deuxième molécule. Pour résoudre ce problème, nous avons changé le groupement protecteur de l'alcool du L-CHOI. Par conséquent, l'acétate du composé **1.88** a été enlevé en présence d'une quantité catalytique de NaOMe, puis la fonction alcool ainsi obtenue a été protégée avec un groupement MOM afin d'obtenir le composé **1.89**. Suite à la préparation de ce dernier, nous avons été heureux d'obtenir un cristal, ce qui nous a permis de confirmer la stéréochimie absolue de l'unité L-CHOI, ainsi que de tous les intermédiaires précédents. De plus, le composé **1.89** est un intermédiaire avancé de la synthèse où tous les carbones stéréogéniques d'oscillarin sont présents. Il est intéressant de noter qu'à l'état cristallin, la fonction alcool du L-CHOI est en position pseudo-axiale, ce qui est très caractéristique des autres membres de la famille des aeruginosines. Ce phénomène sera discuté en détail au chapitre 2.

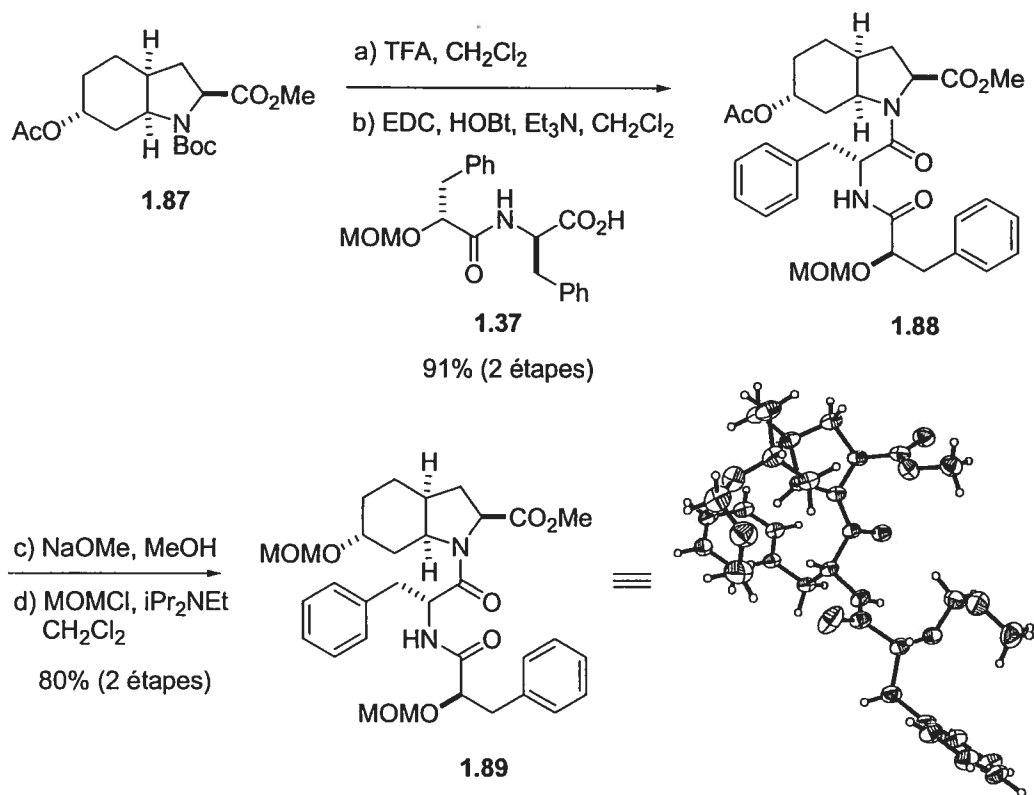


Schéma 1.11 Synthèse du composé **1.89** et confirmation de la stéréochimie absolue.

Par la suite, la fonction ester de **1.89** a été saponifiée et l'acide obtenu a été couplé avec la pyrroline **1.11**, selon les conditions standards de couplage peptidique, afin de former le pseudo-tétrapeptide **1.90** (voir schéma 1.12). La déprotection des groupements protecteurs (MOM et Boc) en milieu acide s'est avérée plus difficile que prévu. En effet, différentes conditions ont été essayées, mais les deux groupes Boc du composé **1.90** se sont montrés très peu labiles. Finalement, il a été possible d'obtenir oscillarin en traitant le composé **1.90** dans un mélange d'acide chlorhydrique/THF 6N pendant 4h. Bien que le composé obtenu ait été d'une pureté acceptable par RMN, nous avons décidé de purifier oscillarin par LC/MS semi-préparatif avec un rendement de 70%. Ainsi, la "vraie" oscillarin **1.7** a été obtenue en 14 étapes à partir du dérivé de l'acide glutamique **1.59** avec un rendement global de 17% (plus longue séquence linéaire).⁶¹

Toutes les caractéristiques spectroscopiques (^1H , ^{13}C) sont identiques à celles décrites dans les brevets de Boehringer Mannheim.^{10,11}

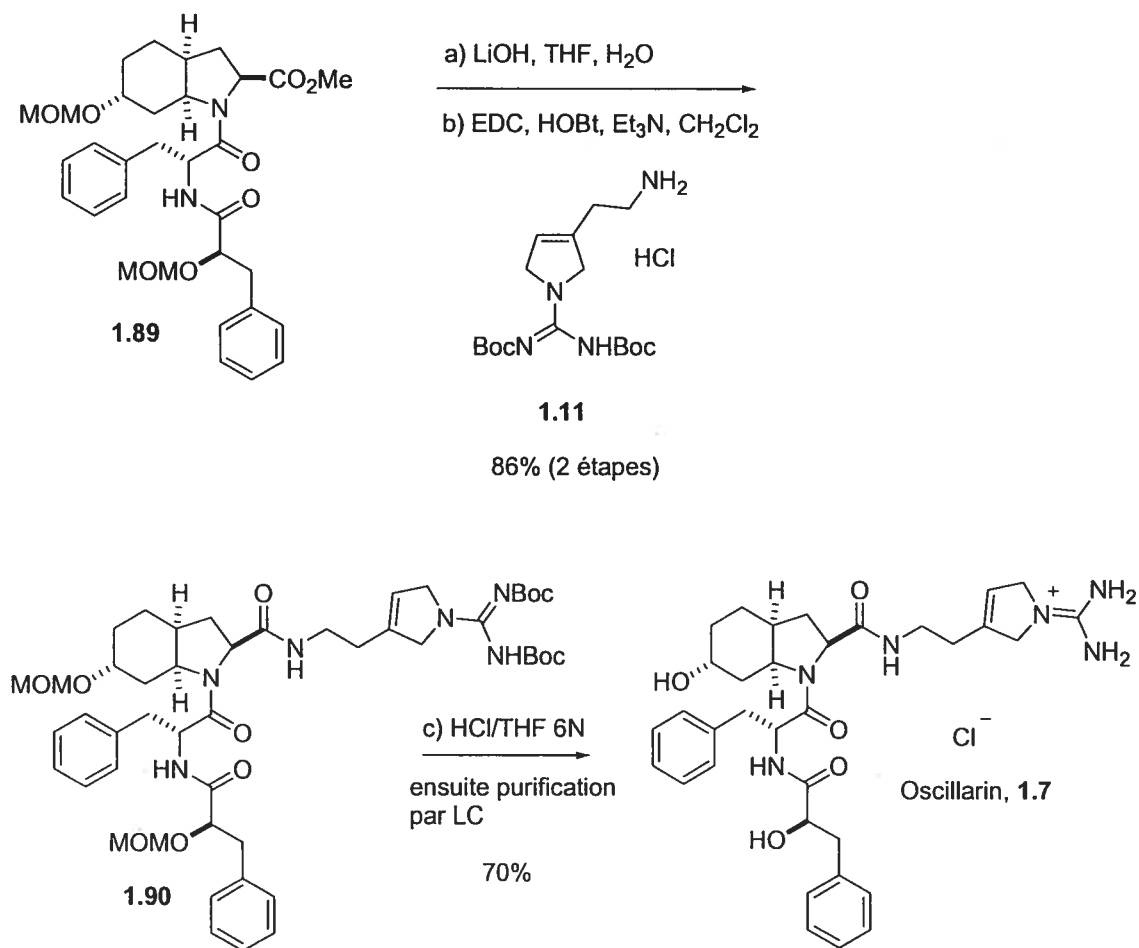


Schéma 1.12. Préparation du produit naturel oscillarin **1.7**.

1.5.2 Synthèse totale de la présumée oscillarin

En ayant toujours comme objectif de prouver la structure du produit naturel oscillarin, nous avons poursuivi la synthèse de la présumée oscillarin. L'ester du composé **1.89** a été saponifié avec LiOH et l'acide ainsi obtenu a été couplé avec le mélange régioisomérique de guanidines cycliques protégées **1.34**, afin d'obtenir le composé **1.91** avec un rendement de 70% (voir schéma 1.13). Encore une fois, la déprotection des groupements protecteurs nous a occasionné quelques problèmes. Cette fois-ci, les fonctions amides du pseudo-

tétrapeptide **1.91** ont eu tendance à se cliver en milieu acide. Par conséquent, il a été nécessaire d'enlever les groupements protecteurs (Boc et MOM) de ce dernier en utilisant des conditions moins acides que dans le cas de **1.90**. Même en faisant réagir moins longtemps et en utilisant des conditions plus douces, il y avait toujours un certain pourcentage de produits secondaires formés lors de cette dernière étape. Finalement, suite à une optimisation des conditions de clivage des groupements protecteurs, il a été possible d'obtenir la présumée oscillarin avec un rendement acceptable de 60% suite à une purification par LC semi-préparatif. Ainsi, la présumée oscillarin **1.6** a été obtenue en 14 étapes à partir du dérivé de l'acide glutamique **1.59** avec un rendement global de 12% (plus longue séquence linéaire).⁶¹

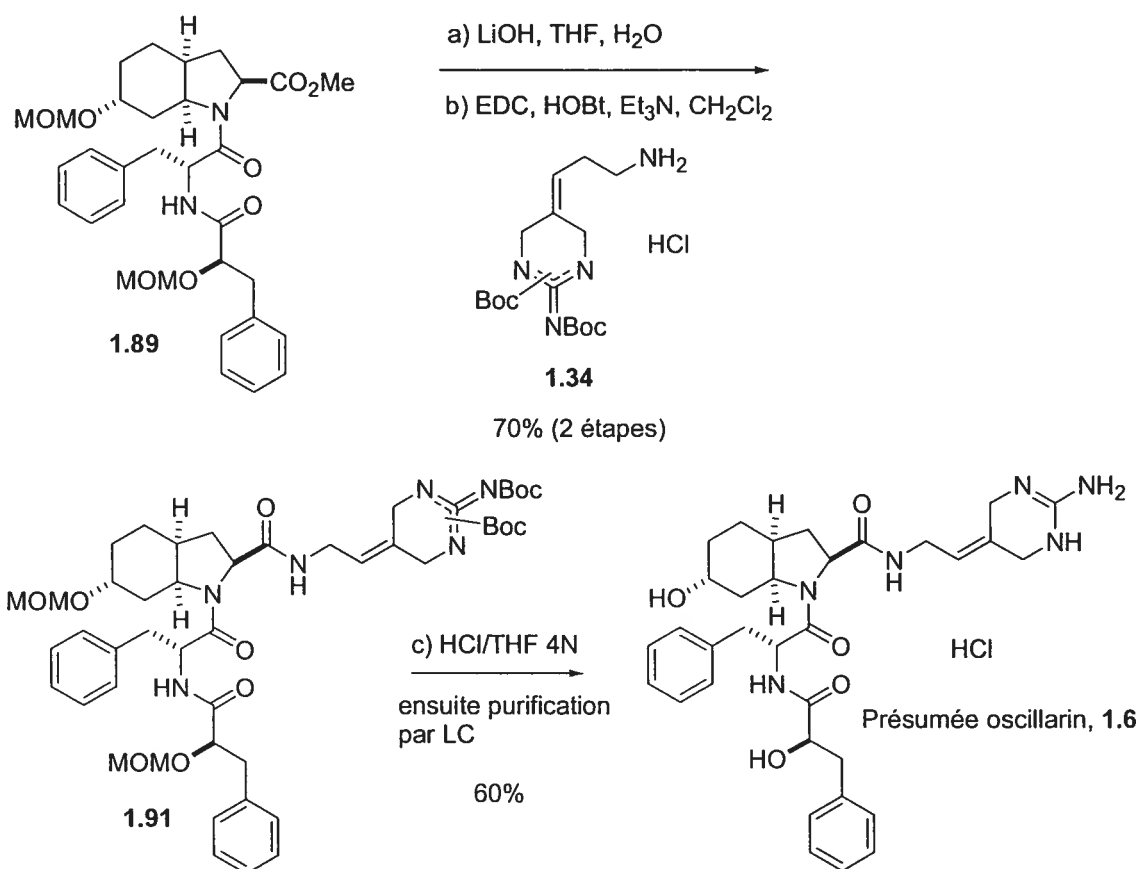


Schéma 1.13 Préparation de la présumée oscillarin **1.6**.

1.5.3 Activité anti-thrombotique et étude cristallographique du complexe thrombine-oscillarin

a) Activité anti-thrombotique et confirmation structurelle

Les deux oscillarins synthétiques ont été testés chez la compagnie pharmaceutique AstraZeneca en Suède, afin d'effectuer des analyses d'inhibition enzymatique. Le produit naturel oscillarin **1.7** possède un IC_{50} de 28 nM tandis que la présumée oscillarin **1.6** ne possède aucune activité contre la thrombine ($IC_{50} > 40 \mu M$). Étant donné que le brevet allemand de 1996 décrivant l'isolation de la présumée oscillarin¹⁰ mentionne que celle-ci présente une activité anti-thrombotique, nos résultats nous portent à croire qu'il s'agit d'une erreur d'attribution de structure et que la vraie structure d'oscillarin est **1.7**. Il est probable que la chaîne latérale proposée initialement pour la présumée oscillarin ne satisfasse pas les exigences de la poche P1 de la thrombine. Bien que le brevet décrivant l'isolation d'oscillarin **1.7** ne rapporte aucune donnée spectrale, les données spectroscopiques décrites dans le brevet de la présumée oscillarin **1.6** correspondent en tout point à celles obtenues suite à l'analyse spectroscopique d'un échantillon synthétique d'oscillarin **1.7**. De plus, il est intéressant de noter que le produit naturel oscillarin est l'aeruginosine ayant l'activité anti-thrombotique la plus importante.

b) Étude cristallographique du complexe thrombine-oscillarin

Il a été possible pour le Dr. Jens F. W. Petersen de la compagnie AstraZeneca d'obtenir des cristaux du complexe thrombine-oscillarin⁶¹ synthétique et d'élucider la structure avec une résolution de 2.0Å par diffraction des rayons-X.⁶² La figure 1.30 illustre les observations obtenues suite à l'analyse de ce cristal. Le produit naturel oscillarin se lie à la thrombine d'une manière analogue aux produits naturels dysinosin A⁸ et aeruginosine 298A.²⁰ La

fonction guanidine de la chaîne latérale fait des liaisons électrostatiques avec le résidu Asp²²⁹ au fond de la poche P1. Le NH de la fonction amide lié à la chaîne latérale effectue un pont hydrogène avec la Ser²⁵⁶. Le carbonyle et le NH de la D-Phe d'oscillarin font également un pont hydrogène avec la Gly²⁵⁸. Finalement, la fonction alcool terminale de la D-Pla effectue un pont hydrogène avec l'azote de la fonction amide de la Gly²⁶⁰.

En ce qui a trait à l'acide aminé L-CHOI, il interagit avec la poche P2 par la formation d'interactions hydrophobes avec les résidus Trp⁸⁶ et Tyr⁸³. Il est intéressant de noter que la fonction alcool en C6 du L-CHOI n'effectue aucune interaction avec la thrombine. Cette observation a également été décrite dans le cas des produits naturels dysinosin A et l'aeruginosine 298A. De plus, le groupement aromatique de la D-Phe forme des interactions hydrophobes avec les résidus de la poche P3. Finalement, le groupement phényle de la D-Pla semble ne pas effectuer d'interactions avec la thrombine. Ceci pourrait expliquer pourquoi la densité électronique associée à cette chaîne latérale est mal définie lors de la résolution du cristal par analyse de la diffraction des rayons-X.

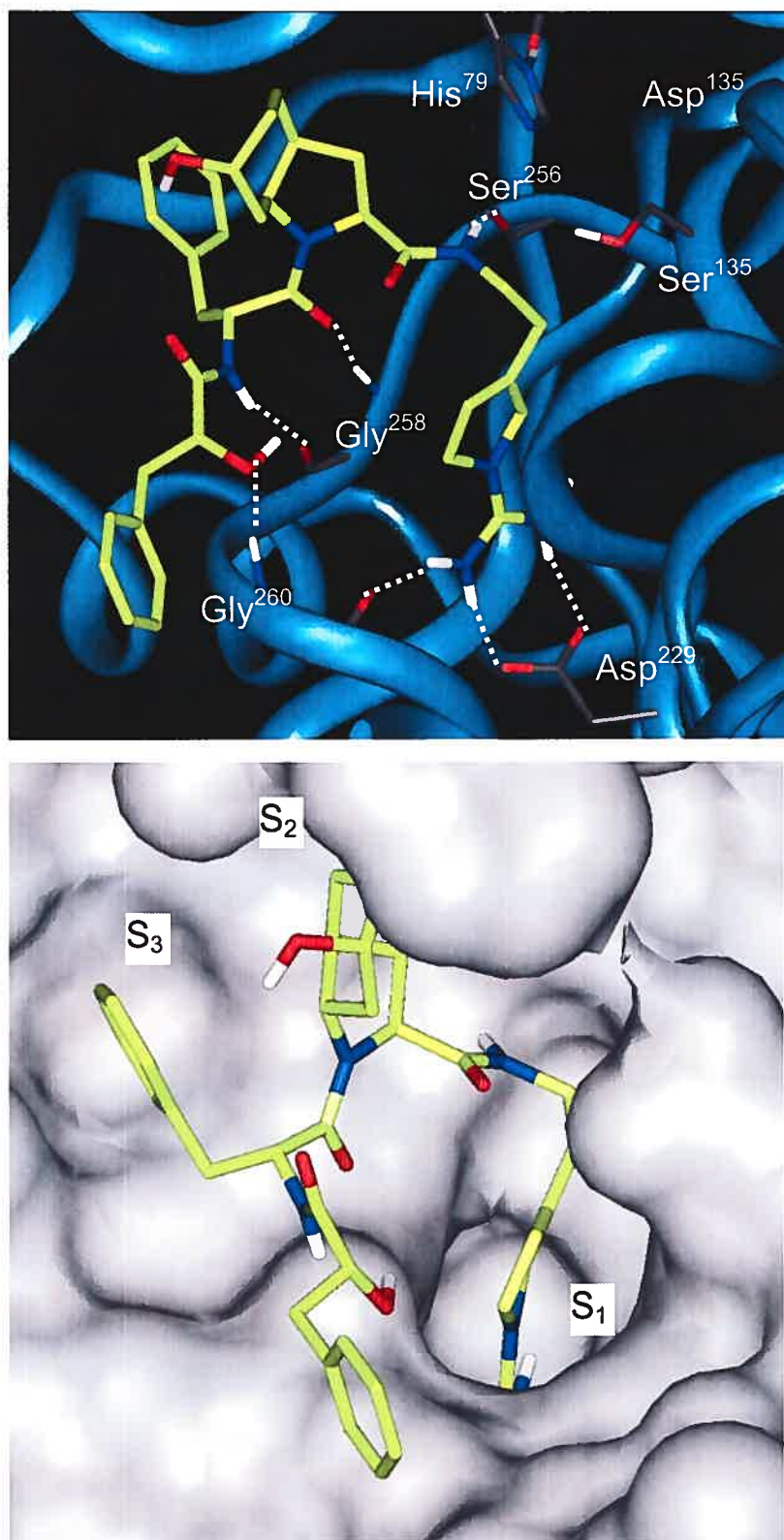


Figure 1.30 Interactions entre le produit naturel oscillarin et la thrombine.

Chapitre 2

Étude de la cyclisation aza-Prins sur un ion *N*-acyloxyiminium

2.1 Généralités et précédents

2.1.1 Introduction

Suite à la synthèse totale et à la confirmation structurale du produit naturel marin oscillarin, nous avons poursuivi nos travaux portant sur la cyclisation aza-Prins sur des ions *N*-acyloxyminium, développée au chapitre 1. La nouveauté et le potentiel synthétique de cette réaction nous ont amené à entreprendre des études plus approfondies afin de comprendre son mécanisme, d'expliquer sa grande diastéréosélectivité et de découvrir d'autres applications. La section 2.1 de ce chapitre traitera de différentes généralités essentielles afin de répondre à ces questions.

2.1.2 Hydroindoles

Le motif hydroindole n'est pas uniquement présent dans les aeruginosines, il est également l'unité centrale d'une très grande variété de produits naturels d'importance biologique (voir figure 2.1). Par exemple, la daphniglaucine **2.1** (membre des alcaloïdes de type *Daphniphyllum*)⁶³ et la tuberostemonine **2.2** (famille des alcaloïdes *Stemona*)⁶⁴ sont des alcaloïdes incorporant ce motif. De plus, les alcaloïdes de type *Amaryllidaceae* et *Sceletium* (dont les produits naturels crinine **2.3**, mesembrine **2.4** et lycorane **2.5** font partie) présentent tous le squelette hydroindole.^{65a,b} Il existe également d'autres produits naturels de la famille des *Ibophyllidines* (telle que la déséthylibophyllidine **2.6**)^{65c} et des *Aspidospermas* (comme l'aspidospermidine **2.7**)⁶⁶ qui présentent ce motif comme unité centrale. En plus de posséder des structures intéressantes pouvant mener à l'élaboration de nouveaux outils synthétiques en chimie organique, tous ces produits naturels ont différentes propriétés biologiques importantes (cytotoxicité, propriétés antivirales, insecticide, etc.).

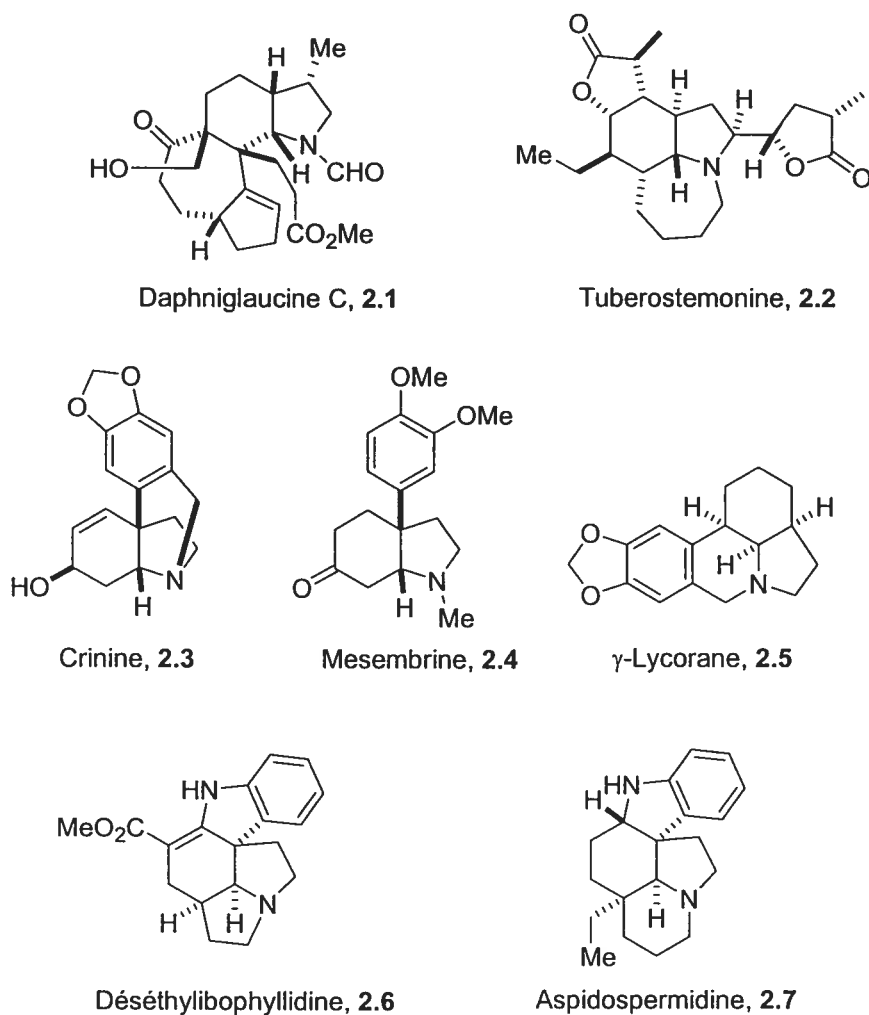


Figure 2.1 Sélection de produits naturels incorporant le motif hydroindole.

Le motif hydroindole est également utilisé en chimie médicinale. En effet, il existe de nombreux médicaments ainsi que des médicaments potentiels possédant le squelette hydroindolique. Par exemple, le perindopril **2.8** est un pro-médicament appartenant à la famille des antihypertenseurs (voir figure 2.2) utilisant ce motif.⁶⁷ Il inhibe sélectivement la convertase d'angiotensine (ACE), qui est une métalloprotéase à base de zinc impliquée dans le contrôle de la pression sanguine. Il existe également des analogues de la nicotine incorporant le motif hydroindolique. En effet, quelques groupes se sont intéressés à la préparation d'analogues de la nicotine dans sa conformation active, afin d'étudier le récepteur nicotinique du système nerveux central. Ceci permettrait

une meilleure compréhension du mode d'action de la nicotine et aiderait le développement de divers traitements pour les personnes souffrant de tabagisme. L'analogue de la nicotine **2.9** s'est montré très efficace pour son récepteur pour imiter la conformation active de la nicotine sur son récepteur.⁶⁸ Il existe également des inhibiteurs de l'élastase de leucocyte humaine incorporant le motif hydroindole. Cette enzyme a été grandement étudiée au cours des dernières décennies, car elle est impliquée dans la destruction protéolytique des tissus pulmonaires en dégradant de nombreuses protéines telles que l'élastine, la fibronectine et le collagène. Lorsque cette enzyme est en trop grande quantité vis-à-vis ses inhibiteurs naturels, plusieurs pathologies telles que l'emphysème, la fibrose kystique et le syndrome de détresse respiratoire adulte peuvent survenir. Ainsi, la synthèse d'inhibiteurs tel que **2.10** pour cette enzyme permet l'étude de cette dernière et, éventuellement, le développement d'un médicament pouvant améliorer la qualité de vie des personnes souffrant de ses diverses pathologies.⁶⁹

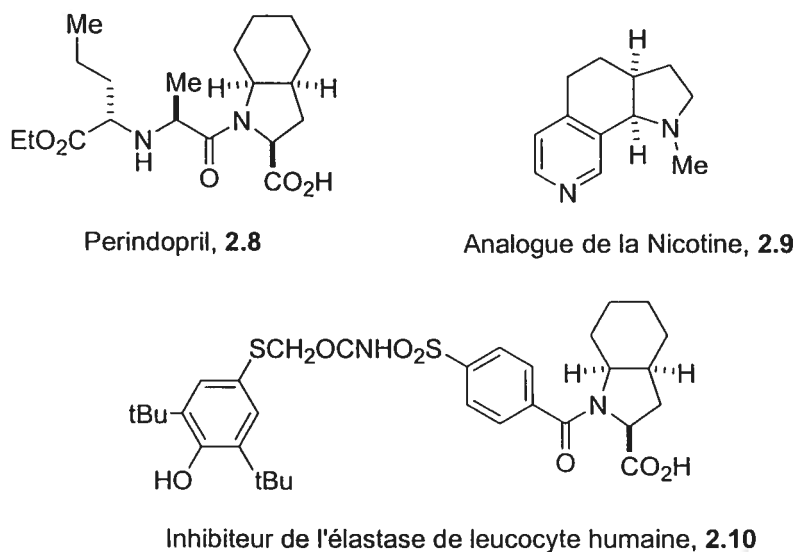


Figure 2.2 Sélection de médicaments et médicaments potentiels incorporant le motif hydroindole.

2.1.3 Effet allylique

La propriété de différents groupements d'une molécule d'interagir entre eux lors d'un processus stéréosélectif est connue depuis très longtemps. La barrière énergétique associée à la rotation des liens qui portent certains groupements a une importance capitale en chimie organique.

La préférence conformationnelle des systèmes allyliques est connue depuis longtemps et est devenue une méthode permettant le contrôle diastéréosélectif de nombreuses réactions en chimie organique.⁷⁰ En considérant l'équilibre conformationnel d'un système allylique lors de la rotation autour du lien C-C d'un composé tel que **2.11**, on s'aperçoit que la population du conformère **2.11a** est beaucoup plus importante que les autres (voir figure 2.3).⁷¹ En effet, le conformère **2.11b** est environ 4 kcal/mol plus haut en énergie que **2.11a**, tandis que le conformère **2.11c** est encore plus haut de 3.44 kcal/mol. Il est important de noter que le conformère **2.11a** n'est pas figé dans l'espace, puisque l'angle dièdre de cette liaison peut varier de $\pm 30^\circ$ avec un faible coût énergétique inférieur à 1 kcal/mol.

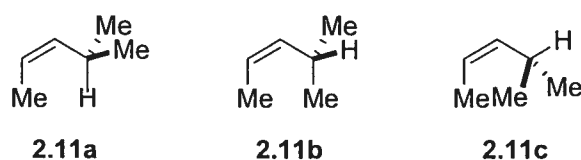


Figure 2.3 Analyse conformationnelle du système allylique **2.11**.

Cette préférence conformationnelle n'est pas uniquement associée aux systèmes oléfiniques. En effet, il s'agit d'un concept général qui s'applique également aux systèmes allyliques comprenant des hétéroatomes (voir figure 2.4). D'une manière analogue, lorsqu'un oxygène est incorporé dans un système allylique (oxonium) tel que **2.12**, alors le conformère **2.12a** est de plus basse énergie. Il en est de même pour les sels iminiums lorsqu'un azote est

incorporé dans un système allylique tel que la structure **2.13**. Encore une fois, le conformère **2.13a** est celui de plus basse énergie.⁷⁰

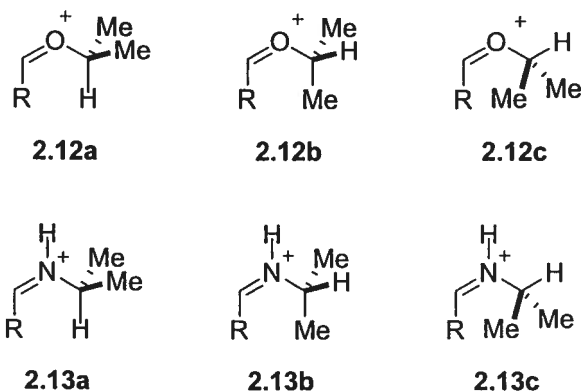


Figure 2.4 Analyse conformationnelle des cations oxonium et iminium.

L'effet allylique-1,3 ($A^{1,3}$) se définit comme étant l'interaction défavorable entre un substituant en position 1 et à la position 3 d'un système allylique tel que **2.14** (voir figure 2.5). Ainsi, tout système flexible aura tendance à adopter une conformation minimisant cette interaction défavorable. La population conformationnelle la plus grande sera associée au rotamère possédant l'effet $A^{1,3}$ le moins important. Il existe également une autre préférence conformationnelle découlant d'une interaction défavorable entre un substituant à la position 1 et à la position 2 d'un système allylique tel que **2.15**. Bien que cet effet allylique-1,2 ($A^{1,2}$) soit moins important que l'effet allylique-1,3 ($A^{1,3}$), il est parfois important de le considérer pour prédire la conformation la plus peuplée d'un système allylique.

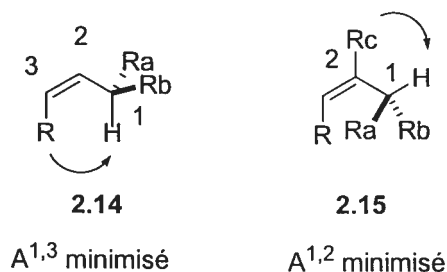


Figure 2.5 Effet allylique-1,3 et allylique-1,2.

Il y a près de quarante ans, Johnson et collaborateurs ont prouvé l'importance de l'effet allylique dans des systèmes cycliques.⁷² Par exemple, le cyclohexène **2.16** préfère la conformation **2.16a** où le substituant X est en position pseudo-axiale (voir figure 2.6). Bien qu'il y ait le développement d'interactions 1,3-diaxiales entre le substituant X et les hydrogènes du cycle, la population du conformère **2.16a** est supérieure au conformère **2.16b**, car ce dernier présente une importante tension allylique-1,3.

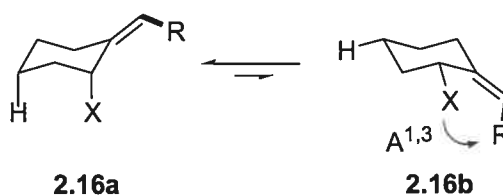


Figure 2.6 Équilibre conformationnel du cyclohexène **2.16**.

Les *N*-acylpipéridines (tel que **2.17**) ayant un ou des substituants en alpha de l'azote se comportent également comme le composé **2.16** (voir figure 2.7).⁷³ Dû à la résonance de son doublet d'électrons sur le carbonyle, l'azote des *N*-acylpipéridines est hybridé sp^2 . Ainsi, le conformère **2.17a** est préféré au conformère **2.17b**, puisque ce dernier développe une forte tension allylique-1,3 entre l'oxygène de la fonction amide et le substituant R.

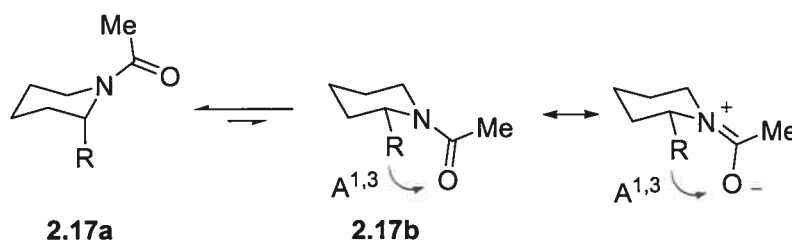


Figure 2.7. Équilibre conformationnel de la *N*-acylpipéridine **2.17**.⁷³

Cette préférence conformationnelle des composés cycliques ayant un système allylique a été largement utilisée en synthèse organique pour effectuer des réactions diastéréosélectives. Par exemple, Hart et collaborateurs⁷⁴ ont rapporté la cyclisation diastéréosélective d'une oléfine sur un ion *N*-acyliminium

contrôlée par l'effet allylique (voir figure 2.8). En effet, lorsque l'hémiacétal **2.18** est traité avec de l'acide formique, il y a génération des deux iminiums **2.19a** et **2.19b** permettant la cyclisation. Selon l'auteur, la vitesse de cyclisation de **2.19a** est plus lente que **2.19b**. Le conformère **2.19a** développe une tension allylique-1,3 en formant **2.20**. Ainsi, le produit cyclisera selon le conformère **2.19b** pour conduire au produit **2.21**.

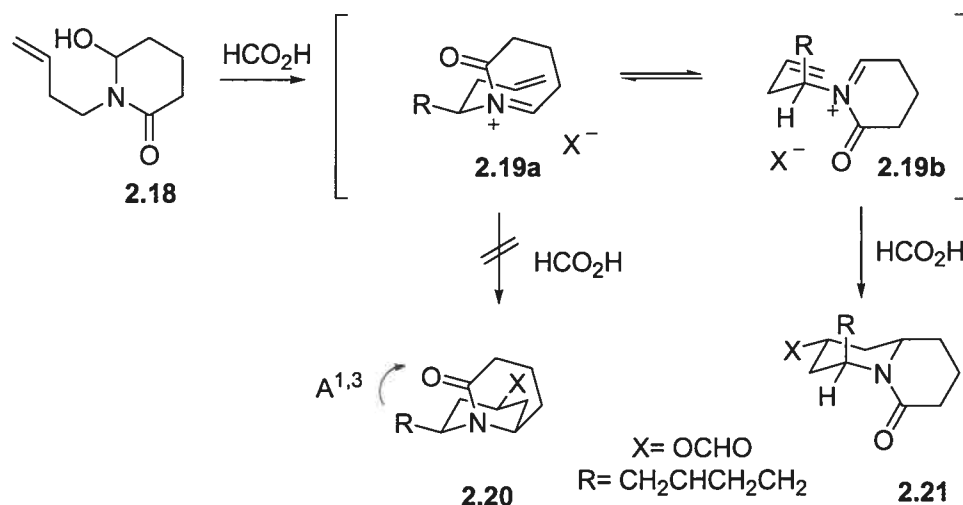


Figure 2.8 Cyclisation sur un ion *N*-acyliminium contrôlée par l'effet allylique.⁷⁴

Un autre exemple de contrôle diastéréosélectif par minimisation de l'effet allylique-1,3 a été rapporté par le groupe de Comins dans sa synthèse du produit naturel (\pm)-lasudine II (voir figure 2.9).⁷⁵ En considérant l'équilibre conformationnel du cyclohexénone **2.22**, on s'aperçoit que le conformère **2.22b** développe une tension allylique-1,3 entre la fonction carbamate et le substituant aromatique. Selon les auteurs, l'équilibre conformationnel sera déplacé vers le conformère **2.22a** et l'attaque axiale d'un nucléophile (Nu) sur l'énone de ce dernier conduira au produit **2.23** en dépit d'une interaction 1,3-diaxiale apparente durant son approche.

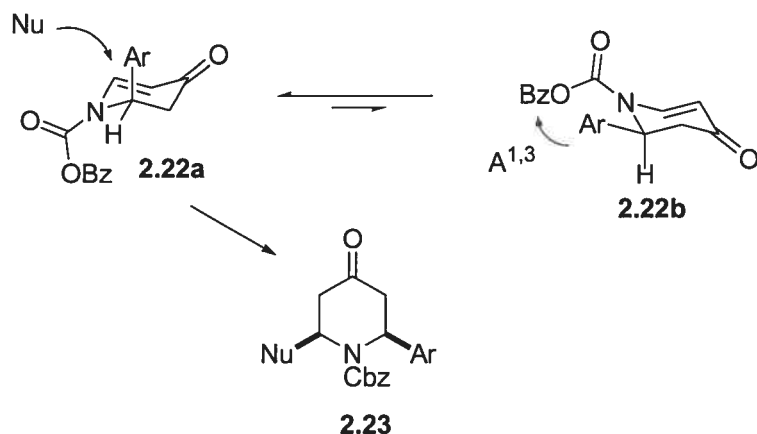


Figure 2.9 Addition d'un nucléophile sur l'énone **2.22**.⁷⁵

Le groupe d'Overman⁷⁶ a rapporté, dans sa synthèse du produit naturel (\pm)-gephyrotoxine, l'addition diastéréosélective de nucléophiles (Nu) sur un sel iminium, contrôlée par la minimisation de la tension allylique-1,2 (voir figure 2.10). En effet, le conformère **2.24a** développe une tension allylique-1,2 défavorable entre le substituant sur l'azote et le substituant adjacent. Conséquemment, la population de ce conformère est moins grande et l'addition axiale de nucléophiles sur le conformère de plus basse énergie **2.24b** permet de préparer le composé **2.25**.

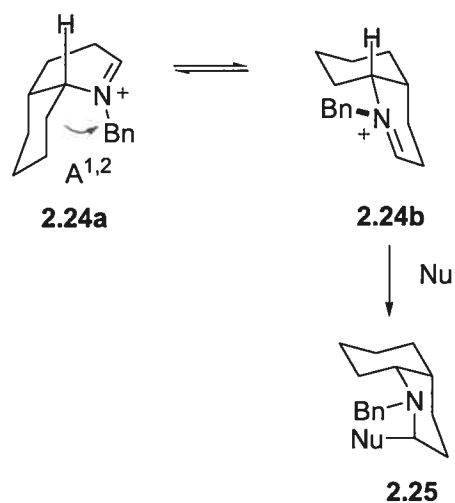


Figure 2.10 Addition de nucléophiles contrôlée par la minimisation de la tension allylique-1,2.⁷⁶

La minimisation de la tension allylique comme facteur contrôlant la diastéréosélectivité d'une réaction n'est pas exclusive aux dérivés de pipéridines. En effet, de nombreux groupes de recherche ont utilisé ce concept avec d'autres hétérocycles. Par exemple, Pedregal⁷⁷ a rapporté l'addition diastéréosélective d'organocuvivres sur des ions *N*-acyloxyiminium dérivés de l'acide pyroglutamique (voir figure 2.11). En traitant le composé **2.26** avec un acide de Lewis, il y a formation d'un ion *N*-acyloxyiminium tel que **2.27**. Par la suite, l'addition *anti* d'organocuvivres sur ce dernier mène à la formation du composé **2.28**. Les auteurs expliquent la grande diastéréosélectivité de l'addition d'organocuvivres par une coordination⁷⁸ d'un atome de cuivre par la double liaison de l'iminium et l'oxygène du carbonyle de la fonction ester. Cette dernière est en position pseudo-axiale due à une minimisation de la tension allylique-1,2 entre le proton en alpha de l'ester et le carbamate.

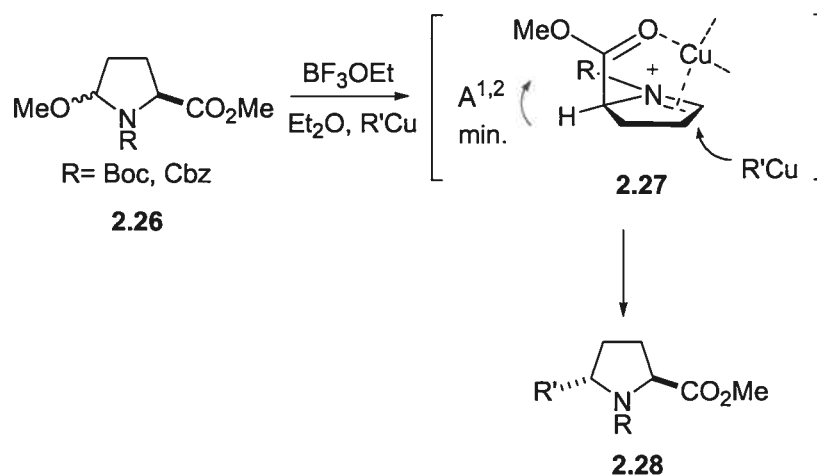


Figure 2.11 Addition d'organocuvivres sur des dérivés de l'acide pyroglutamique.⁷⁸

2.1.4 Analyse conformationnelle de l'acide aminé L-CHOI

Afin d'expliquer et de comprendre les résultats obtenus au chapitre 1, relativement à la cyclisation aza-Prins sur un ion *N*-acyloxyiminium, il est nécessaire de considérer l'analyse conformationnelle de l'acide aminé L-CHOI.

La jonction de cycle *cis* de ce système bicyclique implique un équilibre dynamique entre plusieurs conformères. Le groupe de Bonjoch^{22b} a effectué des études RMN sur l'acide aminé L-CHOI et a découvert que la conformation majoritaire de ce bicyclic dépend principalement du substituant (R) sur l'azote (voir figure 2.12). Lorsque le groupement de R est un alkyle (ou H), alors le conformère de plus basse énergie est **2.29a**. En effet, l'alcool en C6 est en position pseudo-équatoriale afin d'éviter des interactions défavorables 1,3-diaxiales et l'ester méthylique est en position pseudo-équatoriale. Par contre, la situation est différente lorsque le groupement R sur l'azote est un acyle (ou un carbamate). Dans ce cas, le conformère majoritaire est **2.29b**. En effet, le conformère **2.29a** présente une forte tension allylique-1,3 entre le *N*-acyle et le méthylène en C7. Ceci a comme résultat de rendre celui-ci énergétiquement plus élevé et le conformère **2.29b** devient alors prédominant par minimisation de l'effet allylique-1,3 entre le proton sur le carbone C7a et le groupement *N*-acyle. Il est intéressant de noter que l'énergie associée à la tension allylique-1,3 de ce système est telle que le système préfère placer l'alcool situé en C6 en position pseudo-axiale. Cette observation a également été confirmée avec d'autres octahydroindoles.⁷⁹ Il est également important de noter que lorsque l'azote de l'acide aminé L-CHOI est impliqué dans une liaison peptidique, le conformère majoritaire est alors **2.29b** et la fonction alcool est en position pseudo-axiale. D'ailleurs, tous les dérivés *N*-acyl-L-CHOI résolus par diffraction des rayons-X inclus dans cette thèse ainsi que ceux rapportés dans la littérature sont toujours sous la conformation **2.29b**.

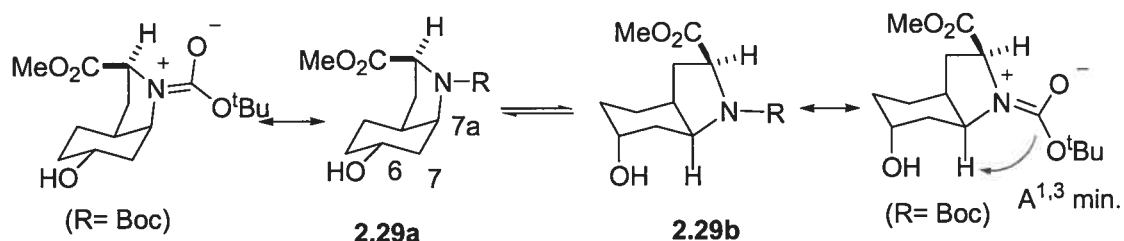


Figure 2.12 Conformères les plus stables de l'acide aminé L-CHOI.

2.1.5 Réaction de type Prins

La réaction de Prins se définit originalement comme étant l'addition d'un alcène à du formaldéhyde, catalysé par la présence d'un acide inorganique. Par la suite, de nombreuses versions ont été développées et maintenant la terminologie Prins réfère à l'addition d'une oléfine à un carbonyle activé par un acide de Lewis.⁸⁰ De nombreuses variantes de cette réaction ont été explorées au fil des années. La plus grande utilisation de cette réaction est pour la formation de cycles (type hydropyrane ou hydrofurane) ou encore, lorsqu'elle est jumelée avec une réaction de type pinacol.⁸¹ Puisque ce domaine est très vaste, uniquement les réactions intramoléculaires où l'intermédiaire carbocationique est intercepté par un halogénure provenant de l'acide de Lewis seront traitées dans cette section.

Toujours en ayant comme objectif d'expliquer la grande diastéréosélectivité et le mécanisme de la réaction développée au chapitre 1, nous avons cherché dans la littérature différents exemples se rapprochant de nos travaux. Nous avons concentré nos recherches sur les exemples impliquant SnCl_4 et SnBr_4 comme acide de Lewis, afin d'être en mesure de faire des analogies avec notre système. Récemment, le groupe de Rychnovsky a rapporté une cyclisation de type Prins, en utilisant SnBr_4 comme acide le Lewis, dans sa synthèse de la (-)-centrolobine (voir figure 2.13).⁸² En traitant l'acétale **2.30** avec cet acide de Lewis, il y a formation de l'intermédiaire **2.31**. Par la suite, les auteurs proposent une attaque équatoriale antipériplanaire avec la nouvelle liaison C-C formée de l'ion bromure lors de la cyclisation, afin de conduire au composé **2.32**.

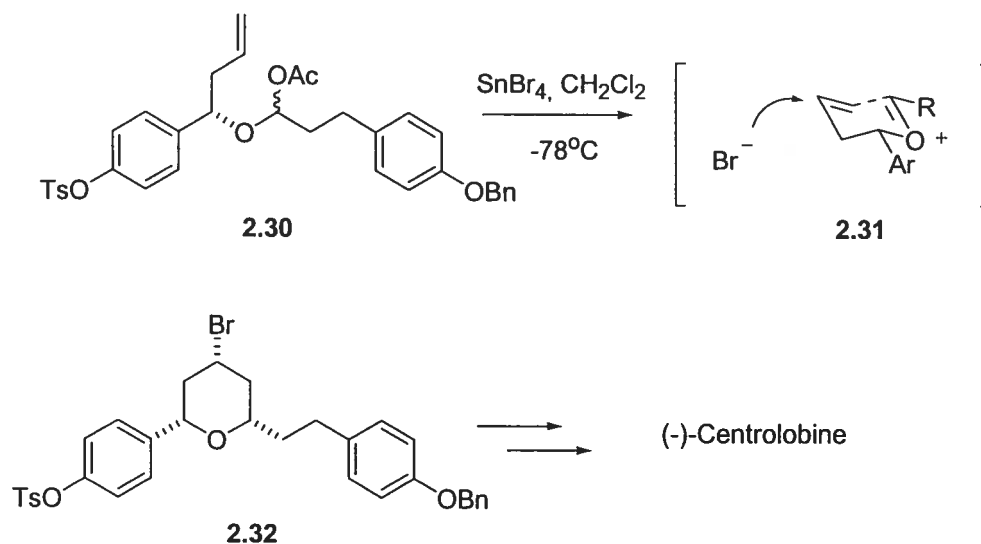


Figure 2.13 Synthèse de la (-)-centrolobine par Rychnovsky *et al.*⁸²

Dans des systèmes tel que celui décrit ci-dessus, la réaction de Prins est en compétition avec un réarrangement de type 2-oxonia-Cope. Le groupe de Speckamp⁸³ a rapporté une étude très complète portant sur la cyclisation de l'acétale **2.33** avec SnCl_4 (voir figure 2.14). En traitant cet acétale avec SnCl_4 , il y a formation des chlorures **2.34** et **2.35**, ainsi qu'une faible quantité des acétates **2.36** et **2.37** provenant du substrat de départ. Il est intéressant de noter que la cyclisation aza-Prins sur un ion *N*-acyloxyiminium développée au chapitre précédent résulte également en une faible quantité de produit cyclisé incorporant un acétate, lorsque SnCl_4 est utilisé comme acide de Lewis. Les auteurs de cette étude expliquent leurs résultats en faisant intervenir un équilibre conformationnel ainsi qu'un réarrangement de type oxonia-Cope. Le traitement de l'acétale **2.33** conduit à l'ion oxonium **A**. Ce dernier peut effectuer un réarrangement oxonia-Cope pour conduire à l'intermédiaire **B**. Ces deux intermédiaires cycliseront pour donner le carbocation secondaire **C**. L'ion oxonium **B** peut également effectuer une interconversion chaise-chaise et conduire à l'intermédiaire **D**. Bien que ce conformère implique que l'ester méthylique soit en position pseudo-axiale, l'équilibre conformationnel sera probablement déplacé vers cet intermédiaire, puisque l'ion oxonium peut être stabilisé par la participation de cet ester via l'intermédiaire carbocationique **E**. Le

carbocation de **C** peut être intercepté par le contre-ion chlorure via une attaque équatoriale et conduire au composé **2.35**. L'intermédiaire **C** peut également effectuer une interconversion chaise-chaise et conduire au carbocation **F**. Encore une fois, l'équilibre conformationnel sera déplacé vers ce conformère, car le carbocation secondaire peut être stabilisé via une participation de l'ester méthylique selon l'intermédiaire **G**. Finalement, le contre-ion chlorure peut effectuer une attaque équatoriale sur ces deux intermédiaires et conduire au composé **2.34**. Il est important de mentionner que même si le substituant (Cl et OAc) des composés **2.34** et **2.36** se retrouve en position pseudo-axiale, les auteurs proposent que le contre-ion attaque toujours le carbocation d'une manière pseudo-équatoriale.

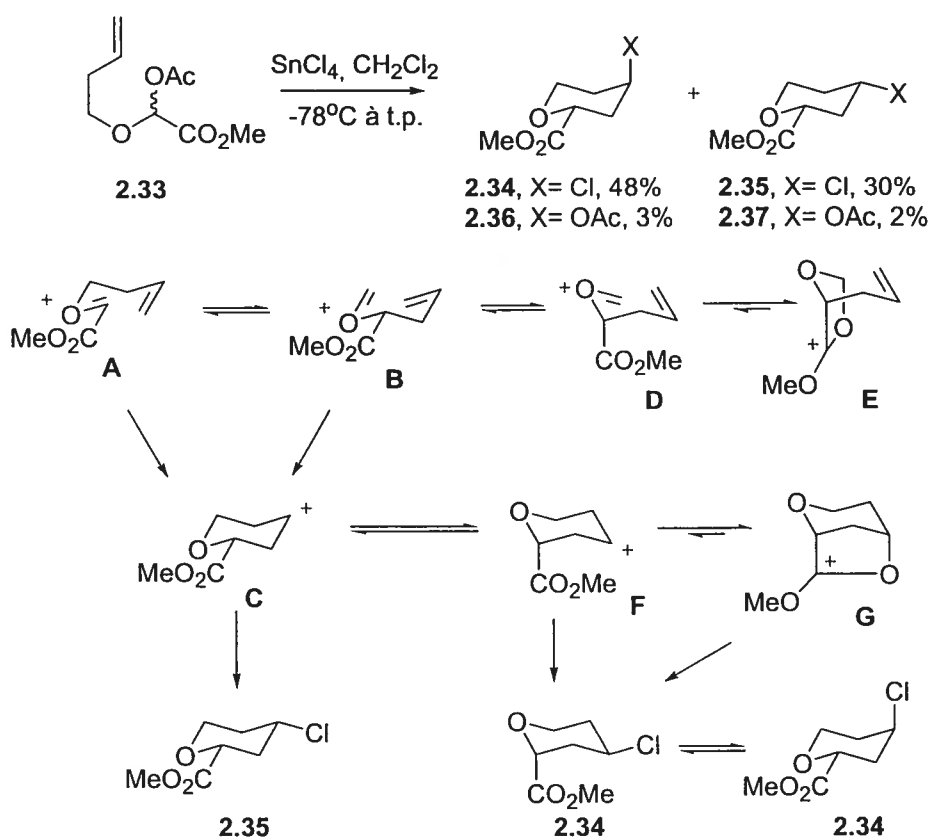


Figure 2.14 Cyclisation de type Prins et réarrangement de type oxonia-Cope.⁸³

Il existe dans la littérature de nombreux autres exemples de cyclisations de type Prins où le carbocation intermédiaire est intercepté par un contre-ion

provenant de l'acide de Lewis.⁸⁴ D'une manière générale, la très grande majorité de ceux-ci décrit une attaque de l'oléfine sur l'oxonium via un intermédiaire cyclique de type pseudo-chaise et le contre-ion intercepte l'intermédiaire carbocationique via une attaque pseudo-équatoriale antipériplanaire vis-à-vis la nouvelle liaison C-C formée.

2.1.6 Précédents de cyclisation aza-Prins sur un ion *N*-acyliminium

a) Généralités

L'addition d'une double liaison sur un ion iminium est connue depuis très longtemps. L'exemple le plus connu est la réaction Mannich. Cette réaction consiste en l'addition d'un énoïl à un sel iminium formé à partir de la condensation entre du formaldéhyde et d'ammoniac, conduisant à la formation d'un β -aminocarbonyle. Cette réaction, ou ses variantes, a une importance capitale pour différents processus biologiques. En effet, elle est largement utilisée par différents organismes vivants lors de la formation de métabolites secondaires complexes.⁸⁵ Conséquemment, cette réaction a été grandement étudiée en chimie organique et de nombreuses publications décrivent son utilité en synthèse.⁸⁶ Par contre, son utilisation en chimie organique est limitée dû à la faible réactivité des ions iminium lorsqu'une oléfine non-activée est utilisée comme nucléophile.

L'incorporation d'un groupement *N*-acyle ou d'un groupement *N*-acyloxyle sur un ion iminium permet d'augmenter significativement son caractère électrophilique.⁸⁷ Les travaux du groupe de Speckamp ont largement contribué au développement et à l'étude de ces espèces. Les résultats obtenus par ce groupe, ainsi que par d'autres groupes de recherche, ont été résumés à de nombreuses reprises dans différentes revues et chapitres de livres.⁸⁸ La différence de réactivité entre les ions iminium et *N*-acyliminium s'explique par une délocalisation partielle du doublet d'électrons de l'azote sur le carbonyle.

Conséquemment, la charge positive en alpha de l'azote n'est plus aussi bien stabilisée que dans le cas des iminiums. Cette différence de réactivité est connue depuis longtemps et un très bel exemple a été décrit en 1957 par Belleau et Mondon (voir figure 2.15) lors de la synthèse de produits naturels de la famille des erythrinanes.⁸⁹ Pendant leurs travaux, ils ont observé que le cycle aromatique du composé **2.38** ne cyclise pas sur un ion iminium, alors que la cyclisation fonctionne très bien dans le cas des ions *N*-acyliminium **2.39** et **2.40**.

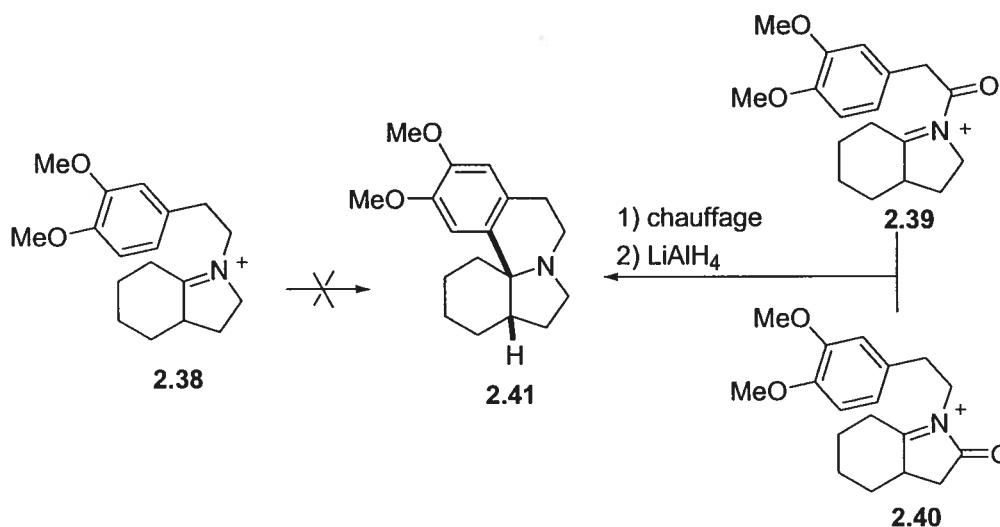


Figure 2.15 Exemple de différence de réactivité entre un ion iminium et un ion *N*-acyliminium.⁸⁹

Il existe également une légère différence de réactivité entre les ions *N*-acyliminium et les ions *N*-acyloxyiminium. En effet, la délocalisation du doublet d'électrons de l'oxygène sur le carbonyle du carbamate rend ce dernier moins électropositif et, par conséquent, le doublet d'électrons de l'azote peut plus facilement stabiliser une charge positive adjacente. Ainsi, le cation des ions *N*-acyloxyiminium est plus stabilisé que son équivalent *N*-acyle. Par contre, la génération d'un ion *N*-acyloxyiminium est plus facile que son équivalent *N*-acyle. Encore une fois, cela résulte d'une plus grande densité électronique sur l'azote des *N*-acyloxyles. La différence de génération d'iminiums entre ces deux espèces a été démontrée à l'aide de l'exemple décrit à la figure 2.16.⁹⁰ En traitant le composé **2.42** avec de l'acide trifluoroacétique, seul le composé **2.43**

est alors généré. C'est-à-dire que la génération de l'ion *N*-acyloxyiminium est favorisée versus la génération de l'ion *N*-acyliminium.

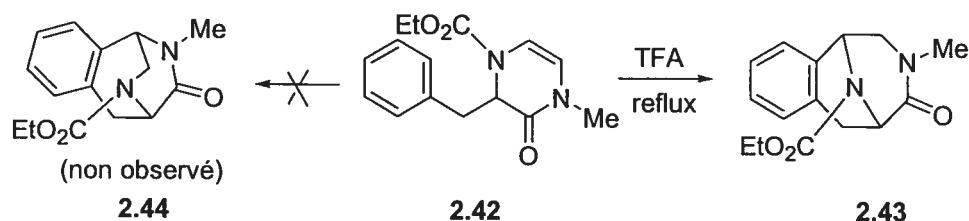


Figure 2.16 Différence de réactivité entre un ion *N*-acyloxyiminium et un ion *N*-acyliminium.⁹⁰

L'analyse conformationnelle associée à ces espèces est très importante. Des calculs *ab initio* ont été effectués sur ces intermédiaires et il a été démontré que, dans les cas où il n'y a pas de rotation gênée, la forme *s-cis* **2.45a** est plus stable que la forme *s-trans* **2.45b** d'environ 3 kcal/mol (voir figure 2.17).⁹¹ Cette observation peut être facilement expliquée par une meilleure compensation du moment dipolaire dans le conformère *s-cis* relativement au *s-trans*. Cette préférence conformationnelle a une importance capitale pour certaines réactions. Lorsqu'un ion *N*-acyliminium peut adopter une conformation *s-cis*, alors ce dernier est susceptible de servir de diène dans une réaction de Diels-Alder à demande électronique inverse.⁹² En effet, il a été démontré que les ions *N*-acyliminium sont d'excellents diènes et lorsqu'on les fait réagir avec une oléfine, il arrive parfois que cette cycloaddition soit en compétition avec la réaction désirée.

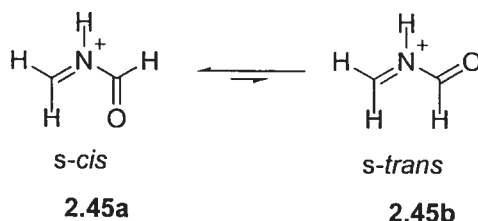


Figure 2.17 Équilibre conformationnel du composé **2.45**.

Cette réactivité particulière des ions *N*-acyliminium pour la réaction de Diels-Alder a été très bien décrite par le groupe de Weinreb⁹³ en 1986 (voir figure 2.18). Dans cet exemple, l'oléfine n'attaque pas directement l'ion *N*-acyliminium **2.46** d'une manière aza-Prins (voir prochaines sections), mais elle effectue plutôt une cycloaddition de type Diels-Alder (formelle ou non) pour conduire à l'hétérocycle **2.47**.

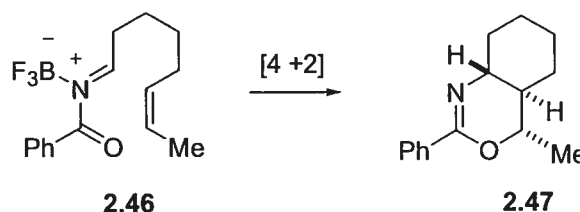


Figure 2.18 Cycloaddition sur un ion *N*-acyliminium.⁹³

Les deux prochaines sections décriront différents exemples de cyclisation d'oléfines non-activées sur des ions *N*-acyle et *N*-acyloxyiminium. Il existe de nombreux exemples dans la littérature où il y a formation d'un système bicyclique azoté suite à la cyclisation d'une oléfine sur ces espèces cationiques. La grande majorité de ces réactions implique la cyclisation d'une oléfine attachée par une chaîne carbonée sur l'azote de l'ion *N*-acyliminium. Cette cyclisation aza-Prins sur un ion *N*-acyliminium de type **A** (voir figure 2.19) conduit à la formation d'azabicycliques où l'azote est en jonction de cycle. Parmi ces systèmes bicycliques, on retrouve les pyrrolizidinones, les indolizidinones, les quinolizidinones et autres squelettes analogues. Par contre, il existe beaucoup moins d'exemples où l'oléfine est attachée par une chaîne carbonée sur un carbone adjacent à l'ion iminium. Cette cyclisation aza-Prins sur un ion *N*-acyliminium de type **B** conduit à la formation d'azabicycles de type hydroindole ou hydroquinoléine. Contrairement à la réaction de Mannich, la nomenclature aza-Prins réfère à l'addition d'une oléfine non-activée sur un ion iminium et où l'intermédiaire cationique est intercepté par le solvant ou par un contre-ion issu de l'acide de Lewis.

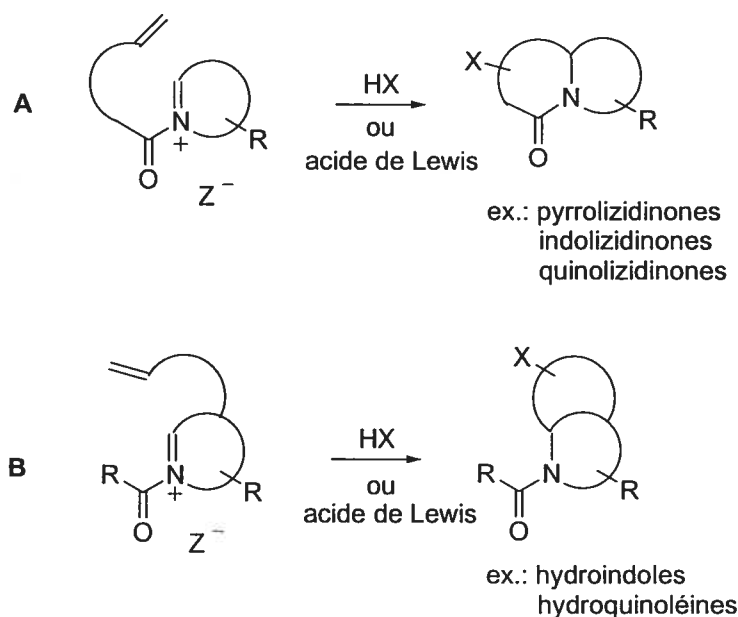


Figure 2.19 Classification des cyclisations aza-Prins sur des ions *N*-acyliminium.

b) Cyclisation aza-Prins lorsque l'oléfine est attachée à l'azote

Les travaux de Hart, Speckamp et Overman ont grandement contribué à l'essor de la chimie des ions *N*-acyliminium pour la synthèse de produits naturels incorporant un azote. L'une de leurs stratégies les plus utilisées est la cyclisation d'une oléfine sur un ion *N*-acyliminium conduisant à un intermédiaire carbocationique pouvant être intercepté par un nucléophile. Il existe une très grande variété d'exemples dans la littérature où l'oléfine est attachée sur l'azote lors de la cyclisation aza-Prins.⁸⁸ Dans un premier temps, cette section décrira différentes réactions choisies où l'intermédiaire carbocationique est intercepté par un ion formate. Par la suite, une deuxième sélection d'exemples sera présentée où le nucléophile attaquant l'intermédiaire carbocationique provient de l'acide de Lewis utilisé.

Il existe plusieurs réactions où un ion *N*-acyliminium est généré suite au traitement d'un substrat avec de l'acide formique. L'intermédiaire carbocationique, formé suite à la cyclisation aza-Prins sur l'ion *N*-acyliminium,

est habituellement intercepté par un contre-ion formate conduisant ainsi à l'ester correspondant. Le groupe de Hart a rapporté ce type de cyclisation lors de sa synthèse totale de l'alcaloïde lythrancepine (voir figure 2.20).⁹⁴ En traitant le composé **2.48** avec de l'acide formique, il y a génération de l'ion *N*-acyliminium **2.49**, puis l'attaque équatoriale d'un ion formate conduit au composé **2.50**.

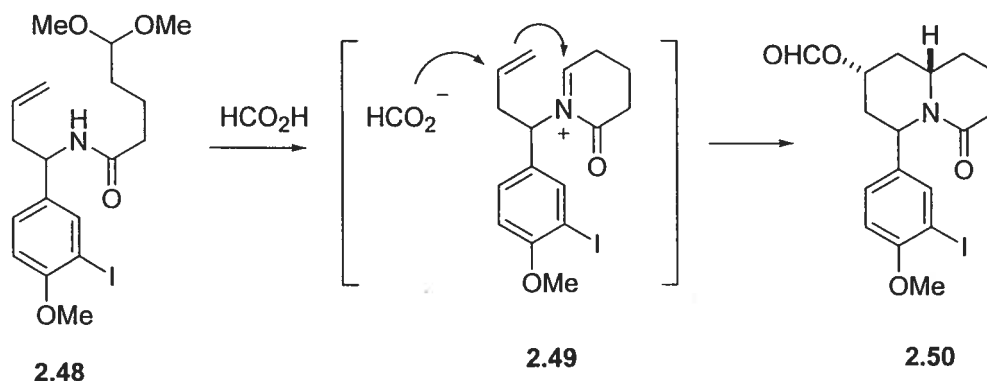


Figure 2.20 Préparation d'un intermédiaire pour la synthèse de l'alcaloïde lythrancepine.⁹⁴

Le même groupe de recherche a rapporté une cyclisation analogue en traitant l'hémiaminal **2.18** avec de l'acide formique tel que décrit à la figure 2.8. En utilisant cette cyclisation aza-Prins sur un ion *N*-acyliminium, ils ont réussi la synthèse totale de l'alcaloïde gephyrotoxine.⁹⁵ Suite à la préparation de ce produit naturel, les groupes de Hart⁹⁶ et de Speckamp⁹⁷ ont rapporté indépendamment que la cyclisation de ce type de *N*-acyliminium est en compétition avec un réarrangement de type 2-azonia-Cope⁹⁸ analogue à celui décrit à la section 2.1.5. En traitant le composé **2.51** avec de l'acide formique, le produit **2.52** est alors obtenu majoritairement, tandis que le produit attendu **2.53** n'est obtenu qu'à l'état de trace (voir figure 2.21). Les auteurs expliquent ce résultat inattendu par un réarrangement sigmatropique [3,3] de l'ion *N*-acyliminium **2.54** en composé **2.55**. Par la suite, l'oléfine de ce dernier cyclise sur l'ion *N*-acyliminium afin de former le carbocation **2.56** qui est intercepté par

un ion formate. Il est probable que la force motrice de cette réaction soit la formation du carbocation benzylique.

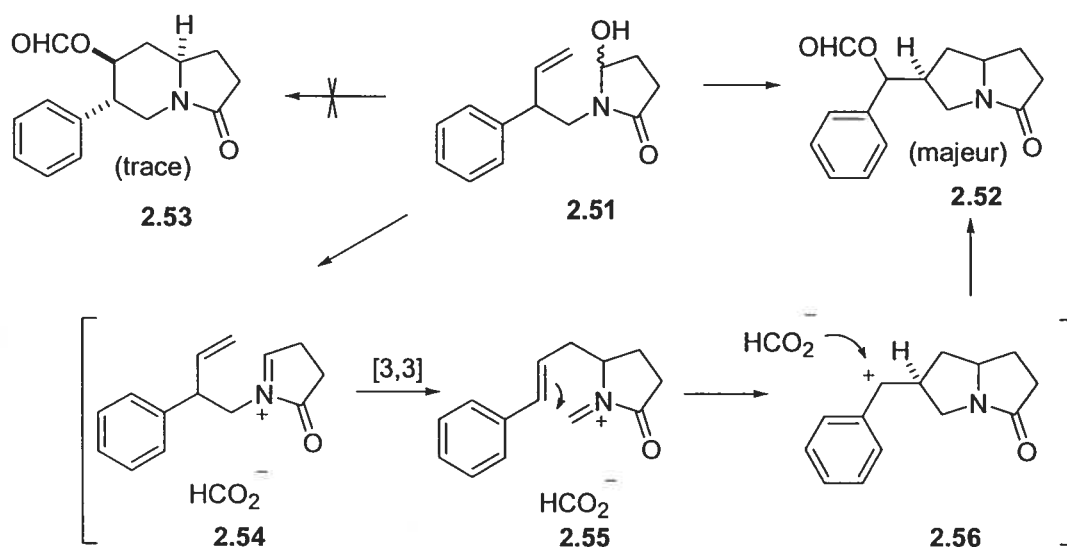


Figure 2.21 Réarrangement de type 2-azonia-Cope.⁹⁸

Le groupe de Grubbs⁹⁹ a également rapporté une cyclisation similaire en 1985. Lors du traitement de l'énamine **2.57** avec de l'acide formique, il y a alors formation de l'ion *N*-acyloxyiminium **2.58**. L'oléfine cyclise alors sur ce dernier permettant la formation du composé **2.59** suite à l'attaque du contre-ion formate sur celui-ci (voir figure 2.22). Il est important de noter qu'encore une fois, l'ester formé est en position pseudo-équatoriale.

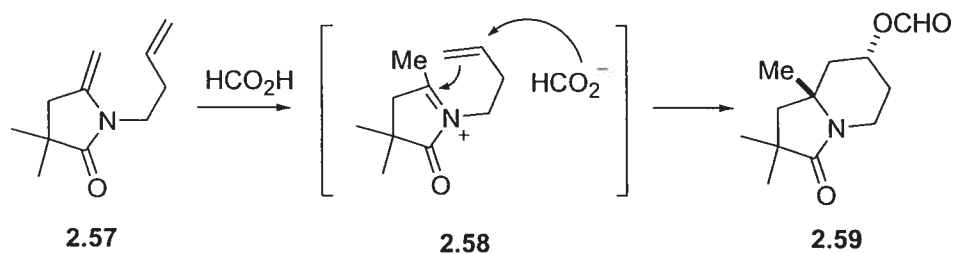


Figure 2.22 Cyclisation sur un l'ion *N*-acyliminium **2.58**, tel que rapporté par Grubbs *et al.*⁹⁹

Il existe également une grande variété de cyclisations où l'intermédiaire carbocationique, généré suite à l'attaque d'une oléfine attachée sur l'azote, est intercepté par un contre-ion issu de l'acide de Lewis. Par exemple, le groupe de Speckamp¹⁰⁰ a rapporté la formation de la pipéridine **2.60** suite au traitement de l'hémiacétal **2.61** avec du SnCl₄ (voir figure 2.23). Les auteurs proposent de nouveau que le contre-ion chlorure attaque l'oléfine de l'ion *N*-acyloxyiminium **2.62** via une trajectoire pseudo-équatoriale.

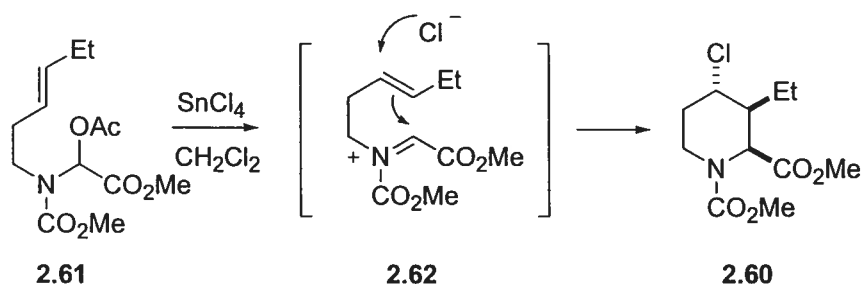


Figure 2.23 Cyclisation d'une oléfine disubstituée sur l'ion *N*-acyloxyiminium **2.62** par Speckamp *et al.*¹⁰⁰

Il y a quelques années, le groupe de Moeller a rapporté un exemple très important de cyclisation aza-Prins sur un ion *N*-acyliminium (voir figure 2.24).¹⁰¹ Le traitement du composé **2.63** avec du TiCl₄ génère un ion *N*-acyliminium, puis la cyclisation de l'oléfine sur ce dernier mène à la formation de l'intermédiaire carbocationique **2.64**. Lorsque R=H, le contre-ion intercepte ce carbocation et le produit **2.65** est alors formé. Par contre, lorsque R=Me ou Ph, il y a un réarrangement de type Wagner-Meerwein conduisant au composé **2.66** suite à l'attaque d'un ion chlorure. Encore une fois, il semble que la force motrice de cette migration découle de la formation d'un intermédiaire carbocationique secondaire de plus basse énergie.

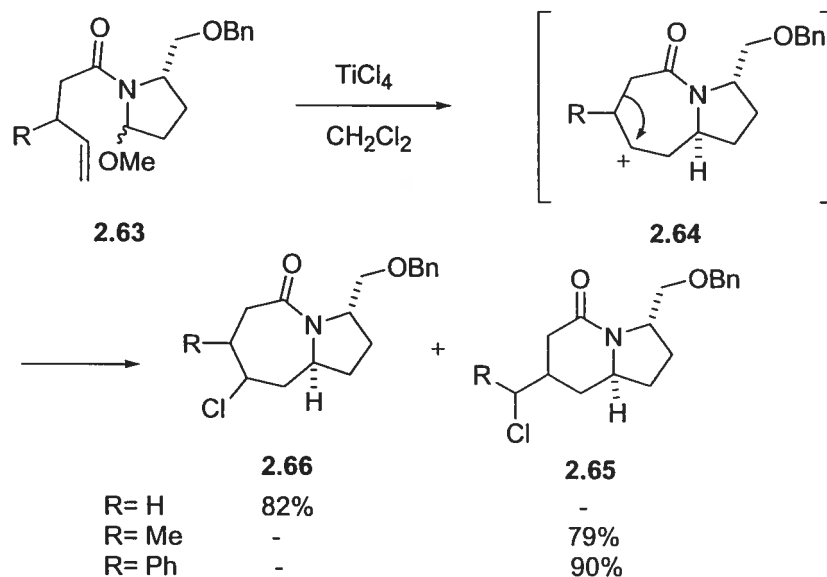


Figure 2.24 Exemples de cyclisation aza-Prins par Moeller *et al.*¹⁰¹

Le dernier exemple méritant une attention particulière dans cette section a été rapporté par Aubé¹⁰² en 1993 (voir figure 2.25). En traitant le composé **2.67** avec TiCl_4 , l'imine cyclise sur le carbamate **2.68**, puis l'oléfine attaque l'ion *N*-acyliminium **2.69** pour conduire au composé **2.70** suite à l'attaque équatoriale de l'ion chlorure.

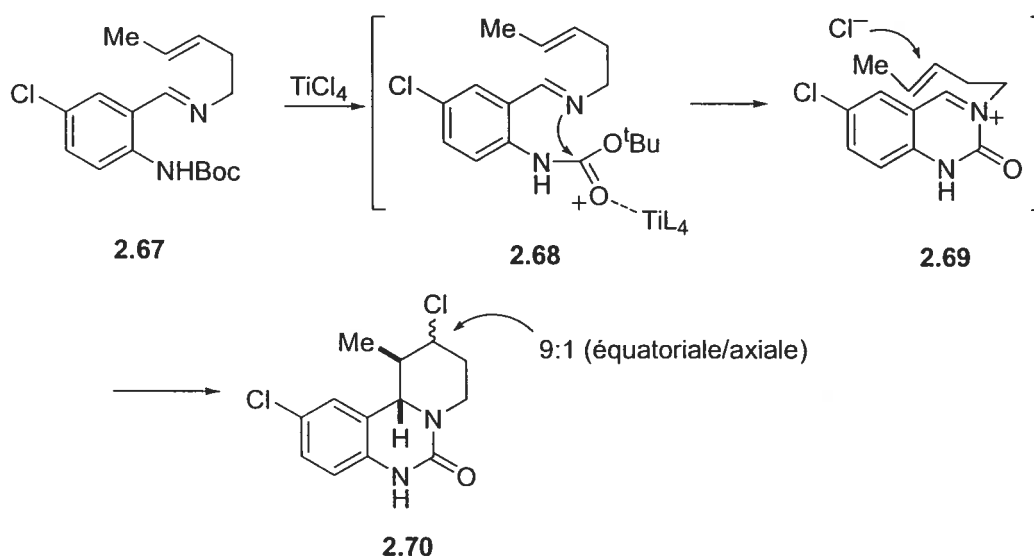


Figure 2.25 Formation de l'urée cyclique **2.70** via une cyclisation aza-Prins sur un ion *N*-acyliminium.¹⁰²

Il existe encore diverses cyclisations aza-Prins sur des ions *N*-acyliminium rapportées par le groupe de Speckamp¹⁰³ ainsi que par d'autres groupes.¹⁰⁴ Puisque cette thèse ne se veut pas une étude exhaustive de tous les exemples rapportés dans la littérature, l'exemple d'Aubé sera le dernier décrit dans cette section.

c) Cyclisation aza-Prins lorsque l'oléfine est attachée au carbone

Les exemples de cyclisation aza-Prins où l'oléfine est attachée sur un carbone adjacent à l'azote sont moins nombreux. Dans un premier temps, une sélection d'exemples sera décrite portant sur la génération de l'intermédiaire carbocationique par l'attaque de l'oléfine sur l'ion *N*-acyliminium, suivi de son interception par un ion formate. Par la suite, les quelques exemples connus sur l'interception de cet intermédiaire par un contre-ion issu de l'acide de Lewis seront présentés.

Lors des études en vue de la synthèse totale du squelette des alcaloïdes de la famille des gelsedines, le groupe de Hiemstra¹⁰⁵ a rapporté des exemples de cyclisation aza-Prins sur des ions *N*-acyliminium (voir figure 2.26). Le traitement de l'hémiaminal **2.71** avec de l'acide formique génère l'ion *N*-acyliminium **2.72**. L'attaque d'un contre-ion formate sur cet intermédiaire, suivi de l'hydrolyse de l'éther d'énol, mène à la formation du produit **2.73**. Le même groupe de recherche a également préparé le même composé suite à la cyclisation d'un allène. À nouveau, ce produit résulte de l'addition de l'ion formate sur l'ion *N*-acyliminium **2.75** généré à partir de l'hémiaminal **2.74**.

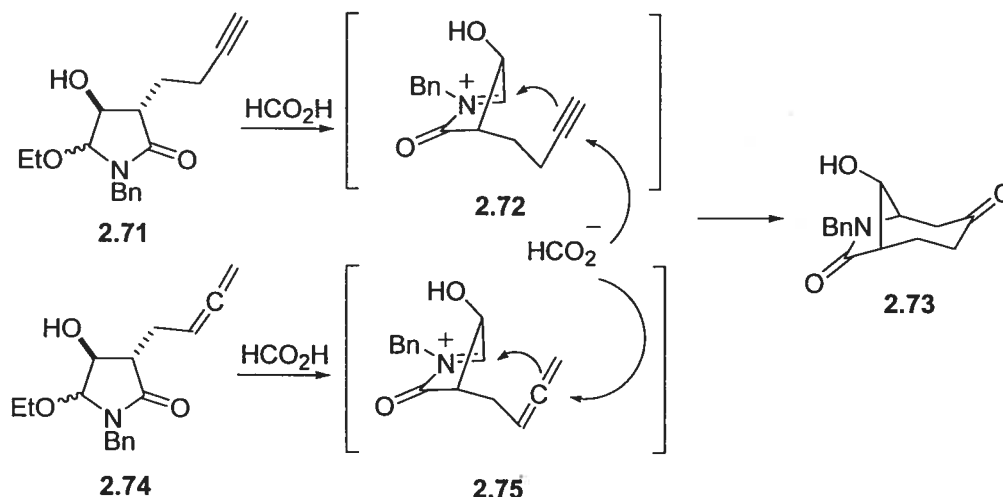


Figure 2.26 Préparation du squelette des alcaloïdes de la famille des gelsédes par Hiemstra *et al.*¹⁰⁵

Le groupe de Speckamp a également rapporté différentes cyclisations d'oléfines sur des ions *N*-acyliminium où l'oléfine est attachée sur une chaîne de carbones adjacente à l'azote. Ce groupe a utilisé cette approche pour la préparation de systèmes spiro azabicycles¹⁰⁶ et pour la synthèse d'analogues de la mesembrine.¹⁰⁷ De plus, ils ont étudié la cyclisation de l'hémiaminal **2.76** en présence d'acide formique conduisant aux composés **2.77** et **2.78** (voir figure 2.27).¹⁰⁸ Les auteurs expliquent leurs résultats en faisant intervenir un réarrangement 2-azonia-Cope et une participation de l'ester sur les espèces carbocationiques tel qu'expliqué à la section 2.1.5 dans le cas du réarrangement oxonia-Cope. Dans une seconde publication, ces mêmes auteurs ont rapporté une cyclisation similaire en utilisant SnCl_4 comme acide de Lewis (voir figure 2.27).¹⁰⁹ En traitant le composé **2.76** avec cet acide de Lewis, il y a formation du composé **2.79** suite à l'attaque équatoriale du contre-ion chlorure sur l'intermédiaire carbocationique généré par l'attaque de l'oléfine sur l'ion *N*-acyliminium. Il est intéressant de mentionner que dans ces exemples, l'ester méthylique est en position pseudo-axiale afin d'éviter une sévère tension allylique-1,3 entre ce groupement et le carbonyle de l'amide. D'ailleurs, les auteurs expliquent la diastéréosélectivité de leurs réactions en faisant intervenir ce concept.

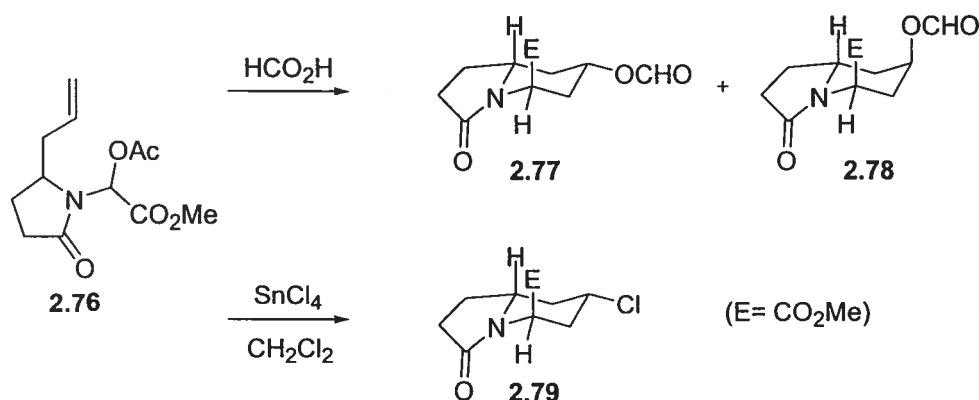


Figure 2.27 Cyclisation aza-Prins de l'hémiacétal **2.76** rapporté par Speckamp *et al.*¹⁰⁸

Tel que mentionné précédemment, les cyclisations aza-Prins sur des ions *N*-acyliminium impliquant une oléfine attachée sur un carbone adjacent ne sont pas très nombreuses. Le groupe d'Overman¹¹⁰ a rapporté la préparation de β -lactames pouvant potentiellement servir d'antibiotiques en utilisant cette stratégie. Le traitement de l'hémiacétal **2.80** avec SnCl_4 génère l'ion *N*-acyliminium **2.81**, puis la cyclisation de l'alcyne suivi de l'attaque de l'ion chlorure sur le carbocation vinylique forme le composé **2.82** (voir figure 2.28).

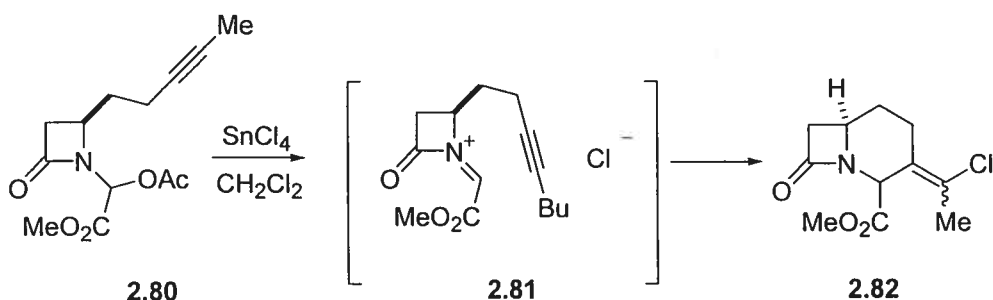


Figure 2.28 Cyclisation d'alcynes sur des ions *N*-acyliminium par Overman *et al.*¹¹⁰

Finalement, un exemple similaire de cyclisation aza-Prins sur un ion *N*-acyliminium où un halogène est incorporé au produit final a été rapporté par le groupe de Shono¹¹¹ en 1985 (voir figure 2.29). Le traitement du composé **2.83**

avec TiCl_4 génère l'ion *N*-acyloxyiminium **2.84** et l'attaque pseudo-équatoriale de l'ion chlorure produit le composé **2.85**. Au meilleur de nos connaissances, cet exemple est celui se rapprochant le plus de nos travaux.

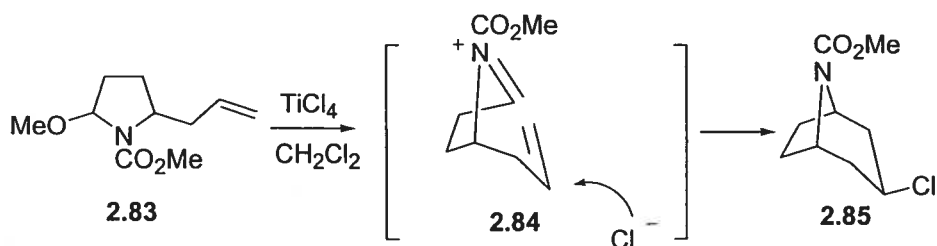


Figure 2.29 Cyclisation aza-Prins sur l'ion *N*-acyloxyiminium **2.84** rapporté par Shono *et al.*¹¹¹

Dans la littérature, il existe également quelques exemples de cyclisation d'oléfin attachées sur un carbone adjacent à l'atome d'azote d'un ion iminium. Par exemple, le groupe de Tietze¹¹² a préparé des azastéroïdes en utilisant cette stratégie et le groupe d'Overman¹¹³ a fait de même pour la synthèse totale du produit naturel pumiliotoxine A. De plus, de nombreux groupes ont effectué la cyclisation d'allylsilanes¹¹⁴ et de vinylsilanes¹¹⁵ sur des ions *N*-acyliminium pour la préparation d'alcaloïdes complexes.¹¹⁶

2.2 Études connexes et proposition mécanistique

2.2.1 Études préliminaires

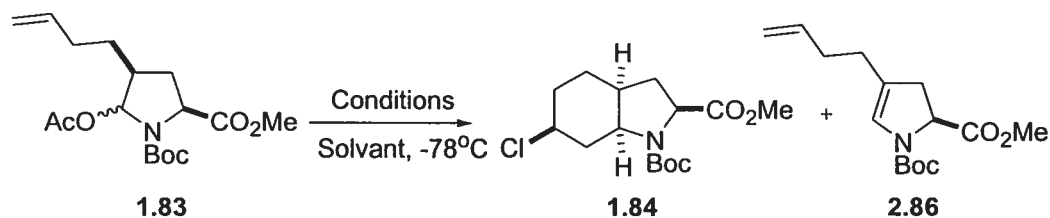
a) Importance de la concentration, de l'acide de Lewis et du solvant

Tel que décrit au chapitre 1, le traitement du composé **1.83** avec du SnCl_4 dans le CH_2Cl_2 mène à la formation de l'hydroindole **1.84** avec un rendement de 66% ainsi que 15% de l'ène-carbamate **2.86** (voir tableau 2.1, entrée 1). La diminution de la concentration du substrat dans le CH_2Cl_2 n'affecte

en rien le rendement de la cyclisation ainsi que le pourcentage obtenu de produit secondaire (entrées 2 et 3). Puisque la réaction est rapide dans tous les cas (réaction complétée en quelques minutes), il ne nous a pas été possible d'obtenir plus d'information sur la cinétique.

Lorsque TiCl_4 est utilisé, un mélange complexe de produits inséparables est alors obtenu (entrée 4). L'utilisation de TMSCl comme acide de Lewis (voir entrée 5) ne conduit pas au produit désiré, mais plutôt au composé **2.87**. De plus, les acides de Lewis ZnCl_2 , SbCl_5 et AlCl_3 n'ont pas résulté en un bon rendement du composé **1.84** (entrées 6, 7 et 8). L'acide de Lewis Me_2AlCl transfère un méthyle sur l'ion *N*-acyloxyiminium, ce qui conduit au composé **2.88**. Les acides de Lewis $\text{Sn}(\text{OTf})_2$, en présence de Bu_4NBr (voir entrée 10), et BF_3OEt_2 (entrée 11) mènent uniquement à la formation de l'ène-carbamate **2.86**. Par contre, lorsque BF_3OEt_2 est utilisé en présence de Bu_4NBr , il n'y a alors pas de réaction (entrée 12). Il est probable que la complexation de l'ion bromure sur BF_3 inhibe complètement l'acidité de ce dernier.

Lorsque THF ou Et_2O est utilisé comme solvant (entrées 13 et 14), il y a très peu de réaction. Encore une fois, il est probable que la complexation de ces solvants oxygénés sur l'atome d'étain inhibe son acidité. Par contre, lorsque du toluène est utilisé comme solvant, le produit désiré **1.84** est obtenu avec un rendement de 17%, ainsi que 40% du composé **2.89**. Nous avons été fascinés par la formation de ce dernier. Ce produit est obtenu suite à la cyclisation aza-Prins de l'oléfine sur l'ion *N*-acyloxyiminium, suivi d'une alkylation de Friedel-Crafts du toluène sur l'espèce carbocationique intermédiaire. Bien qu'un mélange ortho/para soit obtenu, il est important de mentionner que la formation du nouveau lien carbone-carbone est diastéréosélective en position C6. Au meilleur de nos connaissances, ce tandem aza-Prins/Friedel-Crafts n'a jamais été décrit dans la littérature et les études relatives à ce projet seront décrites en détail au chapitre 4.



Entrée	Conditions ^a	Solvant	1.83	1.84	2.86
1	SnCl_4	CH_2Cl_2	-	66%	15%
2	0.02M, SnCl_4	CH_2Cl_2	-	64%	20%
3	0.01M, SnCl_4	CH_2Cl_2	-	66%	15%
4 ^b	TiCl_4	CH_2Cl_2	-	-	-
5 ^c	TMSCl	CH_2Cl_2	20%	-	30%
6	ZnCl_2	CH_2Cl_2	75%	-	-
7	SbCl_5	CH_2Cl_2	-	25%	20%
8	AlCl_3	CH_2Cl_2	35%	-	40%
9 ^d	Me_2AlCl	CH_2Cl_2	45%	-	13%
10	$\text{Sn}(\text{OTf})_2$, Bu_4NBr	CH_2Cl_2	-	-	50%
11	BF_3OEt_2	CH_2Cl_2	-	-	63%
12	BF_3OEt_2 , Bu_4NBr	CH_2Cl_2	80%	-	-
13	SnCl_4	THF	70%	-	12%
14	SnCl_4	Et_2O	75%	-	15%
15 ^e	SnCl_4	Toluène	-	17%	10%

a) Concentration de 0.2M, sauf si indiqué. b) Un mélange complexe de produits insaturés a été obtenu. c) Le composé **2.87** a été obtenu (55%, 1:1). d) Formation de 30% du composé **2.88** (2:1). e) Le composé **2.89** a été obtenu (40%, mélange *o/p* 1:1)

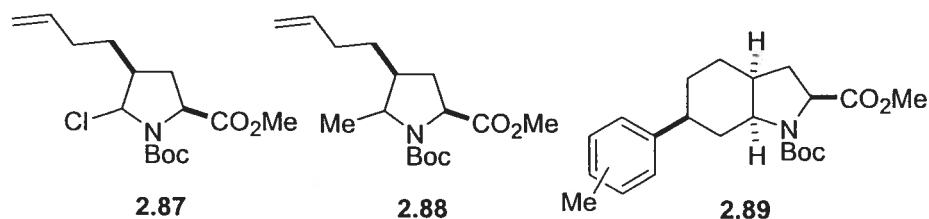
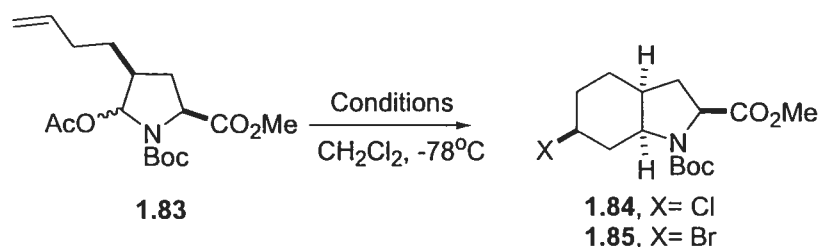


Tableau 2.1 Étude de l'effet de la concentration, de l'acide de Lewis et du solvant sur la cyclisation de l'hémi-aminal **1.83**.

Par la suite, nous avons étudié l'influence d'un halogénure ne provenant pas de l'acide de Lewis lors de la cyclisation aza-Prins sur un ion *N*-acyliminium (voir tableau 2.2). En faisant réagir le composé **1.83**, avec SnCl_4 , en présence

de Bu_4NBr , uniquement l'hydroindole **1.84** est alors isolé. D'une manière analogue, lorsque l'on fait réagir cet hémiaminal avec SnBr_4 , en présence de Bu_4NCl , uniquement le composé **1.85** est alors formé. Avec ces résultats, nous pourrions croire que le transfert d'halogénure se fait d'une manière pseudo-intramoléculaire via l'atome d'étain. Ce n'est cependant pas le cas lorsque l'on consulte la littérature au sujet de la réactivité des halogénures d'étain.¹¹⁷ En effet, lors de l'ajout de SnCl_4 dans une solution de l'hémiaminal **1.83** et de Bu_4NBr , il y a formation rapide du complexe $[\text{SnCl}_4\text{Br}_2]^{2-}$ qui n'est plus réactif. Puisque 1,5 équivalents de SnCl_4 sont utilisés, le 0,75 équivalent d'acide de Lewis restant effectue la réaction sans l'implication d'ion bromure. Les plus faibles rendements dans ces deux derniers cas sont probablement dus au fait que 0,75 équivalent de SnCl_4 est utilisé au lieu de 1,3 comme dans le cas de l'entrée 1 du tableau 2.1. Ainsi, nous ne croyons pas que l'attaque de l'halogénure lors de la cyclisation aza-Prins sur un ion *N*-acyloxyiminium se fasse d'une manière pseudo-intramoléculaire suite à une complexation du substrat sur l'atome d'étain.



Entrée	Conditions ^a	1.84	1.85
1	$\text{SnCl}_4, \text{Bu}_4\text{NBr}$	50%	-
2	$\text{SnBr}_4, \text{Bu}_4\text{NCl}$	-	56%

a) 1,5 éq. des deux réactifs a été utilisé.

Tableau 2.2 Utilisation de sels d'ammonium lors de la cyclisation de l'hémiaminal **1.83**.

Finalement, il est connu dans la littérature que l'incorporation d'un chlorure sur une espèce carbocationique peut provenir de CH_2Cl_2 (ou de traces

de HCl qu'il peut contenir) lorsqu'un acide de Lewis peu nucléophile est utilisé.¹¹⁸ Dans notre cas, il est fort peu probable qu'il en soit ainsi, car le contre-ion est nucléophile (halogénure). De plus, la cyclisation du composé **1.83** avec SnBr₄ dans le CH₂Cl₂ résulte uniquement à un composé bromé.

b) Modification de la partie carbamate

Par la suite, nous avons étudié l'importance du carbamate lors de la cyclisation aza-Prins sur un ion *N*-acyloxyiminium (voir schéma 2.1). Ainsi, la lactame **1.81** a été déprotonée, puis l'anion a été acylé avec des chloroformates pour former les composés **2.90** et **2.91**. Par la suite, le carbonyle a été réduit et une acétylation permet d'obtenir les composés **2.92** et **2.93**. Le traitement de ces derniers avec SnX₄ (X= Cl, Br) forme les hydroindoles **2.94-2.97** avec de très bons rendements. Pour fin de comparaison, les résultats obtenus avec l'hémiaminal **1.83** ont été ajoutés à ce schéma. L'analyse des résultats obtenus indique que cette réaction n'est pas exclusive à l'utilisation d'un Boc comme groupement protecteur de l'azote, mais que Cbz et Moc fonctionnent tout aussi bien. De plus, il semble que les rendements obtenus avec SnBr₄ soient généralement plus élevés que lorsque SnCl₄ est utilisé comme acide de Lewis. Il est possible que cette tendance soit en partie due à une meilleure nucléophilie de l'ion bromure versus l'ion chlorure. Finalement, entre 10 et 15% d'ène-carbamate (de formule générale **2.98**) est isolé dans tous les cas. Il semble que la formation de ce produit secondaire, résultant de l'élimination d'un proton en alpha de l'ion *N*-acyloxyiminium intermédiaire, soit toujours en compétition avec la cyclisation.

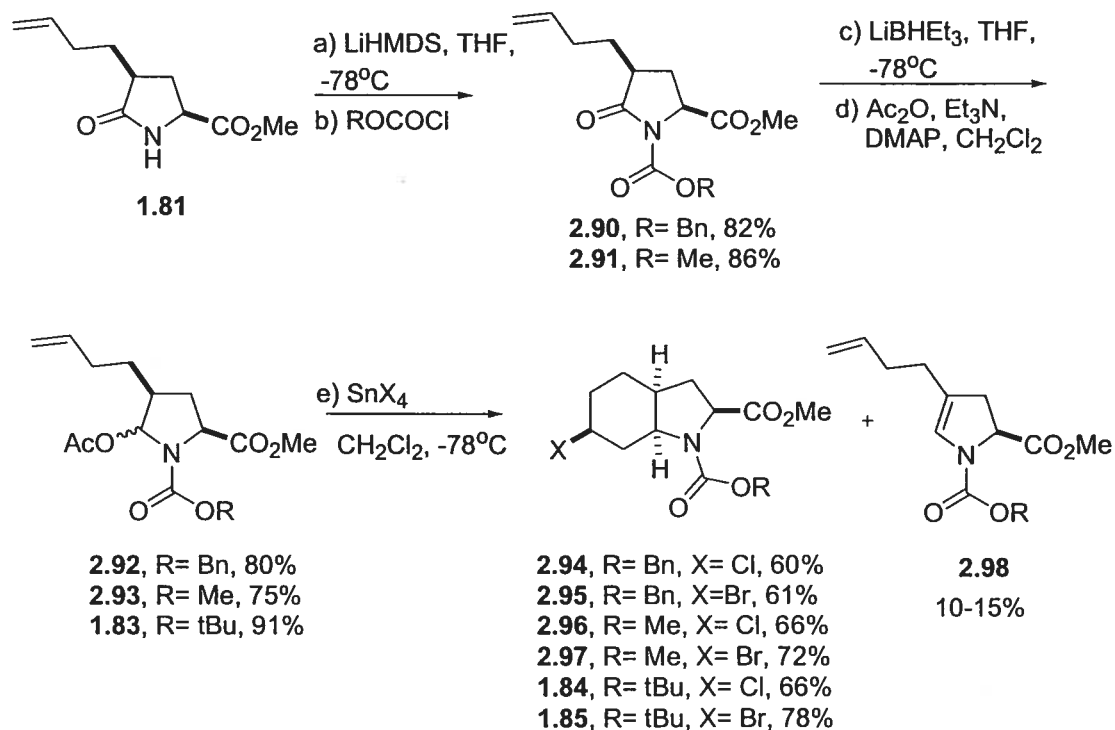


Schéma 2.1 Influence du carbamate lors de la cyclisation aza-Prins sur un ion *N*-acyloxyiminium.

2.2.2 Modification de la longueur de la chaîne latérale

Par la suite, nous avons étudié l'influence de la longueur de la chaîne latérale lors de la cyclisation aza-Prins sur un ion *N*-acyloxyiminium afin de vérifier la possibilité de former d'autres systèmes azabicycliques en utilisant cette réaction. Ainsi, l'alkylation de l'iodure d'allyle **2.99** par le dianion du dérivé de l'acide glutamique **1.59** conduit au composé **2.100** (voir schéma 2.2). Par contre, il a été nécessaire d'utiliser le triflate **2.101** (facilement obtenu par triflation de l'alcool correspondant) afin d'obtenir le composé **2.102**. Par la suite, le groupement protecteur Boc de ces composés a été enlevé en utilisant TFA. Ensuite, une lactamisation a été effectuée en chauffant dans le toluène, puis la protection de la fonction lactame avec un Boc mène aux composés **2.103** et **2.104** avec d'excellents rendements. Le carbonyle de ces derniers a été réduit en utilisant Super-hydride[®] et une acétylation permet d'obtenir les hémiaminals

2.105 et **2.106**. Malheureusement, le traitement de ces derniers avec SnCl_4 ne forme pas les azabicycles **2.108** et **2.109**. En effet, uniquement les produits d'éliminations **2.110** et **2.111** ont été obtenus. Il semble que la longueur de la chaîne portant l'oléfine ait une importance capitale pour la cyclisation. Il est probable que le recouvrement orbitalaire lors de l'attaque de l'oléfine sur l'ion *N*-acyloxyiminium **2.107** ne soit pas optimale lorsque la chaîne est trop courte ($n=0$) ou trop longue ($n=2$). Il semble qu'une chaîne de 4 carbones ($n=1$), pouvant former un intermédiaire cationique tel que **2.107** à 6 membres, soit nécessaire pour effectuer la cyclisation. Dans tous les autres cas, la vitesse d'élimination est plus rapide que celle de cyclisation.

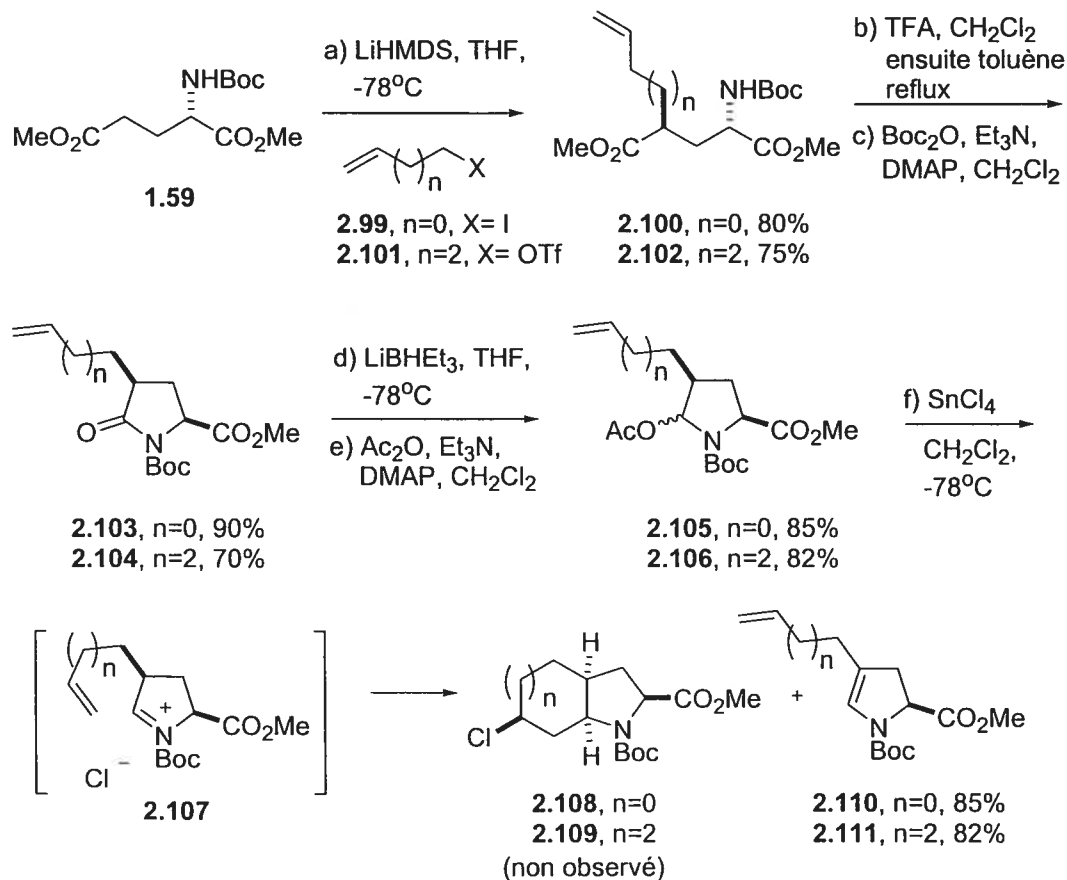


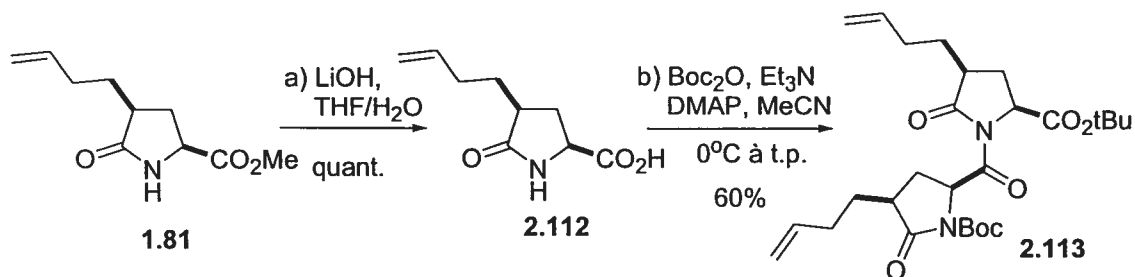
Schéma 2.2 Étude de la longueur de la chaîne latérale lors de la cyclisation aza-Prins sur un ion *N*-acyloxyiminium.

2.2.3 Modification de la partie ester

Toujours afin de comprendre le mécanisme de la réaction et d'expliquer la grande diastéréosélectivité de la cyclisation aza-Prins sur un ion *N*-acyloxyiminium, nous avons décidé de modifier la partie ester du substrat étudié. Ceci nous permettra d'examiner l'importance d'un groupement ester lors du parcours réactionnel de cette réaction. Nous pourrions également vérifier s'il y a coordination de l'étain par l'ester permettant un transfert pseudo-intramoléculaire d'un halogénure sur le carbone en C6 des hydroindoles préparés.

a) Préparation d'un ester tert-butylique

Dans un premier temps, nous avons préparé un ester plus volumineux afin de vérifier si le rendement de la cyclisation sera affecté. Tout d'abord, la saponification de l'ester méthylique du composé **1.81** permet d'obtenir l'acide **2.112** (voir schéma 2.3). Nous avons tenté d'effectuer l'estérification de l'acide et la protection de la fonction amide en une seule étape en utilisant Boc_2O , mais au lieu d'obtenir le produit désiré, le pseudo-dimère **2.113** a été isolé avec un bon rendement non-optimisé. Il est probable que la formation de la liaison amide entre les deux unités pyroglutamiques se fasse via un anhydride mixte tert-butylique. Bien que cette route ne mène pas au produit désiré, nous croyons que le composé **2.113** pourrait avoir d'autres utilités. En effet, ce dernier pourrait éventuellement servir de squelette pour différentes études de conformation peptidique suite à la fermeture de cycle par métathèse des deux oléfines.¹¹⁹

Schéma 2.3 Préparation du pseudo-dimère **2.113**.

Pour préparer le composé **2.114**, nous avons opté pour une route plus conventionnelle (voir schéma 2.4). Ainsi, la fonction acide du composé **2.112** a été estérifiée en milieu acide, puis la fonction amide a été protégée avec un Boc afin d'obtenir le composé **2.114**.¹²⁰ Par la suite, le carbonyle a été réduit et une acétylation de l'intermédiaire permet la préparation de l'hémiacétal **2.115**. Finalement, le traitement de ce dernier avec SnCl₄ conduit à l'hydroindole **2.116** avec un rendement de 66%, ce qui est identique à celui obtenu lorsque la cyclisation est effectuée avec un ester méthylique. Conséquemment, il semble qu'un ester plus volumineux n'a pas d'influence sur la cyclisation. Contrairement aux autres hydroindoles préparés précédemment, le composé **2.116** est un solide et il a été possible de le faire cristalliser afin d'obtenir une structure résolue par diffraction des rayons-X. L'analyse cristallographique nous a ainsi permis de confirmer la stéréochimie des centres chiraux ainsi que de prouver que le chlore de ce composé est en position pseudo-équatoriale et que l'ester méthylique est en position pseudo-axiale, dû à une minimisation de l'effet allylique-1,3 entre le carbamate et le proton en alpha de l'ester. Ce résultat va dans le même sens que les observations effectuées par le groupe de Bonjoch décrites à la section 2.1.4.

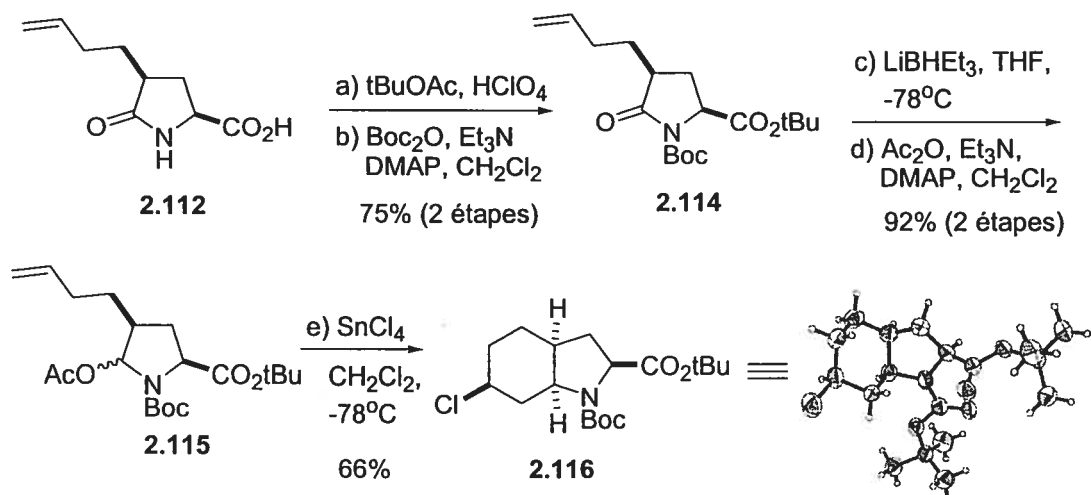


Schéma 2.4 Préparation et confirmation structurale de l'hydroindole tert-butyle **2.116**.

b) Remplacement de l'ester méthylique par un groupe méthyle

Afin d'éliminer totalement la possibilité d'une participation de l'ester méthylique lors de la cyclisation aza-Prins sur un ion *N*-acyloxyiminium, nous avons entrepris la réduction de l'ester méthylique en méthyle. En suivant une procédure décrite dans la littérature¹²¹ pour un composé analogue, la fonction ester de la lactame **1.81** a été réduite, puis l'alcool obtenu a été remplacé par un atome de brome (voir schéma 2.5). Pour effectuer cette transformation, il a été nécessaire d'ajouter un peu de cyclohexène pour intercepter la formation de brome moléculaire. Par la suite, l'halogène du composé **2.117** a été réduit avec du Bu₃SnH, puis la protection de la fonction lactame a conduit au composé **2.118**. Encore une fois, le carbonyle a été réduit, puis une acétylation permet d'obtenir l'hémiacétal **2.119**. Finalement, le traitement de ce dernier avec SnCl₄ mène à la formation de l'hydroindole **2.120** avec un rendement similaire à celui obtenu lors de la cyclisation du composé **1.83**. Suite à ce résultat, ainsi que ceux obtenus précédemment, nous concluons que la fonction ester n'a pas d'influence sur la cyclisation aza-Prins sur des ions *N*-acyloxyiminium dérivés de l'acide pyroglutamique.

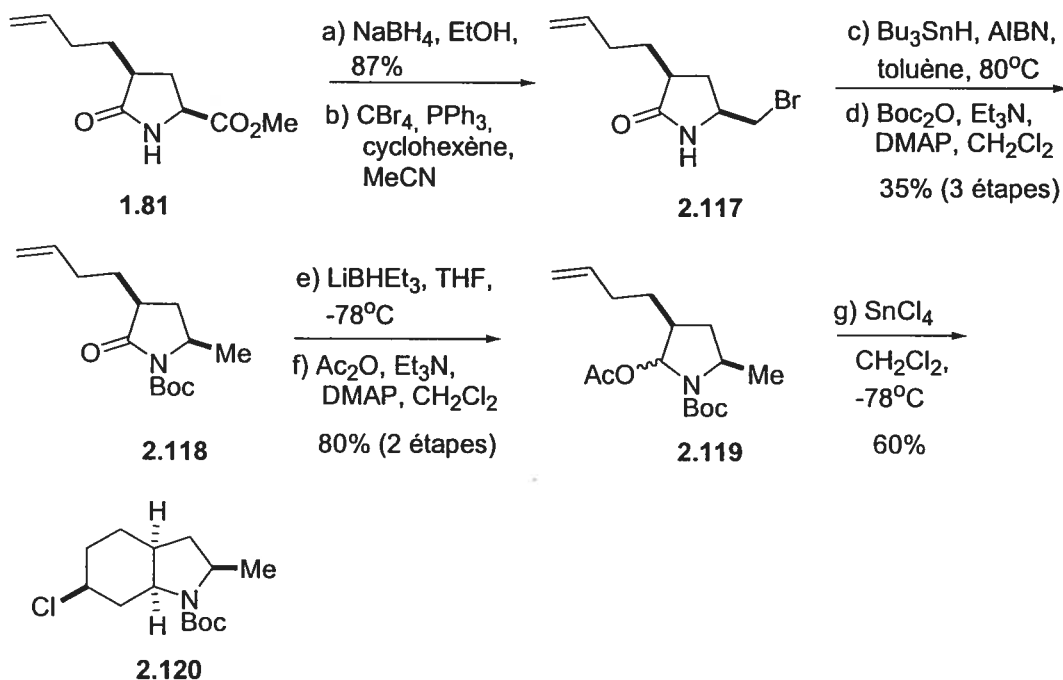


Schéma 2.5 Cyclisation aza-Prins sur un ion *N*-acyloxyiminium du dérivé **2.119**.

2.2.4 Considérations mécanistiques

À la lumière des précédentes réactions décrites dans la littérature et des différents résultats rapportés dans les sections précédentes, il nous est possible de proposer un parcours réactionnel probable permettant d'expliquer la diastéréosélectivité obtenue lors de la cyclisation aza-Prins sur un ion *N*-acyloxyiminium. D'un point de vue général, la première étape de ce processus est la coordination de l'acide de Lewis (SnCl_4) sur le carbonyle de l'acétate de **1.83** conduisant à l'expulsion de ce substituant, puis à la formation de l'ion *N*-acyloxyiminium **A** (voir schéma 2.6). Selon la littérature,¹²² il est probable que l'oléfine s'approche de l'ion *N*-acyloxyiminium via une interaction de type π -cation¹²³ formant l'intermédiaire **B**. Ainsi, cette interaction permet la formation de l'intermédiaire carbocationique **C**. Ce même intermédiaire pourrait aussi résulter d'une attaque non-concertée de l'oléfine terminale (voir plus bas). Finalement, l'attaque du contre-ion chlorure sur ce dernier mène à l'hydroindole **1.84**. Ce processus est en compétition avec une réaction secondaire conduisant à l'ène

carbamate **2.86**. La formation de ce composé provient de l'élimination du proton en alpha de l'ion *N*-acyloxyiminium.

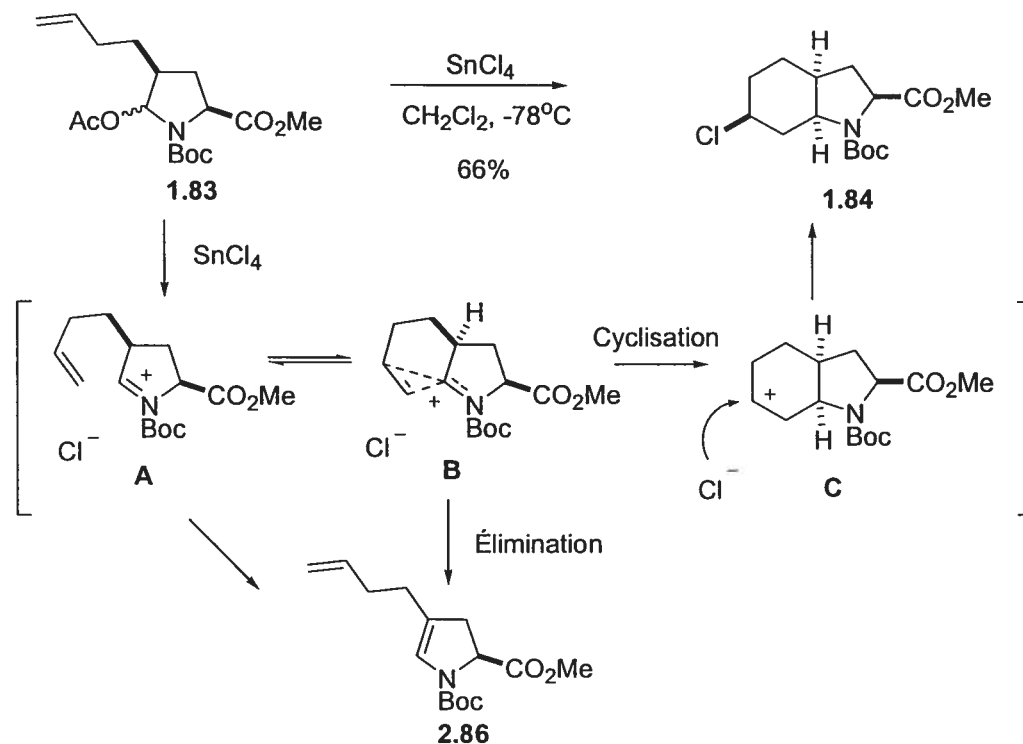


Schéma 2.6 Mécanisme général de cyclisation aza-Prins sur un ion *N*-acyloxyiminium.

La très grande diastéréosélectivité de cette réaction peut s'expliquer en faisant intervenir des considérations stéréoélectroniques et une minimisation de la tension allylique. Il est connu de la littérature que le maintien du plus grand recouvrement orbitalaire possible entre un système π et un ion *N*-acyloxyiminium est un facteur important pour la formation d'azabicycles.¹²⁴ Cette interaction non-liante peut affecter la conformation d'un composé ainsi que de ses intermédiaires réactifs. Lors de la formation de l'ion *N*-acyloxyiminium, on peut considérer deux intermédiaires (intermédiaires **A** et **B**, schéma 2.7) ayant une conformation de plus basse énergie permettant l'attaque de l'oléfine sur l'ion *N*-

acyloxyiminium *via* une conformation de type chaise. Tel que décrit précédemment, il devrait y avoir une minimisation de la tension allylique-1,2 entre l'ester et la fonction carbamate et, par conséquent, celle-ci devrait être en position pseudo-axiale dans les deux cas. L'approche de l'oléfine sur l'ion *N*-acyloxyiminium selon l'intermédiaire **A** est antipériplanaire, c'est-à-dire que la géométrie des systèmes π de ce conformère permet un recouvrement orbitalaire optimal. Cet intermédiaire réactionnel devrait cycliser et mener à l'espèce carbocationique **C**. Une attaque équatoriale de l'ion chlorure sur cet intermédiaire conduit à l'hydroindole **1.84**.¹²⁵ Cette attaque antipériplanaire vis-à-vis la nouvelle liaison C-C formée du contre-ion peut également être concertée avec l'étape de cyclisation. Par contre, l'approche de l'oléfine sur l'ion *N*-acyloxyiminium selon l'intermédiaire **B** est synclinale et, par conséquent, le recouvrement orbitalaire n'est pas efficace. De plus, l'énergie de l'état de transition associée à la cyclisation *via* ce conformère devrait être énergétiquement plus élevée que dans le cas de l'intermédiaire **A**. Puisque l'ester méthylique préfère se placer en position pseudo-axiale (afin d'éviter une tension allylique-1,2 avec le groupement Boc), il y a développement d'interactions stériques défavorables entre celui-ci et la chaîne latérale dans le cas de **B**. Ces caractéristiques conformationnelles se retrouvent également dans les produits finaux. En effet, l'analyse cristallographique du composé **2.116** indique l'ester méthylique est en position pseudo-axiale et le chlore en position pseudo-équatoriale.

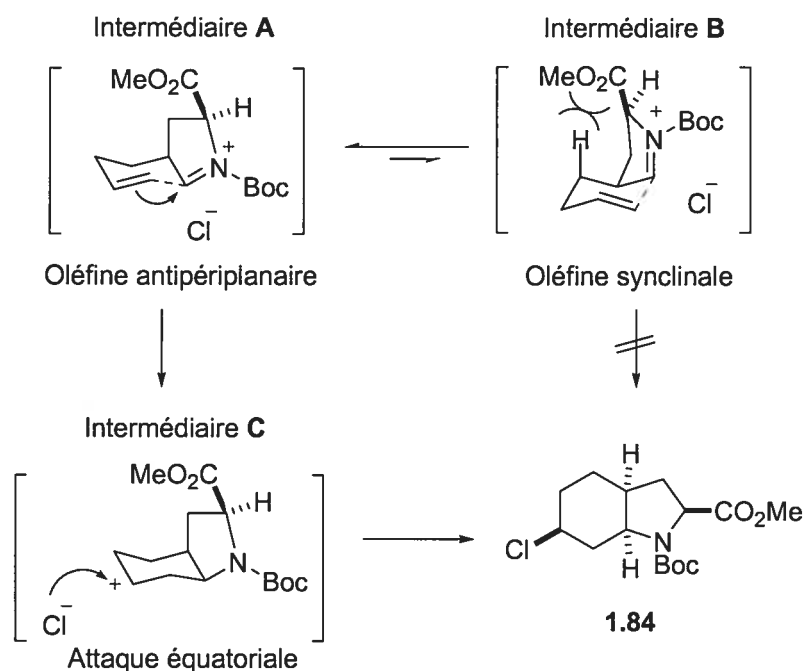


Schéma 2.7 Mécanisme probable de cyclisation aza-Prins sur un ion *N*-acyloxyiminium.

2.2.5 Cyclisation du diastéréoisomère *anti*

Ayant comme objectif de prouver l'explication mécanistique présentée à la section précédente ainsi que d'étendre la méthodologie développée à la préparation d'autres hydroindoles, nous avons effectué la cyclisation aza-Prins sur un ion *N*-acyloxyiminium sur le diastéréoisomère *anti* du composé **1.83**.

La déprotonation avec LiHMDS du dérivé de l'acide glutamique **2.121**, suivi de l'alkylation de l'anion avec le triflate **1.79** résulte en un mélange des composés **1.82** et **2.122** (1 :1.8 respectivement) avec un rendement globale de 70% (voir schéma 2.8). Suite à la séparation de ces diastéréoisomères, le carbonyle du composé *anti* **2.122** a été réduit et une acétylation permet d'obtenir l'hémiaminal **2.123**. Le traitement de ce dernier avec SnCl₄ forme l'hydroindole

2.124 avec un rendement de 64%. Ce rendement est comparable à celui obtenu pour la cyclisation du composé **1.83**.

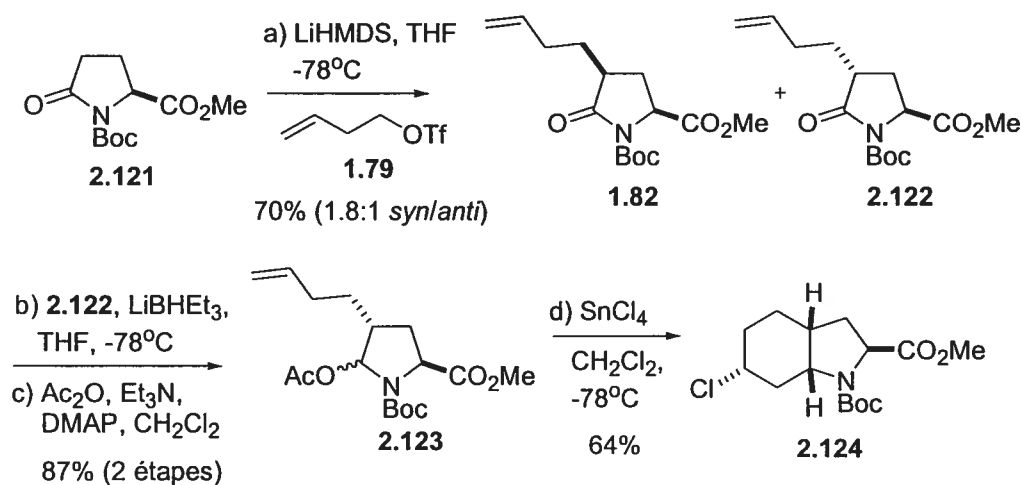


Schéma 2.8 Cyclisation de l'isomère *anti* **2.123**.

D'une manière analogue, le mécanisme proposé à la section précédente est applicable pour expliquer la diastéréosélectivité obtenue pour la cyclisation de l'isomère *anti* **2.123** (voir schéma 2.9). La cyclisation devrait se faire *via* l'intermédiaire **A**, permettant une approche antipériplanaire de l'oléfine sur l'ion *N*-acyloxyiminium, afin de former l'intermédiaire **C**. Finalement, l'attaque équatoriale du contre-ion chlorure sur le carbocation secondaire produit l'hydroindole **2.124**. De nouveau, la cyclisation selon l'intermédiaire **B** devrait être défavorable, dû à une approche synclinale de l'oléfine vis-à-vis le système π de l'ion *N*-acyloxyiminium.

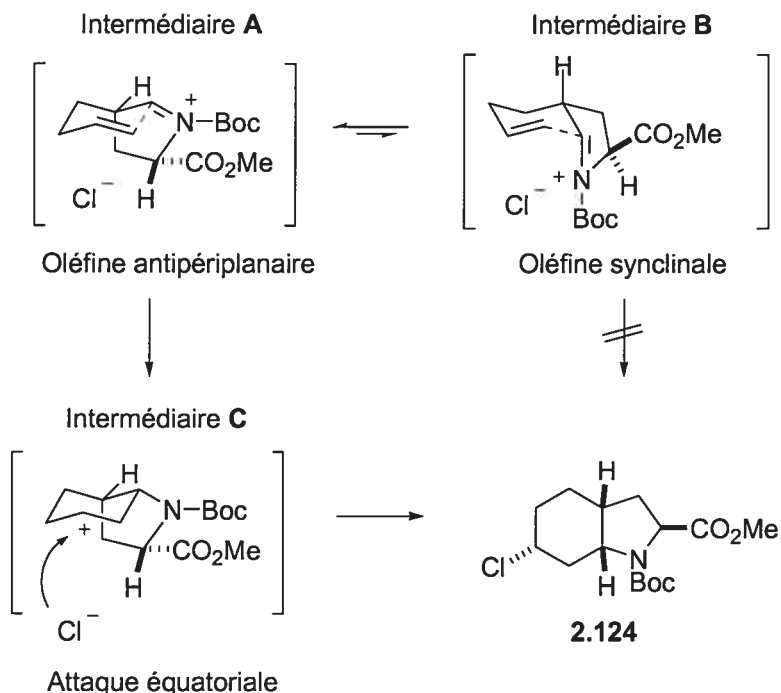


Schéma 2.9 Mécanisme probable de cyclisation aza-Prins sur un ion *N*-acyloxyiminium sur le diastéréoisomère *anti*.

2.2.6 Cyclisation de composés bis-(alkylés)

L'objectif étant toujours d'étendre la méthodologie développée pour la préparation d'autres systèmes azabicycliques, nous avons entrepris la cyclisation de composés ayant deux substituants en alpha de l'ion *N*-acyloxyiminium. En ayant un deuxième substituant alkyle en alpha, la réaction de compétition menant à la formation du produit secondaire (l'ène-carbamate) ne devrait pas avoir lieu.

a) Cyclisation de composés alpha-méthylés

Nous avons poursuivi nos travaux en effectuant la cyclisation aza-Prins sur un ion *N*-acyloxyiminium dérivé de l'acide pyroglutamique incorporant un groupe méthyle en position 4. Ainsi, la déprotonation du composé **2.125** (obtenu suite à la méthylation de l'acide pyroglutamique protégé correspondant)^{126a}, puis l'alkylation de cet anion avec le triflate **1.79** conduit au mélange

diastéréoisomérique **2.126** (voir schéma 2.10). Malheureusement, ce mélange (constitué des composés **2.127** et **2.128** selon un rapport de 1.7 :1) est inséparable par chromatographie éclair. Par contre, nous nous sommes aperçus que lors de la déprotection du groupement Boc, les amides correspondantes deviennent séparables par chromatographie éclair. Ainsi, nous avons enlevé ce groupement protecteur, séparé les diastéréoisomères, puis protégé à nouveau l'azote des lactames obtenues avec un Boc afin d'obtenir les composés **2.127** et **2.128**. Par la suite, une réduction du carbonyle suivie d'une l'acétylation de l'intermédiaire résulte en la formation des hémiaminals **2.129** et **2.130** respectivement. Finalement, lorsque ces derniers sont traités avec SnX_4 ($\text{X} = \text{Cl}$ ou Br), les hydroindoles **2.131-2.134** sont obtenus. Encore une fois, les rendements obtenus avec SnBr_4 sont supérieurs à ceux observés lorsque les cyclisations sont effectuées avec SnCl_4 . Bien que des ène-carbamates ne soient pas obtenus dans les deux cas, le rendement de ces réactions est comparable avec celui obtenu lorsque la cyclisation est effectuée avec des composés n'incorporant pas un méthyle en alpha de l'ion *N*-acyloxyiminium (composés **1.83** et **2.123**).

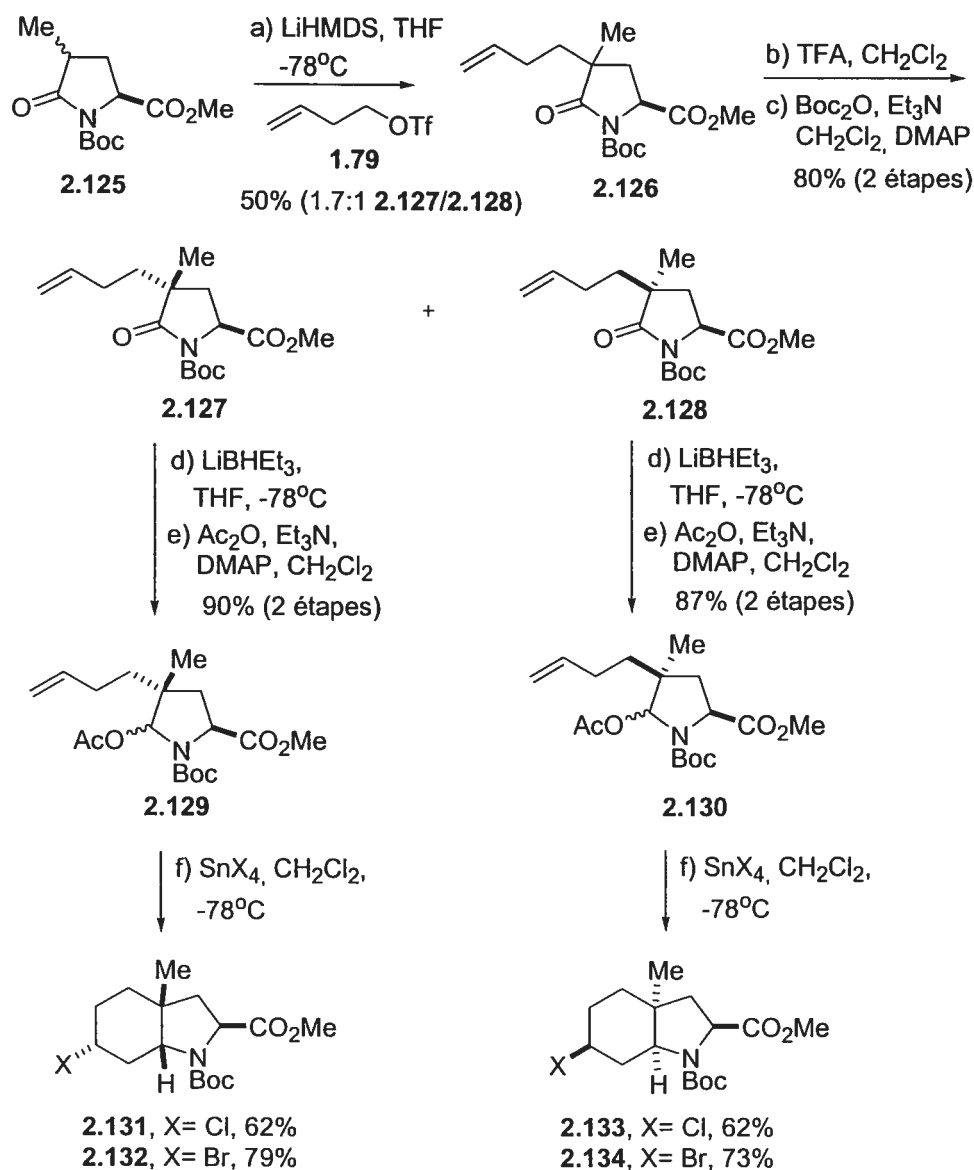


Schéma 2.10 Cyclisation aza-Prins sur des ions α -méthyl-*N*-acyloxyiminium.

b) Cyclisation d'oléfines diastéréotopiques

Par la suite, nous nous sommes demandés s'il serait possible d'effectuer la cyclisation aza-Prins d'oléfines diastéréotopiques^{126b,c} sur un ion *N*-acyloxyiminium. Conséquemment, trois nouveaux centres stéréogéniques seront formés pendant la réaction. Cette expérience nous permettra également de prouver la validité des modèles utilisés jusqu'à maintenant pour expliquer la diastéréosélectivité de la réaction développée. Ainsi, en faisant l'énolate des

composés **1.82** et **2.114** avec LiHMDS, puis l'alkylation de ces anions avec le triflate **1.79** mène aux composés **2.135** et **2.136** avec des rendements de 70% et 73% respectivement (voir schéma 2.11). Le carbonyle de ces derniers a été réduit avec Super-hydrure[®], puis une acétylation des intermédiaires mène aux composés **2.137** et **2.138**. Lorsque ces derniers sont traités avec SnX_4 ($\text{X} = \text{Cl}, \text{Br}$), il y a alors formation de l'intermédiaire **2.139** ($\text{R} = \text{Me}, \text{tBu}$) où le carbone en position 4 n'est pas chiral. Finalement, la cyclisation de l'une des deux oléfines diastéréotopiques résulte en la formation des hydroindoles **2.140-2.143** uniquement. La configuration absolue de ces composés a été déterminée suite à l'observation d'effets nOe par RMN sur le composé **2.140**.

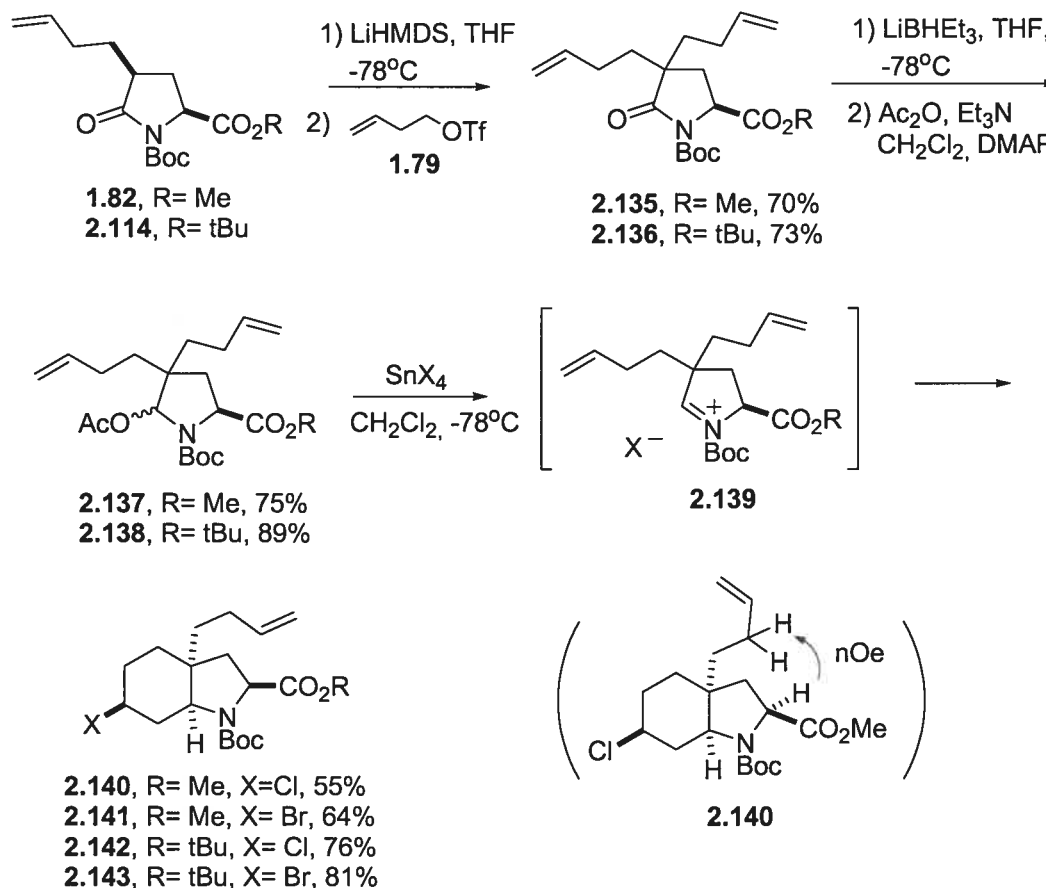


Schéma 2.11 Cyclisation aza-Prins d'oléfines diastéréotopiques sur un ion *N*-acyloxyiminium.

Il est possible d'expliquer cette diastéréosélectivité en utilisant les mêmes modèles que ceux présentés précédemment. Ainsi, en traitant les hémiaminals **2.137** et **2.138** avec SnX_4 ($\text{X} = \text{C}, \text{Br}$), il y a alors formation d'un ion *N*-acyloxyiminium en équilibre conformationnel (conformères **A** et **B**, voir schéma 2.12). Dans le cas de l'intermédiaire **A**, l'oléfine bleue est antipériplanaire avec le système π de l'ion *N*-acyloxyiminium et la cyclisation stéréoélectronique de cette dernière conduit à l'intermédiaire **C**. En effet, l'oléfine rouge devrait cycliser moins rapidement, car elle est synclinale avec l'ion *N*-acyloxyiminium. Par la suite, le contre-ion halogénure effectue une attaque pseudo-équatoriale sur l'intermédiaire **C** et résulte en la formation des produits majoritaires **2.140-2.143**. Dans le cas de l'intermédiaire **B**, l'oléfine rouge est antipériplanaire avec le système π de l'ion *N*-acyloxyiminium, tandis que l'oléfine bleue est synclinale. Conséquemment, la cyclisation de l'oléfine rouge devrait conduire au composé **2.144** selon une quantité équimolaire. Il est fort probable que lors de la formation de l'intermédiaire **B**, il y a développement d'une tension stérique entre la fonction ester et la chaîne bleue. Puisque l'ester préfère se placer en position pseudo-axiale afin d'éviter une tension allylique-1,2 avec la fonction carbamate, ceci augmente l'énergie de l'état de transition associée à la cyclisation *via* l'intermédiaire **B** et déplace l'équilibre conformationnel en faveur de **A** qui cyclise plus rapidement. Cette explication mécanistique est en accord avec l'observation que la diastéréodiscrimination est plus importante lorsque la cyclisation est effectuée avec ester plus volumineux. En effet, lorsque cette réaction est effectuée avec l'hémiaminal **2.138**, alors les rendements sont supérieurs (76% et 81%) à ceux obtenus avec l'hémiaminal **2.137** (55% et 64%). Il est plausible qu'un ester plus gros augmente d'avantage l'énergie de l'état de transition associée à la cyclisation *via* l'intermédiaire **B** et favorise **A** d'une manière plus importante.

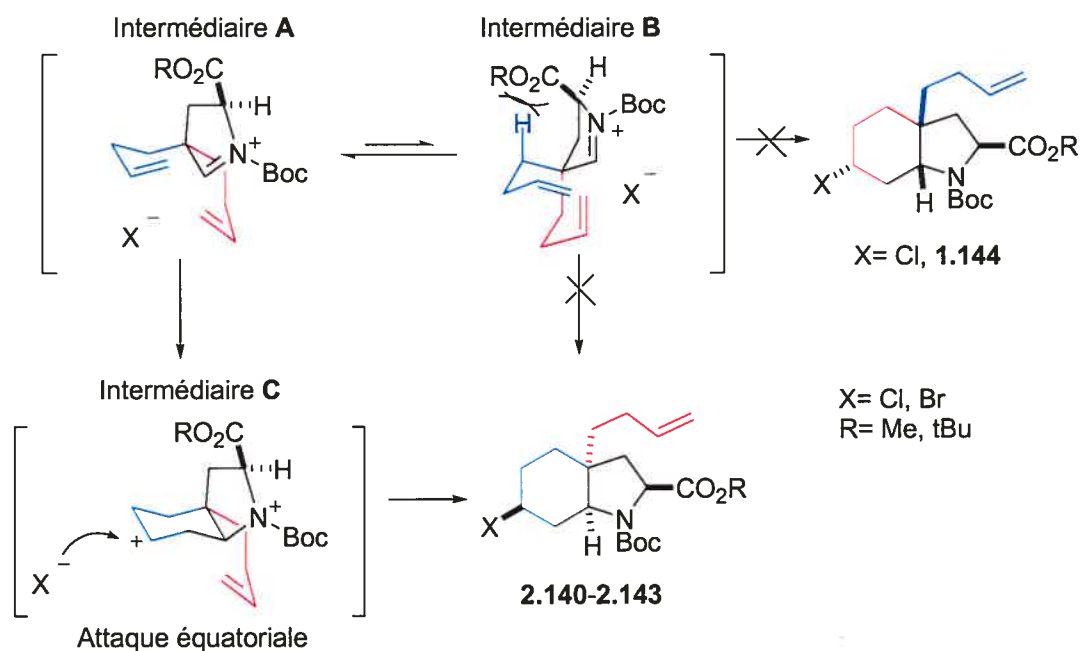


Schéma 2.12 Mécanisme probable de cyclisation aza-Prins d'oléfines diastéréotopiques sur un ion *N*-acyloxyiminium.

2.3 Cyclisation d'alcynes et diversité moléculaire

2.3.1 Introduction

Nous avons poursuivi nos études de la cyclisation aza-Prins sur des ions *N*-acyloxyiminium en remplaçant l'oléfine par un alcyne (composé tel que I). Le produit de cyclisation obtenu (II) serait un halogénure vinylique très versatile (voir figure 2.30). En effet, cette fonctionnalité peut être facilement modifiée par couplage-croisé (Suzuki III, Stille IV, Heck V) menant à la préparation rapide d'une grande variété de composés hydroindoliques. Ces derniers pourront servir de squelettes pour la synthèse d'une librairie de nouvelles entités chimiques pouvant être testées pour l'inhibition de différentes enzymes d'intérêt biologique. Ainsi la préparation d'un composé tel que II permettra la génération d'une diversité moléculaire.¹²⁷

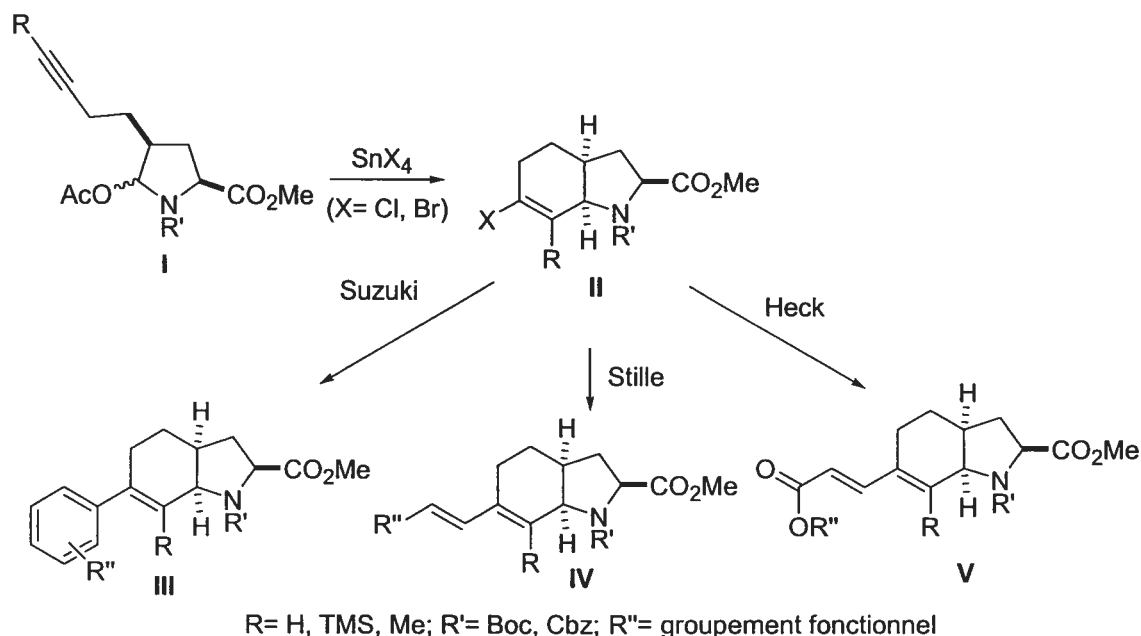


Figure 2.30 Préparation d'un halogénure vinylique et diversité moléculaire.

2.3.2 Cyclisation d'alcynes

La première étape pour accéder au motif II consiste à la préparation des triflates **2.148** et **2.149**. Pour ce faire, le 3-butyn-1-ol **2.145** a été déprotoné avec BuLi, puis l'anion a été alkylé avec TMSCl afin d'obtenir **2.146** suite à un traitement acide¹²⁸ (voir schéma 2.13). Puisque le composé **2.147** est disponible commercialement, une triflation des alcools **2.146** et **2.147** génère les composés **2.148** et **2.149** respectivement.

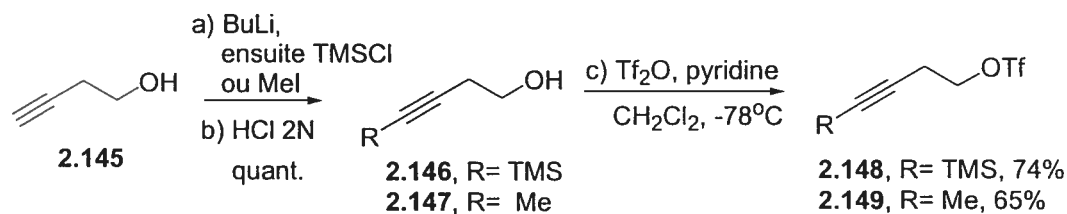


Schéma 2.13 Préparation des triflates **2.148** et **2.149**.

Le dérivé de l'acide glutamique **1.59** a été déprotoné, puis l'alkylation du dianion avec les triflates préparés précédemment mène à la formation des

composés **2.150** et **2.151** (voir schéma 2.14). Le groupement protecteur de l'amine a été enlevé suite à l'ajout de TFA, puis une lactamisation a été effectuée en chauffant le sel d'amine dans le toluène. Finalement, l'amide a été protégé avec Boc afin d'obtenir les lactames **2.152** et **2.153** (70%, 6 :1) dans le cas du composé **2.150** et la lactame **2.154** (90%) dans le cas du composé **2.151**. Le traitement acide provoque la perte du TMS dans une proportion d'environ 15% lorsque cette séquence réactionnelle est effectuée avec le composé **2.150**. Il est également possible de convertir totalement le composé **2.152** en **2.153** avec l'utilisation de TBAF (étape e). Finalement, le carbonyle des composés **2.152-2.154** a été réduit, puis l'acétylation des intermédiaires permet d'obtenir les hémiaminals **2.155-2.157** avec de très bons rendements.

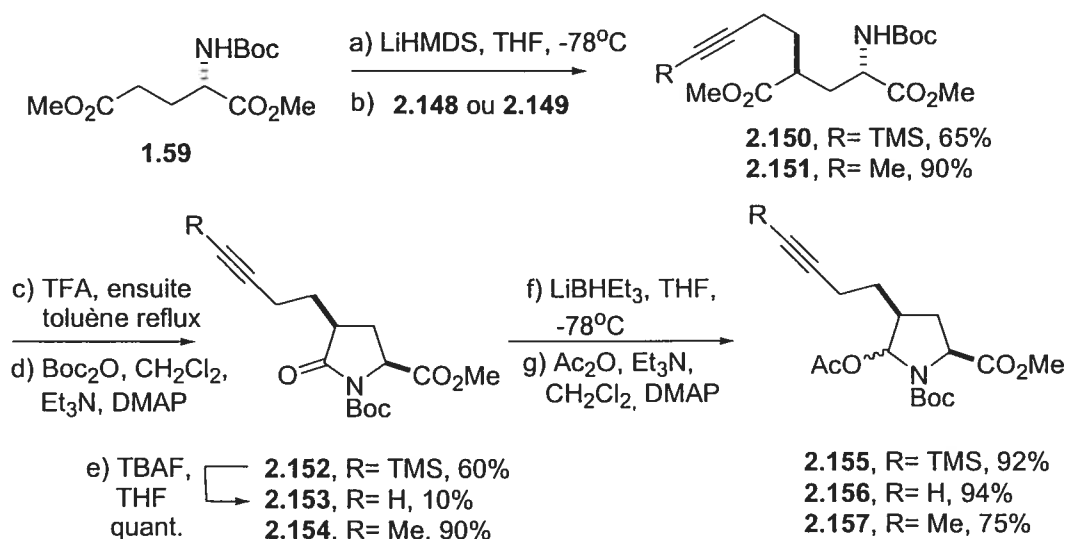


Schéma 2.14 Préparation des hémiaminals **2.155-2.157**.

Le traitement de l'hémiaminal **2.156** avec SnCl₄ et SnBr₄ mène à la formation des hydroindoles **2.158** et **2.159** avec des rendements de 57% et 80% respectivement (voir schéma 2.15). Il est probable que cette réaction procède via la formation d'un carbocation vinylique (voir plus bas), résultant de l'attaque de l'alcyne sur l'ion *N*-acyloxyiminium, qui est intercepté par l'halogénure. Il est à noter que, encore une fois, le rendement de la cyclisation est supérieur lorsque SnBr₄ est utilisé. Au meilleur de nos connaissances, la cyclisation aza-

Prins d'alcynes sur un ion *N*-acyloxyiminium de ce type n'a jamais été rapportée dans la littérature. Par contre, la situation est différente lorsque la cyclisation est effectuée avec les hémiaminaux **2.155** et **2.157**. En effet, le traitement de ces derniers avec SnCl_4 conduit à formation des dihydrooxazinones **2.160** et **2.161** avec d'excellents rendements. La configuration absolue de ces derniers a été déterminée suite à la résolution cristallographique d'un cristal du composé **2.160**.

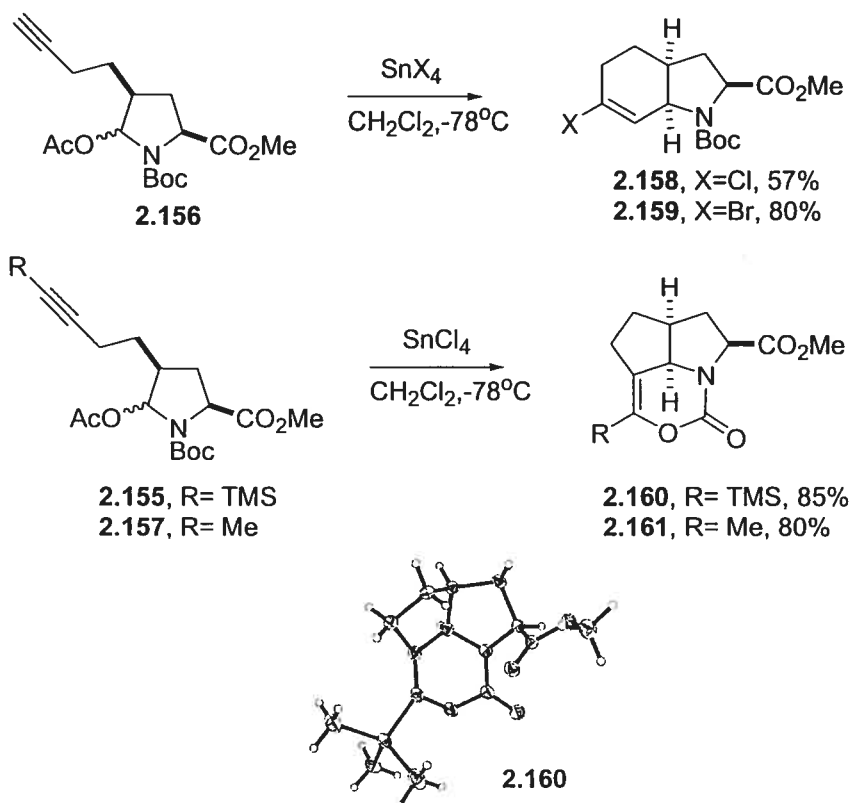


Schéma 2.15 Cyclisation des composés **2.155-2.157**.

La formation de composés tricycliques de ce type a déjà été décrite dans la littérature.¹²⁹ Par exemple, le groupe d'Overman^{129a} a rapporté en 1990 la cyclisation de différents hémiaminaux en présence d'acides de Lewis conduisant à des composés tricycliques racémiques très similaires. Les auteurs expliquent leurs résultats par une cycloaddition de type Diels-Alder à demande électronique inverse (voir figure 2.31). Lors du traitement du composé **2.162** avec SnCl_4 , il y a formation de l'ion *N*-acyloxyiminium **2.163** qui effectue une

cycloaddition avec l'alcyne menant à l'intermédiaire **2.164**. Finalement, la perte d'un proton permet la formation de la dihydrooxazinone **2.165**. La version intermoléculaire de ce processus a également été rapportée par Weinreb et collaborateurs.^{92a}

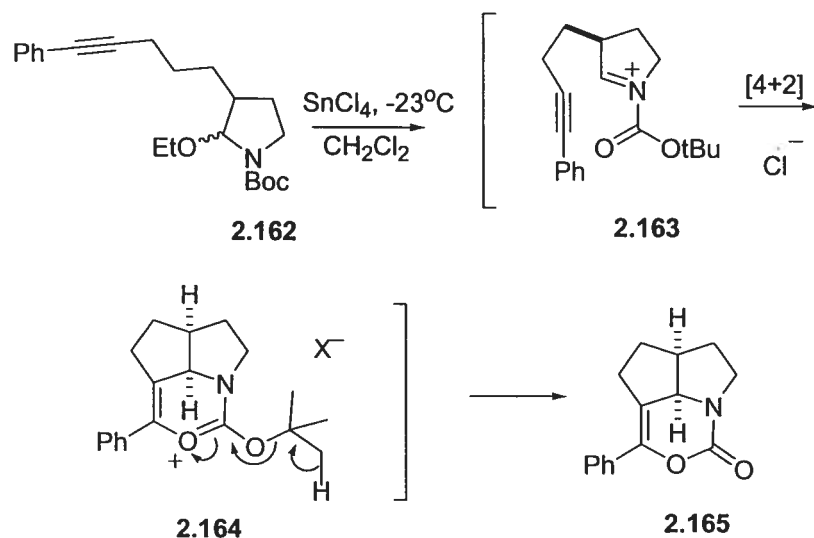


Figure 2.31 Cycloaddition intramoléculaire d'un alcyne sur un ion *N*-acyloxyiminium par Overman *et al.*^{129a}

Cette différence de réactivité entre des alcynes terminaux et internes a également été observée par les groupes de Speckamp¹³⁰ et Moeller.¹³¹ Ce dernier a observé que le traitement des hémiaminals **2.166** et **2.167** avec TiCl_4 génère uniquement les composés **2.168** et **2.169** respectivement (voir figure 2.32).

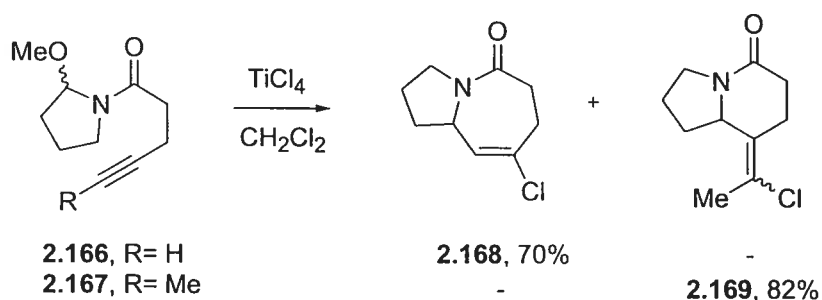


Figure 2.32 Différence de réactivité entre un alcyne terminal et interne observée par Moeller *et al.*¹³¹

À la lumière de ces travaux, il est possible de proposer un parcours réactionnel permettant d'expliquer la différence de réactivité entre les composés **2.156** et **2.155-2.157** (voir schéma 2.16). Lors du traitement d'un hémiaminal (de formule générale **A**) avec SnX_4 , il y a formation de l'ion *N*-acyloxyiminium **B**. Ce dernier est vraisemblablement en équilibre avec le complexe π -cation **C**. Puisque le diène (l'ion *N*-acyloxyiminium) est hautement polarisé, il est fort probable que la cycloaddition ne soit pas synchronisée.¹²⁹ C'est-à-dire que la formation du lien C-C devrait précéder la formation du lien C-O (lorsque R= alkyle ou TMS). Conséquemment, il est possible que l'intermédiaire **B** réagisse via l'intermédiaire **D** où il y a le développement d'une charge positive vinylique partielle. Par la suite, l'attaque du carbonyle sur celui-ci génère l'intermédiaire **E** qui, suite à la perte d'un proton, mène à la formation de la dihydrooxazinone **E**. Ce processus (**B**→**D**→**E**) peut également se produire via l'intermédiaire π -cation **C**. Puisque le diène est électroniquement pauvre, il est possible que la présence d'un groupement électrodonneur (tel que TMS et Me) sur l'alcyne augmente la HOMO de celui-ci ce qui accélère la réaction de Diels-Alder à demande électronique inverse avec l'ion *N*-acyloxyiminium. Inversement, lorsque le substituant de l'alcyne est un proton, il est alors possible que la HOMO de cette dernière ne soit pas assez riche pour effectuer cette cycloaddition. Conséquemment, l'alcyne subit une attaque électrophile et conduit à l'intermédiaire **G**. Encore une fois, cette attaque peut être effectuée *via* le complexe π -cation **C**. Finalement, l'attaque du contre-ion X sur l'intermédiaire **G** mène à la formation de l'hydroindole **H**.

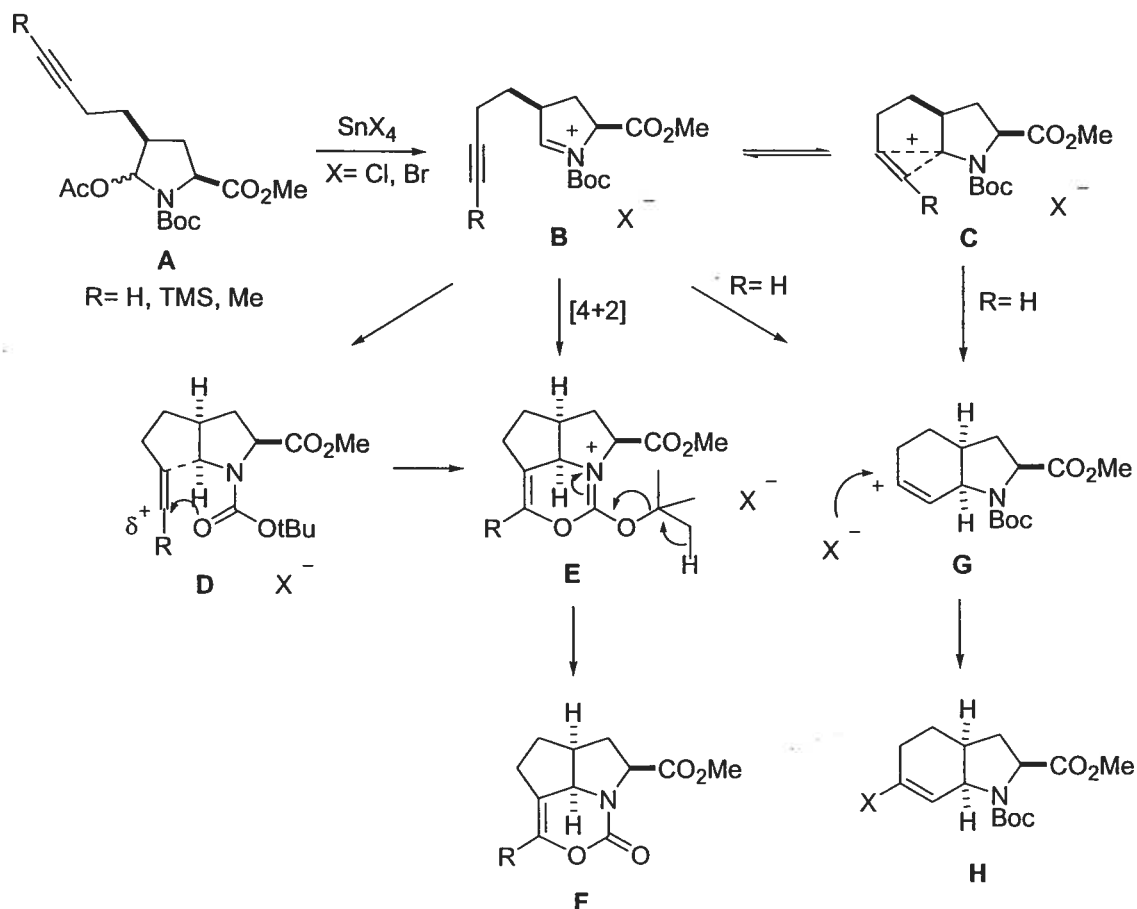


Schéma 2.16 Proposition mécanistique pour la cyclisation des hémiaminaux 2.155-2.157.

Il est fort probable que la cyclisation aza-Prins d'un alcyne sur un ion N -acyloxyiminium soit beaucoup plus lente lorsqu'un alcyne disubstitué est utilisé, car les cations vinyliques substitués préfèrent adopter une géométrie linéaire (voir section 2.3.5C) tel que **A** (voir schéma 2.17) et qu'il y a probablement le développement d'interactions stériques défavorables entre le groupement R et le carbamate tel qu'indiqué en **B** lors d'une attaque aza-Prins. En effet, l'attaque électrophile de l'ion N -acyloxyiminium sur l'alcyne doit respecter l'angle Burgi-Dunitz de 120° selon une approche 5-endo-dig.¹³² Conséquemment, il est probable que cette attaque soit possible uniquement lorsque R est un petit substituant (tel que **H**). Il est important de mentionner que le groupe d'Overman n'a pas rapporté d'exemple avec un alcyne terminal.

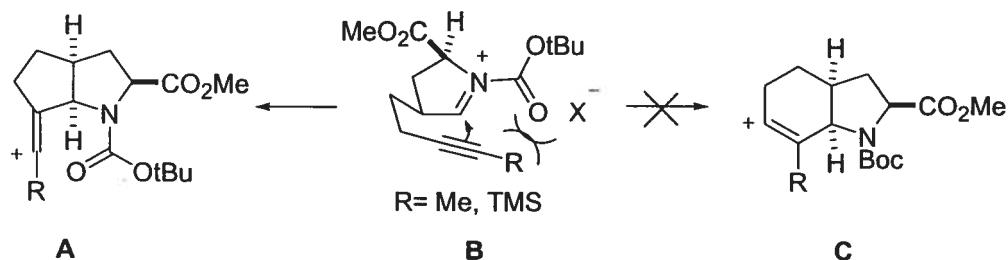


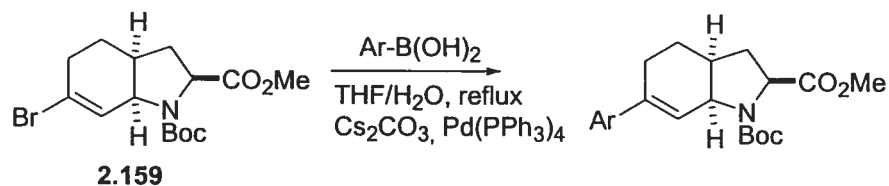
Schéma 2.17 Interaction stérique entre R et le carbamate.

2.3.3 Application à la diversité moléculaire

Tel que mentionné à la section précédente, le développement de bibliothèques de nouvelles molécules permettant d'effectuer des tests biologiques passe par la préparation de squelettes chimiques permettant une grande diversité moléculaire. Suite à la préparation du bromure vinylique **2.159**, nous avons vérifié la versatilité synthétique de ce dernier en effectuant une variété de réactions chimiques.

Les couplages-croisés sont des réactions très douces permettant d'introduire rapidement plusieurs fonctionnalités sur des molécules. Puisque les bromures vinyliques sont de très bons substrats pour ces réactions, nous avons commencé nos études en effectuant des couplages-croisés sur le bromure vinylique **2.159** préparé à la section précédente. En traitant ce dernier selon des conditions de couplage-croisé de Suzuki¹³³ avec une sélection d'acides boroniques aromatiques, les composés **2.170-2.175** sont obtenus avec d'excellents rendements (voir tableau 2.3). Ces derniers possèdent tous un grand potentiel de diversité. En effet, ils disposent de différents groupements fonctionnels pouvant être modifiés indépendamment. Par exemple, le système azabicyclique hydroindole possède une fonction acide et une amine qui peuvent être déprotégées, puis modifiées individuellement. De plus, les groupements aromatiques possèdent différentes fonctions chimiques très versatiles

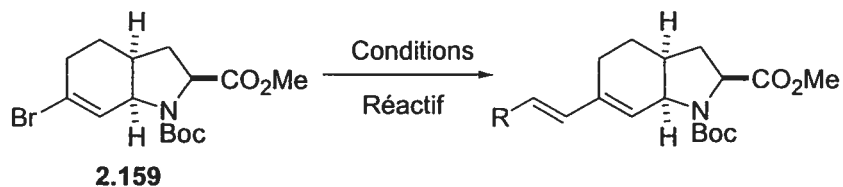
(aldéhyde, nitro, acide, phénol, etc.) pouvant conduire à l'introduction d'une variété de nouvelles fonctionnalités.



Composé	Ar	Rendement	Composé	Ar	Rendement
2.170		84%	2.173		73%
2.171		85%	2.174		81%
2.172		70%	2.175		78%

Tableau 2.3 Couplage-croisé de Suzuki avec le bromure vinylique **2.159**.

Il est également possible d'effectuer des couplage-croisés de type Stille¹³⁴ et Heck¹³⁵ en utilisant le bromure vinylique **2.159** afin d'obtenir les composés **2.176** et **2.177** respectivement avec de très bons rendements (voir tableau 2.4).



Composé	R	Réactif	Conditions	Rendement
2.176	H	SnBu ₃	Pd(Ph ₃ P) ₄ toluène, reflux	71%
2.177	CO ₂ Me	MeO ₂ C	Pd(OAc) ₂ , (o-tolyl) ₃ P, MeCN, reflux	75%

Tableau 2.4 Réaction de Stille et de Heck avec le bromure vinylique **2.159**.

Ces derniers possèdent également un potentiel de diversité moléculaire très intéressant. Par exemple, le diène **2.176** peut être utilisé pour la préparation d'une librairie de composés résultant d'une cycloaddition de Diels-Alder. Les azadécalsines ainsi obtenues pourraient être fonctionnalisées subséquentement (voir schéma 2.18). Bien que la configuration absolue du composé **2.178** n'a pas été déterminée (travaux en cours), il est fort probable que celui provienne d'une attaque endo du diénophile sur la face la moins encombrée (alpha) du diène **2.176**.

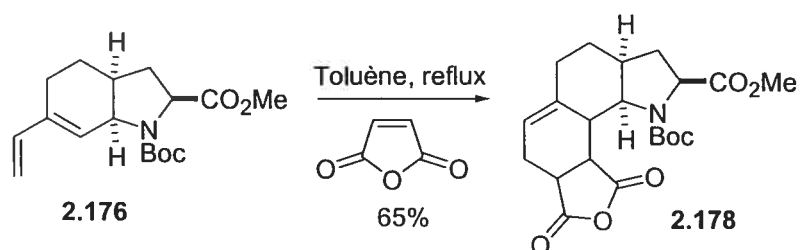


Schéma 2.18 Exemple de cycloaddition de Diels-Alder avec le composé **2.176**.

Toujours en ayant à l'esprit la préparation de squelettes moléculaires permettant une diversité moléculaire, il est possible d'effectuer une substitution nucléophile avec de l'azoture de sodium sur le bromure **1.85** afin d'obtenir le composé **2.179** (voir schéma 2.19). La structure de ce dernier est très

intéressante, car il possède trois groupements fonctionnels (azoture, *N*-Boc, CO₂Me) orthogonalement protégés. De plus, ces fonctions sont disposées à des endroits opposés sur le squelette hydroindolique. Ceci permet une plus grande latitude quant à la directionnalité des manipulations effectuées sur ces trois groupements fonctionnels.

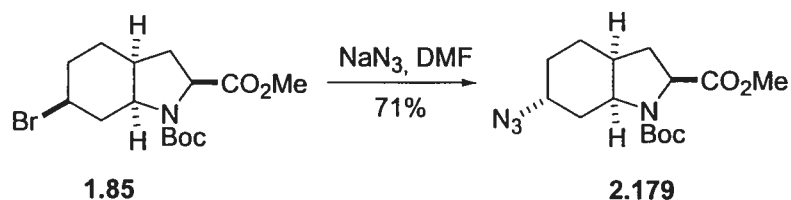


Schéma 2.19 Préparation de l'azoture **2.179**.

2.3.4 Cyclisation d'alcynes diastéréotopiques

D'une manière analogue aux expériences effectuées à la section 2.2.6B, nous avons entrepris la cyclisation aza-Prins d'alcynes diastéréotopiques sur un ion *N*-acyloxyiminium. Pour ce faire, les lactames **2.121** et **2.180** ont été déprotonés avec LiHMDS, puis les énolates ont été alkylés avec le triflate **2.148** afin d'obtenir les composés **2.181** et **2.182** (voir schéma 2.20). Ces derniers ont été alkylés à nouveau avec le triflate **2.148** afin d'obtenir les composés **2.183** et **2.184**. Nous avons également enlevé le TMS sur les alcynes de ces derniers en utilisant TBAF afin de préparer les composés **2.185** et **2.186**. Finalement, le carbonyle de ces derniers a été réduit avec Super-hydrure[®], puis une acétylation permet d'obtenir les hémiaminals **2.187-2.190**.

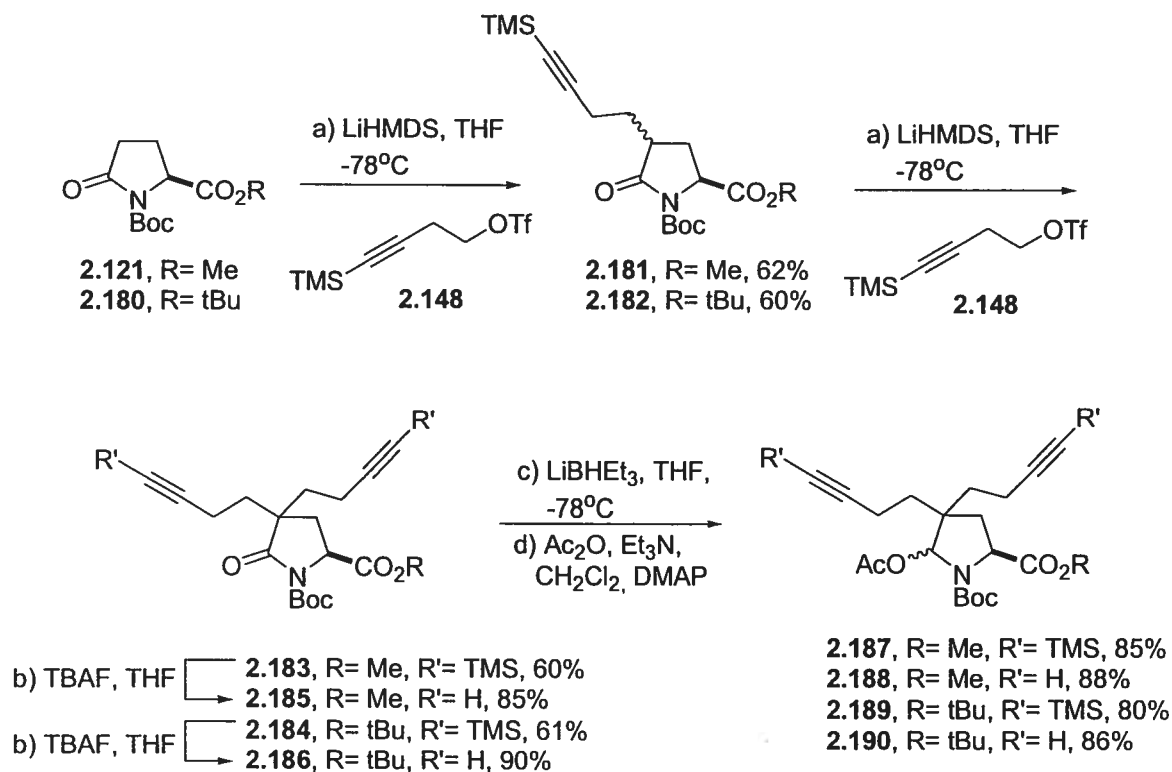


Schéma 2.20 Préparation des hémiaminals 2.187-2.190.

Lorsque les composés **2.188** et **2.190** sont traités avec SnCl_4 , les hydroindoles **2.191** et **2.193** sont alors obtenus avec des rendements de 65% et 73% respectivement (voir schéma 2.21). Encore une fois, une meilleure diastéréosélectivité est obtenue lorsqu'un ester tert-butyle est utilisé. Par contre, le traitement des hémiaminals **2.188** et **2.190** avec SnBr_4 mène à la formation des mélanges inséparables de bromures vinyliques **2.192** et **2.194** respectivement. Il semble que l'utilisation de cet acide de Lewis n'entraîne pas une aussi bonne diastéréosélectivité que ne le fait SnCl_4 (voir partie 2.3.5C pour explications). La configuration absolue de ces hydroindoles a été déterminée suite à la résolution cristallographique d'un cristal du composé **2.195** (obtenu suite au traitement du composé **2.191** avec TFA).

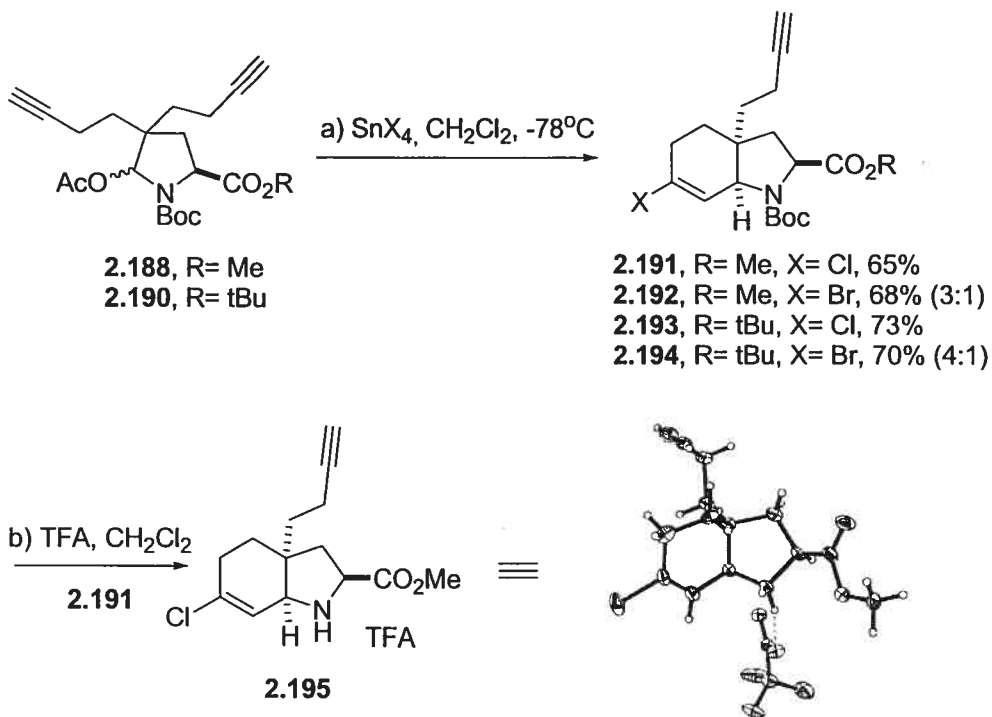


Schéma 2.21 Cyclisation d'alcynes diastéréotopiques monosubstitués.

L'excellente diastéréosélectivité obtenue lorsque SnCl_4 est utilisé comme acide de Lewis peut s'expliquer en faisant intervenir les mêmes notions que celles utilisées à la section 2.2.6B. La chaîne cyclisant le plus rapidement est celle qui entraîne la formation d'un état de transition ayant l'énergie la plus faible. Conséquemment la chaîne bleue devrait cycliser plus rapidement que la chaîne rouge selon l'intermédiaire **A**, car l'attaque de l'alcyne est antipériplanaire avec le système π de l'ion *N*-acyloxyiminium (voir schéma 2.22). Ceci conduit à une espèce carbocationique (intermédiaire **C**) qui subit une attaque du contre-ion menant aux hydroindoles **2.191-2.194**. Encore une fois, il est probable que l'intermédiaire **B**, conduisant à l'hydroindole **2.196**, implique une énergie à l'état de transition plus élevée que celle de l'intermédiaire **A** à cause d'interactions stériques défavorables.

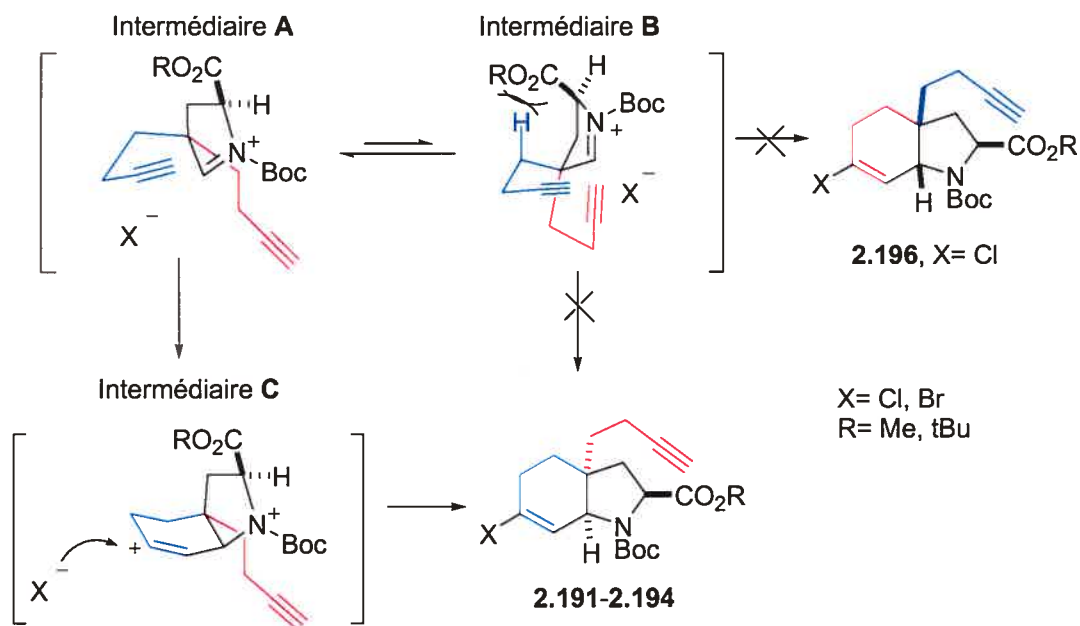


Schéma 2.22 Mécanisme probable de cyclisation aza-Prins d'alcynes diastéréotopiques sur un ion *N*-acyloxyiminium.

Par contre, le traitement des composés **2.187** et **2.189** avec SnCl_4 mène à la formation des mélanges diastéréoisomériques **2.197** et **2.198** (voir schéma 2.23) avec des rendements de 70% (2.25 :1) et 85% (3.4 :1) respectivement. La même diastéréosélectivité est obtenue lorsque la cyclisation est effectuée à -100°C .

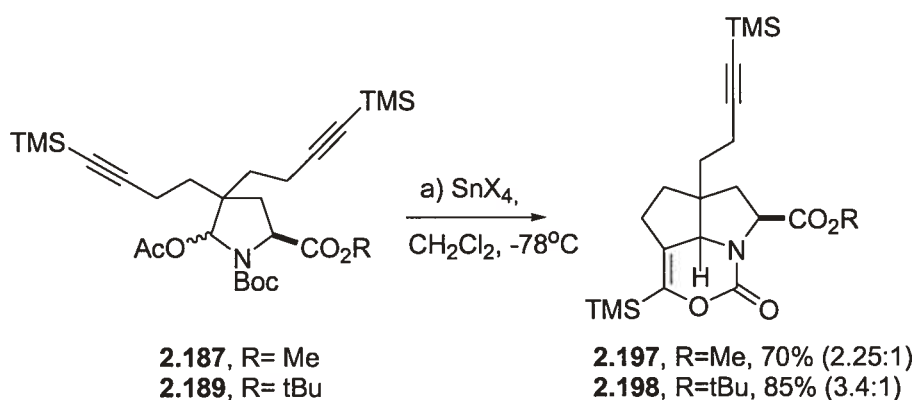


Schéma 2.23 Cyclisation d'alcynes diastéréotopiques disubstitués.

Il semble que la diastéréodiscrimination des deux alcynes lors de la cycloaddition ne soit pas aussi efficace que lors d'une cyclisation aza-Prins. Bien qu'il soit difficile pour nous d'expliquer pourquoi la stéréodiscrimination est moins efficace dans ce cas, il est probable que ceci découle des différentes trajectoires d'approche de l'alcyne sur l'ion *N*-acyloxyiminium. En effet, lors d'une cycloaddition, l'alcyne n'effectue pas la même approche sur l'ion *N*-acyloxyiminium que dans le cas d'une cyclisation aza-Prins ce qui pourrait expliquer la moins bonne diastéréosélectivité dans ce cas.

2.3.5 Étude de cyclisations compétitives

a) Préparation des substrats

Nous avons entrepris l'étude de cyclisations compétitives afin d'évaluer l'importance des effets électroniques et stériques sur la cyclisation de différentes insaturations sur des dérivés de l'acide pyroglutamique. Les composés **2.153** et **2.154** ont été déprotonés, puis les énolates ont été alkylés avec le triflate **2.148** afin de préparer les composés **2.199** et **2.200** (voir schéma 2.24). En traitant ce dernier avec TBAF, il est possible de préparer le composé **2.201**. De même, le composé **1.82** a été déprotoné avec LiHMDS, puis l'anion a été alkylé avec les triflates **2.149** et **2.148** afin d'obtenir les composés **2.202** et **2.203** respectivement. Finalement, il est possible de préparer le composé **2.204** en traitant **2.203** avec TBAF. Dans tous les cas, un mélange équimolaire des deux diastéréoisomères a été obtenu.

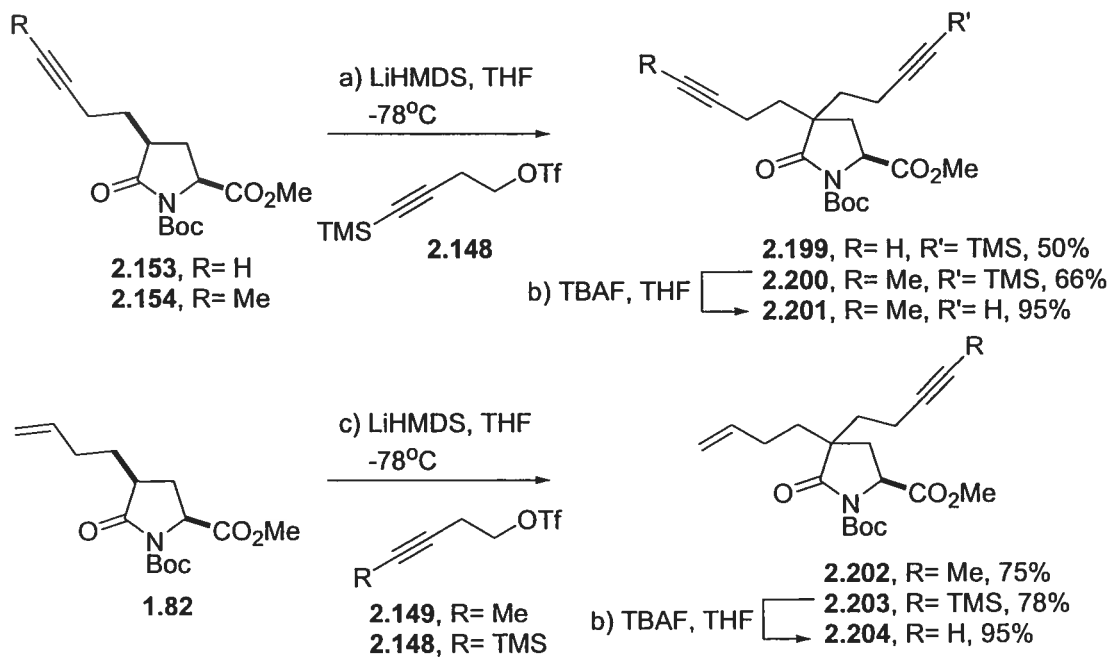


Schéma 2.24 Préparation des lactames 2.199-2.204.

Par la suite, le carbonyle des composés 2.199-2.204 a été réduit avec Super-hydrure[®], puis une acétylation de l'intermédiaire permet de préparer les hémiaminaux 2.205-2.210 (voir schéma 2.25).

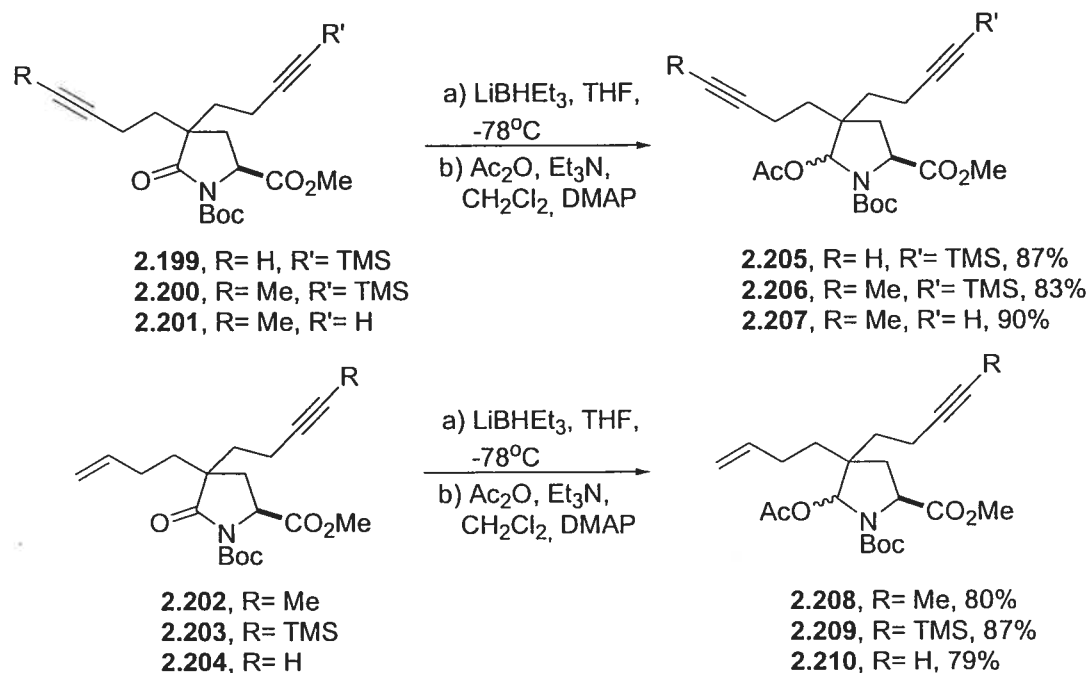
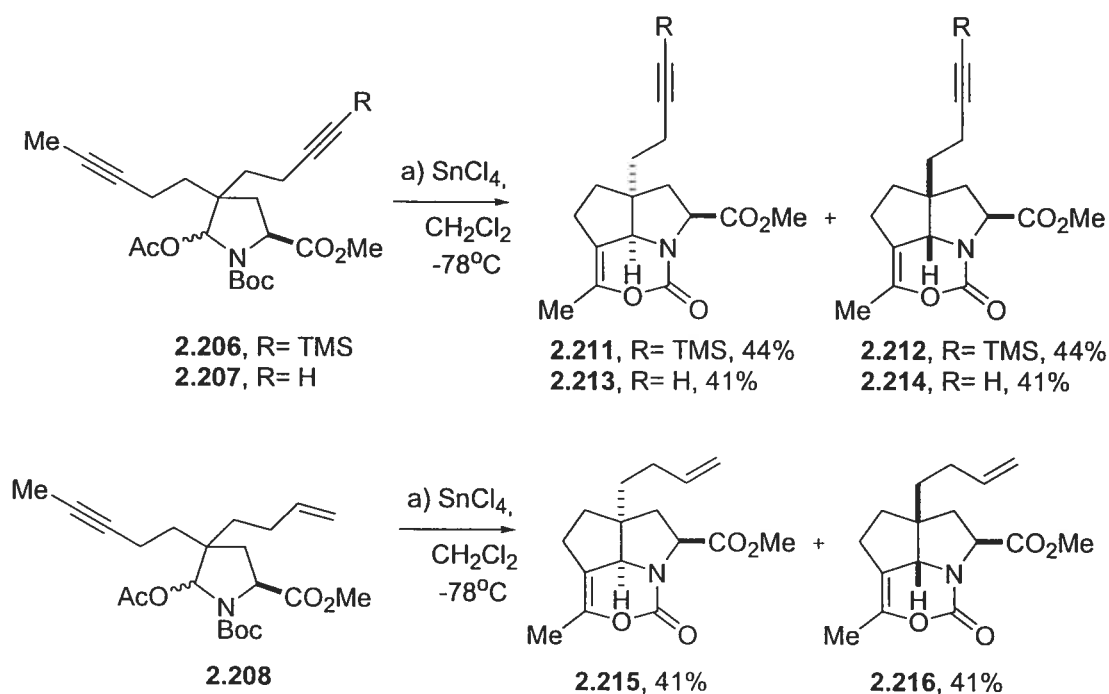


Schéma 2.25 Préparation des hémiaminaux 2.205-2.210.

b) Étude de réactivité

Lorsque l'hémiaminal **2.206** est traité avec SnCl_4 , uniquement les composés **2.211** et **2.212** sont alors obtenus (voir schéma 2.26). C'est-à-dire que la cycloaddition de l'alcyne incorporant un méthyle l'emporte sur la cycloaddition de l'alcyne avec un TMS. De même, lorsque l'hémiaminal **2.207** est traité avec SnCl_4 , les composés tricycliques **2.213** et **2.214** sont alors isolés. Ceci implique que la cycloaddition de l'alcyne avec un méthyle est plus rapide que la cyclisation aza-Prins de l'alcyne terminal. Finalement, le traitement de l'hémiaminal **2.208** avec SnCl_4 génère uniquement les dihydrooxazinones **2.215** et **2.216**. Encore une fois, la cycloaddition de l'alcyne avec un méthyle l'emporte sur la cyclisation aza-Prins de l'alcène.

Schéma 2.26 Étude de cyclisation compétitive des hémiaminaux **2.206-2.208**.

Lorsque l'hémiaminal **2.205** est traité avec SnCl_4 , il y a alors formation des composés **2.217** et **2.218** avec des rendements de 53% et 33% respectivement (voir schéma 2.27). Bien que le produit résultant de la

cycloaddition de l'alcyne avec un TMS (**2.217**) soit majoritaire, il y a également formation de l'hydroindole **2.218** provenant de la cyclisation aza-Prins de l'alcyne terminal. Il convient de noter que la diastéréosélectivité de la cyclisation aza-Prins est supérieure à celle de la cycloaddition, car une seule hydroindole a été isolée, tandis qu'un mélange inséparable de dihydrooxazinones (3.7 :1) a été obtenu. Ce ratio diastéréoisomérique est le même que celui obtenu lorsque l'hémiaminal **2.189** est utilisé comme substrat (section 2.3.4). Lorsque l'hémiaminal **2.205** est traité avec SnBr_4 , alors les composés **2.219** et **2.220** sont formés avec des rendements de 40% et 30%. Dans les deux cas, un mélange de composés inséparables a été obtenu, ce qui est en accord avec les observations effectuées à la section 2.3.4.

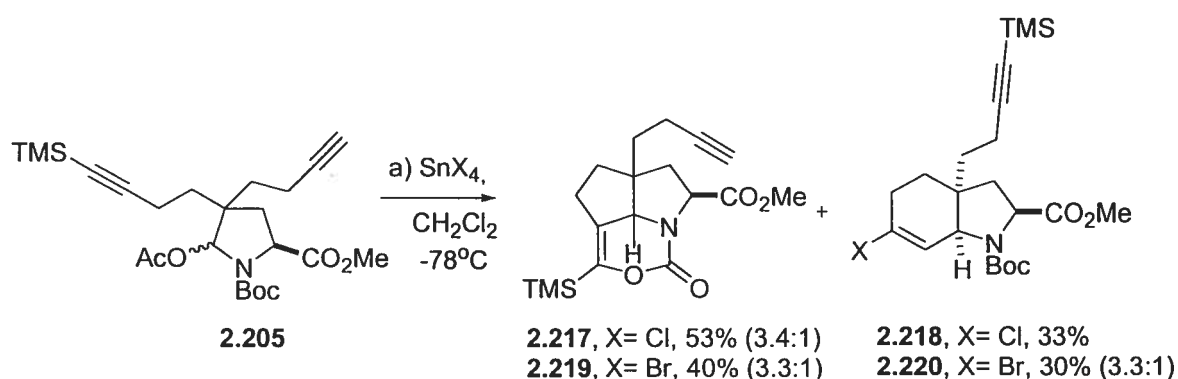
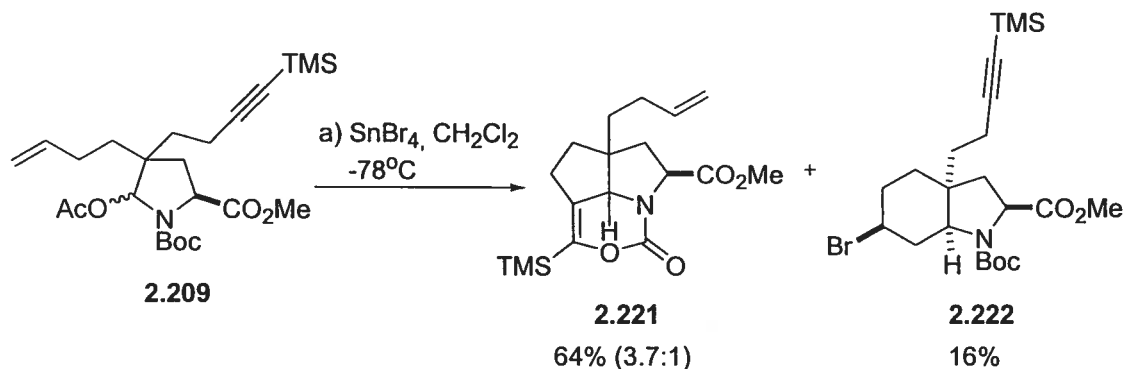
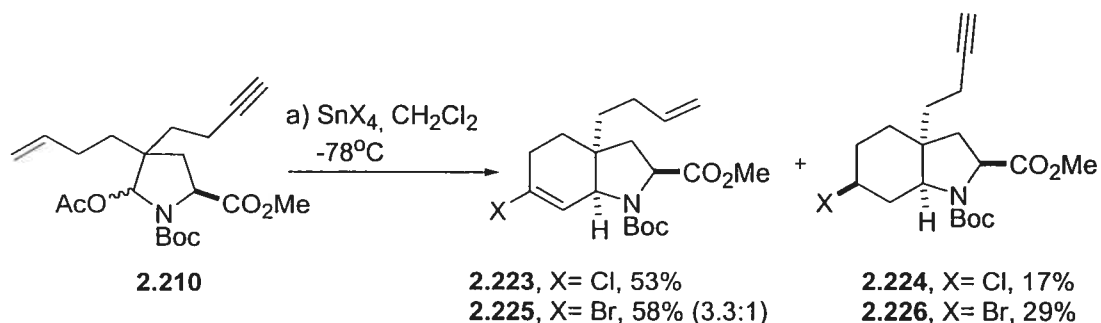


Schéma 2.27 Cyclisation de l'hémiaminal **2.205**.

Lorsque l'hémiaminal **2.209** est traité avec SnBr_4 , il y a formation des composés **2.221** et **2.222** avec des rendements de 64% et 16% respectivement (voir schéma 2.28). Bien que le produit résultant de la cycloaddition de l'alcyne (**2.221**) soit majoritaire, il y a également formation de l'hydroindole **2.222** provenant de la cyclisation aza-Prins de l'alcène. Dans ce cas, une seule hydroindole a été formée lors de l'utilisation de SnBr_4 comme lors de toutes les cyclisations aza-Prins sur des ions *N*-acyloxyiminium effectuées avec des alcènes terminaux. Suite à ces résultats, il semble que la diastéréodiscrimination lors de la cycloaddition d'alcyne avec un TMS n'est pas affectée par la présence d'une autre chaîne en alpha de l'ion *N*-acyloxyiminium.

Schéma 2.28 Cyclisation de l'hémiaminal **2.209**.

Finalement, lorsque l'hémiaminal **2.210** est traité avec SnCl_4 , les hydroindoles **2.223** et **2.224** sont alors obtenus avec des rendements de 53% et 17% (voir schéma 2.29). De même, le traitement de cet hémiaminal avec SnBr_4 permet d'obtenir les hydroindoles **2.225** et **2.226** avec des rendements de 58% et 29% respectivement. Il semble que la cyclisation aza-Prins sur un ion *N*-acyloxyiminium d'un alcyne terminal soit plus rapide que la cyclisation d'un alcène. D'une manière analogue au résultat obtenu à la section 2.3.4, il s'avère que l'utilisation de SnCl_4 permet une meilleure diastéréosélectivité lors de la cyclisation aza-Prins d'alcynes que ne le fait SnBr_4 . En effet, l'utilisation de ce dernier entraîne la formation d'un mélange d'hydroindoles inséparables (**2.225**), tandis qu'une seule hydroindole (**2.223**) est obtenue lors que SnCl_4 est utilisé (voir partie 2.3.5C pour explications). Par contre, ces deux acides de Lewis génèrent une seule hydroindole (**2.224** et **2.226**) provenant de la cyclisation aza-Prins de l'alcène. Dans la plupart des cas, les rendements sont légèrement supérieurs lorsque SnBr_4 est utilisé comme acide de Lewis.

Schéma 2.29 Préparations des hydroindoles **2.223-2.226**.

c) Carbocations vinyliques

Afin d'expliquer et de comprendre les résultats obtenus à la section précédente, il convient de décrire la réactivité des carbocations vinyliques. Acceptés comme intermédiaire réactionnel depuis de nombreuses années par la communauté scientifique,^{136a,b} les carbocations vinyliques préfèrent adopter une géométrie linéaire^{136c} et il a été calculé qu'en phase gazeuse, ils sont environ 15 kcal/mol plus énergétiques que leurs équivalents saturés.^{136d}

Le groupe de Curran¹³⁷ a rapporté en 1995 la cyclisation intramoléculaire d'alcynes sur des carbonyles activés (voir figure 2.33). Lorsque le composé **2.227a** (R= H) est traité avec BF_3OEt_2 , la cyclisation de l'alcyne génère le carbocation vinylique **2.228**, puis le traitement aqueux mène à la formation de la cétone **2.229**. Par contre, lorsque la réaction est effectuée avec le composé **2.227b** (R= Me), le produit de la cyclisation est alors la cétone **2.231** provenant du carbocation vinylique **2.230**. Les auteurs mentionnent que la cyclisation 6-endo-dig (menant à **2.229**) est plus lente que 5-exo-trig (menant à **2.231**), puisque cette dernière conduit à un carbocation plus stable lorsque R= Me.

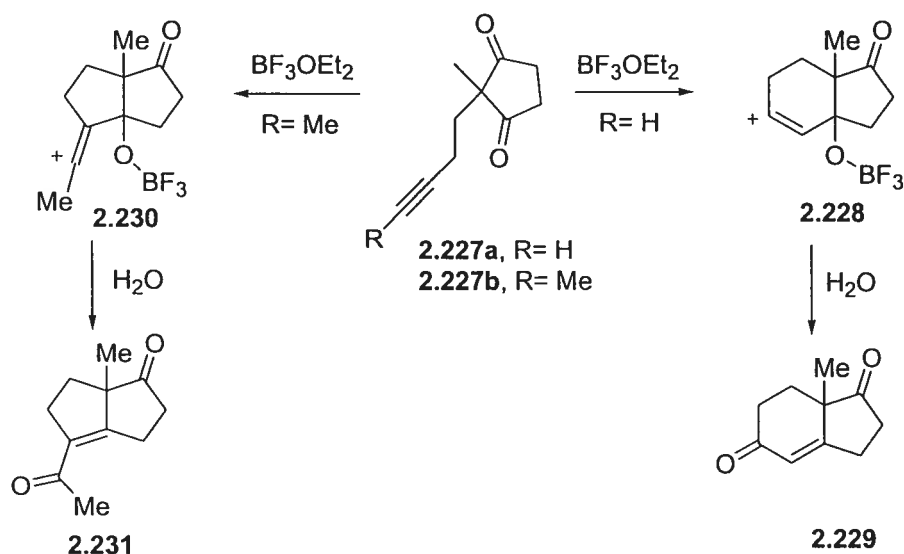


Figure 2.33 Cyclisation d'alcynes sur des carbonyles activés par Curran *et al.*¹³⁷

De nombreux autres calculs en phase gazeuse ont été effectués pour déterminer la stabilisation de carbocations vinyliques par différents groupements.^{138a,b} Par exemple, l'introduction d'un α -méthyle sur un cation éthylène permet une stabilisation de 24 kcal/mol, tandis que l'introduction d'un α -triméthylsilyle permet une stabilisation de l'ordre de 26 kcal/mol. Bien que des exceptions soient connues dans la littérature,^{138c} il existe plusieurs exemples où cette différence énergétique d'environ 2 kcal/mol entre un α -méthyle et un α -triméthylsilyle soit suffisante à base température pour influencer le cours d'une réaction. Par exemple, le groupe de Heathcock¹³⁹ a rapporté des parcours réactionnels différents lorsque la cyclisation du composé **2.232** est effectuée avec un alcyne substitué par un méthyle ou un triméthylsilyle (voir figure 2.34). En effet, lorsque R= Me, le traitement de l'alcool allylique **2.232a** avec HCO₂H conduit alors au composé **2.234** suite à la formation du carbocation **2.233**. Par contre, cette route est défavorisée lorsque R= TMS. Dans ce cas, le traitement de l'alcool allylique **2.232b** avec HCO₂H génère le composé **2.236**. Les auteurs expliquent cette différence de réactivité en mentionnant que le parcours réactionnel le plus favorisé est celui évitant de placer un atome électropositif (silicium) en alpha d'un carbocation. De plus, il est connu de la littérature que le groupement TMS stabilise les charges positives en position bêta.¹³⁸

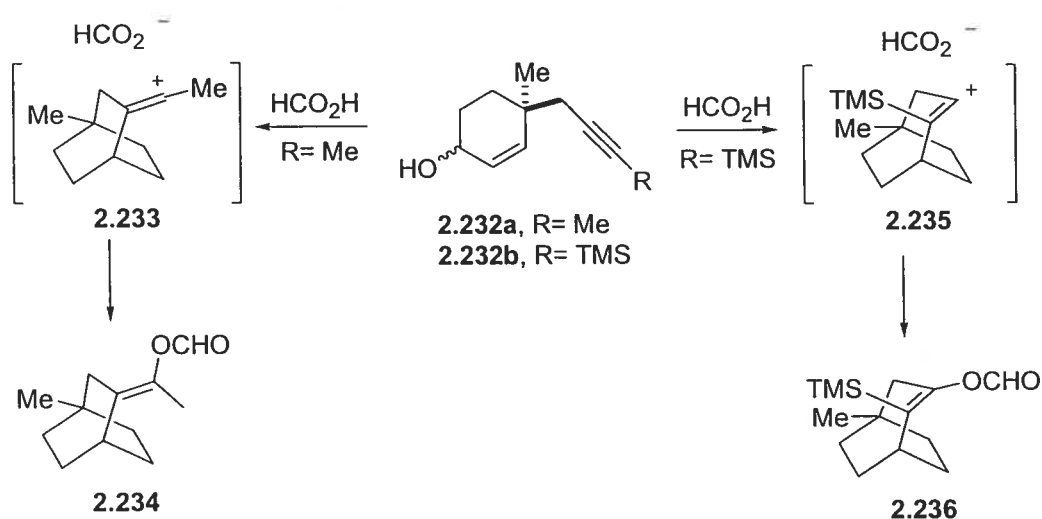


Figure 2.34 Cyclisation d'alcynes par Heathcock.

Une réactivité similaire a également été rapportée par le groupe de Johnson¹⁴⁰ en 1978 (voir figure 2.35). Le traitement du composé **2.237** en milieu acide génère le stéroïde **2.239** lorsque R= Me, alors que le stéroïde **2.241** est formé lorsque la réaction est effectuée avec R= TMS. Encore une fois, les auteurs expliquent ces résultats par une préférence de stabilisation d'une charge positive en position bêta (**2.240**) versus en position alpha par le groupement TMS. De plus, la substitution électrophile sur les alcynes favorise l'attaque à la position la plus encombrée à cause de l'angle d'attaque sur les carbones sp¹.

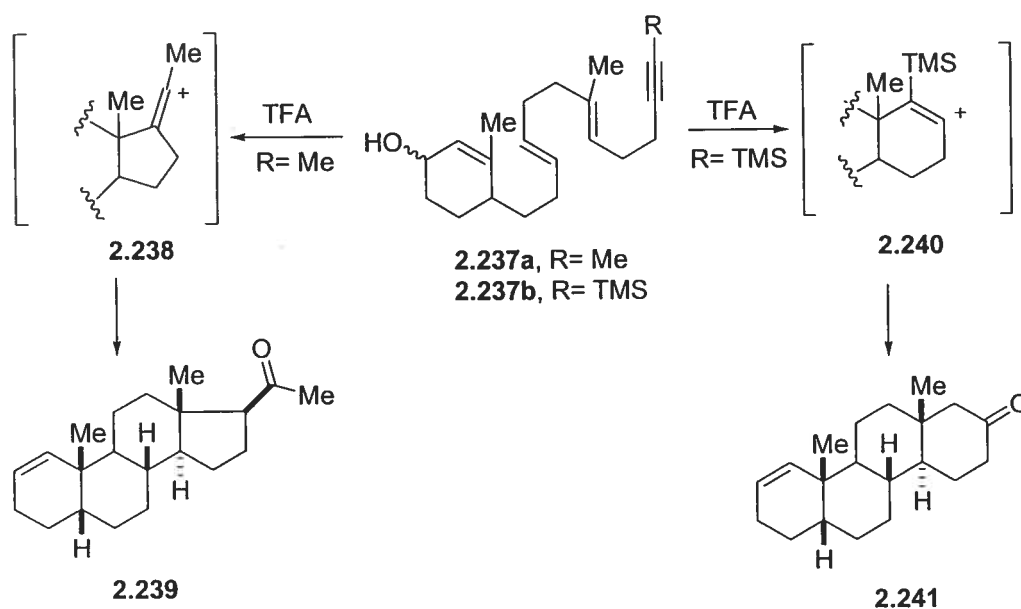


Figure 2.35 Cascade cationique observée par Johnson *et al.*¹⁴⁰

d) Conclusions

Premièrement, il semble que la cycloaddition soit toujours plus rapide que la cyclisation aza-Prins dans le cadre de cette étude. De plus, la cycloaddition d'un alcyne substitué par un méthyle l'emporte toujours sur les autres réactions en compétition. Bien que l'alcyne avec un TMS soit légèrement plus riche en

électrons que l'alcyne substitué avec un méthyle, ce dernier effectue la cycloaddition intramoléculaire plus rapidement. Tel que mentionné précédemment, ces cycloadditions ne sont pas synchronisées et il est fort probable que cette différence de réactivité dépende de l'énergie associée à la formation de l'espèce carbocationique intermédiaire (voir schéma 2.30). En effet, suite à l'attaque de l'alcyne sur l'ion *N*-acyloxyiminium **A**, il y a formation de l'intermédiaire carbocationique **B** ou **C**. Puisque l'énergie associée à la formation de l'intermédiaire **B** est plus grand que **C**, il est probable que la réaction procède plus rapidement via ce dernier afin de générer le composé **D**. Ce parcours réactionnel de cycloaddition ne se produit pas avec un alcène monosubstitué tel que **E**. En effet, ceci impliquerait la formation d'un cation vinylique terminal énergétiquement défavorisé tel que **F**.

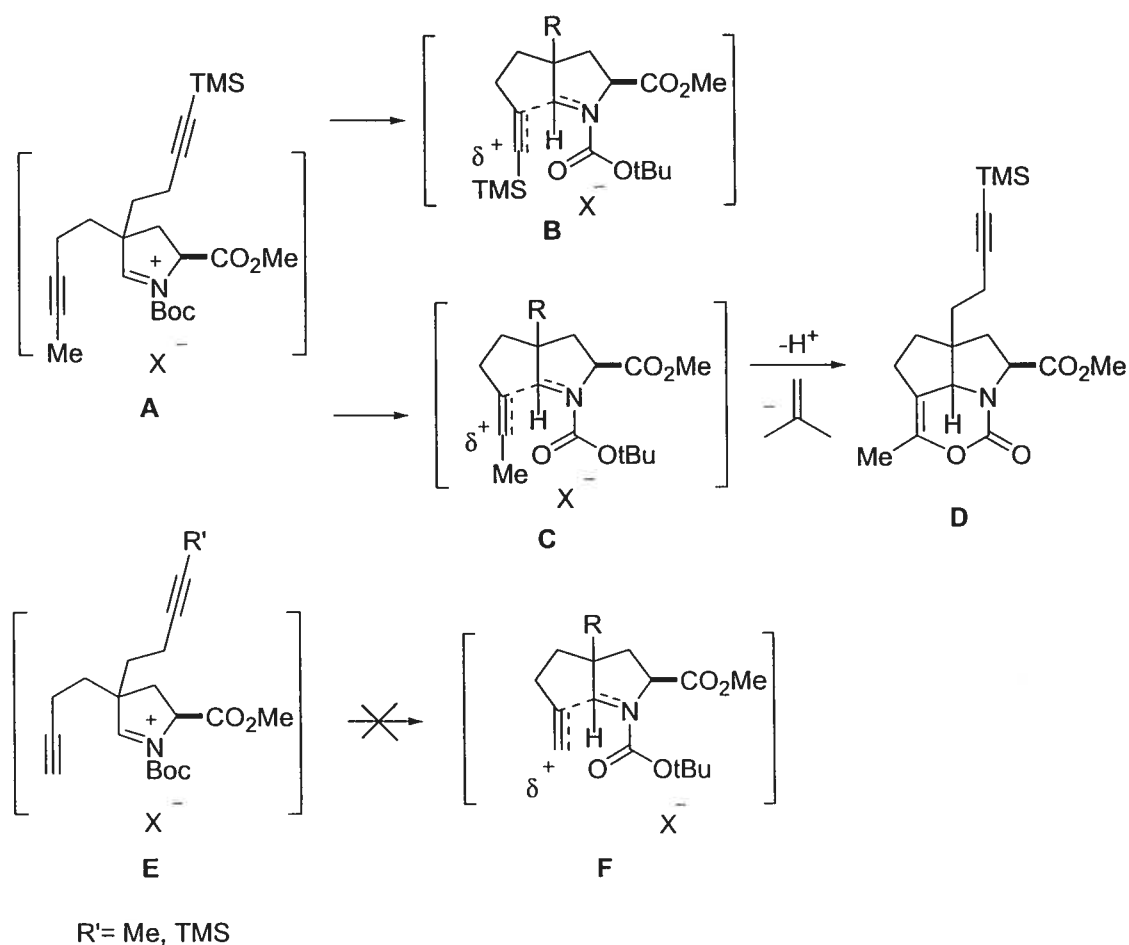


Schéma 2.30 Stabilité des cations vinyliques.

La cyclisation aza-Prins d'un alcyne sur un ion *N*-acyloxyiminium est plus rapide que lorsque cette réaction est effectuée avec un alcène (voir schéma 2.29). Ce résultat peut sembler surprenant en considérant qu'un cation secondaire est plus stable qu'un cation vinylique. En considérant une réversibilité de l'attaque de l'insaturation sur l'ion *N*-acyloxyiminium, il est probable que ceci découle d'une grande nucléophilie de la triple liaison versus une double liaison. Conséquemment, l'halogénure attaquera l'espèce la plus réactive (cation vinylique) plus rapidement. Dans certains cas, la diastéréodiscrimination est moindre avec SnBr₄ qu'avec SnCl₄ lorsque la cyclisation aza-Prins est effectuée avec un alcyne. Bien que nous ne comprenons pas parfaitement cette différence de réactivité, il est possible que ceci découle de la différence de dureté et de mollesse des espèces impliquées ou encore de la différence de volume entre les deux halogénures. En effet, il est probable qu'il y ait une meilleure interaction entre un chlorure et un cation vinylique que entre un bromure et ce dernier toujours en considérant que l'attaque de l'alcyne sur l'ion *N*-acyloxyiminium soit un processus réversible. Finalement, les rendements des cyclisations aza-Prins sur un ion *N*-acyloxyiminium obtenus avec SnBr₄ sont, la plupart du temps, supérieurs à ceux obtenus avec SnCl₄.

2.4 Étude de cyclisation d'un allène

Afin de poursuivre nos études sur la préparation d'azabicycles d'importance biologique, nous avons effectué la cyclisation aza-Prins d'un allène terminal sur un ion *N*-acyloxyiminium. Bien que des cyclisations similaires aient été rapportées à de nombreuses reprises dans la littérature,^{88,141} au meilleur de nos connaissances, il n'y a pas d'exemples décrits pour la formation d'un système hydroindolique.

La première étape de cette étude implique la préparation du triflate **2.243**. Pour ce faire, nous avons effectué une homologation de Crabbé¹⁴² sur l'alcyne **2.145** afin d'obtenir l'allène **2.242**,¹⁴³ puis une triflation de la fonction alcool de ce dernier résulte en la formation du composé **2.243** (voir schéma 2.31).

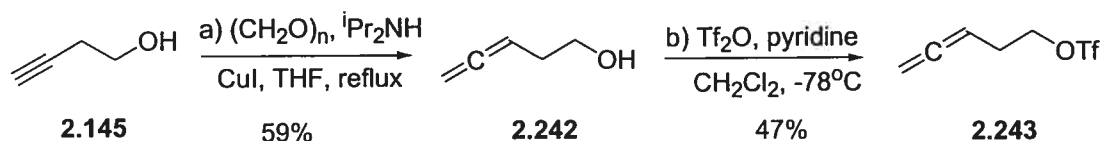


Schéma 2.31 Préparation du triflate **2.243**.

Le dérivé de l'acide glutamique **1.59** a été déprotoné avec LiHMDS, puis l'alkylation du dianion correspondant avec le triflate **2.243** permet la préparation du composé **2.244** avec un très bon rendement (voir schéma 2.32). Par la suite, le groupement protecteur Boc a été enlevé en milieu acide, la lactamisation a été effectuée en chauffant à reflux dans le toluène, puis l'azote de la lactame a été protégé à nouveau afin d'obtenir le composé **2.245**. Finalement, le carbonyle de ce dernier a été réduit, puis une acétylation permet la préparation du mélange diastéréoisomérique d'hémiaminals **2.246**.

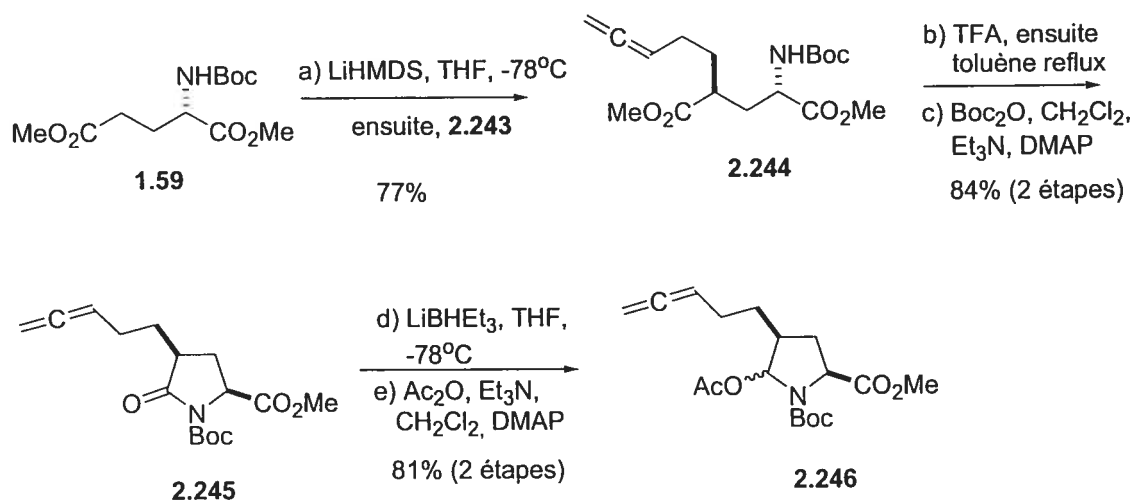


Schéma 2.32 Préparation de l'hémiaminal **2.246**.

Lorsque l'hémiaminal **2.246** est traité avec SnCl_4 (voir schéma 2.33), il y a alors formation du composé tricyclique **2.247**, ainsi qu'environ 31% d'un mélange inséparable de composés chlorés (probablement **2.248** et **2.249**). La structure du composé **2.247** a été prouvée, suite à sa résolution cristallographique. Il semble que des dihydrooxazinones soient obtenues à chaque fois que la cyclisation aza-Prins sur un ion *N*-acyloxyiminium est tentée avec une insaturation disubstituée.

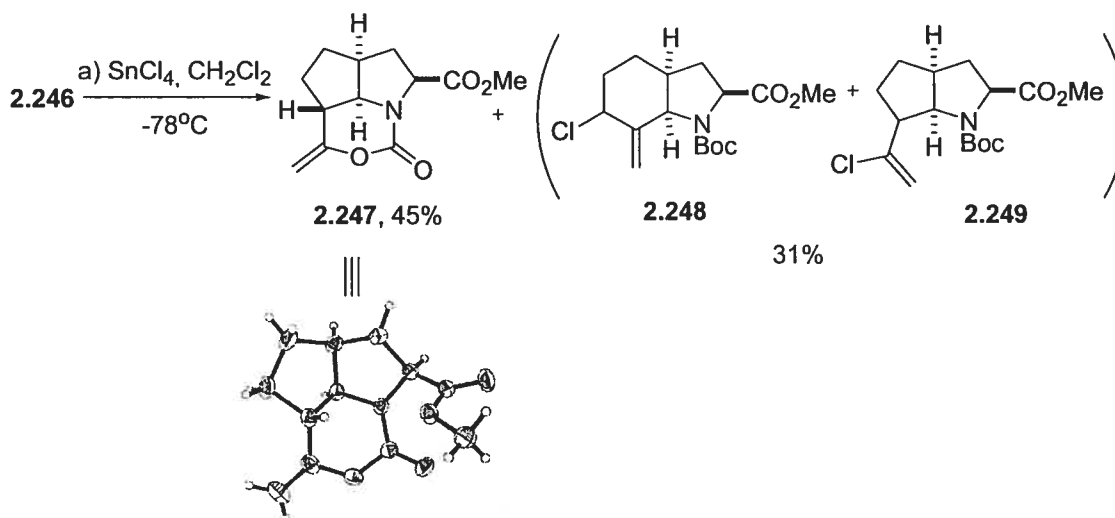


Schéma 2.33 Préparation du dihydrooxazinone **2.247**.

2.5 Étude de cyclisation d'alcènes disubstitués

2.5.1 Cyclisation d'un dérivé du styrène

Afin de poursuivre notre exploration des systèmes azabicycliques pouvant être préparés en utilisant la cyclisation aza-Prins sur un ion *N*-acyloxyiminium, nous avons entrepris l'étude de la cyclisation d'alcènes disubstitués. Cette section (2.5.1) a été effectuée en collaboration avec les docteurs Mauro Marzi et Susanta S. Adhikari. Le clivage oxydatif de l'oléfine de la lactame **1.81** avec $\text{OsCl}_3/\text{NaIO}_4$ permet d'obtenir l'aldéhyde **2.250** avec un très bon rendement (voir schéma 2.34). Par la suite, l'azote de ce dernier a été protégé avec un groupement Boc, puis une oléfinatation de Wittig avec le sel

phosphonium **2.251**¹⁴⁴ sur la fonction aldéhyde permet d'obtenir le mélange d'oléfines **2.252**. Bien qu'il soit possible de séparer les isomères géométriques *cis* et *trans*, nous avons poursuivi la synthèse avec ce mélange, car la géométrie de l'oléfine n'a pas d'influence sur la cyclisation (voir plus bas). Finalement, le carbonyle du composé **2.252** a été réduit, puis une acétylation génère l'hémiacétal **2.253**.

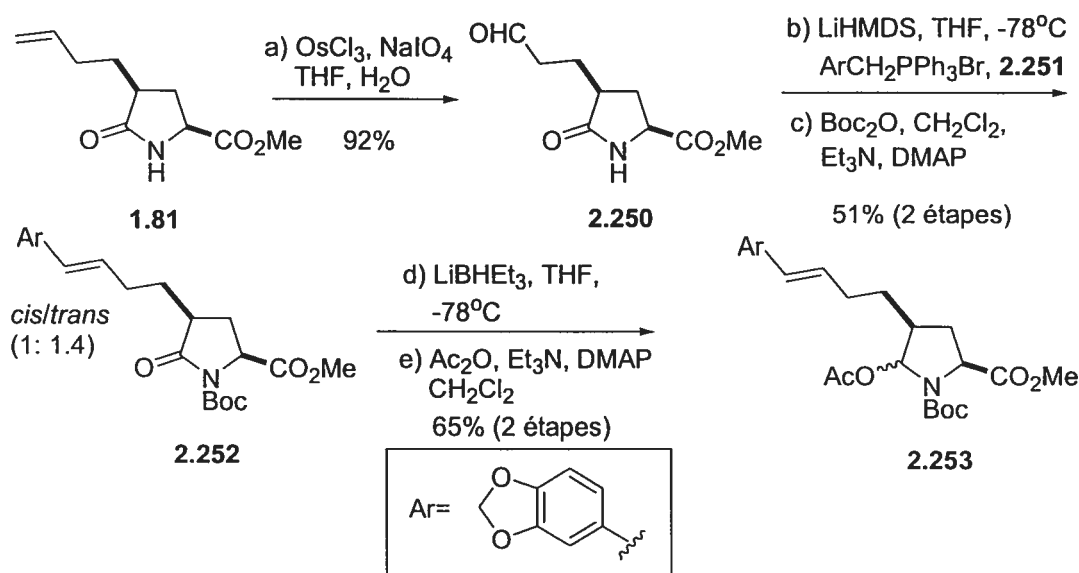
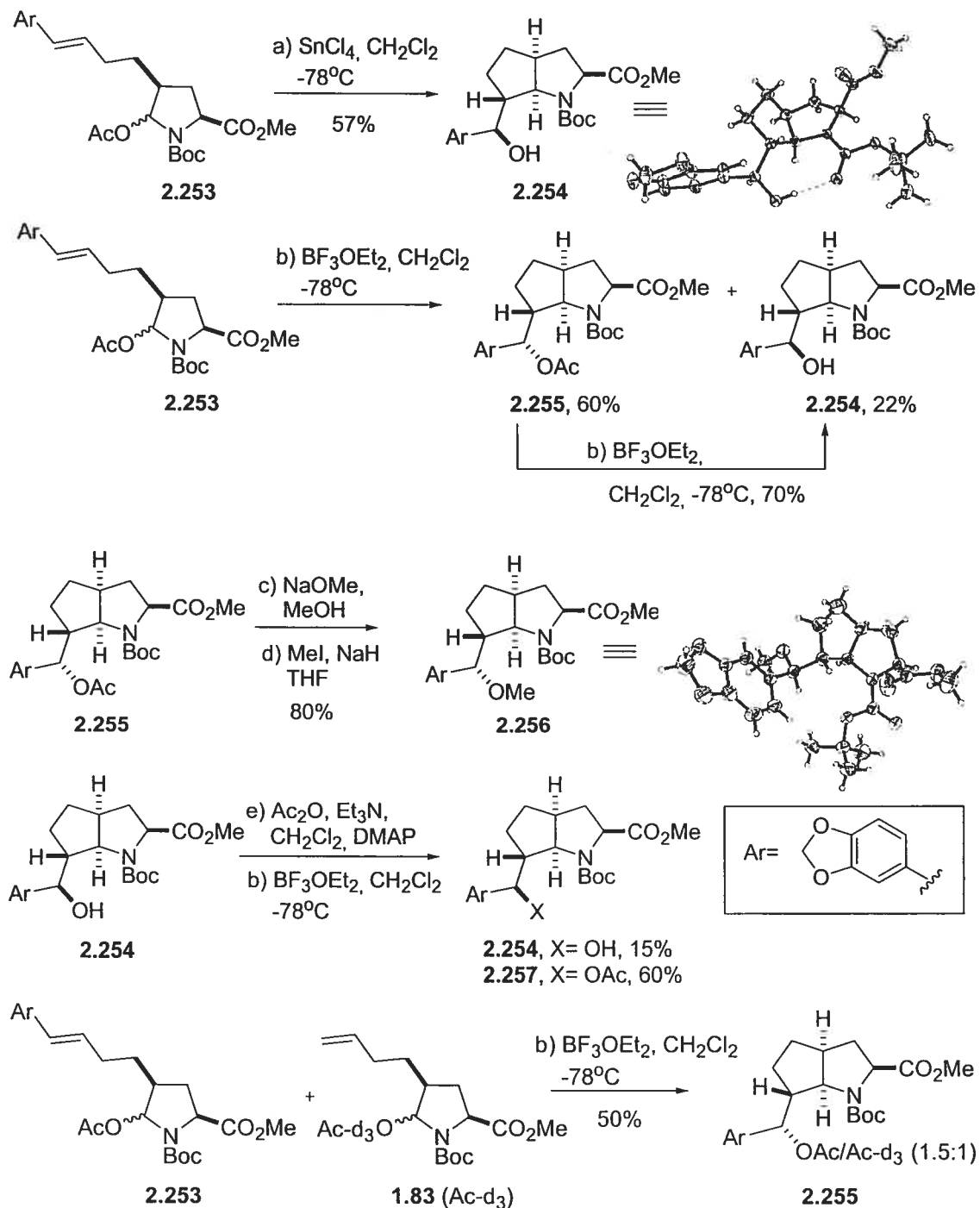


Schéma 2.34 Préparation de l'hémiacétal **2.253**.

À notre grande surprise, lorsque le composé **2.253** est traité avec SnCl_4 , l'alcool **2.254** est alors obtenu (voir schéma 2.35) avec un rendement de 57% (structure déterminée par diffraction des rayons-X). De plus, lorsque l'hémiacétal **2.253** est traité avec BF_3OEt_2 , il y a alors formation de l'acétate **2.255** et de l'alcool **2.254** avec des rendements de 60% et 22% respectivement. Il est important de noter que l'alcool minoritaire **2.254** obtenu lors du traitement de l'hémiacétal **2.253** avec BF_3OEt_2 est le même composé que celui obtenu lorsque SnCl_4 est utilisé comme acide de Lewis. La configuration absolue de l'acétate **2.255** a été déterminée suite à l'analyse cristallographique de l'éther **2.256** (obtenu suite à la déacétylation du composé **2.255** avec NaOMe et d'une méthylation avec MeI). De plus, lorsque cet acétate **2.255** est traité avec BF_3OEt_2 , l'alcool **2.254** est alors obtenu avec un rendement de 70%. Il est

probable que le composé **2.254** provienne de **2.255**, car un léger excès d'acide de Lewis est utilisé. Il est également important de noter qu'il y a formation d'un pont hydrogène intramoléculaire entre le proton de la fonction alcool et le carbonyle du Boc (voir étude cristallographique du composé **2.254**). Lorsque la fonction alcool du composé **2.254** est acétylée (étape e), puis l'acétate correspondant traité avec BF_3OEt_2 , l'alcool **2.254** est alors obtenu avec un rendement de 15% (ainsi que 60% de produit de départ **2.257**). Afin de vérifier la possibilité de transfert pseudo-intramoléculaire du contre-ion acétate, lors de la formation du composé **2.255**, une expérience au deutérium a été effectuée. Finalement, lorsqu'un mélange des hémiaminals **2.253** et **1.83** (Ac-d_3) est traité avec BF_3OEt_2 , le composé **2.255** est obtenu avec une proportion appréciable d'acétate deutéré ($\text{Ac}/\text{Ac-d}_3$, 1.5 :1) avec un rendement de 50%. Suite à ce résultat, il est fort probable d'une paire d'ions distincts soit formé lors de cette réaction. Une proposition mécanistique sera décrite à la section 2.5.3.

Schéma 2.35 Cyclisations aza-Prins avec l'hémiaminal **2.253**.

2.5.2 Cyclisation d'un dérivé du *trans*-3-pentène

Afin de vérifier l'importance d'un substituant supplémentaire sur l'oléfine lors de la cyclisation aza-Prins sur un ion *N*-acyloxyiminium, nous avons

poursuivi nos études en remplaçant le groupement aryle par un méthyle. Pour ce faire, la fonction ester du composé **2.258** a été réduite avec DIBAL-H, puis la triflation de l'alcool obtenu permet d'obtenir le composé **2.259** avec un rendement de 40% pour deux étapes (voir schéma 2.36).

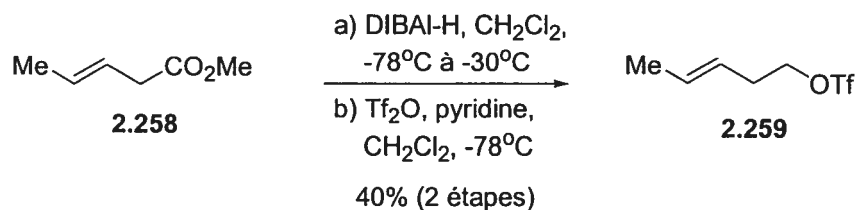


Schéma 2.36 Préparation du triflate **2.259**.

La déprotonation du dérivé de l'acide glutamique **1.59** avec LiHMDS, puis une alkylation du dianion avec le triflate **2.259** permet d'obtenir le composé **2.260** avec un rendement de 90% (voir schéma 2.37). Par la suite, le groupement Boc a été enlevé en milieu acide, l'amine a été cyclisée sur la fonction ester en chauffant dans le toluène, puis l'azote de la lactame a été protégé avec un groupement Boc afin de préparer le composé **2.261**. La réduction du carbonyle de ce dernier avec Super-hydrine[®], puis une acétylation mène à la formation de l'hémi-aminal **2.262**. Lorsque ce dernier est traité avec SnCl₄, le composé chloré **2.263** est alors obtenu avec un rendement de 30% (avec environ 50% d'ène-carbamate **2.262a**). La configuration absolue de celui-ci a été déterminée en tirant avantage de la formation d'un pont hydrogène intramoléculaire pour ces composés. Ainsi, nous avons effectué une substitution nucléophile sur l'halogénure **2.263** avec Bu₄NOAc, puis une désacétylation de l'ester afin d'obtenir l'alcool **2.264**. Puisque la structure de ce dernier est maintenant rigidifiée par la présence d'un pont hydrogène, l'analyse par RMN de ce composé nous permet d'observer un effet nOe entre le proton en alpha de l'alcool et le proton en jonction de cycle (voir schéma 2.37). Ceci nous porte à croire que la fonction chlorure du composé **2.263** est en alpha. Il est probable que le faible rendement de cette réaction soit dû à une moins bonne stabilisation

des intermédiaires carbocationiques impliqués dans ce processus (voir plus bas).

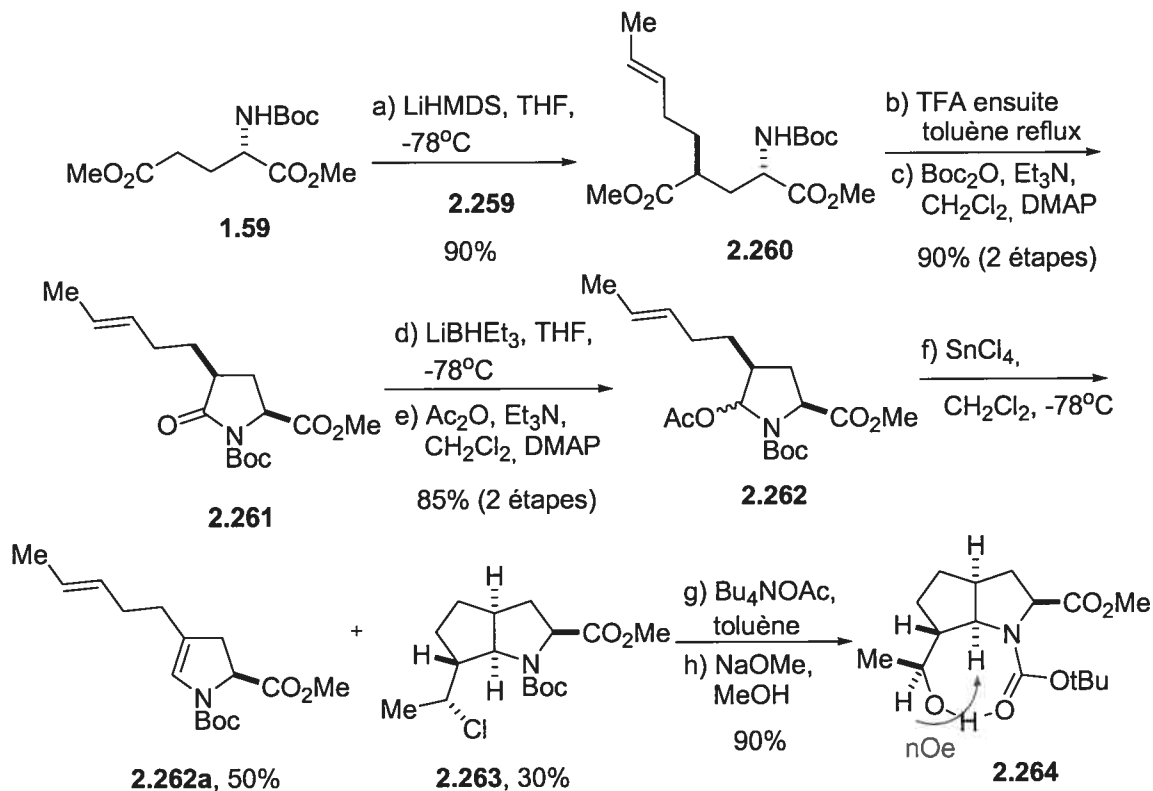


Schéma 2.37 Préparation du composé **2.263** par cyclisation aza-Prins.

2.5.3 Proposition mécanistique

Bien que ces études soient toujours en cours dans notre groupe et que nous ne comprenions pas encore tous les détails pour ce type de cyclisation, il nous est tout de même possible de proposer un mécanisme probable afin d'expliquer la diastéréosélectivité obtenue lors de cette réaction. Cette réaction permet la formation de trois nouveaux centres chiraux dont deux ne sont pas immédiatement prévisibles (réactivité différente de SnCl_4 et BF_3OEt_2). Lors du traitement de l'hémiaminal **2.253** avec un acide de Lewis (SnCl_4 ou BF_3OEt_2), il y a alors génération de l'ion *N*-acyloxyiminium **A** (voir schéma 2.38). Par la suite, une cyclisation aza-Prins de l'oléfine sur l'ion *N*-acyloxyiminium permet la formation du carbocation **B**. La formation de ce dernier peut également

s'effectuer *via* une cyclisation aza-Prins menant à l'intermédiaire **C** et un réarrangement de type Wagner-Meerwein [1,2]. La force motrice de ce chemin réactionnel est la formation d'un carbocation benzylique plus stable selon un mécanisme similaire aux travaux rapportés par Moeller¹⁰¹ (voir figure 2.24). Il est également possible que l'oléfine effectue une cycloaddition avec l'ion *N*-acyloxyiminium générant l'intermédiaire **D**, qui conduirait à la formation de l'intermédiaire **B**, suite à la rupture de la liaison C-O du côté de l'iminium. Ceci impliquerait que cette rupture soit plus rapide que la perte d'un proton du tert-butyle (formation de dihydrooxazinones). Il est important de mentionner que la stéréochimie relative bêta du proton en position C6 est identique à celle du dihydrooxazinone **2.247** obtenu suite à la cyclisation d'un allène (voir schéma 2.33). Conséquemment, ce chemin réactionnel (**A**→**D**→**B**) pourrait expliquer la configuration obtenue à cette position. Dans tous les cas, ces trois parcours réactionnels doivent nécessairement passer via l'intermédiaire **B**. En effet, la géométrie de l'oléfine n'a pas d'influence sur la formation des produits, ce qui implique qu'il y a génération d'un carbocation benzylique intermédiaire lors de ce processus.

Il est fort probable que la minimisation de la tension allylique joue un rôle important sur la réactivité de l'intermédiaire **B**. En effet, l'attaque du contre-ion X (X= OAc, Cl) sur le carbocation devrait se produire plus rapidement via l'intermédiaire **E** que via l'intermédiaire **F**, car la tension allylique et les interactions stériques avec le cycle aromatique sont minimales à l'état de transition. Il est possible que le carbamate bloque la face arrière du carbocation, ce qui favoriserait l'attaque du contre-ion X sur la face avant, permettant la formation du composé **G**. Cette attaque du contre-ion en position C7 pourrait également se produire via la participation de l'oxygène du carbamate selon l'intermédiaire **D**. Ceci impliquerait que la formation des intermédiaires **B** et **D** soit un processus réversible. Lorsque la réaction est effectuée avec BF₃OEt₂ (X=OAc), la réaction s'arrête alors au composé **G**. Par contre, lorsque la réaction est effectuée avec SnCl₄ (X= Cl), il est fort probable que l'intermédiaire

G ne soit pas stable (Cl est un meilleur groupe partant que OAc) et qu'il y ait formation du cation intermédiaire **H** suite à l'attaque du carbamate. Lors du traitement aqueux, il est possible qu'une molécule d'eau attaque le dihydrooxazinone permettant la formation du composé **I**. Il est envisageable que ce même parcours réactionnel (**G**→**H**→**I**) se produise lorsque le composé **G** (X=OAc) ou son diastéréoisomère **2.257** est traité avec BF_3OEt_2 . Le même type d'analyse est également applicable lorsque la réaction est effectuée avec l'hémiaminal **2.262**. Dans ce cas, le plus faible rendement obtenu découle vraisemblablement d'une moins bonne stabilisation de l'intermédiaire **B**, ce qui favorise la formation d'un ène-carbamate.

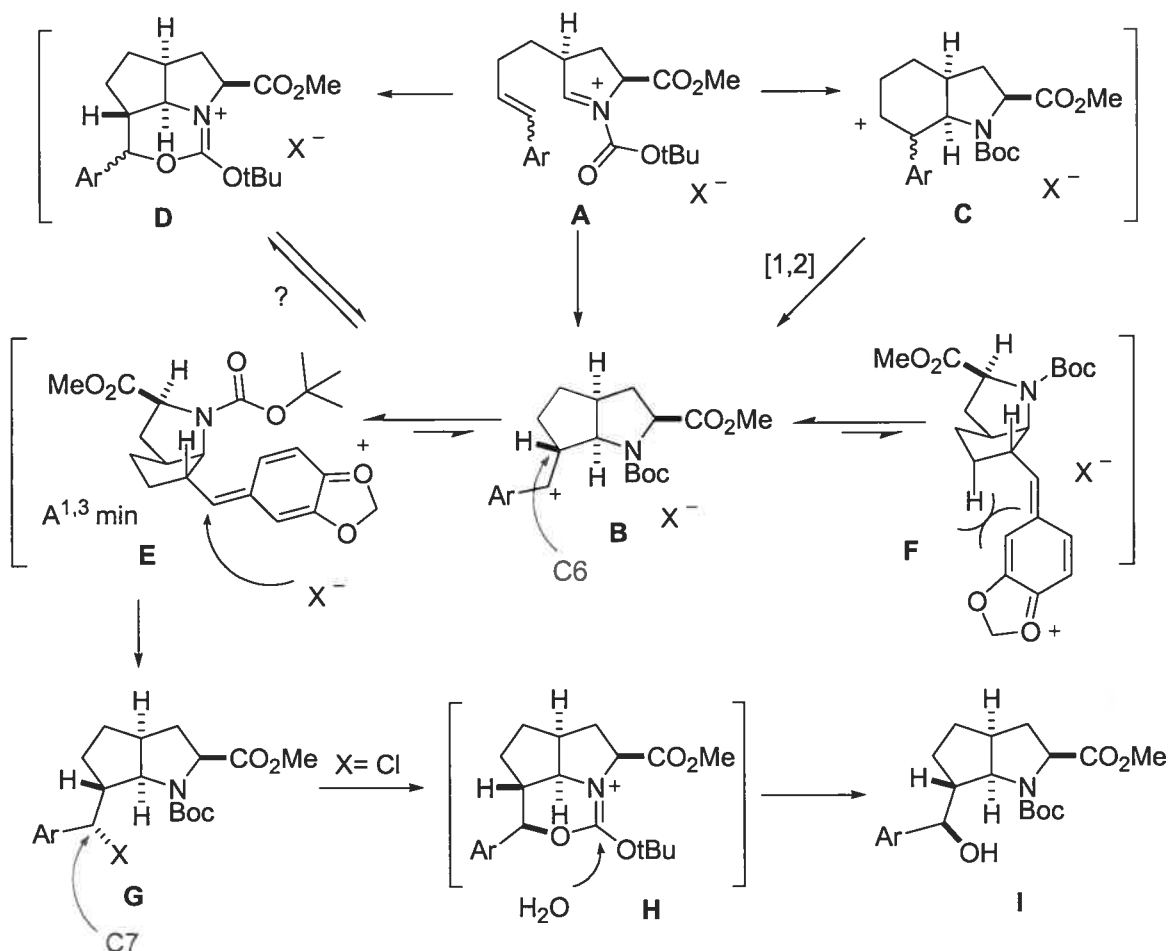


Schéma 2.38 Proposition mécanistique pour la cyclisation de l'hémiaminal **2.253**.

Afin de vérifier cette proposition mécanistique, nous allons effectuer une expérience avec de l'eau marquée à l'oxygène-18 (travaux présentement en cours, voir schéma 2.39). Suite à la formation de l'intermédiaire cationique **A**, il est probable que l'oxygène du carbonyle du groupement Boc attaque le cation afin de former l'intermédiaire **B**. Lors de la neutralisation, l'eau peut attaquer cet intermédiaire sur le carbone du carbamate (route **a**) ou sur le carbone en position C7 (route **b**). En utilisant de l'eau marquée à l'oxygène-18, il sera possible de différencier ces deux voies. En effet, la route **a** conduira à l'espèce **C** (où de l'oxygène-18 a été incorporé au groupement Boc) tandis que la route **b** conduira à l'espèce **D** (où de l'oxygène-18 a été incorporé à l'alcool de la position C7). Une simple déprotection du groupement Boc du produit obtenu suivie d'une analyse par spectroscopie de masse nous permettra d'identifier le composé préparé. Puisque nous connaissons la stéréochimie du produit final, cette expérience nous permettra également de déterminer la stéréochimie à la position C7 lors de la formation possible de l'intermédiaire **B**, car l'attaque de l'eau devrait procéder via rétention de configuration selon la route **a** et par inversion de configuration selon la voie **b**.

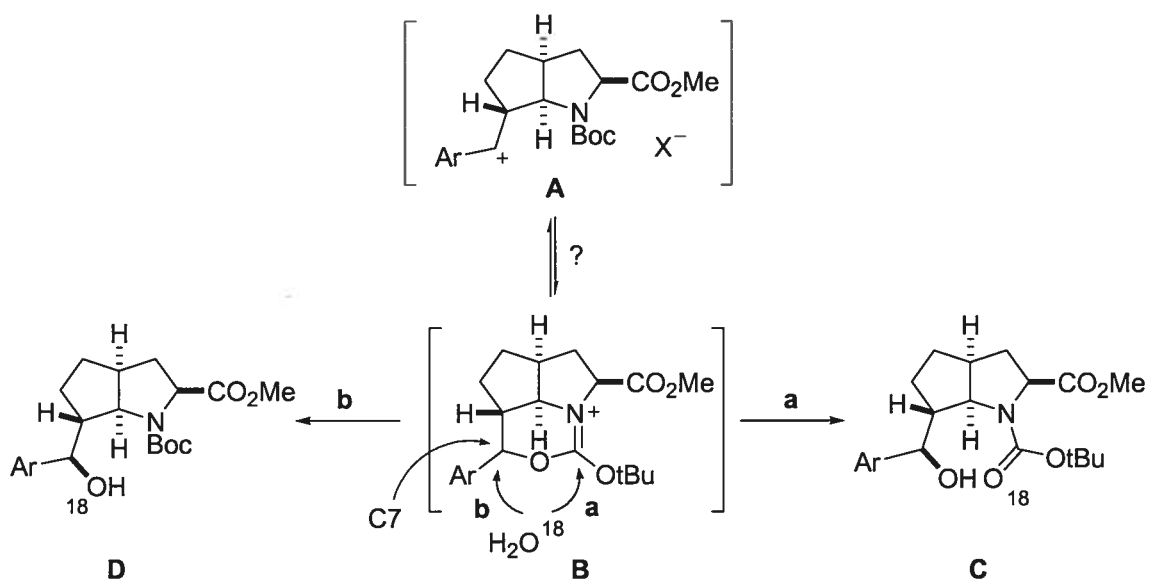


Schéma 2.39 Expérience avec de l'eau marquée à l'oxygène-18.

2.6 Conclusions

Suite aux différents résultats obtenus au cours des sections précédentes, il convient de résumer la réactivité de la nouvelle cyclisation aza-Prins sur un ion *N*-acyloxyiminium développée. Le groupement R de l'hémiaminal doit nécessairement être un acétyle, sinon le rendement de la cyclisation diminue dramatiquement (voir schéma 2.40). La fonction carbamate qui protège l'azote n'a pas d'importance, c'est-à-dire que le groupement R₁ peut être n'importe quel alkyle. La fonction (ester ou alkyle) en position R₂ n'a pas d'influence sur le cours de la réaction et n'est pas impliquée lors du transfert du contre-ion sur le substrat. Par contre, la longueur de la chaîne portant l'insaturation est très importante. Il est probable que la longueur de celle-ci doive permettre la formation d'un complexe activé à l'état de transition à six membres (n=1) facilitant la cyclisation. Les rendements obtenus lors de la cyclisation d'alcyne sont supérieurs à ceux obtenus dans le cas des alcènes. Ceci découle probablement de la meilleure nucléophilie de ceux-ci.

Le substituant en position terminale de l'insaturation (R₃) a une très grande importance sur le cours de la réaction. Si R₃=H, alors des systèmes azabicycles de type hydroindole (produit **A**) sont obtenus. Par contre, lorsque R₃=alkyle ou aryle, la cyclisation conduit alors à la formation de systèmes azabicycliques [3.3.0] soit via la formation d'un carbocation benzylique (produit **B**) soit via une cycloaddition (produit **C**). Il est également possible de placer un substituant en position R₄. Conséquemment, ceci permet d'effectuer des cyclisations d'oléfines et d'alcyne diastéréotopiques. Des études de réactivités ont démontré qu'une cycloaddition est toujours favorisée vis-à-vis une cyclisation aza-Prins. Lors de ces processus, les intermédiaires carbocationiques vinyliques ont une grande importance sur la distribution des produits obtenus.

Les conditions utilisées pour effectuer la cyclisation aza-Prins sur un ion *N*-acyloxyiminium sont également très importantes. Tout d'abord, le solvant utilisé lors de la réaction a un très grand impact sur la réaction. Il semble que CH_2Cl_2 soit le solvant idéal. L'acide de Lewis permettant la génération de l'ion *N*-acyloxyiminium influence également le cours de la réaction. Tout nous porte à croire que l'attaque aza-Prins de l'insaturation sur l'ion *N*-acyloxyiminium doit être antipériplanaire avec le système π de l'iminium et est gouvernée par une minimisation de la tension allylique à l'état de transition. Les halogénures d'étain se sont avérés les plus efficaces pour promouvoir cette réaction. En effet, ils minimisent la formation de produits secondaires (tels que les ène-carbamates) et ils permettent l'incorporation équatoriale d'un contre-ion halogénure sur l'espèce carbocationique intermédiaire. Cette attaque du contre-ion est toujours antipériplanaire vis-à-vis la nouvelle liaison C-C formée. D'une manière générale, l'utilisation de SnBr_4 conduit à de meilleurs rendements que lorsque la cyclisation est effectuée avec SnCl_4 . Il est probable que ceci découle de la meilleure nucléophilicité de l'ion bromure versus l'ion chlorure. Finalement, la cyclisation aza-Prins sur un ion *N*-acyloxyiminium fonctionne avec un rendement oscillant entre 60 et 80%, tout dépendant du système azabicyclique formé.

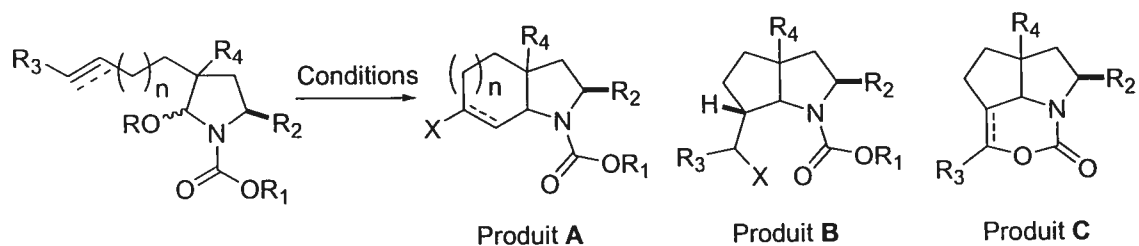


Schéma 2.40 Résumé de la cyclisation aza-Prins sur un ion *N*-acyloxyiminium développée.

Chapitre 3

Préparation de perhydroquinoléines

3.1 Introduction

3.1.1 Introduction

Suite à la préparation d'une variété de systèmes azabicycles de type hydroindolique, en utilisant la cyclisation aza-Prins sur un ion *N*-acyloxyiminium dérivé de l'acide pyroglutamique, nous avons résolu d'appliquer cette méthodologie à la préparation de perhydroquinoléines en effectuant cette cyclisation sur un dérivé de l'acide pipécolinique.

3.1.2 Perhydroquinoléines

Le motif perhydroquinoléine est présent dans une grande variété de produits naturels. Par exemple, les alcaloïdes pumiliotoxine C **3.1** et gephyrotoxine **3.2** comportent ce motif¹⁴⁵ (voir figure 3.1). Ces produits naturels sont isolés de la peau de différents batraciens tropicaux et servent de système de défense chimique contre leurs prédateurs. En effet, ces alcaloïdes présentent une grande toxicité pour les nerfs et les muscles des mammifères. Le produit naturel lepadine B **3.3** fait partie d'une famille d'alcaloïdes isolée du ver plat *Clavelina lepadiformis*. Tous les membres de cette famille comportent le motif perhydroquinoléine comme unité centrale.¹⁴⁶ Ces produits naturels possèdent, pour la plupart, une intéressante cytotoxicité pour les cellules cancéreuses humaines. L'écorce de l'arbre *G. belgraveana* est utilisée en médecine traditionnelle par différentes tribus de Nouvelle-Guinée depuis de nombreuses générations. Parmi les produits naturels isolés de cet arbre, on retrouve l'alcaloïde himaline **3.4**.¹⁴⁷ Ce dernier fait partie d'une famille de produits naturels ayant différentes propriétés biologiques intéressantes. Par exemple, il s'agit d'un antagoniste du récepteur muscarinique du système nerveux central et pourrait servir pour le traitement de la maladie d'Alzheimer. Il existe également de nombreux autres produits naturels incorporant le motif

perhydroquinoléine comme la γ -lycorane **2.5** et l'aspidospermidine **2.7** (voir la figure 2.1 du chapitre 2).

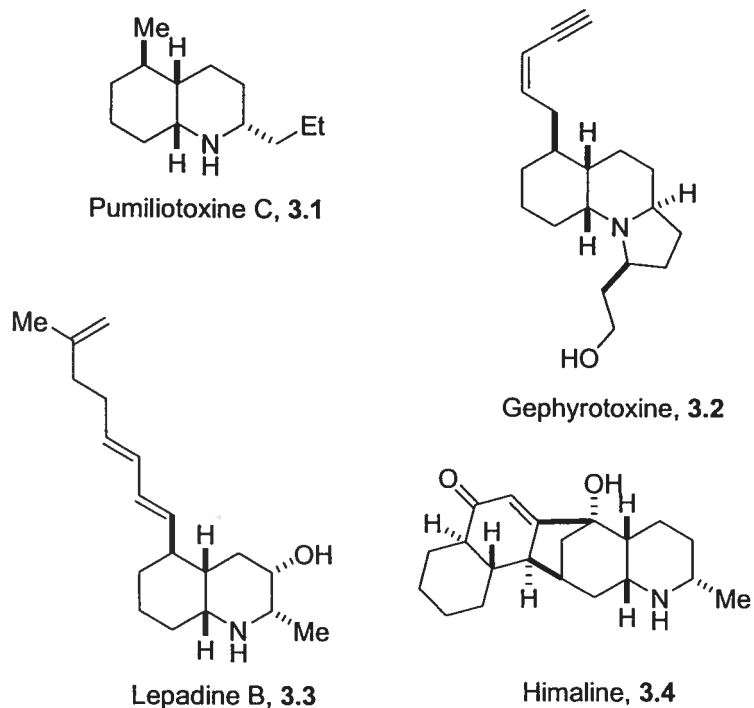


Figure 3.1 Sélection de produits naturels incorporant le motif perhydroquinoléine.

3.1.3 Réactivité des ions iminium dérivés des *N*-acylpipéridines

Tel que décrit dans le chapitre deux, la conformation de plus basse énergie des *N*-acylpipéridines sera celle où la tension allylique est minimale. De plus, l'addition de nucléophiles sur des iminiums dérivés de *N*-acylpipéridines sera gouvernée par des considérations stéréoélectroniques. En effet, cette addition procède majoritairement via une attaque pseudo-axiale sur l'iminium. Par exemple, le groupe de Kobayashi¹⁴⁸ a rapporté l'addition d'éthers d'énols silylés sur des ions *N*-acyloxyiminium lors de la synthèse totale du produit naturel sedacryptine (voir figure 3.2). Le traitement du composé **3.5** avec BF_3OEt_2 génère l'ion *N*-acyloxyiminium **3.6**. Ce dernier devrait adopter une conformation de plus basse énergie de type demi-chaise où le groupement le

plus volumineux (OTBDPS) est en position pseudo-équatoriale et où la tension allylique-1,2 est minimisée entre le groupement Cbz et le proton en alpha de l'azote. L'attaque de l'éther d'énol silylé (Nu) sur l'ion *N*-acyloxyiminium **3.6** pourrait se faire *via* une approche pseudo-équatoriale (voie **a**) et conduire à la formation du composé **3.7**. En effet, cette attaque impliquerait la formation d'un complexe activé à l'état de transition menant à un intermédiaire de haute énergie de type bateau-croisé. Par contre, l'attaque pseudo-axiale (voie **b**) du nucléophile sur l'intermédiaire **3.6** passe par un complexe activé à l'état de transition de plus basse énergie de type chaise tel que **3.8**. Ainsi, l'énergie associée à la formation du complexe activé de la voie **a** est inférieure à **b** et, conséquemment, celle-ci est plus rapide.

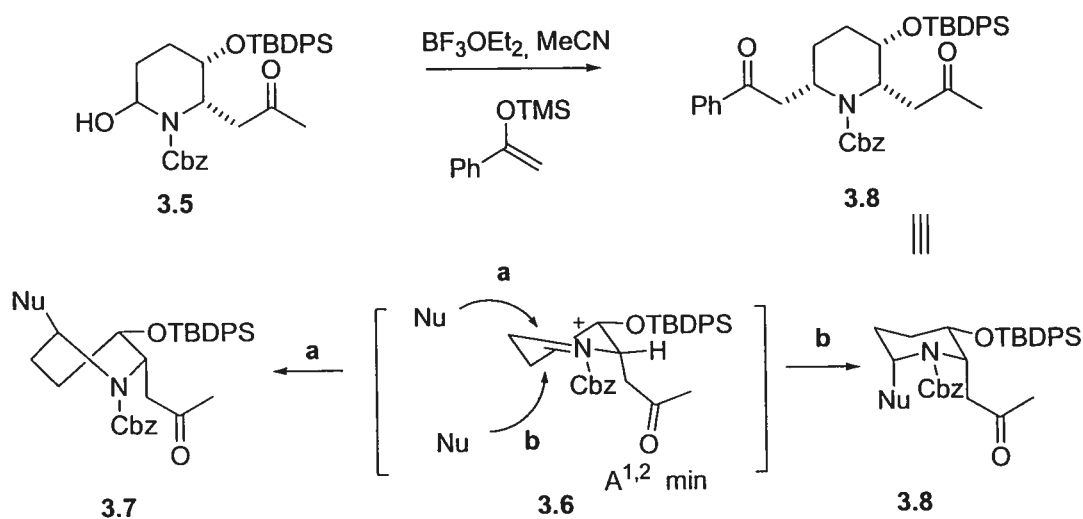


Figure 3.2 Addition d'un éther d'énol silylé sur l'ion *N*-acyloxyiminium **3.6**.

Le groupe de Husson et Royer¹⁴⁹ a rapporté une méthode pour la préparation de pipéridines disubstituées par l'addition de réactifs de Grignard sur des ions iminium (voir figure 3.3). Le traitement du composé **3.9** avec un acide de Lewis génère l'ion iminium **3.10** où le méthyle est en position pseudo-axiale afin de minimiser la tension allylique-1,2 entre la chaîne sur l'azote et le proton en alpha. Une attaque pseudo-axiale du réactif de Grignard sur cet intermédiaire forme le composé **3.11**. Cette préférence d'attaque de nucléophiles sur des ions *N*-acyliminium a été largement décrite dans la

littérature afin d'expliquer la diastéréosélectivité d'addition sur des dérivés de *N*-acylpipéridines.

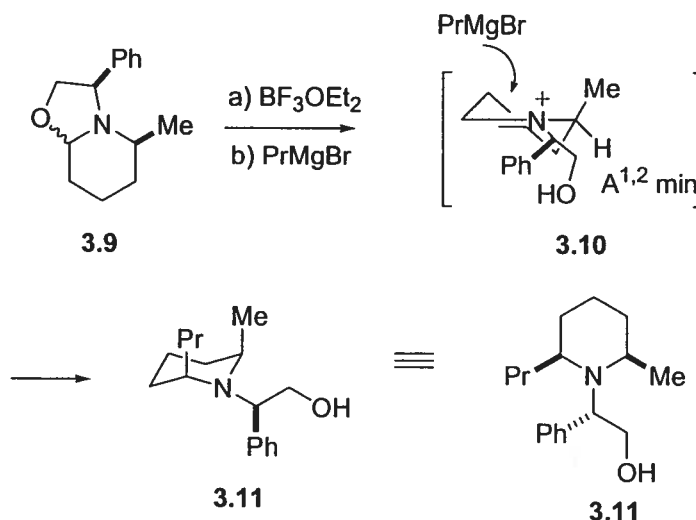


Figure 3.3 Addition d'un réactif de Grignard sur l'ion iminium **3.10**.¹⁴⁹

3.2 Préparation de perhydroquinoléines

3.2.1 Cyclisation aza-Prins d'oléfines sur des dérivés de l'acide pipécolinique

Avant d'entreprendre des études de cyclisation aza-Prins sur un ion *N*-acyloxyiminium dérivé de l'acide pipécolinique, nous avons testé cette réaction sur un substrat modèle afin de vérifier la validité de l'approche. La fonction amide de la pipéridone **3.12** a donc été protégée avec un groupement Boc afin de former le composé **3.13** (voir schéma 3.1).¹⁵⁰ Par la suite, la déprotonation de ce dernier avec LiHMDS , puis l'alkylation de l'énolate avec le triflate **1.79**, mène au composé **3.14**. Le carbonyle a été réduit avec Super-hydrine[®], puis une méthylation génère l'hémi-aminal **3.15**. Dans ce cas, il n'a pas été possible d'acétyler l'intermédiaire comme dans le cas des autres exemples de cette thèse. Il est probable que la forme ouverte aldéhyde-alcool prédomine dans ce cas. Finalement, le traitement du composé **3.15** avec SnCl_4 mène à la

perhydroquinoléine **3.16** avec un rendement de 25% (en plus de 25% de produit de départ et 21% d'ène-carbamate). Le faible rendement obtenu lors de cette réaction n'est pas surprenant. En effet, nous avons remarqué que la cyclisation aza-Prins sur un ion *N*-acyloxyiminium, effectuée avec un dérivé hémiaminal OMe, résulte en un faible rendement du produit cyclisé. Ceci est probablement dû au fait que OMe est un moins bon groupement partant que OAc et, par conséquent, la génération de l'ion *N*-acyloxyiminium est moins efficace. Suite à la préparation du composé **3.16**, nous avons réussi à le faire cristalliser et l'analyse des résultats obtenus par diffraction des rayons-X permet de confirmer la stéréochimie relative. La jonction du système bicyclique est *cis* et l'halogénure est antipériplanaire avec la nouvelle liaison C-C formée.

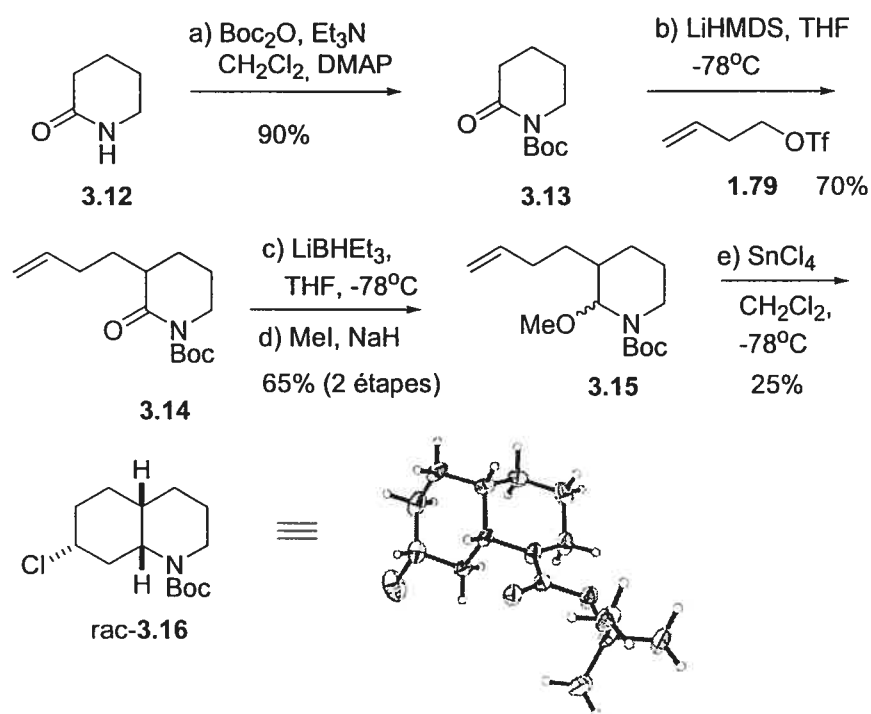


Schéma 3.1 Préparation de la perhydroquinoléine **3.16**.

Suite à ce premier résultat, nous avons entrepris la préparation de perhydroquinoléines dérivées de l'acide pipécolinique. Le composé **3.17** (obtenu facilement en cinq étapes à partir de la L-lysine)¹⁵¹ a été déprotoné avec LiHMDS, puis l'alkylation de l'énolate avec le triflate **1.79** mène à la formation du

mélange diastéréoisomérique inséparable **3.18** avec un rendement de 90% (voir schéma 3.2). Afin de séparer ces deux diastéréoisomères, le groupement Boc a été enlevé, les lactames ont été séparées, puis le groupement protecteur Boc a été remis en place afin d'obtenir les composés **3.19** et **3.20**. Finalement, les fonctions carbonyles ont été réduites, puis une acétylation permet d'obtenir les composés **3.21** et **3.22**. Il est intéressant de noter que l'acétylation fonctionne très bien, contrairement à l'exemple présenté au schéma 3.1.

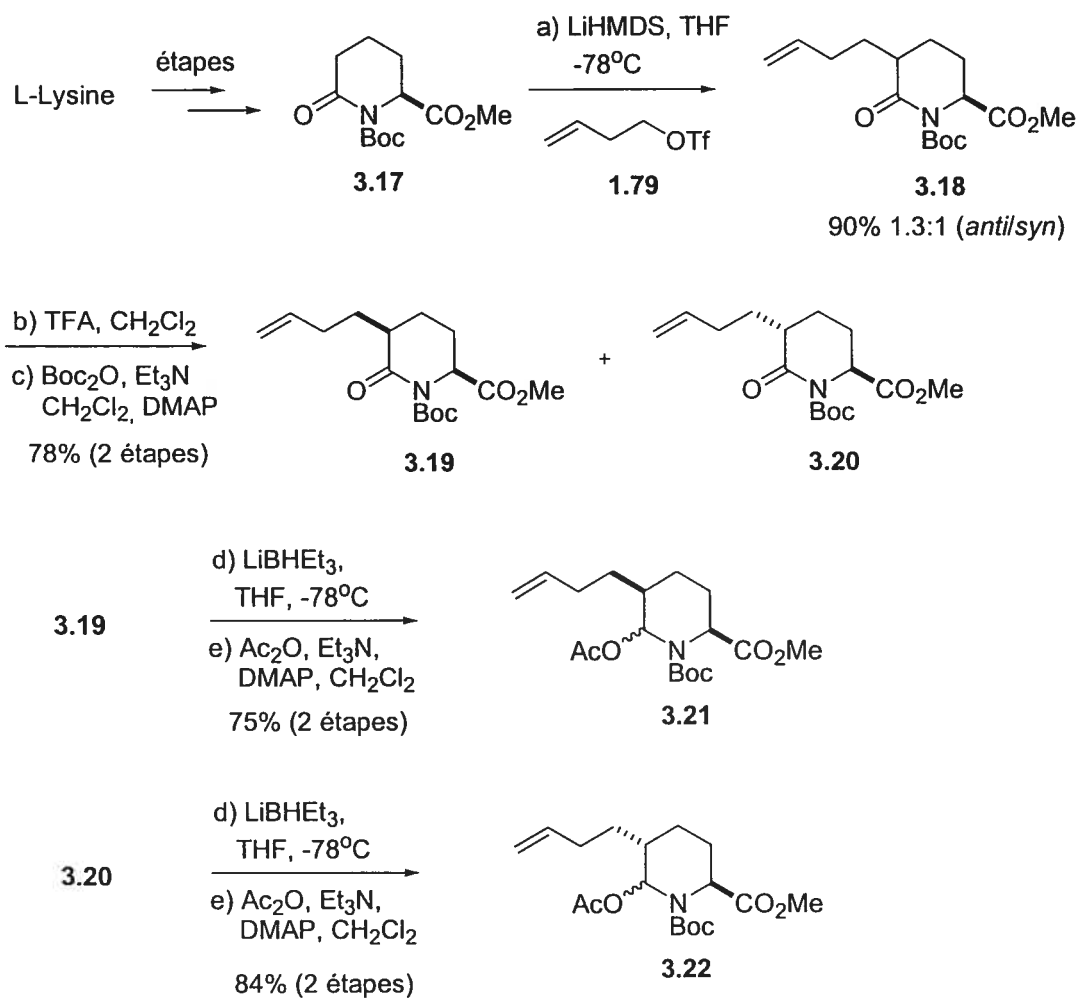
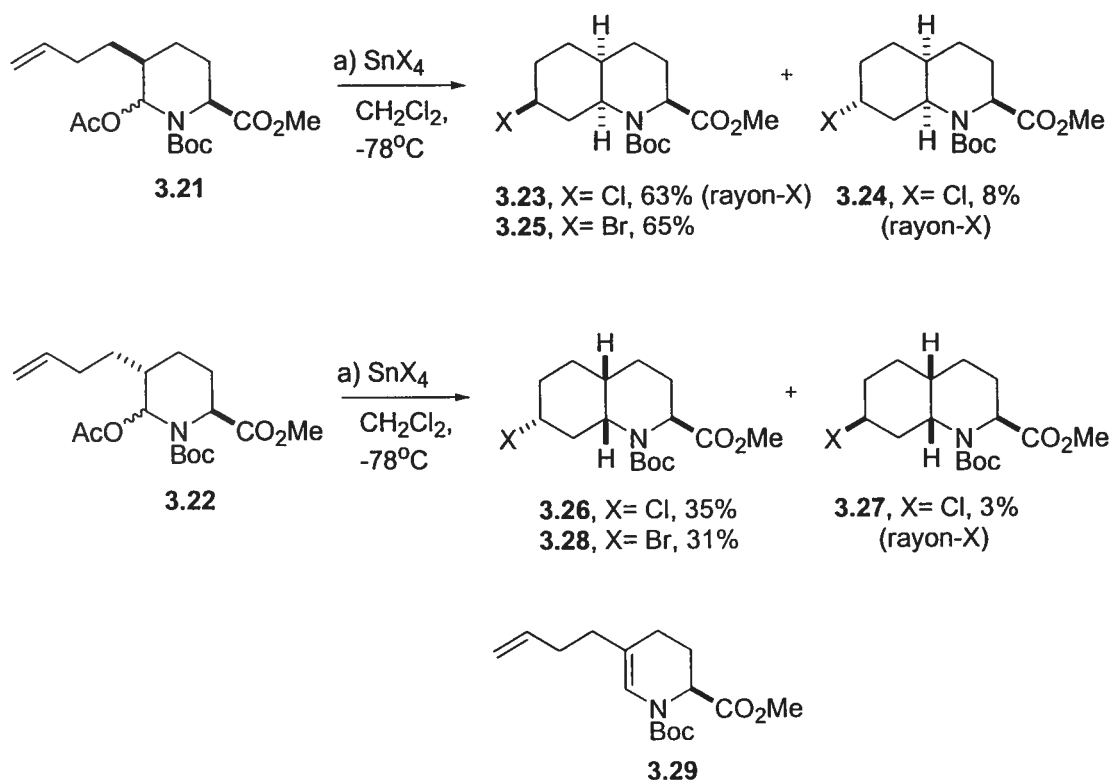


Schéma 3.2 Préparation des hémiaminaux **3.21** et **3.22**.

Après la préparation des hémiaminaux **3.21** et **3.22**, nous avons testé la cyclisation aza-Prins sur un ion *N*-acyloxyiminium (voir schéma 3.3). Lorsque le composé **3.21** est traité avec SnCl_4 , la perhydroquinoléine **3.23** est alors

obtenue majoritairement (63%) avec la formation de 8% de la perhydroquinoléine **3.24**. Suite à la préparation de ces deux produits, nous avons réussi à les faire cristalliser, puis la résolution cristallographique nous a permis de confirmer leur stéréochimie absolue. De la même façon, le traitement de cet hémiaminal avec SnBr_4 mène à la formation du composé **3.25** avec un rendement de 65%.

Par contre, la situation est différente lorsqu'on fait réagir l'hémiaminal **3.22** avec des halogénures d'étain (voir schéma 3.3). En effet, le traitement de ce dernier avec SnCl_4 mène à la formation des perhydroquinoléines **3.26** et **3.27** (cristal obtenu) avec de faibles rendements de 35% et 3% respectivement. De plus, le traitement de l'hémiaminal **3.22** avec SnBr_4 génère la perhydroquinoléine **3.28** avec un rendement de 31%. Dans ces deux derniers cas, une proportion appréciable (30-35%) de l'ène-carbamate **3.29** est obtenue, alors que ce produit secondaire n'est isolé qu'en faible proportion (10-15%) lorsque la cyclisation est effectuée avec l'hémiaminal **3.21**. D'une manière générale, l'utilisation de SnBr_4 entraîne la formation d'une seule perhydroquinoléine, tandis qu'une perhydroquinoléine mineure est également formée lorsque SnCl_4 est utilisé comme acide de Lewis

Schéma 3.3 Préparation des perhydroquinoléines **3.23-3.28**.

3.2.2 Considérations mécanistiques

Il est possible d'expliquer la diastéréosélectivité et la différence de réactivité de cette réaction en faisant intervenir des considérations stéréoélectroniques et une minimisation de la tension allylique d'une manière analogue au chapitre 2. Dans un premier temps, nous allons décrire un parcours réactionnel probable permettant d'expliquer les résultats obtenus lors de la cyclisation de l'hémiaminal *syn* **3.21**, puis nous proposerons une explication permettant de comprendre pourquoi un faible rendement est obtenu lorsque la cyclisation est effectuée avec l'hémiaminal *anti* **3.22**.

Suite au traitement de l'hémiaminal *syn* **3.21** avec SnCl_4 , l'ion *N*-acyloxyiminium devrait adopter une conformation permettant la cyclisation de plus basse énergie de type chaise-croisée où la tension allylique-1,2 entre le groupement Boc et le proton en alpha de l'ester est minimale telle que **A** (voir

schéma 3.4). Par la suite, une attaque pseudo-axiale antipériplanaire de l'oléfine vis-à-vis l'ion *N*-acyloxyiminium génère l'intermédiaire **B**. Finalement, une attaque équatoriale du contre-ion chlorure conduit au produit majeur **3.23**, tandis qu'une attaque axiale de celui-ci mène à la formation de la perhydroquinoléine mineure **3.24**. La minimisation de la tension allylique-1,2 et l'attaque pseudo-axiale antipériplanaire de l'oléfine sont deux facteurs coopératifs conduisant à la même espèce carbocationique **B**. L'analyse des résultats obtenus suite à la résolution des cristaux de **3.23** et **3.24** par rayon-X indique que les systèmes bicycliques sont en conformation chaise-chaise et que les esters méthyliques sont en position pseudo-axiale tel que prévu.

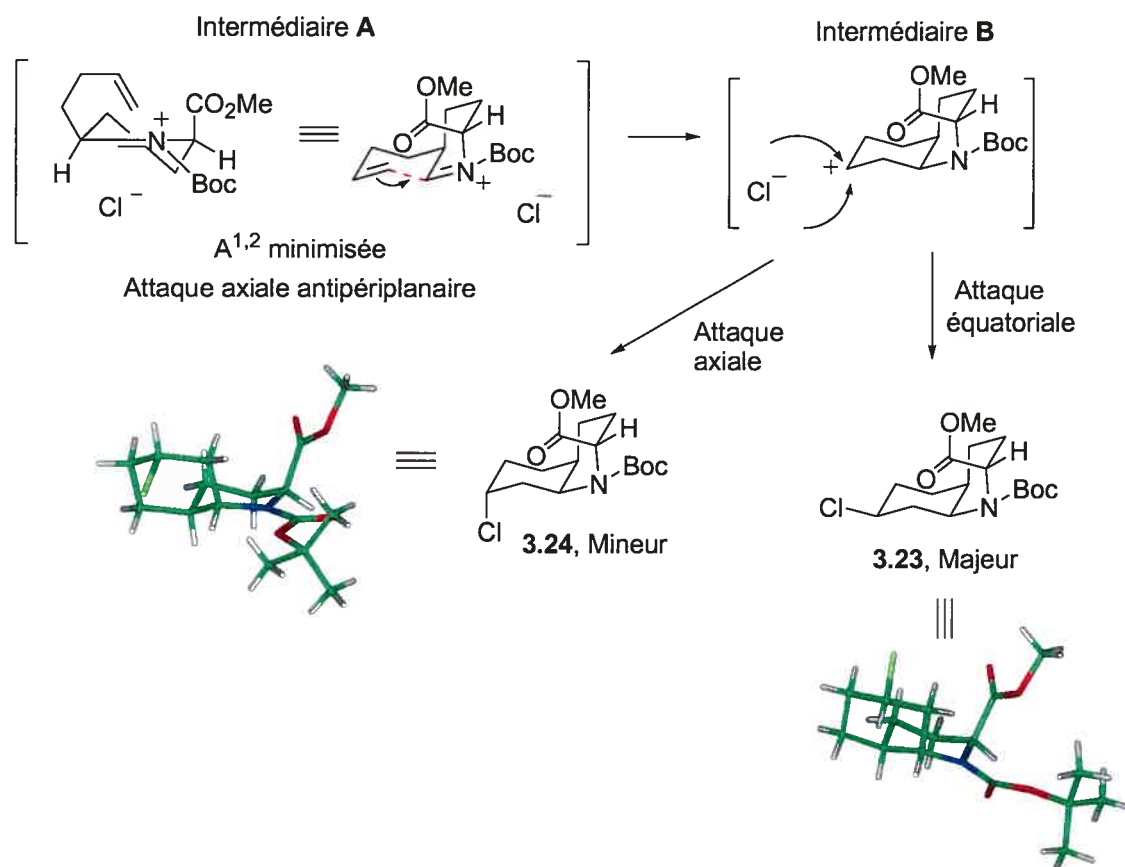


Schéma 3.4 Mécanisme probable de la cyclisation de l'hémiacétal *syn* **3.21**.

Dans le cas de l'isomère *anti*, le traitement de l'hémiacétal **3.22** avec SnCl_4 génère un ion *N*-acyloxyiminium qui devrait adopter une conformation de

type chaise-croisée permettant la cyclisation (vois schéma 3.5). Contrairement à la situation précédente, l'analyse des intermédiaires impliqués lors de la cyclisation est beaucoup plus complexe. Si l'ion *N*-acyloxyiminium généré adopte une conformation telle que **A**, l'attaque de l'oléfine s'effectue alors d'une manière pseudo-axiale et antipériplanaire vis-à-vis l'iminium, mais la tension allylique-1,2 entre le groupement Boc et le proton en alpha de l'ester n'est pas minimale. Par contre, si l'ion *N*-acyloxyiminium adopte une conformation telle que **B**, l'attaque de l'oléfine procède alors via une approche pseudo-équatoriale et synclinale vis-à-vis l'iminium, bien que la tension allylique-1,2 soit minimale. Dans les deux cas, la cyclisation de l'oléfine sur l'ion *N*-acyloxyiminium implique des états de transitions énergétiquement élevés défavorisant la cyclisation. Selon le principe de Curtin-Hammett, lors d'un équilibre rapide, la distribution des produits dépend de l'énergie d'activation conduisant aux produits et non pas du niveau énergétique des substrats. Bien que l'espèce **A** soit énergétiquement plus élevée (tension allylique) que **B**, il est probable que la cyclisation procède plus rapidement via cet intermédiaire afin de former l'intermédiaire **C**. En effet, les orbitales de l'oléfine de l'intermédiaire **B** ne sont pas antipériplanaire avec le système π de l'ion *N*-acyloxyiminium et cet intermédiaire implique la formation d'un état de transition énergétiquement élevé de type bateau-croisé. Il est possible qu'en dépit de cet alignement stéréoelectronique favorable de **A**, le coût énergétique associé à une tension allylique résulte en une plus grande tendance à l'élimination conduisant à la formation de l'ène-carbamate **3.29**, d'où un pourcentage plus élevé de ce produit secondaire (30-35%).⁶¹ Finalement, une attaque équatoriale du contre-ion chlorure sur l'intermédiaire **C** conduit au produit majeur **3.26**, tandis qu'une attaque axiale sur celui-ci génère la perhydroquinoléine mineure **3.17**. En dépit d'un équilibre conformationnel,¹⁵² il est intéressant de noter qu'à l'état cristallin, l'ester méthylique de ce dernier est en position pseudo-équatoriale, ce qui implique que la tension allylique-1,3 n'est pas minimale.

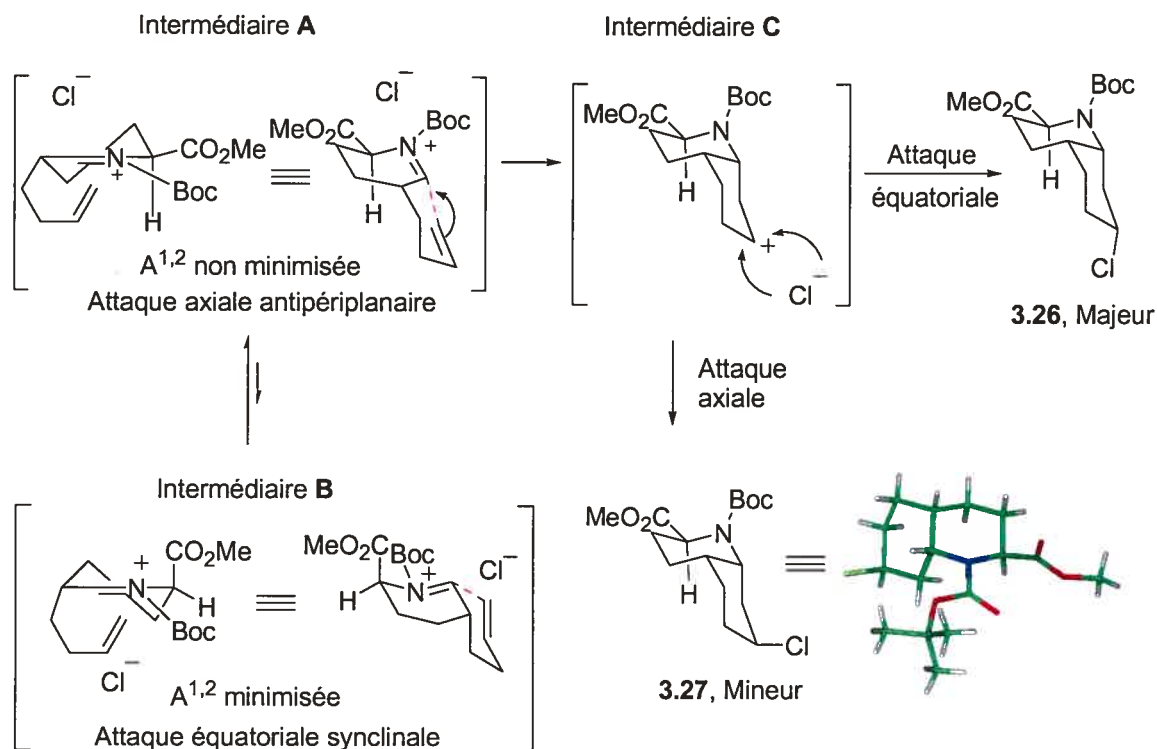


Schéma 3.5 Mécanisme probable de la cyclisation de l'hémiaminal *anti* 3.22.

3.3 Tentatives de préparation d'autres azabicycles

3.3.1 Tentative de préparation d'un système azabicyclo[3.4.0]

Après avoir effectué la cyclisation d'une chaîne butényle sur un ion *N*-acyloxyiminium pour la formation de perhydroquinoléines, nous avons tenté la cyclisation d'une chaîne propényle pour la formation d'azabicycles de type [3.4.0] (voir schéma 3.6). Pour ce faire, nous avons effectué la déprotonation du dérivé de l'acide pipécolinique 3.17 avec LiHMDS, puis l'anion a été alkylé avec de l'iodure d'allyle afin de former le mélange diastéréoisomérique inséparable 3.30 avec un rendement de 78% (4 :1 *syn/anti*). Il est intéressant de noter que dans une étude similaire, le groupe de Young a rapporté une diastéréosélectivité de 1 :1 (*syn/anti*) pour l'alkylation de bromure d'allyle sur un analogue de 3.17 ayant un ester tert-butyle.¹⁵³ Par la suite, le groupement

Boc a été enlevé en milieu acide, les diastéréoisomères ont été séparés et l'azote des lactames ainsi obtenues a été protégé à nouveau afin de préparer les composés **3.31** et **3.32**. Le carbonyle de ces derniers a été réduit, puis l'acétylation des intermédiaires permet d'obtenir les hémiaminals **3.33** et **3.34**. Finalement, le traitement de ces derniers avec SnCl_4 mène uniquement à la formation de l'ène carbamate **3.35**. Il est fort probable qu'une chaîne de quatre carbones permettant la formation d'un intermédiaire cyclique à six membres soit nécessaire pour que la cyclisation soit plus rapide que l'élimination. En effet, parmi tous les tests effectués dans cette thèse, la cyclisation aza-Prins sur un ion *N*-acyloxyiminium fonctionne uniquement lorsque l'insaturation permet de former un intermédiaire cyclique à six membres.

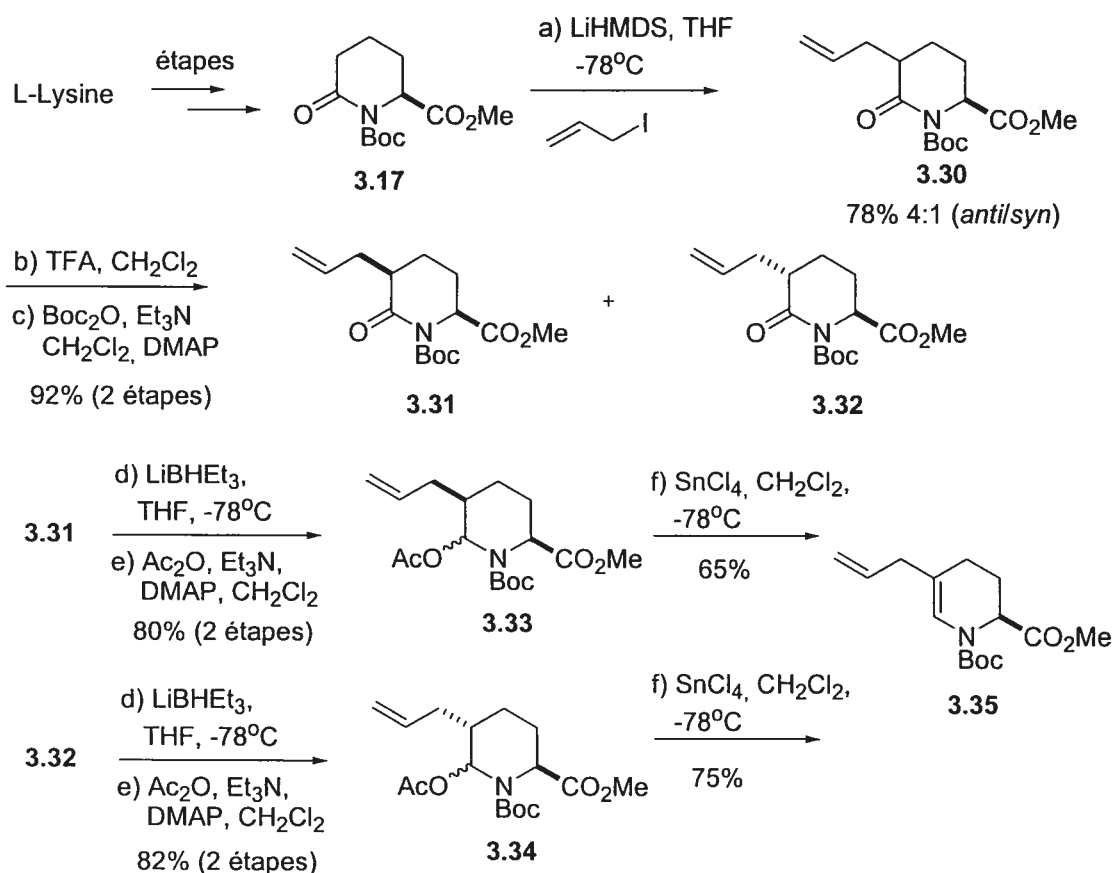


Schéma 3.6 Tentative de cyclisation des hémiaminals **3.33** et **3.34**.

3.3.2 Tentatives de cyclisation d'un alcyne sur un dérivé de l'acide pipécolinique

D'une manière analogue aux travaux présentés au chapitre 2, nous avons ensuite tenté une cyclisation aza-Prins d'un alcyne sur un ion *N*-acyloxyiminium dérivé de l'acide pipécolinique (voir schéma 3.7). Pour ce faire, nous avons déprotoné le composé avec LiHMDS, puis l'énolate a été alkylé avec le triflate **2.148** afin de conduire au mélange diastéréoisomérique inséparable **3.36** avec un rendement de 66% (1.3 :1 *syn/anti*). Par la suite, le TMS a été enlevé avec TBAF et le groupement Boc a été enlevé en milieu acide. Les lactames ont été séparées, puis le groupement protecteur Boc a été remis en place sur l'azote afin de préparer les composés **3.37** et **3.38**. La fonction carbonyle a été réduite avec Super-hydrine[®], puis des acétylations ont généré les composés **3.39** et **3.40**. Lorsque ces derniers sont traités avec SnCl₄, l'ène-carbamate **3.41** est alors obtenu dans les deux cas. Nous avons été surpris que la cyclisation ne fonctionne pas dans ce cas. Puisque l'élimination est plus rapide que la cyclisation dans les deux cas, il est probable que l'approche de l'alcyne permettant le recouvrement orbitalaire avec le système π de l'ion *N*-acyloxyiminium ne soit pas aussi efficace sur un dérivé de l'acide pipécolinique que sur un dérivé de l'acide pyroglutamique.

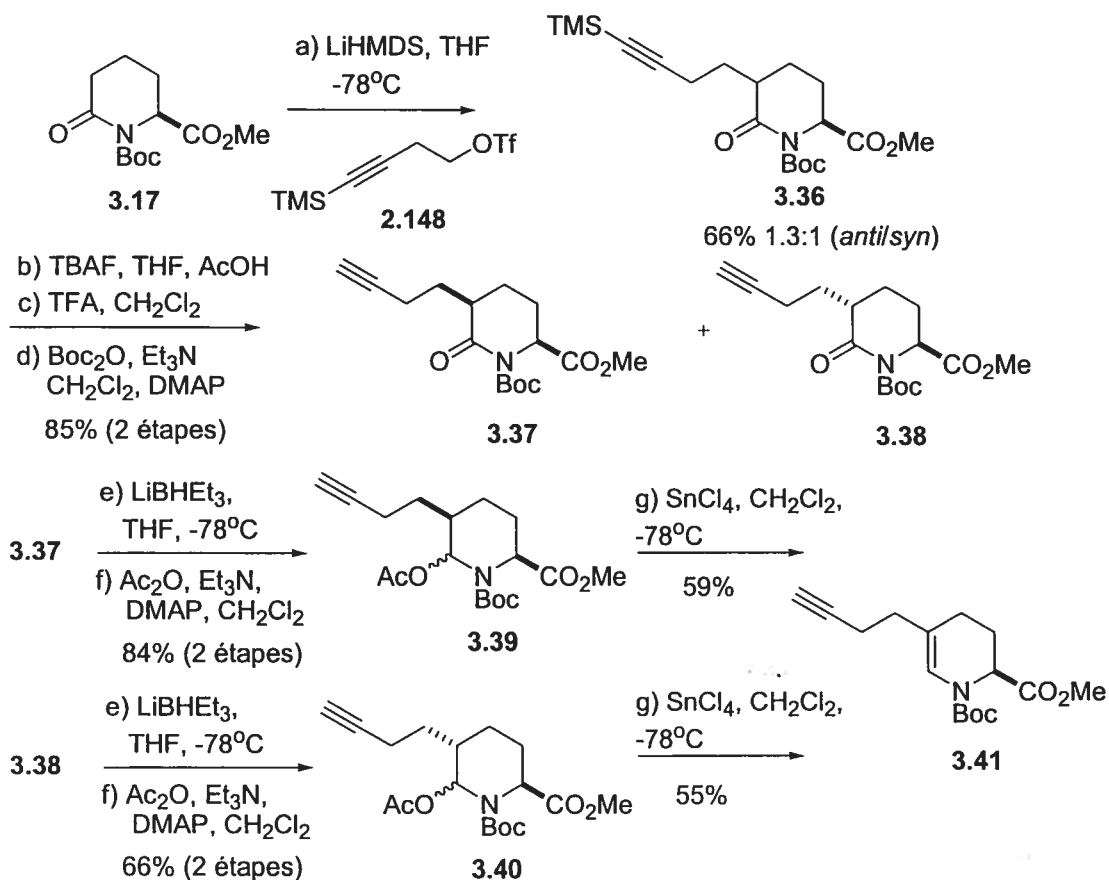


Schéma 3.7 Tentative de cyclisation d'un alcyne sur les hémiaminaux 3.39-3.40.

3.4 Conclusions

Contrairement aux dérivés de l'acide pyroglutamique, il semble que la cyclisation aza-Prins sur un ion *N*-acyloxyiminium dérivé de l'acide pipécolique soit moins générale en permettant d'obtenir uniquement des azabicycles de type perhydroquinoléines. Cette cyclisation est probablement dirigée par une attaque pseudo-axiale et antipériplanaire de l'oléfine sur l'ion *N*-acyloxyiminium ainsi qu'une minimisation de la tension allylique. Finalement, le contre-ion issu de l'acide de Lewis effectue majoritairement une attaque pseudo-équatoriale sur l'intermédiaire carbocationique généré lors de l'attaque de l'oléfine sur l'ion *N*-acyloxyiminium. Les rendements de ce processus chutent lorsque la tension allylique n'est pas minimale à l'état de transition lors de l'attaque de l'oléfine sur l'ion *N*-acyloxyiminium.

Chapitre 4

**Réaction tandem aza-Prins/Friedel-Crafts sur
un ion *N*-acyloxyiminium**

4.1 Introduction

La formation de la liaison carbone-carbone est l'une des opérations les plus fondamentale en chimie organique. Traditionnellement, la synthèse organique procède via la construction d'une liaison à la fois, permettant suite à de nombreux efforts, à la préparation de la molécule cible. Le design synthétique moderne implique, quant à lui, une plus grande efficacité des processus chimiques en minimisant le nombre d'étapes successives et en maximisant la complexité de ces dernières. Les réactions tandems (également appelées dominos, cascades et consécutives) suscitent un grand engouement dans la communauté scientifique puisqu'elles permettent la préparation de molécules organiques complexes très rapidement.¹⁵⁴ En plus d'augmenter l'élégance et l'efficacité d'une synthèse, le développement de réactions tandems permet la préparation de produits complexes pouvant être difficilement synthétisés autrement.

Dans le cadre de ce projet, nous croyons qu'il sera possible d'effectuer une réaction tandem pour la préparation de systèmes azabicycliques de type hydroindole en utilisant la cyclisation aza-Prins sur un ion *N*-acyloxyiminium (voir schéma 4.1). Lors du traitement de l'hémiainal **I** avec un acide de Lewis, il y a formation d'un ion *N*-acyloxyiminium tel que **II**. La cyclisation aza-Prins de l'insaturation sur ce dernier (voie **a**) conduit à l'intermédiaire carbocationique **III**. En utilisant un contre-ion (X^-) peu nucléophile, une autre espèce nucléophile (Nu) présente dans le milieu réactionnel pourrait effectuer une attaque sur cet intermédiaire et conduire à l'hydroindole **IV**. Cette nouvelle réaction tandem impliquerait que la cyclisation aza-Prins (voie **a**) soit plus rapide que l'attaque du nucléophile (Nu) directement sur l'ion *N*-acyloxyiminium (voie **b** conduisant au composé **V**) et plus rapide que l'élimination du proton en alpha de l'azote (voie **c**) conduisant à l'ène-carbamate **VI**.

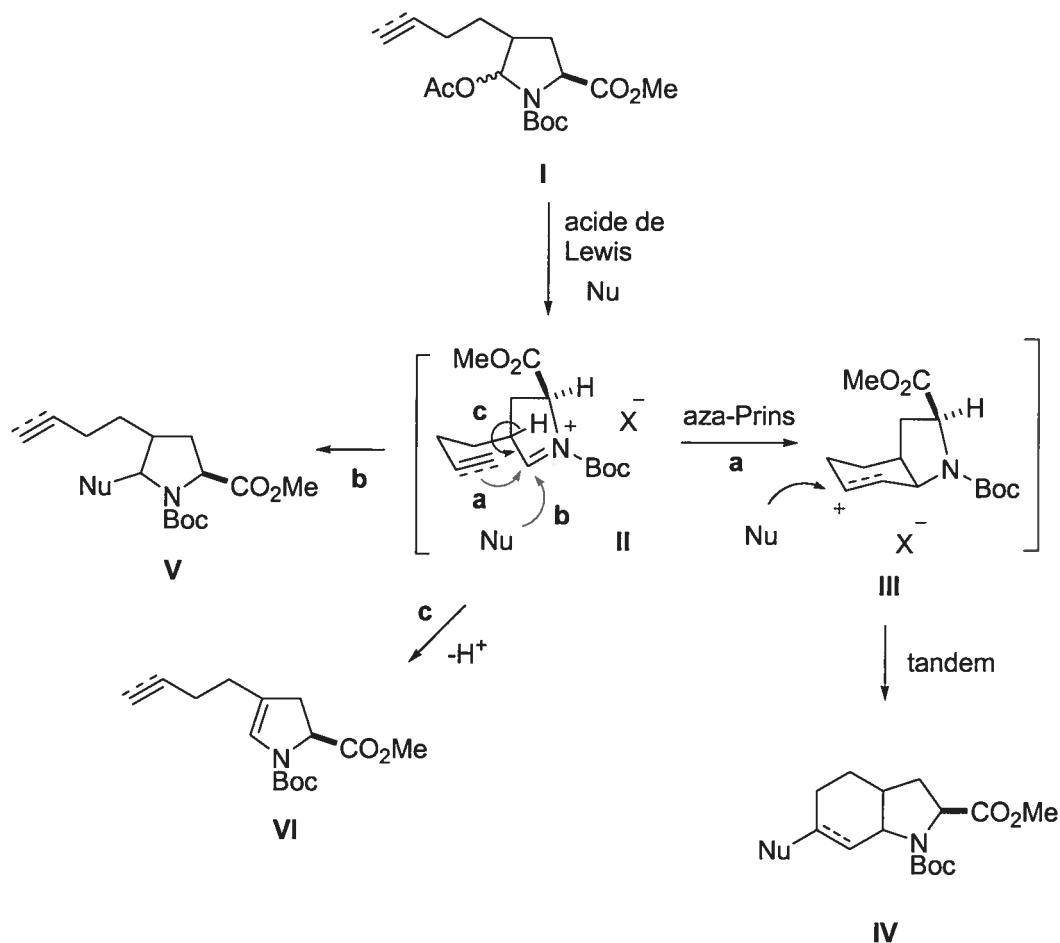


Schéma 4.1 Proposition d'une nouvelle réaction tandem sur un ion *N*-acyloxyiminium.

4.2 Nouvelle réaction tandem aza-Prins/Friedel-Crafts

4.2.1 Études préliminaires

Lors des différentes études effectuées au chapitre 2, nous avons découvert qu'il y a formation d'un produit secondaire ayant un aryle en C6 lorsque la cyclisation aza-Prins sur un ion *N*-acyloxyiminium est effectuée dans le toluène (voir tableau 4.1). En effet, lorsque l'hémi-aminal **1.83** est traité avec SnCl_4 , le composé **2.89** est alors isolé avec un rendement de 40%. Il est possible d'augmenter le rendement de ce processus en utilisant un acide de Lewis produisant un contre-ion peu nucléophile. Ainsi, lorsque la réaction

tandem est effectuée avec BF_3OEt_2 comme acide de Lewis, le composé **2.89** est alors obtenu avec un rendement de 78%.

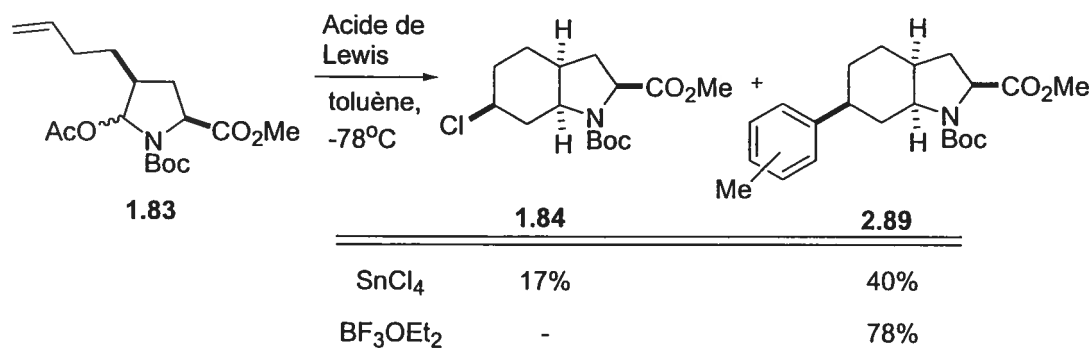


Tableau 4.1 Influence de l'acide de Lewis sur le tandem aza-Prins/Friedel-Crafts.

D'une manière analogue aux explications décrites à la section 2.2.4, le traitement de l'hémiacétal **1.83** avec BF_3OEt_2 génère un ion *N*-acyloxyiminium et la cyclisation aza-Prins de l'alcène sur ce dernier peut se faire via l'intermédiaire **A** ou **B** (voir schéma 4.2). La cyclisation via le conformère **A** devrait être plus rapide que celle de **B**, car l'oléfine est antipériplanaire avec le système π de l'ion *N*-acyloxyiminium. Ceci permet la formation d'une espèce carbocationique intermédiaire (**C**) qui subit une alkylation de type Friedel-Crafts avec le toluène (solvant), générant l'hydroindole **2.89**. Conséquemment, cette alkylation de Friedel-Crafts est antipériplanaire vis-à-vis la nouvelle liaison C-C formée lors de la cyclisation de l'oléfine. La stéréochimie relative du composé **2.89** a été déterminée suite à l'analyse d'effets nOe par RMN.

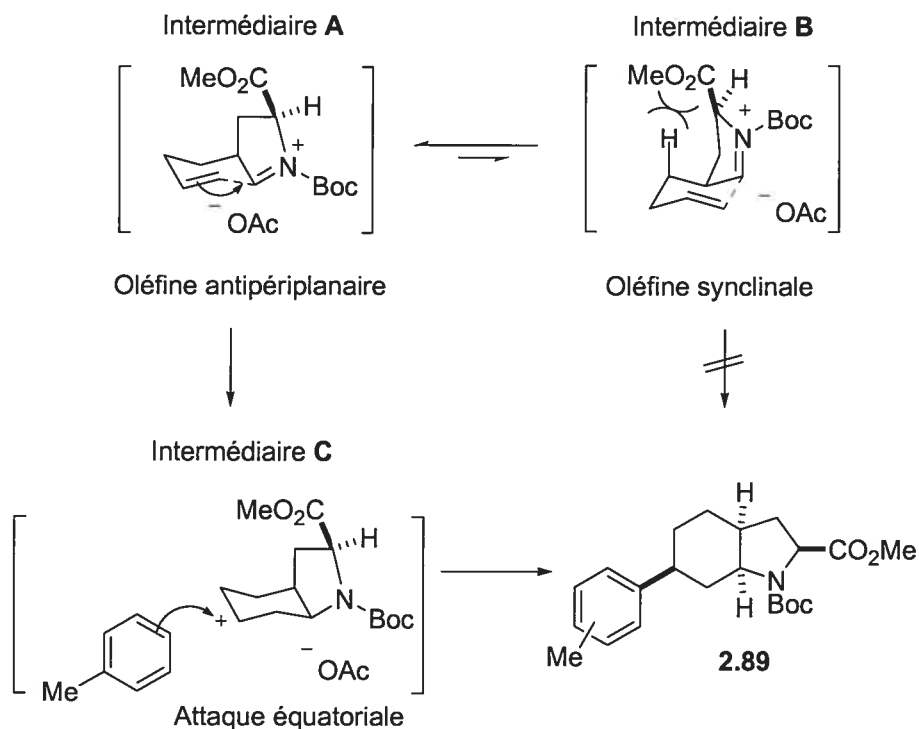
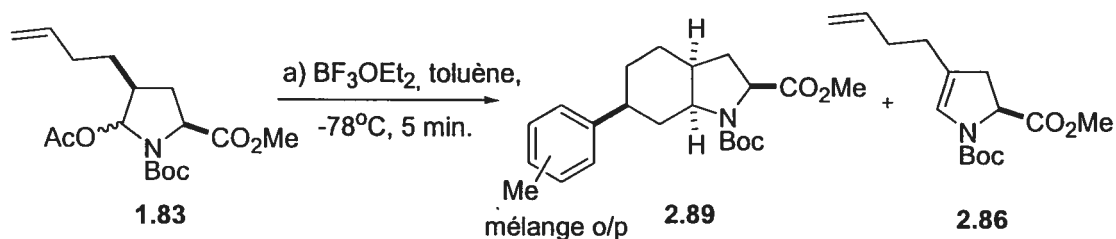


Schéma 4.2 Mécanisme probable de la réaction tandem aza-Prins/Friedel-Crafts.

Suite à ces résultats préliminaires, nous avons étudié l'importance de la température et de la concentration sur le rendement de la réaction (voir tableau 4.2). En augmentant la température de la réaction (entrées 1 à 4), alors le rendement du composé **2.89** diminue. De même, une diminution de la concentration du toluène dans le CH_2Cl_2 résulte en une diminution du rendement (entrées 5 à 7). Dans tous les cas, il y a une plus grande proportion d'ène-carbamate **2.86** formé lorsque la température ou la dilution est augmentée.



Entrée	Solvant	Température	Rendement 2.89
1	toluène	-78°C	78%
2	toluène	-50°C	75%
3	toluène	-30°C	71%
4	toluène	-10°C	66%
5	toluène/ CH ₂ Cl ₂ (1:1)	-78°C	60%
6	toluène/ CH ₂ Cl ₂ (1:4)	-78°C	54%
7	toluène/ CH ₂ Cl ₂ (1:10)	-78°C	20%

Tableau 4.2 Influence de la température et de la concentration de l'aryle sur le rendement de la réaction tandem aza-Prins/Friedel-Crafts

Cette nouvelle réaction tandem fonctionne tout aussi bien lorsque l'hémiaminal *anti* **2.122** est utilisé comme substrat (voir schéma 4.2). En effet, le traitement de ce dernier avec BF₃OEt₂ dans le toluène mène à la formation du composé **4.1** avec un rendement de 74%. La stéréochimie relative est identique à celle prédite en utilisant les modèles décrits au chapitre 2.

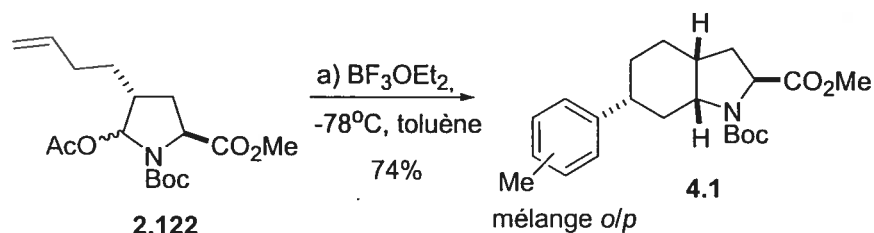


Schéma 4.2 Tandem aza-Prins/Friedel-Crafts avec l'hémiaminal *anti* **2.122**.

D'une manière analogue, lorsque l'hémiaminal **2.156** est traité avec BF₃OEt₂ dans le toluène, l'hydroindole **4.2** est alors formé avec un rendement de 69% (voir schéma 4.3). Le plus faible rendement obtenu dans ce cas découle

probablement de la formation d'un état de transition énergétiquement élevé lors de la formation du carbocation vinylique intermédiaire.¹⁵⁵

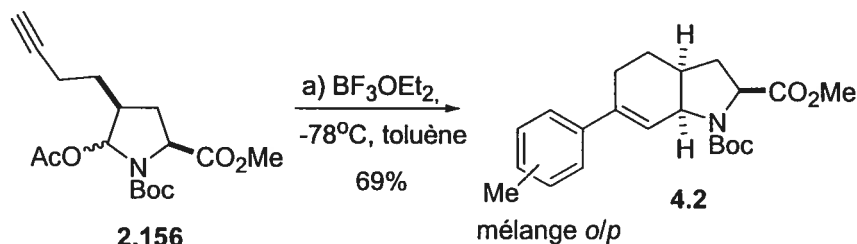


Schéma 4.3 Tandem aza-Prins/Friedel-Crafts avec un alcyne terminal.

Suite à ces résultats, il semble que cette nouvelle réaction tandem soit générale pour les dérivés de l'acide pyroglutamique. Afin d'obtenir un bon rendement, il est important d'effectuer cette réaction à la température la plus basse possible pour éviter les réactions secondaires. De plus, un grand excès d'aryle (à utiliser comme solvant) est nécessaire afin que ce processus soit efficace. Malheureusement, un mélange régioisomérique ortho/para inséparable est obtenu lorsque la réaction tandem est effectuée avec du toluène.

4.2.2 Précédents

Au meilleur de nos connaissances, une réaction tandem aza-Prins/Friedel-Crafts de ce type n'a jamais été rapportée dans la littérature. Il est connu que les ions *N*-acyliminium peuvent servir d'agent alkylant lors d'une réaction de type Friedel-Crafts. La version intramoléculaire, où le groupement aryle est attaché par une chaîne de carbones sur le substrat, a été grandement étudiée par notre groupe¹⁵⁶ ainsi que par d'autres.^{88,157} En 2001, nous avons rapporté la cyclisation de différents groupements aryles sur des ions *N*-acyloxyiminium dérivés de l'acide pyroglutamique (voir figure 4.1). Le traitement du composé 4.3 avec AlCl₃ produit l'ion *N*-acyloxyiminium 4.4, qui subit une réaction de Friedel-Crafts intramoléculaire avec le substituant aryle, générant le composé 4.5.

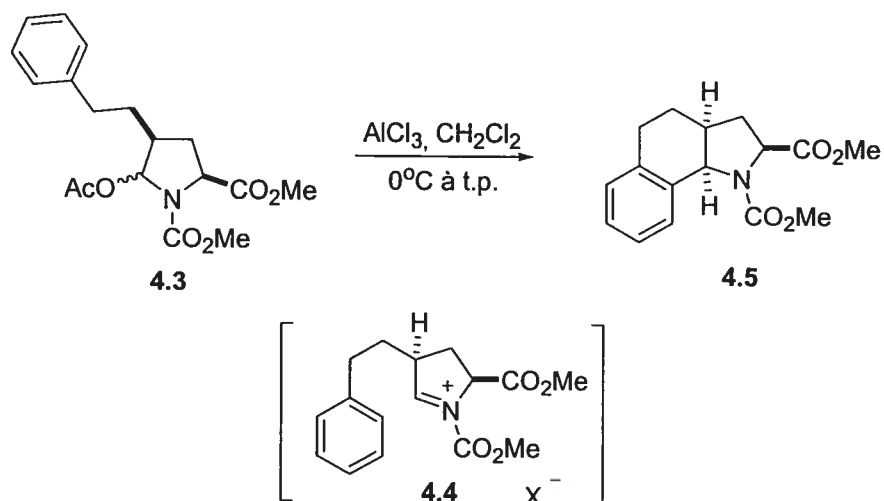


Figure 4.1 Réaction de Friedel-Crafts intramolécule par Hanessian *et al.*¹⁵⁶

Bien que l'addition intermoléculaire d'un groupement aryle sur un ion *N*-acyliminium n'ait pas été grandement étudiée, il existe quelques exemples¹⁵⁸ dans la littérature se rapprochant de nos travaux. Entre autres, le groupe de Nyberg¹⁵⁹ a rapporté en 1981 l'addition d'une variété d'aryles sur un ion *N*-acyloxyiminium dérivé de l'hémiaminal **4.6** (voir figure 4.2).

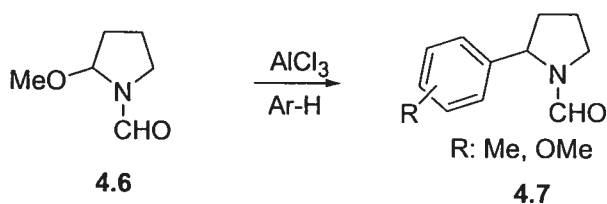


Figure 4.2 Friedel-Crafts intermoléculaire sur un ion *N*-acyloxyiminium par Nyberg *et al.*¹⁵⁹

Les exemples se rapprochant le plus de nos travaux ont été rapportés par le groupe de Speckamp.¹⁶⁰ En effet, lorsque le composé **4.8** est traité avec de l'acide formique, il y a génération d'un ion *N*-acyliminium qui subit une attaque aza-Prins par l'oléfine, conduisant à l'intermédiaire cationique **4.9** (voir figure 4.3). Finalement, le substituant aromatique effectue une réaction de Friedel-Crafts conduisant à l'azadécane **4.10**.

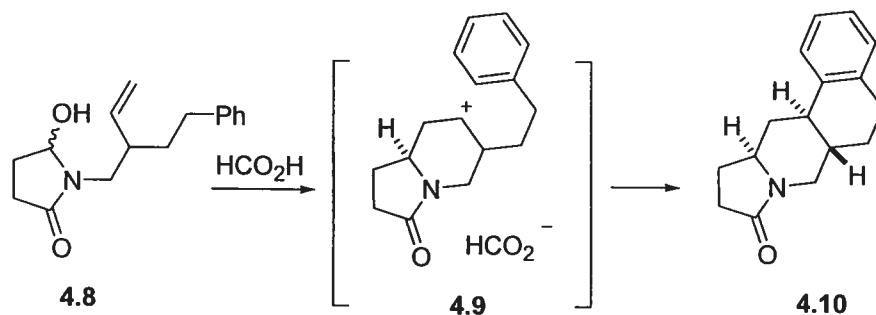


Figure 4.3 Préparation de l'azadécaline **4.10** par une réaction tandem aza-Prins/Friedel-Crafts par Speckamp *et al.*¹⁶⁰

Un autre exemple similaire a été rapporté par le même groupe.¹⁶¹ Lors du traitement du composé **4.11** avec de l'acide formique, il y a formation d'un ion *N*-acyloxyiminium qui subit une attaque aza-Prins par l'oléfine, conduisant à l'intermédiaire carbocationique **4.12**. Finalement, le groupement aryle effectue une attaque de type Friedel-Crafts afin de générer le composé **4.13**.

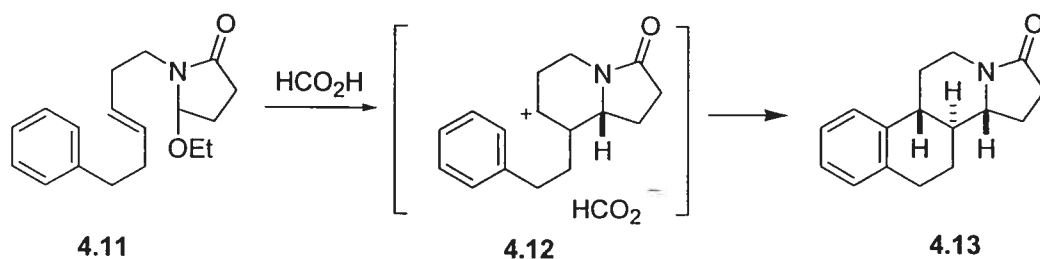


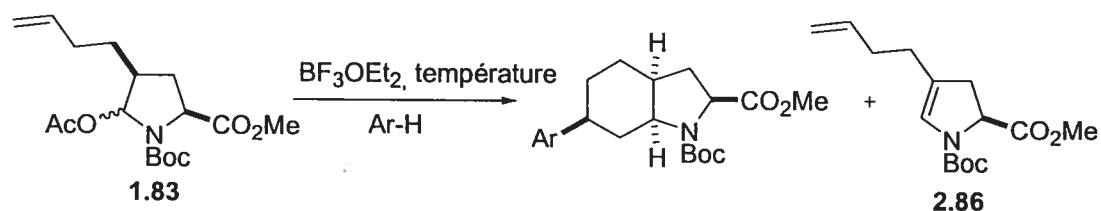
Figure 4.4 Préparation de l'azadécaline **4.13** par une réaction tandem aza-Prins/Friedel-Crafts par Speckamp *et al.*¹⁶¹

4.3 Étude de la réaction tandem aza-Prins/Friedel-Crafts

4.3.1 Tandem aza-Prins/Friedel-Crafts

Suite aux résultats préliminaires décrits à la section précédente, nous avons exploré cette nouvelle réaction tandem avec une série de substrats aromatiques afin de vérifier l'applicabilité de ce processus (voir tableau 4.3). Dans tous les cas, le produit secondaire de cette réaction tandem est l'ène-

carbamate **2.86**. Bien qu'il y ait formation d'un mélange de régioisomères dans tous les cas, la stéréochimie du carbone en C6 (portant le substituant aromatique) est toujours la même. Il est intéressant de noter que lorsqu'un substrat aromatique symétrique est utilisé, un seul régioisomère est alors obtenu (composés **4.14** et **4.15**).



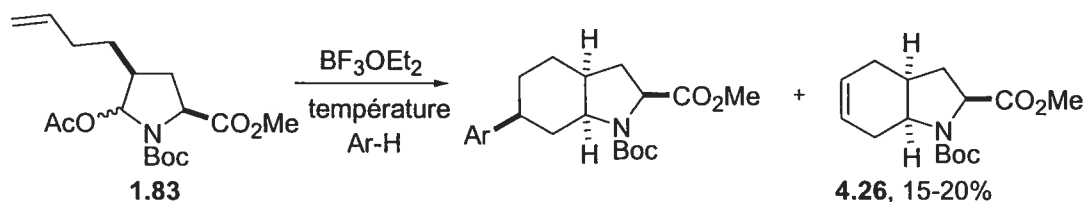
Ar	Température	Rendement ^a	Ar	Température	Rendement ^a
 2.89	-78°C	77%	 4.18	-78°C	70%
 4.14	-45°C	64% ^b	 4.19	-78°C	50% ^d
 4.15	-40°C	78% ^b	 4.20	-15°C	58%
 4.16	-20°C	67%	 4.21	-35°C	69%
 4.17	-25°C	50% ^c			

a) Mélange o/p sauf si indiqué. b) Un seul régioisomère. c) Mélange de régioisomères.
d) Mélange m/p.

Tableau 4.3 Tandem aza-Prins/Friedel-Crafts

Lorsque la réaction est effectuée avec une série d'halogénoaryles, le rendement de la réaction tandem est alors diminué (voir tableau 4.4). Ces résultats ne sont pas surprenant en considérant que l'halogène a un effet désactivant sur le cycle aromatique ce qui rend ce dernier moins réactif pour

effectuer une réaction de Friedel-Crafts. Bien qu'il soit inséparable du produit désiré, il est intéressant de noter que le composé **4.26** est également isolé avec un rendement de 15-20%. La présence de ce dernier vient confirmer la présence d'une espèce carbocationique intermédiaire provenant de l'attaque de l'oléfine sur l'ion *N*-acyloxyiminium. En effet, il est probable que ce dernier provienne de l'élimination d'un proton, suite à la formation de ce carbocation en C6 intermédiaire.



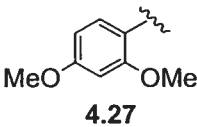
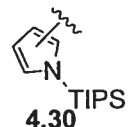
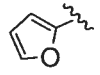

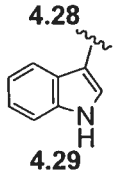
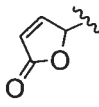
Ar	Température	Rendement ^a	Ar	Température	Rendement ^a	
	4.22 , X= Cl	-40°C		-25°C	25%	
	4.23 , X= Br	-30°C				20%
	4.24 , X= F	-35°C				22%
			4.25			

a) Mélange o/p.

Tableau 4.4 Tandem aza-Prins/Friedel-Crafts avec des halogénoaryles.

4.3.2 Friedel-Crafts sur l'ion *N*-acyloxyiminium

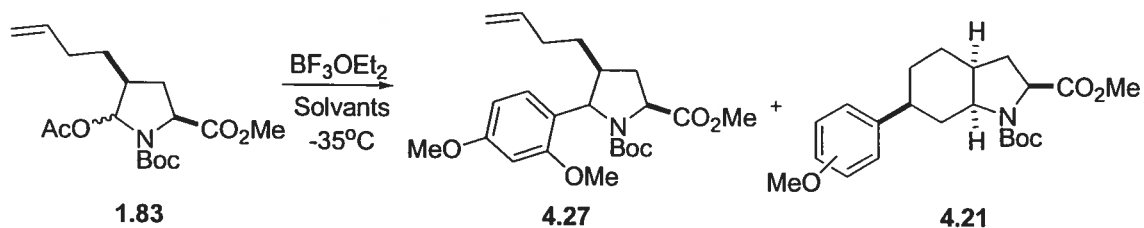
Bien qu'il soit possible d'utiliser une grande variété de composés aromatiques pour effectuer la réaction tandem aza-Prins/Friedel-Crafts, la réaction de compétition d'alkylation Friedel-Crafts directe sur l'ion *N*-acyloxyiminium prédomine lorsque certains substrats sont utilisés (voir tableau 4.5). Dans ces cas, il semble que la réaction intermoléculaire d'alkylation soit plus rapide que la cyclisation aza-Prins. Cela est même le cas lorsqu'un ou deux équivalents de réactif sont utilisés (composés **4.29** à **4.32**).

Ar	Température	Rendement ^a	Ar	Température	Rendement ^a
 4.27	-50°C	75%	 4.30	-78°C	65% ^b
 4.28	-78°C	50%	 4.31	-78°C	91% ^c
 4.29	-78°C	55% ^b	 4.32	-78°C	86% ^d

a) Mélange de diastéréoisomères. b) 1.1 éq. de l'aryle dans le CH₂Cl₂ a été utilisé. c) 2 éq. de Bu₃Sn-allyle dans CH₂Cl₂ ont été utilisés. d) 1.1 éq. de 2-TMSO-furane dans CH₂Cl₂ a été utilisé.

Tableau 4.5 Friedel-Crafts sur l'ion *N*-acyloxyiminium dérivé de l'hémiaminal **1.83**.

Suite à ces résultats, nous avons effectué une étude de compétition entre ces deux réactivités (voir tableau 4.6). Lorsque l'hémiaminal **1.83** est traité avec BF₃OEt₂ dans un mélange d'anisole et de 1,3-diméthoxybenzène, uniquement le composé résultant de l'alkylation Friedel-Crafts sur l'iminium est obtenu (composé **4.27**). Il semble que l'alkylation Friedel-Crafts sur l'iminium soit plus rapide que le tandem aza-Prins/Friedel-Crafts, même lorsqu'un excès d'anisole est utilisé.



Solvants	4.27	4.21
anisole, 1,3-diméthoxybenzène (1:1)	73%	-
anisole, 1,3-diméthoxybenzène (10:1)	75%	-

Tableau 4.6 Compétition entre tandem aza-Prins/Friedel-Crafts et Friedel-Crafts sur l'ion *N*-acyloxyiminium.

4.4 Conclusions

Il est remarquable d'observer une réaction tandem avec ces composés, car l'aryle est utilisé en grand excès (solvant). Dans tous les cas, la stéréochimie en C6 est prévisible et les mêmes modèles que ceux utilisés dans les chapitres précédents peuvent être utilisés afin d'expliquer la diastéréosélectivité obtenue. Ceci démontre bien l'importance des effets stéréoélectroniques et stériques pour ce type de cyclisation. La différence de réactivité observée entre les composés des tableaux 4.3 et 4.5 doit probablement découler de la différence de densité électronique de l'aryle.¹⁶² En effet, l'attaque de type Friedel-Crafts de l'aryle sur l'ion *N*-acyloxyiminium est plus rapide que la cyclisation aza-Prins lorsque celui-ci est électroniquement riche (plus grande réactivité). Par contre, lorsque la densité de l'aryle est moindre (toluènes, anisole), la cyclisation aza-Prins sur l'ion *N*-acyloxyiminium est alors plus rapide que la réaction de Friedel-Crafts. Ceci entraîne la formation d'une espèce carbocationique intermédiaire qui est, par la suite, alkylée par le solvant selon un mécanisme de type Friedel-Crafts conduisant aux composés décrits au tableau 4.3.

Chapitre 5
Partie expérimentale

5.1 Notes générales

5.1.1 Instrumentation

Les points de fusion non corrigés ont été déterminés avec un appareil Büchi. Les pouvoirs rotatoires ont été mesurés à l'aide d'un polarimètre Perkin-Elmer 241. Seule la longueur d'onde de la lampe de sodium à 589 nm a été utilisée. Les spectres infrarouges (IR) ont été enregistrés avec un spectrophotomètre Perkin-Elmer 781 ou Perkin-Elmer FTIR Paragon 1000. Les échantillons étaient soit mélangés à du KBr et comprimés en forme de pastille pour les solides ou déposés sur une pastille de NaCl ou mis dans des cellules à soustraction de solvant dans le cas des huiles. Seules les bandes intenses et/ou significatives sont listées.

Les spectres de résonance magnétique nucléaire (RMN) ont été pris en solution dans des tubes de Pyrex et furent enregistrés sur un des cinq appareils suivant : Bruker ADX-300, Bruker ARX-400, Bruker AV-300, Bruker AV-400 ou Bruker 600 MHz. Les déplacements chimiques sont exprimés en parties par million (ppm) selon l'échelle δ et référés au solvant utilisé : 7.27 ppm pour le CDCl_3 , 3.30 ppm pour le CD_3OD , 4.80 ppm pour le D_2O ou 2.50 ppm pour le DMSO-d_6 . Les valeurs des constantes de couplage J sont exprimées en Hertz (Hz). Le symbolisme employé pour la description des signaux est le suivant :

s : Singulet	t : Triplet
d : Doublet	q : Quadruplet
dd : Doublet dédoublé	qi : Quintuplet
dt : Doublet triplé	m : Multiplet

Les spectres de masse ont été enregistrés avec un spectromètre Kratos MS-50 TCTA ou VG-autospec-C1 par les techniques de bombardement

atomique rapide (FAB). Seuls les fragments moléculaires en haute résolution ont été attribués.

Les mesures de diffraction des rayons-X ont été faites par le Dr Michel Simard avec un diffractomètre Nonius CAD-4 avec radiation monochromatique. Les rapports de cristallographie sont inclus en annexe.

5.1.2 Chromatographie

La plupart des produits ont été purifiés par chromatographie de type éclair avec du gel de silice Kieselgel 60 (Merck no 9385, 200-400 mesh). Les solvants utilisés sont préalablement distillés.

Les chromatographies sur couche mince (CCM) ont été effectuées sur des plaques de verre commerciales enduites de gel de silice pour suivre la progression de la réaction (0.25 mm d'épaisseur, Merck, Kieselgel 60F₂₅₄).

5.1.3 Les révélateurs généraux

a) Lumière ultraviolette (254 nm)

Les produits possédant des chromophores absorbants dans l'ultraviolet sont facilement détectés en chromatographie sur couche mince.

b) Molybdate d'ammonium et sulfate de cérium aqueux

Les plaques de CCM sont immergées dans une solution de molybdate d'ammonium, $(\text{NH}_4)_6\text{Mo}_7\text{O}_{24}\cdot 4\text{H}_2\text{O}$, (25 g) et sulfate de cérium, CeSO_4 (10 g) dans une solution d'acide sulfurique concentré-eau (1:9, 1 L) et ensuite chauffées ; la plupart des composés forment une tache bleue.

c) Détection des groupements aminés

Les fonctions amines sont révélées par l'action de la ninhydrine (2 g) dans du *n*-butanol (600 mL) et de l'acide acétique (18 mL). Les plaques de CCM sont chauffées et vaporisées pour donner des taches jaunâtres ou rougâtres dépendant de l'amine (primaire, secondaire ou tertiaire).

d) Détection des oléfines

Les plaques de CCM sont immergées dans une solution au KMnO_4 (3 g) et K_2CO_3 (20 g) dans l'eau (300 mL) puis chauffées.

5.1.4 Solvants des réactions

L'acétate d'éthyle, le dichlorométhane et l'hexane sont distillés avant usage. Pour les réactions qui requièrent des conditions anhydres, les réactifs sont séchés en utilisant un système de « *Solvent Delivery System* » de Glasscontour Inc. Tous les autres solvants ont été achetés anhydres, de qualité spectroscopique et utilisés comme tels.

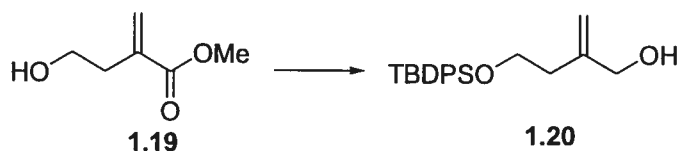
5.1.5 Généralités

Les réactions sous conditions anhydres sont effectuées sous atmosphère d'argon ou d'azote en utilisant de la verrerie, des seringues et des aiguilles préalablement séchées à l'étuve. Tous les composés ayant déjà fait l'objet d'une caractérisation dans un mémoire, dans une thèse ou dans la littérature n'ont pas été caractérisés de nouveau.

La nomenclature des composés fut déterminée à l'aide du programme *Autonom*[®] et selon : Favre, H. *Les fondements de la nomenclature pour la chimie organique*; l'Ordre des chimistes du Québec; Montréal, 1996.

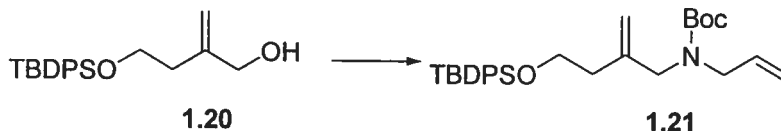
Les spectres RMN originaux, les spectres de masse et les spectres IR sont disponibles auprès du Professeur Stephen Hanessian au Département de chimie de l'Université de Montréal.

5.2 Caractérisation des composés du chapitre 1



4-(*tert*-Butyldiphénylsilyloxy)-2-méthylènebutanol (1.20). Dans une solution de l'alcool **1.19** (3.40 g, 26.1 mmol) dans DMF à 0°C, sont additionnés successivement imidazole (3.56 g, 52.3 mmol) et TBDPSCI (7.70 mL, 29.6 mmol). Après avoir laissé la solution sous agitation toute la nuit à t.p., le mélange a été concentré sous pression réduite, le résidu a été dissout dans AcOEt (100 mL), la phase organique a été lavée avec H₂O, NaCl (sat.) et séchée sur Na₂SO₄. Le solvant a été évaporé et l'huile obtenue a été purifiée par chromatographie éclair (AcOEt/hexanes 5:95) pour obtenir l'alcool protégé correspondant (8.70 g, 90%) sous la forme d'une huile incolore; ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 7.70-7.68 (m, 4H), 7.47-7.39 (m, 6H), 6.26 (s, 1H), 5.66 (s, 1H), 3.83, (t, 2H, *J*=6.4 Hz), 3.72 (s, 3H), 2.61 (t, 2H, *J*=6.4 Hz), 1.08 (s, 9H); ¹³C RMN (100 MHz, CDCl₃) δ 19.6, 27.3, 35.6, 52.2, 62.9, 127.6, 128.1, 130.0, 134.2, 136.0, 137.7, 167.9; FAB/MS pour C₂₂H₂₉O₃Si calculée (M + H⁺) 369.2, trouvée 369.2. Dans une solution de l'ester préparé ci-dessus (5.00 g, 13.5 mmol) dans CH₂Cl₂ (70 mL) à -78°C, a été additionnée une solution de DIBAL-H (22.6 mL, 1.5 M dans toluène). Après une agitation de 20 min., le mélange a été neutralisé avec NH₄Cl (2N) et réchauffé à t.p. Les solvants ont été évaporés, le résidu a été mis en suspension dans AcOEt (150 mL), la phase organique a été lavée avec une solution saturée du sel de Rochelle, puis NaCl (sat.) et séchée sur Na₂SO₄. Le solvant a été évaporé et l'huile obtenue a été purifiée par chromatographie éclair (AcOEt/hexanes 2:8) pour obtenir l'alcool allylique **1.20** (4.60 g, 90%) sous la forme d'une huile incolore; ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 7.70-7.68 (m, 4H), 7.47-7.39 (m, 6H), 5.09 (s, 1H), 4.91 (s, 1H), 4.09 (s, 2H), 3.79, (t, 2H, *J*=6.2 Hz), 2.45 (large s, 1H), 2.36 (t, 2H, *J*=6.2 Hz), 1.08 (s, 9H); ¹³C RMN (100 MHz, CDCl₃) δ 147.1, 136.0, 133.7, 130.2, 128.1, 112.7, 66.7,

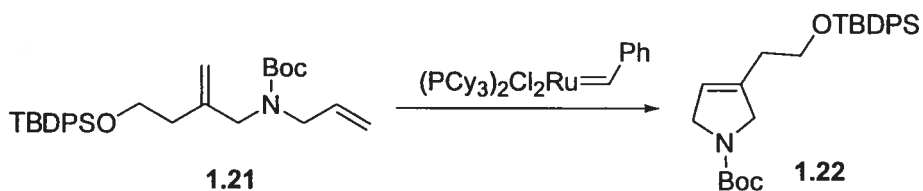
64.2, 37.0, 27.2, 19.5; FAB/MS pour $C_{21}H_{29}O_2Si$ calculée ($M + H^+$) 341.2, trouvée 341.2.



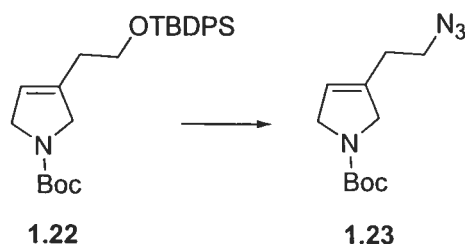
***N*-Allyl-*N*-tert-butyloxycarbonyl-4-(tert-butylidiphenylsilyloxy)-2-**

méthylènebutylamine (1.21). Dans une solution de l'alcool **1.20** (3.50 g, 10.6 mmol) dans CH_2Cl_2 (100 mL) à 0°C , ont été ajoutés successivement Et_3N (1.57 mL, 11.3 mmol) et MsCl (0.88 mL, 11.3 mmol). Après avoir laissé la solution sous agitation pendant 2h, le mélange a été réchauffé à t.p. et du $\text{CH}_2\text{CHCH}_2\text{NH}_2$ (3.85 mL, 53.0 mmol) a été ajouté. Après avoir laissé sous agitation toute la nuit, les solvants ont été évaporés et l'huile obtenue a été purifiée par chromatographie éclair (AcOEt/hexanes 25:75) pour obtenir l'amine correspondante (3.27 g, 84%) sous la forme d'une huile incolore; ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 7.70-7.66 (m, 4H), 7.46-7.37 (m, 6H), 5.95-5.84 (m, 1H), 5.20-5.07 (m, 2H), 4.97 (s, 1H), 4.87 (s, 1H), 3.78 (t, 2H, $J=6.8$ Hz), 3.21-3.19 (m, 2H), 3.17 (s, 2H), 1.06 (s, 9H); ^{13}C RMN (100 MHz, CDCl_3) δ 145.2, 137.2, 136.0, 134.3, 130.0, 128.0, 116.4, 112.3, 63.5, 54.3, 52.1, 38.0, 27.3, 19.6; FAB/MS pour $C_{24}H_{34}NOSi$ calculée ($M + H^+$) 380.2, trouvée 380.3. Dans une solution de l'amine préparée ci-dessus (3.00 g, 7.90 mmol) dans CH_2Cl_2 (40 mL), ont été ajoutés successivement Et_3N (1.43 mL, 10.3 mmol) et Boc_2O (2.24 g, 10.3 mmol). Après avoir laissé sous agitation pendant 1h à t.p., le solvant a été évaporé sous pression réduite et l'huile obtenue a été purifiée par chromatographie éclair (AcOEt/hexanes 10:90) pour obtenir le carbamate **1.21** (3.78 g, quant.) correspondant sous la forme d'une huile incolore; ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 7.70-7.68 (m, 4H), 7.46-7.37 (m, 6H), 5.85-5.70 (m, 1H), 5.15-5.00 (m, 2H), 4.95-4.80 (m, 2H), 3.90-3.65 (m, 6H), 2.35-2.22 (m, 2H), 1.55 (s, 9H), 1.08 (s, 9H); ^{13}C RMN (100 MHz, CDCl_3) δ 155.9, 147.2, 142.6, 136.0,

134.3, 130.0, 128.0, 112.7, 85.5, 79.9, 63.0, 51.1, 37.1, 28.7, 27.8, 27.3, 19.6;
FAB/MS pour $C_{29}H_{42}NO_3Si$ calculée ($M + H^+$) 480.3, trouvée 480.3.

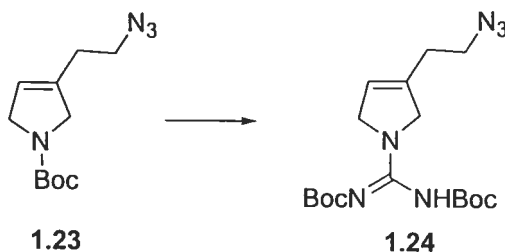


3-[2-(*tert*-Butyldiphénylsilyloxy)éthyl]-*N*-*tert*-butyloxycarbonyl-2,5-dihydro-pyrrole (1.22). Dans une solution de l'amine **1.21** (2.71 g, 5.64 mmol) dans CH_2Cl_2 (450 mL) dégazé, a été ajouté du catalyseur de Grubbs (0.465 g, 0.565 mmol). Après avoir laissé sous agitation à t.p. pendant toute la nuit, le solvant a été concentré sous pression réduite et l'huile obtenue a été purifiée par chromatographie éclair (avec un couvert de Florisil[®] sur le gel de silice) (AcOEt/hexanes 5:95) pour obtenir la pyrrolidine **1.22** (2.30 g, 90%) sous la forme d'une huile incolore; 1H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.69-7.67 (m, 4H), 7.47-7.38 (m, 6H), 5.50-5.40 (m, 1H), 4.20-4.00 (m, 4H), 3.78 (t, 2H, $J=6.4$ Hz), 2.36 (t, 2H, $J=6.4$ Hz), 1.50 (s, 9H), 1.08 (s, 9H); ^{13}C RMN (100 MHz, $CDCl_3$) δ 154.7, 137.6, 135.9, 135.7, 134.0, 130.1, 128.1, 120.6, 79.5, 32.7, 28.9, 27.2, 21.5, 19.5, 14.6; FAB/MS pour $C_{27}H_{38}NO_3Si$ calculée ($M + H^+$) 452.2, trouvée 452.2.



3-[2-Azidoéthyl]-*N*-*tert*-butyloxycarbonyl-2,5-dihydropyrrole (1.23). Dans une solution de l'éther silylé **1.22** (2.00 g, 4.43 mmol) dans THF (50 mL) à $0^\circ C$, a été additionnée goutte-à-goutte une solution de TBAF (6.64 mL, 1.0 M dans THF), puis laissé sous agitation pendant 10 min. La solution a été agitée à t.p.

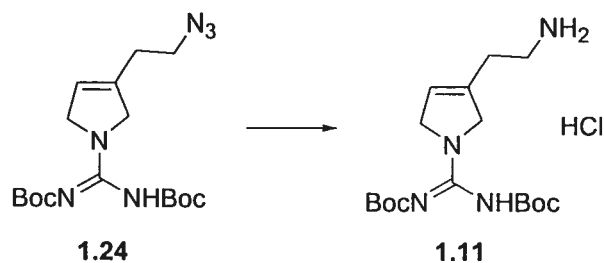
pendant 1h, puis neutralisée avec NH_4Cl (2 N). Le mélange a été concentré sous pression réduite, la phase aqueuse a été extraite avec CH_2Cl_2 , les fractions organiques combinées ont été lavées avec NaCl (sat.) et séchées sur Na_2SO_4 . Le solvant a été évaporé et l'huile obtenue a été purifiée par chromatographie éclair (AcOEt/hexanes 1:1) pour obtenir l'alcool correspondant (0.869 g, 92%) sous la forme d'une huile incolore; ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 5.55-5.48 (m, 1H), 4.18-4.00 (m, 4H), 3.76 (t, 2H, $J=6.2$ Hz), 2.37 (t, 2H, $J=6.2$ Hz), 2.08 (large s, 1H), 1.47 (s, 9H); ^{13}C RMN (100 MHz, CDCl_3) δ 154.7, 136.9, 121.0, 79.7, 60.9, 55.3, 53.6, 32.6, 28.9; HRMS pour $\text{C}_{11}\text{H}_{19}\text{NO}_3$ calculée 213.136494, trouvée 213.136073. Dans une solution de l'alcool préparé précédemment (0.500 g, 2.34 mmol) et PPh_3 (1.23 g, 4.69 mmol) dans THF (20 mL) à 0°C , a été additionné DEAD (0.74 mL, 4.7 mmol) suivi de $(\text{PhO})_2\text{P}(\text{O})\text{N}_3$ (1.01 mL, 4.69 mmol), puis la solution a été agitée pendant 10 min. Le mélange a été réchauffé à t.p., l'agitation s'est poursuivie pendant 30 min., puis le solvant a été évaporé sous pression réduite. Le résidu orangé obtenu a été purifié par chromatographie éclair (AcOEt/hexanes 10:90) pour obtenir l'azido **1.23** (0.458 g, 82%) sous la forme d'une huile incolore; ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 5.60-5.50 (m, 1H), 4.20-4.00 (m, 4H), 3.45 (t, 2H, $J=6.6$ Hz), 2.42 (t, 2H, $J=6.9$ Hz), 1.49 (s, 9H); ^{13}C RMN (100 MHz, CDCl_3) δ 154.6, 136.1, 121.6, 79.8, 55.2, 53.6, 49.6, 28.9; IR $\nu_{\text{max}}/\text{cm}^{-1}$: 2977, 2859, 2101, 1700, 1404, 1180, 1115; FAB/MS pour $\text{C}_{11}\text{H}_{19}\text{N}_4\text{O}_2$ calculée ($\text{M} + \text{H}^+$) 239.1, trouvée 239.0.



1-Azido-2-[3-(*N*-bis-(*tert*-butyloxycarbonyl))carbamidine)-1,4-

dihydropyrrolyl]éthyle (1.24). Dans une solution de l'azido **1.23** (0.300 g, 1.26 mmol) dans CH_2Cl_2 (20 mL), a été ajouté TFA (0.97 mL, 12 mmol). Après avoir

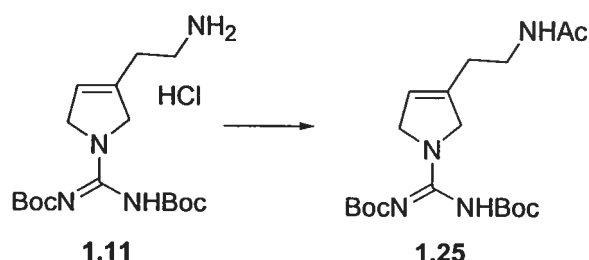
laissé sous agitation pendant 4h à t.p., la solution a été refroidie à 0°C, neutralisée avec Et₃N (1.75 mL, 12.6 mmol) et concentrée sous pression réduite. L'huile obtenue a été dissoute dans CHCl₃ (15 mL) puis Et₃N (0.35 mL, 2.5 mmol) suivi du réactif de Goodman (NTfC(NHBoc)₂) (0.493 g, 1.26 mmol) ont été ajoutés. Après avoir laissé sous agitation pendant toute la nuit, la solution a été lavée avec H₂O, NaCl (sat.) et séchée sur Na₂SO₄. Le mélange a été concentré sous pression réduite et le résidu a été purifié par chromatographie éclair (AcOEt/hexanes 15:85) pour obtenir la pyrrolidine **1.24** (0.411 g, 86%) sous la forme d'une huile incolore; ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 5.60-5.55 (m, 1H), 4.45-4.35 (m, 4H), 3.45 (t, 2H, *J*=6.9 Hz), 2.42 (t, 2H, *J*=6.9 Hz), 1.55 (s, 9H), 1.52 (s, 9H); ¹³C RMN (100 MHz, CDCl₃) δ 154.4, 151.8, 135.3, 120.5, 57.4, 55.9, 49.4, 28.6, 28.2; IR ν_{max}/cm⁻¹: 2981, 2840, 2103, 1741, 1618, 1130; FAB/MS pour C₁₇H₂₉N₆O₄ calculée (M + H⁺) 381.2, trouvée 381.0.



2-[3-(*N*-bis-(*tert*-Butyloxycarbonyl)carbamidine)-1,4-dihydropyrrolyl]

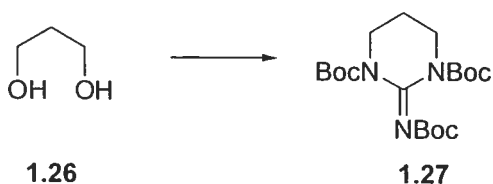
éthylamine (1.11). Dans une solution de l'azido **1.24** (0.300 g, 0.789 mmol) dans THF (12 mL), a été ajouté PPh₃ (0.414 g, 1.58 mmol) ainsi que quelques gouttes de H₂O. Par la suite, la solution a été chauffée à 60°C pendant 1h, puis refroidie à t.p. Le mélange a été dilué avec Et₂O (10 mL), la phase organique a été extraite avec AcOH (10% dans H₂O), les fractions aqueuses combinées ont été lavées avec Et₂O, puis lyophilisées. Le solide blanc obtenu a été dissout dans H₂O, élué sur une colonne de résine Dowex 1X8-50 (forme Cl⁻), puis lyophilisé à nouveau pour donner l'amine **1.11** (0.235 g, 72%) sous la forme d'un solide blanc; ¹H RMN (400 MHz, CD₃OD) δ 5.75-5.70 (m, 1H), 4.35-4.23 (m, 4H), 3.10 (t, 2H, *J*=7.3 Hz), 2.51 (t, 2H, *J*=7.3 Hz), 1.91 (s, 3H), 1.49 (s,

18H); ^{13}C RMN (75 MHz, CD_3OD) δ 152.0, 135.5, 133.8, 130.4, 120.4, 80.3, 55.8, 54.7, 38.3, 29.2, 27.5; HRMS pour $\text{C}_{17}\text{H}_{30}\text{N}_4\text{O}_4$ calculée 354.2267, trouvée 354.2287.



***N*-Acétyl-2-[3-(*N*-bis-(*tert*-butyloxycarbonyl)carbamidine)-1,4-**

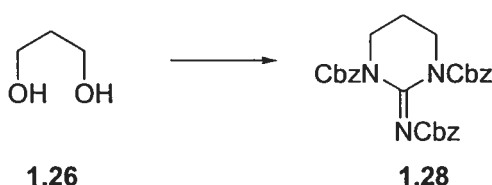
dihydropyrrolyl]éthylamine (1.25). Dans une solution de l'amine **1.11** (50 mg, 0.14 mmol) dans MeOH (1 mL), ont été additionnés Et_3N (44 μL , 0.42 mmol) suivi de Ac_2O (27 μL , 0.28 mmol). Après avoir laissé sous agitation pendant 30 min., le solvant a été évaporé sous pression réduite et le résidu obtenu a été purifié par chromatographie éclair ($\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$ 95:5) pour donner l'amide **1.25** (50 mg, 90%) sous la forme d'un solide blanc cristallin; p.f.: 115-119°C; ^1H RMN (400 MHz, CD_3OD) δ 5.62-5.58 (m, 1H), 4.35-4.23 (m, 4H), 3.33 (t, 2H, $J=6.6$ Hz), 2.35 (t, 2H, $J=6.6$ Hz), 1.92 (s, 3H), 1.50 (s, 18H); ^{13}C RMN (100 MHz, CD_3OD) δ 172.3, 156.4, 152.0, 136.6, 119.5, 80.4, 56.1, 54.8, 37.4, 28.5, 27.6, 21.6; HRMS pour $\text{C}_{19}\text{H}_{32}\text{N}_4\text{O}_5$ calculée 396.2372, trouvée 396.2385.



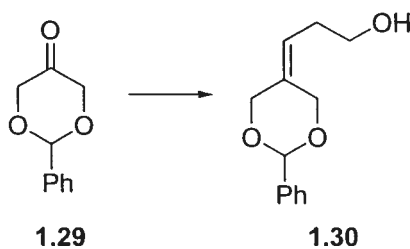
***N,N',N''*-tris-(*tert*-Butyloxycarbonyl)tétrahydropyrimidin-2-imine (1.27).**

Dans une solution de propane-1,3-diol **1.26** (16 μL , 0.216 mmol), tris(Boc)guanidine (0.100 g, 0.216 mmol) et PPh_3 (0.119 g, 0.455 mmol) dans toluène (4 mL) à 0°C, a été ajouté DEAD (0.42 mL, 2.67 mmol). Après avoir

réchauffé à t.p., la solution a été laissée sous agitation pendant 45 min. Finalement, la solution a été concentrée sous pression réduite et le résidu obtenu a été purifié par chromatographie éclair (AcOEt/hexanes 35:65) pour donner la guanidine protégée **1.27** (0.081 g, 75%) sous la forme d'une huile incolore; ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 3.67 (t, 4H, $J=7.1$ Hz), 2.04 (qi, 2H, $J=7.1$ Hz), 1.48 (s, 27H); ^{13}C RMN (100 MHz, CDCl_3) δ 158.6, 152.2, 149.3, 83.5, 80.1, 41.4, 28.5, 25.0; HRMS pour $\text{C}_{19}\text{H}_{34}\text{N}_3\text{O}_6$ ($M + \text{H}^+$) calculée 400.2447, trouvée 400.2454.

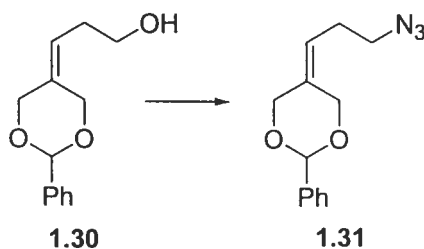


***N,N',N''*-tris-(Benzyloxycarbonyl)tétrahydropyrimidin-2-imine (1.28)**. Même procédure que pour **1.27** (70%); ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 7.42-7.18 (m, 15H), 5.23-5.16 (s, 4H), 5.08-4.99 (s, 2H), 3.80-3.70 (large m, 4H), 2.17-2.02 (large m, 2H), ; ^{13}C RMN (100 MHz, CDCl_3) δ 159.5, 153.5, 149.9, 136.6, 135.4, 129.0, 128.9, 128.8, 128.7, 128.5, 128.4, 69.4, 68.1, 42.1, 24.5; HRMS pour $\text{C}_{28}\text{H}_{28}\text{N}_3\text{O}_6$ ($M + \text{H}^+$) calculée 502.1978, trouvée 502.1985.



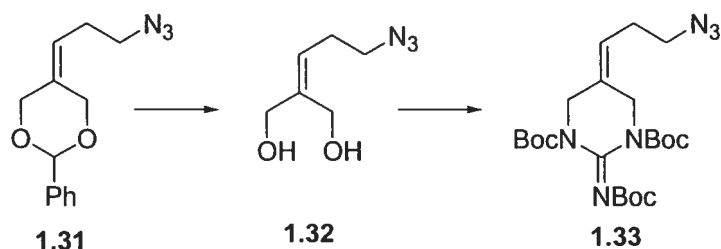
3-(2-Phényl-[1,3]dioxan-5-ylidène)propanol (1.30). Dans une suspension de bromure de 3-triphenylphosphoniumpropanol (1.70 g, 4.24 mmol) dans THF (20 mL) à -10°C , a été additionnée une solution de BuLi (3.56 mL, 1.5 M dans hexanes). Après avoir laissé sous agitation pendant 10 min., TMSCl (0.54 mL, 4.24 mmol) a été ajouté et la solution a été laissée sous agitation pendant 5

min. additionnelles. Par la suite, une solution de **1.29** (0.755 g, 4.24 mmol) dans THF (8 mL) a été ajoutée goutte-à-goutte et la solution jaune obtenue a été laissée sous agitation en réchauffant à t.p. sur une période de 3h. Le mélange réactionnel a été neutralisé avec NH_4Cl (sat.), concentré sous pression réduite, la solution aqueuse a été extraite avec CH_2Cl_2 , les fractions organiques combinées ont été lavées avec NaCl (sat.), séchées sur Na_2SO_4 et le solvant a été évaporé sous pression réduite. Le résidu a été dissout dans THF (10 mL) puis une solution de TBAF (4.24 mL, 1.0 M dans THF). Après avoir laissé sous agitation pendant 30 min., le mélange a été concentré sous pression réduite et le résidu a été purifié par chromatographie éclair (AcOEt/hexanes 40:60) pour donner l'alcool **1.30** (0.700 g, 75%) sous la forme d'une huile incolore; ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 7.52-7.48 (m, 2H), 7.40-7.30 (m, 3H), 5.66 (s, 1H), 5.46 (t, 1H, $J=7.5$ Hz), 4.89 (d, 1H, $J=12.8$ Hz), 4.55 (d, 1H, $J=12.8$ Hz), 4.42 (t, 2H, $J=12.8$ Hz), 3.75-3.60 (m, 2H), 2.23-2.12 (m, 2H), 1.66 (t, 1H, $J=5.6$ Hz); ^{13}C RMN (100 MHz, CDCl_3) δ 138.5, 132.4, 129.4, 128.7, 126.5, 122.8, 102.0, 72.8, 66.7, 62.3, 30.6; HRMS pour $\text{C}_5\text{H}_{17}\text{O}_3$ ($\text{M} + \text{H}^+$) calculée 211.1177, trouvée 221.1179.



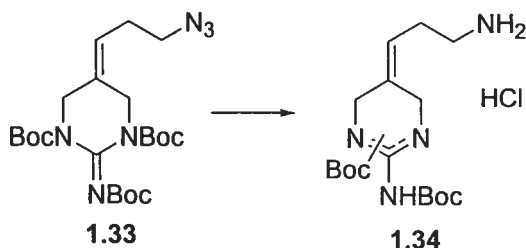
1-Azido-3-(2-phényl-[1,3]dioxan-5-ylidène)propane (1.31). Dans une solution de **1.30** (0.500 g, 2.27 mmol) dans CH_2Cl_2 (18 mL), a été additionné 2,4,6-collidine (0.60 mL, 4.5 mmol) suivi de MsCl (0.35 mL, 4.5 mmol). Après avoir laissé sous agitation pendant 2h, la solution a été lavée avec une solution de CuSO_4 (sat.), lavée avec NaCl (sat.) puis séchée sur Na_2SO_4 avant d'être concentrée sous pression réduite. Le résidu a été dissout dans DMF (15 mL), NaN_3 (1.48 g, 22.7 mmol) a été ajouté et la solution a été chauffée sous

agitation à 50°C pendant 3h. Après avoir concentré le mélange, le résidu a été dissout dans AcOEt, la solution organique a été lavée avec H₂O, NaCl (sat.), séchée sur Na₂SO₄, le solvant a été évaporé sous pression réduite et le résidu a été purifié par chromatographie éclair (AcOEt/hexanes 10:90) pour donner l'azido **1.31** (0.470 g, 85%) sous la forme d'une huile incolore; ¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) δ 7.52-7.48 (m, 2H), 7.40-7.30 (m, 3H), 5.66 (s, 1H), 4.45 (t, 1H, *J*=7.4 Hz), 4.86 (d, 1H, *J*=13.1 Hz), 4.55 (d, 1H, *J*=13.1 Hz), 4.45-4.40 (m, 2H), 3.45-3.20 (m, 2H), 2.45-2.30 (m, 2H); ¹³C RMN (75 MHz, CDCl₃) δ 137.9, 132.2, 128.8, 128.2, 126.0, 121.5, 101.5, 72.1, 66.0, 50.6, 26.5; IR cm⁻¹ 2833, 2360, 2097, 1453, 1259, 1118; HRMS pour C₁₃H₁₆O₂ (M + H⁺) calculée 246.1242, trouvée 246.1244.



1-Azido-3-{5-[*N,N,N'*-tris-(*tert*-butyloxycarbonyl)tétrahydropyrimidin-2-imine]}-propane (1.33). Une solution de l'azido **1.31** (0.400 g, 1.63 mmol) dans AcOH (4 mL, 80% dans H₂O) a été laissée sous agitation toute la nuit. Après avoir concentré le mélange sous pression réduite, le résidu a été dissout dans AcOEt (8 mL), la solution organique a été lavée avec NaHCO₃ (sat.), concentrée sous pression réduite et le résidu obtenu a été purifié par chromatographie éclair (AcOEt/hexanes 60:40) pour donner le diol correspondant **1.32** (0.200 g, 78%) sous la forme d'une huile incolore; ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 5.54 (t, 1H, *J*=7.5 Hz), 4.24 (s, 2H), 4.17 (s, 2H), 3.34 (t, 2H, *J*=6.7 Hz), 3.17 (large s, 2H), 2.39 (q, 2H, *J*=6.7 Hz); ¹³C RMN (100 MHz, CDCl₃) δ 140.9, 126.0, 66.9, 59.5, 51.3, 27.6; IR cm⁻¹ 3368, 2925, 2099. Dans une solution du diol **1.32** préparé précédemment (0.200 g, 1.27 mmol) et tris(Boc)guanidine (0.457 g, 1.27 mmol) dans THF (25 mL) à 0°C, a été ajoutée

une solution de PPh₃ (0.700 g, 2.67 mmol) et DEAD (0.42 mL, 2.67 mmol) dans THF (3.5 mL). Après avoir laissé sous agitation pendant 30 min., NaHCO₃ (sat.) a été ajouté et la solution a été concentrée sous pression réduite. Le résidu a été extrait avec CH₂Cl₂, les fractions organiques combinées ont été lavées avec NaCl (sat.), séchées sur Na₂SO₄, concentrées sous pression réduite et le résidu obtenu a été purifié par chromatographie éclair (AcOEt/hexanes 15:85) pour donner la guanidine protégée **1.33** (0.390 g, 64%) sous la forme d'une huile incolore; ¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) δ 5.36 (t, 1H, *J*=7.3 Hz), 4.30 (s, 2H), 4.11 (s, 2H), 3.32 (t, 2H, *J*=6.6 Hz), 2.26 (q, 2H, *J*=6.6 Hz), 1.47 (s, 27H); ¹³C RMN (75 MHz, CDCl₃) δ 157.9, 151.8, 151.0, 147.9, 134.3, 119.8, 83.4, 83.3, 79.6, 50.3, 48.4, 44.1, 28.0, 27.8, 27.4; IR cm⁻¹ 2980, 2934, 2099, 1752, 1694, 1647, 1141; HRMS pour C₂₂H₃₇N₆O₆ (M + H⁺) calculée 481.2774, trouvée 481.2788.



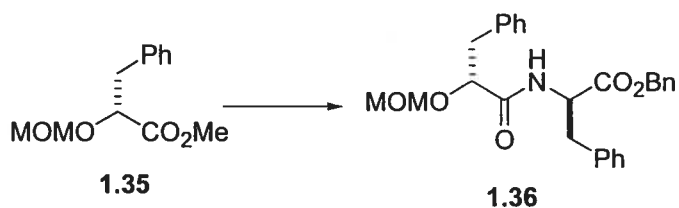
3-{5-[*N,N'*-bis-(*tert*-butyloxycarbonyl)tétrahydropyrimidin-2-

imine]]propanamine (1.34). Dans une solution de la guanidine protégée **1.33** (0.227 g, 0.472 mmol) dans THF (6 mL), ont été ajoutés 4 gouttes de H₂O suivi de PPh₃ (0.250 g, 0.945 mmol) et le mélange a été chauffé sous agitation à 60°C pendant 3h. Après avoir refroidi à t.p., la solution a été concentrée sous pression réduite, le résidu a été dissout dans Et₂O (10 mL), la phase organique a été extraite avec AcOH (10% dans H₂O), les fractions acides combinées ont été lavées avec Et₂O, puis lyophilisées. Le solide blanc obtenu a été dissout dans H₂O, élué sur une colonne de résine Dowex 1X8-50 (forme Cl⁻), puis lyophilisé à nouveau pour donner un mélange régioisomériques d'amines protégées **1.34** (0.108 g, 60%) sous la forme d'un solide blanc; ¹H RMN (400 MHz, CD₃OD) δ (mélange de régioisomères) 5.75 (large m, 1H), 4.17 (s, 1H),

4.11 (s, 1H), 4.04 (s, 1H), 3.99 (s, 1H), 3.11 (t, 1H, $J=6.7$ Hz), 3.06 (t, 1H, $J=6.7$ Hz), 2.52 (q, 1H, $J=6.7$ Hz), 2.28 (q, 1H, $J=6.7$ Hz), 1.54 (s, 12H), 1.43 (s, 6H); ^{13}C RMN (100 MHz, CD_3OD) δ (mélange de régioisomères) 157.5, 152.2, 151.5, 126.9, 125.5, 124.0, 123.4, 84.6, 84.5, 79.0, 45.2, 45.0, 40.7, 39.8, 39.5, 38.9, 28.6, 27.8, 27.1, 26.0; HRMS pour $\text{C}_{17}\text{H}_{31}\text{N}_4\text{O}_4$ ($\text{M} + \text{H}^+$) calculée 355.2345, trouvée 355.2334.

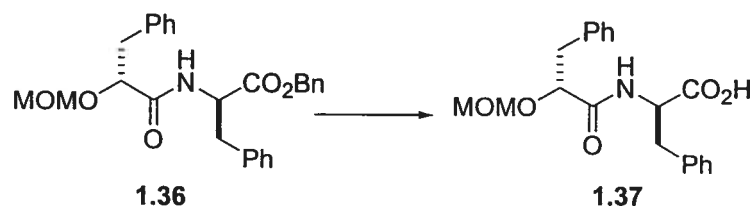


O-Méthoxyméthyl-D-phényllactilate de méthyle (1.35). Dans une suspension de l'acide D-phényllactique (0.460 g, 2.78 mmol) dans Et_2O (15 mL), a été ajouté CH_2N_2 jusqu'à l'obtention d'une couleur jaunâtre puis le solvant a été évaporé. Le résidu obtenu a été dissout dans CH_2Cl_2 (8 mL), puis $^i\text{Pr}_2\text{NEt}$ (1.46 mL, 8.32 mmol) suivi de MOMCl (0.64 mL, 8.32 mmol) ont été additionnés. Après avoir laissé sous agitation toute la nuit, N_2 a été bullé pendant 15 min., NH_4Cl (sat.) a été ajouté, la phase aqueuse a été extraite avec CH_2Cl_2 , les fractions organiques combinées ont été lavées avec NaCl (sat.), séchées sur Na_2SO_4 , le solvant a été évaporé sous pression réduite et le résidu a été purifié par chromatographie éclair (AcOEt /hexanes 25:75) pour donner l'ester **1.35** (0.460 g, 90%) sous la forme d'un solide blanc; ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 7.32-7.20 (m, 5H), 4.57 (dd, 2H, $J=7.0$ Hz, $J=48.8$ Hz), 4.34 (dd, 1H, $J=4.4$ Hz, $J=9.0$ Hz), 3.72 (s, 3H), 3.18-3.05 (m, 4H), 3.00-2.94 (m, 1H); ^{13}C RMN (100 MHz, CDCl_3) δ 172.9, 137.4, 129.9, 128.8, 127.1, 96.4, 76.7, 56.1, 52.4, 39.6; $[\alpha]_D^{20}$: $+57.7^\circ$ (c 0.77, CHCl_3); HRMS pour $\text{C}_{12}\text{H}_{17}\text{NO}_4$ ($\text{M} + \text{H}^+$) calculée 225.1126, trouvée 225.1123.



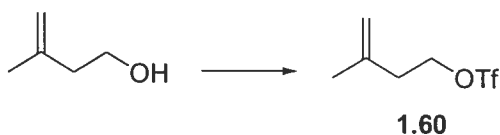
***N*-(D-Phénylalaninate de benzyl)-O-méthoxyméthyl-D-phényllactilamide (1.36).** Dans une solution de l'ester méthylique **1.35** (0.442 g, 1.97 mmol) dans THF/H₂O (8 mL, 5:3), a été additionné LiOH (0.142 g, 5.91 mmol) et la solution a été laissée sous agitation pendant 1h. La solution a été refroidie à 0°C, acidifiée avec HCl (2N) jusqu'à pH=5, la phase acide a été extraite avec AcOEt, les fractions organiques combinées ont été lavées avec NaCl (sat.), séchées sur Na₂SO₄, le solvant a été évaporé sous pression réduite et le résidu a été purifié par chromatographie éclair (AcOEt/hexanes 25:75) pour donner l'acide carboxylique correspondant (0.410 g, quant.) sous la forme d'un solide blanc; ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 10.35-10.10 (large s, 1H), 7.35-7.20 (m, 5H), 4.68 (d, 1H, *J*=6.9 Hz), 4.52 (d, 1H, *J*=6.9 Hz), 4.40 (dd, 1H, *J*=3.6 Hz, *J*=9.1 Hz), 3.20 (dd, 1H, *J*=10.3 Hz, *J*=14.0 Hz), 3.10-2.98 (m, 4H); ¹³C RMN (100 MHz, CDCl₃) δ 177.8, 137.3, 129.9, 128.8, 127.2, 96.5, 76.6, 56.2, 39.4; [α]_D: +47.8° (c 0.80, CHCl₃). Dans une solution de l'acide préparé précédemment (0.410 g, 1.97 mmol) dans CH₂Cl₂ (5 mL) à 0°C, ont été ajoutés successivement EDC (0.486 g, 2.56 mmol), HOBT (0.343 g, 2.56 mmol), Et₃N (0.54 mL, 3.94 mmol), puis une solution de D-Phe-OBn (0.834 g, 1.97 mmol) dans CH₂Cl₂ (2 mL). Après avoir laissé sous agitation pendant toute la nuit, la solution a été diluée avec CH₂Cl₂, lavée avec NaHCO₃ (sat.), NaCl (sat.), séchée sur Na₂SO₄, le solvant a été évaporé sous pression réduite et le résidu obtenu a été purifié par chromatographie éclair (CH₂Cl₂/MeOH 100:0 à 95:5) pour donner le pseudo-dipeptide **1.36** (0.770 g, 89%) sous la forme d'un solide blanc; ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 7.42-7.18 (m, 12H), 6.97 (d, 1H, *J*=8.6 Hz), 6.82 (dd, 2H, *J*=1.3 Hz, *J*=6.8 Hz), 5.12 (dd, 2H, *J*=9.0 Hz, *J*=12.1 Hz), 5.00-4.95 (m, 1H), 4.49 (d, 1H, *J*=6.8 Hz), 4.41 (d, 1H, *J*=6.8 Hz), 4.32 (dd, 1H, *J*=3.6 Hz, *J*=7.7 Hz), 3.10-3.02 (m, 5H), 3.00-2.85 (m, 2H); ¹³C RMN (100 MHz, CDCl₃) δ 171.5, 171.4,

137.5, 135.9, 135.4, 130.3, 129.8, 129.1, 129.0, 128.9, 128.7, 127.5, 127.2, 96.2, 78.0, 67.7, 56.3, 52.7, 39.3, 38.5; $[\alpha]_D$: +33.7° (c 1.0, CHCl₃); HRMS pour C₂₇H₃₀NO₅ (M + H⁺) calculée 448.2123, trouvée 448.2120.



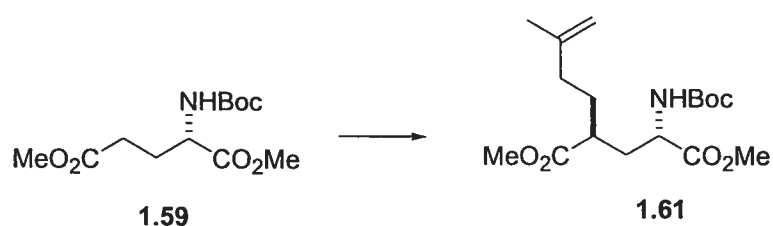
Acide *N*-(*O*-méthoxyméthyl-*D*-phényllactylamide)-*D*-phénylalanique (1.37).

Dans une solution du pseudo-dipeptide 1.36 (0.533 g, 1.19 mmol) dans MeOH/AcOEt (10 mL, 1:1), a été ajouté Pd/C 10% (cat.) et le mélange a été laissé sous agitation sous 1 atm de H₂ pendant toute la nuit. Par la suite, le catalyseur a été filtré sur un lit de célite[®], le filtrat a été concentré sous pression réduite pour donner l'acide carboxylique 1.37 (0.420 g, quant.) sous la forme d'un solide blanc; ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 9.30-8.80 (large s, 1H), 7.45-7.08 (m, 8H), 7.07 (d, 1H, *J*=8.5 Hz), 7.00-6.92 (m, 2H), 4.95 (dd, 1H, *J*=2.8 Hz, *J*=5.8 Hz), 4.51 (d, 1H, *J*=6.7 Hz), 4.42 (s, 1H, *J*=6.7 Hz), 4.35 (dd, 1H, *J*=3.4 Hz, *J*=7.8 Hz), 3.18-3.00 (m, 6H), 2.95-2.78 (m, 1H); ¹³C RMN (100 MHz, CDCl₃) δ 174.7, 172.5, 137.3, 135.8, 130.3, 129.8, 129.0, 128.7, 127.6, 127.2, 96.3, 78.0, 56.4, 52.7, 39.4, 38.0; $[\alpha]_D$: +4.6° (c 0.89, CHCl₃); HRMS pour C₂₀H₂₄NO₅ calculée 358.1654, trouvée 358.1642.



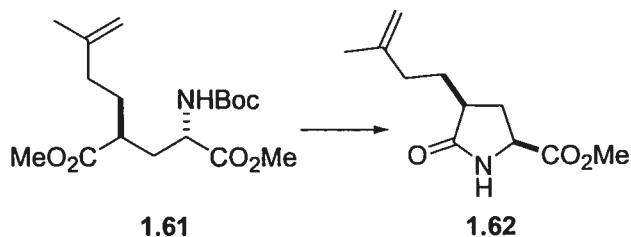
Trifluorométhanesulfonate de 3-méthylbut-3-ènyle (1.60). Dans une solution de pyridine (1.92 mL, 23.8 mmol) dans CH₂Cl₂ (20 mL) à -78°C, a été additionné Tf₂O (3.33 mL, 19.8 mmol). Après avoir laissé sous agitation pendant 15 min., le 3-méthyl-but-3-énol (2.00 mL, 19.8 mmol) a été additionné.

Après avoir agité pendant 20 min., la solution a été diluée avec CH_2Cl_2 , lavée avec une solution de HCl 1N (20 mL) refroidie à 0°C , H_2O , puis séchée sur Na_2SO_4 . Après avoir concentré sous pression réduite sans chauffage, l'huile obtenue a été purifiée par chromatographie éclair sur un minimum de gel de silice (Hexanes/ Et_2O 5:1) pour donner le triflate **1.60** (3.50 g, 81%) sous la forme d'une huile brunâtre; ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 4.94 (t, 1H, $J=1.4$ Hz), 4.82 (t, 1H, $J=1.4$ Hz), 4.61 (t, 2H, $J=6.8$ Hz), 2.54 (t, 2H, $J=6.8$ Hz), 1.79 (s, 3H).

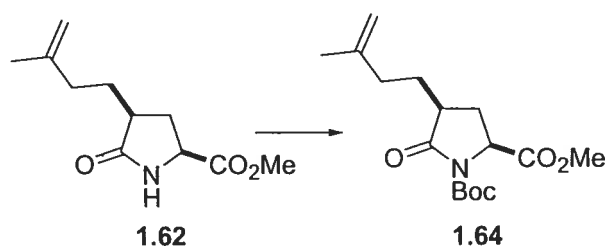


(2S,4S)-2-tert-Butyloxycarbonylamino-4-(3-méthylbut-3-ènyl)pentane-1,5-dioate de méthyle (1.61). Dans une solution du diester **1.59** (2.20 g, 8.02 mmol) dans THF (50 mL) à -78°C , a été additionnée une solution de LiHMDS (16.8 mL, 1.0 N dans THF). Après avoir laissé sous agitation pendant 45 min., une solution du triflate **1.60** (3.50 g, 16.0 mmol) dans THF (12 mL) à -78°C a été canulée goutte-à-goutte dans la solution de l'énolate. Après 20 min. d'agitation, la solution a été neutralisée avec NH_4Cl (2N), réchauffée à t.p., concentrée sous pression réduite, la phase aqueuse a été extraite avec CH_2Cl_2 , les fractions organiques combinées ont été lavées avec NaCl (sat.), puis séchées sur Na_2SO_4 avant d'être concentrées sous pression réduite. Le résidu obtenu a été purifié par chromatographie éclair (AcOEt/hexanes 10:90 à 15:85) pour donner **1.61** (2.28 g, 83%) sous la forme d'une huile incolore; ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 4.96 (d, 1H, $J=8.4$ Hz), 4.71 (s, 1H), 4.66 (s, 1H), 4.35 (large dd, 1H, $J=7.7$ Hz, $J=14.3$ Hz), 3.74 (s, 3H), 3.67 (s, 3H), 2.52-2.44 (m, 1H), 2.06-1.95 (m, 5H), 1.81-1.42 (m, 6H), 1.43 (s, 9H), 1.30-1.23 (m, 1H); ^{13}C RMN (100 MHz, CDCl_3) δ 176.4, 173.2, 155.7, 144.8, 111.0, 80.2, 52.5, 52.0,

41.9, 35.3, 34.6, 30.5, 28.6, 22.6; $[\alpha]_D^{25}$: +13.5° (c 1.12, CHCl₃); FAB/MS pour C₁₇H₃₀NO₆ (M + H⁺) calculée 344.2, trouvée 344.2.

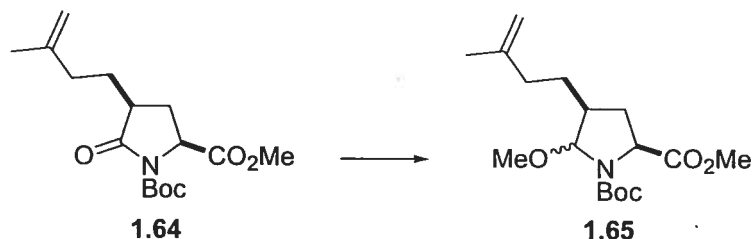


(2S,4S)-4-(3-méthylbut-3-ènyle)pyrrolidin-5-one-2-carboxylate de méthyle (1.62). Le diester **1.61** (2.54 g, 7.40 mmol) a été dissout dans HCO₂H (20 mL), laissé sous agitation à t.p. jusqu'à disparition du produit de départ (environ 4-5h), puis le mélange a été concentré sous pression réduite. Le résidu a été dissout dans toluène (100 mL) et la solution a été portée à reflux pendant 1.5h. La solution a été concentrée sous pression réduite pour donner la lactame **1.62** (1.41, 90%) correspondante sous la forme d'une huile incolore; ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 6.99 (large s, 1H), 4.68 (s, 1H), 4.65 (s, 1H), 4.17 (t, 1H, J=8.0 Hz), 3.72 (s, 3H), 2.63-2.57 (m, 1H), 2.39-2.35 (m, 1H), 2.06-1.98 (m, 3H), 1.80-1.74 (m, 1H), 1.67 (s, 3H), 1.43-1.39 (m, 1H); ¹³C RMN (100 MHz, CDCl₃) δ 179.7, 172.7, 145.1, 111.0, 54.2, 52.8, 40.9, 35.6, 31.7, 29.2, 22.6; $[\alpha]_D^{25}$: +8.7° (c 1.0, CHCl₃); HRMS pour C₁₁H₁₇NO₃ (M + H⁺) calculée 211.1208, trouvée 211.1208.



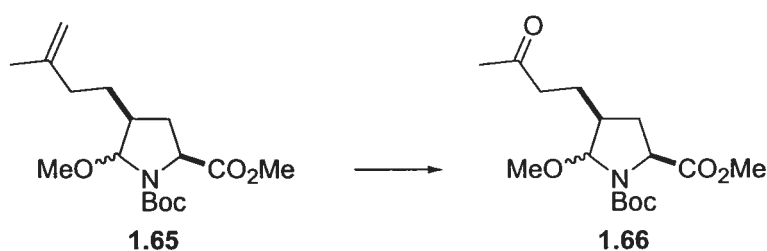
(2S,4S)-N-tert-Butyloxycarbonyl-4-(3-méthylbut-3-ènyle)pyrrolidin-5-one-2-carboxylate de méthyle (1.64). Dans une solution de la lactame **1.62** (1.40, 6.63 mmol) dans CH₂Cl₂ (23 mL), ont été additionnés successivement Et₃N

(2.77 mL, 19.8 mmol), Boc_2O (2.17 g, 9.94 mmol) et une quantité catalytique de DMAP. Après avoir laissé sous agitation pendant toute la nuit, la solution a été neutralisée avec NH_4Cl (2N), la phase aqueuse a été extraite avec CH_2Cl_2 , les fractions organiques combinées ont été lavées avec NaCl (sat.), puis séchées sur Na_2SO_4 avant d'être concentrées sous pression réduite. Le résidu obtenu a été purifié par chromatographie éclair (AcOEt/hexanes 10:90 à 15:85) pour donner **1.64** (1.88 g, 90%) sous la forme d'un solide blanc cristallisant dans AcOEt/hexanes; t.f.: 53-55°C ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 4.70 (s, 1H), 4.65 (s, 1H), 4.46 (t, 1H, $J=7.7$ Hz), 3.74 (s, 3H), 2.55-2.45 (m, 1H), 2.10-1.98 (m, 4H), 1.68-1.57 (m, 4H), 1.54-1.39 (m, 10H); ^{13}C RMN (100 MHz, CDCl_3) δ 175.3, 172.3, 149.8, 144.7, 111.3, 84.0, 57.8, 52.8, 42.3, 35.4, 29.3, 28.3, 22.5; $[\alpha]_D$: +11.0° (c 0.5, CHCl_3); HRMS pour $\text{C}_{16}\text{H}_{25}\text{NO}_5$ calculée 311.1733, trouvée 311.1733.

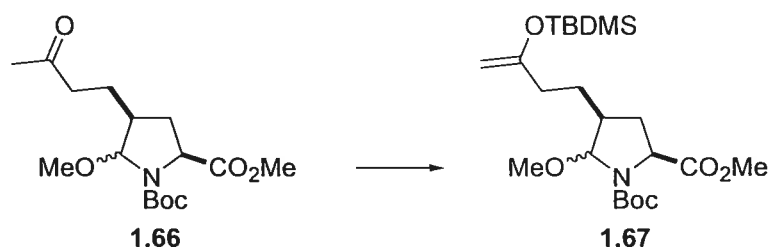


(2S,4S,5R,S)-N-tert-Butyloxycarbonyl-5-méthoxy-4-(3-méthylbut-3-ényl)pyrrolidine-2-carboxylate de méthyle (1.65). Dans une solution de **1.64** (1.68 g, 5.39 mmol) dans THF (40 mL) à -78°C , a été additionnée une solution de LiHBEt_3 (5.9 mL, 1.0 M dans THF). Après avoir laissé sous agitation pendant 1h, le mélange a été neutralisé avec NaHCO_3 (sat.) ainsi que 1 goutte de H_2O_2 (30% dans H_2O), puis la solution a été réchauffée à t.p. Après avoir concentré la solution sous pression réduite, la phase aqueuse a été extraite avec CH_2Cl_2 , les fractions organiques combinées ont été lavées avec NaCl (sat.) puis séchées sur Na_2SO_4 avant d'être concentrées sous pression réduite. Dans une solution du résidu obtenu dans MeOH (20 mL), a été ajoutée une quantité catalytique de p-TSA et la solution a été laissée sous agitation à t.p. pendant

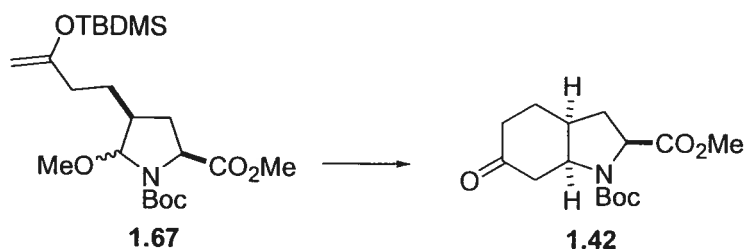
1h. Par la suite, la solution a été neutralisée par l'addition de NaHCO_3 (sat.), le mélange a été concentré sous pression réduite, le résidu a été solubilisé dans $\text{H}_2\text{O}/\text{CH}_2\text{Cl}_2$, la phase aqueuse a été extraite avec CH_2Cl_2 , les fractions organiques combinées ont été lavées avec NaCl (sat.) puis séchées sur Na_2SO_4 avant d'être concentrées sous pression réduite. Finalement, le résidu a été purifié par chromatographie éclair (AcOEt/hexanes 15:85) pour donner un mélange diastéréomérique d'hémiaminals **1.65** (1.60 g, 91%) sous la forme d'une huile incolore.



(2S,4S,5R,S)-N-tert-Butyloxycarbonyl-5-méthoxy-4-(3-oxobutyl)pyrrolidine-2-carboxylate de méthyle (1.66). Dans une solution de l'oléfine **1.65** (0.710 g, 2.17 mmol) dans CH_2Cl_2 (25 mL) à -78°C , a été bullé de l'ozone jusqu'à obtention d'une couleur bleue. Après avoir fait bullé $\text{Ar}(\text{g})$ pour enlever l'excès d'ozone, une solution de PPh_3 (0.854 g, 3.26 mmol) dans CH_2Cl_2 (5 mL) a été additionnée et la solution a été réchauffée à t.p., puis concentrée sous pression réduite. Finalement, le résidu a été purifié par chromatographie éclair (AcOEt/hexanes 20:80) pour donner un mélange diastéréomérique de cétones **1.66** (0.533 g, 75%) sous la forme d'une huile incolore.

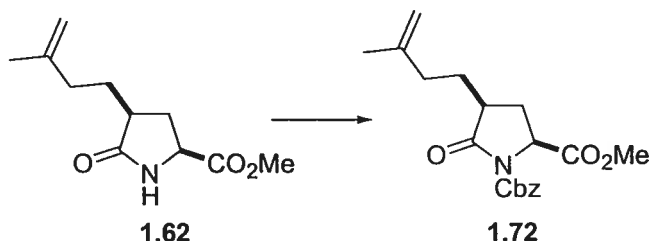


(2S,4S,5R,S)-N-tert-Butyloxycarbonyl-5-méthoxy-4-[3-(tert-butyldiméthylsilyloxy)but-3-ényl]pyrrolidine-2-carboxylate de méthyle (1.67). Dans une solution de la cétone **1.66** (0.266 g, 0.807 mmol) dans THF (5 mL) à -78°C , a été additionnée une solution fraîchement préparée de LDA (0.888 mmol) dans THF (1 mL). Après avoir laissé sous agitation pendant 15 min., TBDMSOTf (0.200 mL, 0.888 mmol) a été additionné et la solution a été laissée sous agitation pendant 75 min. Par la suite, la solution a été neutralisée par l'addition de NaHCO_3 (sat.), le mélange a été concentré sous pression réduite, le résidu a été solubilisé dans $\text{H}_2\text{O}/\text{CH}_2\text{Cl}_2$, la phase aqueuse a été extraite avec CH_2Cl_2 , les fractions organiques combinées ont été lavées avec NaCl (sat.) puis séchées sur Na_2SO_4 avant d'être concentrées sous pression réduite. Finalement, le résidu a été purifié par chromatographie éclair (AcOEt/hexanes 15:85) pour donner un mélange diastéréomérique d'éthers d'énols silylés **1.67** (0.245 g, 68%) sous la forme d'une huile incolore.



(2S,3aS,7aS)-N-tert-Butyloxycarbonyl-6-oxo-octahydroindole-2-carboxylate de méthyle (1.42). Dans une solution de l'éther d'énol silylé **1.67** (0.100 g, 0.225 mmol) et de $^i\text{Pr}_2\text{NEt}$ (78 μL , 0.45 mmol) dans CH_2Cl_2 (3 mL) à -78°C , a été additionné TMSOTf (90 μL , 0.45 mmol), puis la solution a été réchauffée graduellement jusqu'à -45°C sur une période de 1h. Par la suite, la solution a été neutralisée par l'addition de NaHCO_3 (sat.), le mélange a été concentré sous pression réduite, le résidu a été solubilisé dans $\text{H}_2\text{O}/\text{CH}_2\text{Cl}_2$, la phase aqueuse a été extraite avec CH_2Cl_2 , les fractions organiques combinées ont été lavées avec NaCl (sat.), puis séchées sur Na_2SO_4 avant d'être concentrées sous pression réduite. Finalement, le résidu a été purifié par chromatographie

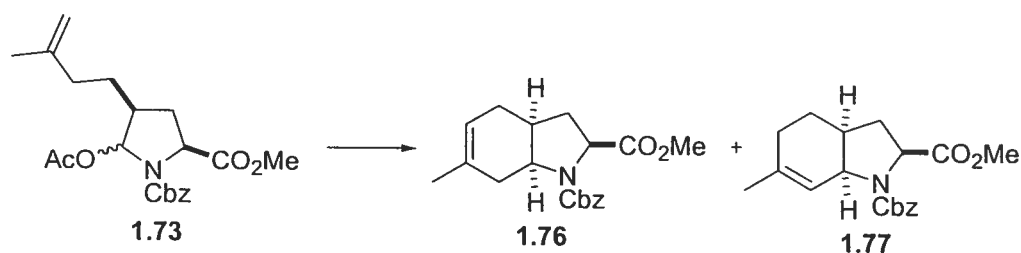
éclair (AcOEt/hexanes 25:75) pour donner l'octahydroindole **1.42** (0.014 g, 22%) sous la forme d'une huile incolore. Tous les données spectroscopiques sont en accord avec ceux rapportés dans la littérature.²²



(2S,4S)-N-Benzyloxycarbonyl-4-(3-méthylbut-3-ényl)pyrrolidin-5-one-2-carboxylate de méthyle (1.72). Dans une solution de la lactame **1.62** (1.00 g, 4.73 mmol) dans THF (12 mL) à -78°C , a été additionnée une solution de LiHMDS (5.2 mL, 1.0 M dans THF). Après avoir laissé sous agitation pendant 30 min., Cbz-Cl (0.74 mL, 5.2 mmol) a été ajouté goutte-à-goutte et l'agitation s'est poursuivie pendant 1h. Par la suite, la solution a été neutralisée avec NH_4Cl (2N), réchauffée à t.p., concentrée sous pression réduite, la phase aqueuse a été extraite avec CH_2Cl_2 , les fractions organiques combinées ont été lavées avec NaCl (sat.), concentrées sous pression réduite et le résidu a été purifié par chromatographie éclair (AcOEt/hexanes 20:80) pour donner la lactame **1.72** (1.22 g, 75%) sous la forme d'une huile incolore; ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 7.40-7.29 (m, 5H), 5.32 (d, 1H, $J=12.3$ Hz), 5.18 (d, 1H, $J=12.3$ Hz), 4.73 (s, 1H), 4.68 (s, 1H), 4.54 (t, 1H, $J=7.4$ Hz), 3.64 (s, 3H), 2.57-2.52 (m, 2H), 2.12-2.01 (m, 3H), 1.72-1.67 (m, 4H), 1.54-1.51 (m, 1H); ^{13}C RMN (100 MHz, CDCl_3) δ 175.0, 172.0, 151.5, 144.6, 135.4, 128.9, 128.8, 128.5, 111.4, 68.8, 57.6, 52.9, 42.2, 35.6, 29.3, 28.3, 22.5; $[\alpha]_{\text{D}}$: -8.6° (c 1.0, CHCl_3); HRMS pour $\text{C}_{19}\text{H}_{23}\text{NO}_5$ ($\text{M} + \text{H}^+$) calculée 345.157623, trouvée 345.157055.



(2S,4S)-5-Acétoxy-N-benzyloxycarbonyl-4-(3-méthylbut-3-ène)pyrrolidine-2-carboxylate de méthyle (1.73). Dans une solution de **1.72** (0.990 g, 2.87 mmol) dans THF (22 mL) à -78°C , a été additionnée une solution de LiHBEt_3 (3.2 mL, 1.0 N dans THF). Après avoir laissé sous agitation pendant 1h, le mélange a été neutralisé avec NaHCO_3 (sat.) ainsi que 1 goutte de H_2O_2 (30% dans H_2O), puis la solution a été réchauffée à t.p. Après avoir concentré la solution sous pression réduite, la phase aqueuse a été extraite avec CH_2Cl_2 , les fractions organiques combinées ont été lavées avec NaCl (sat.) puis séchées sur Na_2SO_4 avant d'être concentrées sous pression réduite. Le résidu obtenu a été purifié par chromatographie éclair (AcOEt/hexanes 25:75) pour donner un mélange diastéréomérique d'hémiaminals **1.73** (0.943 g, 85%) sous la forme d'une huile incolore.

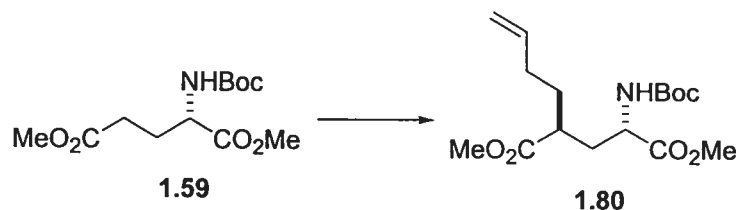


(2S,3aS,7aS)-N-Benzyloxycarbonyl-6-méthyl-2,3,3a,4,7,7a-hexahydroindole-2-carboxylate de méthyle (1.76). Dans une solution de l'hémiaminal **1.73** (0.102 g, 0.262 mmol) dans CH_2Cl_2 (3 mL) à -78°C , a été additionné BF_3OEt_2 (50 μL , 0.39 mmol), puis la solution a été laissée sous agitation pendant 20 min. Par la suite, la solution a été neutralisée avec NaHCO_3 (sat.), la solution a été réchauffée à t.p., NaCl (sat.) a été ajouté, la phase aqueuse a été extraite avec CH_2Cl_2 , les fractions organiques combinées

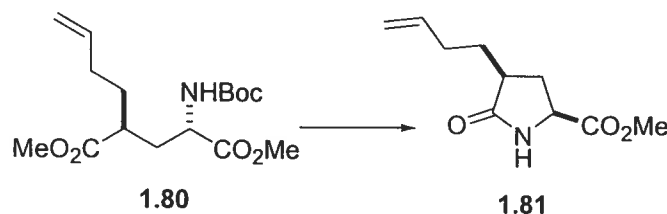
ont été lavées avec NaCl (sat.) puis séchées sur Na₂SO₄ avant d'être concentrées sous pression réduite. Le résidu obtenu a été purifié par chromatographie éclair (AcOEt/hexanes 10:90 avec plus de gel de silice) pour donner un mélange difficilement séparable des hydroindoles **1.76** et **1.77** (0.051 g, 60%) sous la forme d'une huile incolore. En effectuant une deuxième purification par chromatographie éclair, il est possible d'isoler une quantité analytique de l'hydroindole **1.76**; ¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) δ (mélange de rotamères) 7.42-7.21 (m, 5H), 5.30-5.00 (m, 3H), 4.40-4.25 (m, 1H), 4.15-4.02 (m, 1H), 3.76 (s, 1.5H), 3.55 (s, 1.5H), 2.60-2.50 (m, 0.5H), 2.47-2.12 (m, 4.5H), 2.10-1.97 (m, 1H), 1.90-1.76 (m, 1H), 1.67 (s, 1.5H), 1.65 (s, 1.5H); HRMS pour C₁₉H₂₄NO₄ (M + H⁺) calculée 330.1705, trouvée 330.1694.



Trifluorométhanesulfonate de 3-butèneyle (1.79). Dans une solution de pyridine (5.63 mL, 69.7 mmol) dans CH₂Cl₂ (60 mL) à -78°C, a été additionné Tf₂O (9.78 mL, 58.1 mmol). Après avoir laissé sous agitation pendant 15 min., le 3-buténol (5.00 mL, 58.1 mmol) a été additionné. Après avoir agité pendant 20 min., la solution a été diluée avec CH₂Cl₂, lavée avec une solution de HCl 1N (40 mL) refroidie à 0°C, H₂O, puis séchée sur Na₂SO₄. Après avoir concentré sous pression réduite sans chauffage, l'huile obtenue a été purifiée par chromatographie éclair sur un minimum de gel de silice (Hexanes/Et₂O 5:1) pour donner le triflate **1.79** (8.18 g, 69%) sous la forme d'une huile brunâtre; ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 5.82-5.65 (m, 1H), 5.25-5.20 (m, 2H), 4.57 (t, 2H, J=6.6 Hz), 2.62-2.57 (m, 2H); ¹³C RMN (100 MHz, CDCl₃) δ 131.4, 120.0, 76.5, 33.9.

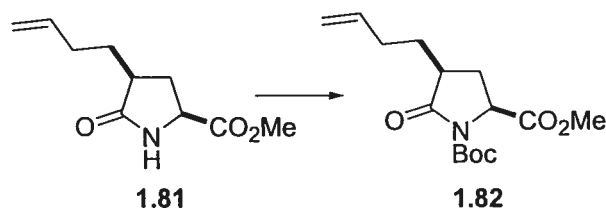


(2S,4S)-2-tert-Butyloxycarbonylamino-4-(3-butènyl)pentane-1,5-dioate de méthyle (1.80). Dans une solution du diester **1.59** (4.72 g, 17,1 mmol) dans THF (100 mL) à -78°C , a été additionnée une solution de LiHMDS (36.0 mL, 1.0 N dans THF). Après avoir laissé sous agitation pendant 45 min., une solution du triflate **1.79** (7.0 g, 34 mmol) dans THF (35 mL) à -78°C a été canulée goutte-à-goutte dans la solution de l'énolate. Après 20 min. d'agitation, la solution a été neutralisée avec NH_4Cl (2N), réchauffée à t.p., concentrée sous pression réduite, la phase aqueuse a été extraite avec CH_2Cl_2 , les fractions organiques combinées ont été lavées avec NaCl (sat.), puis séchées sur Na_2SO_4 avant d'être concentrées sous pression réduite. Le résidu obtenu a été purifié par chromatographie éclair (AcOEt/hexanes 10:90 à 15:85) pour donner **1.80** (4.80 g, 85%) sous la forme d'une huile incolore; ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 5.80-5.65 (m, 1H), 5.92-5.00 (m, 2H), 4.20-4.15 (m, 1H), 3.71 (s, 3H), 3.66 (s, 3H), 2.55-2.45 (m, 1H), 2.10-1.95 (m, 4H), 1.78-1.70 (m, 1H), 1.65-1.58 (m, 1H), 1.43 (s, 9H); ^{13}C RMN (100 MHz, CDCl_3) δ 176.5, 173.4, 155.7, 137.7, 115.9, 80.4, 52.9, 52.8, 52.2, 41.9, 34.8, 31.9, 31.5, 28.7; $[\alpha]_D^{25}$: $+12.9^{\circ}$ (c 1.18, CHCl_3); HRMS pour $\text{C}_{16}\text{H}_{28}\text{NO}_6$ calculée ($\text{M} + \text{H}^+$) 330.1916, trouvée 330.1905.



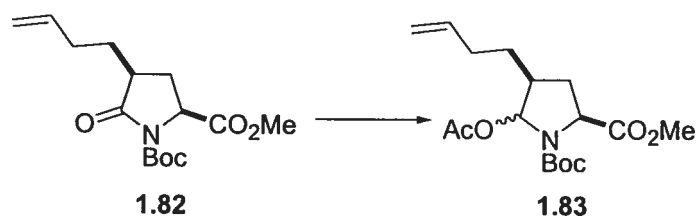
(2S,4S)-4-(3-Butènyl)pyrrolidin-5-one-2-carboxylate de méthyle (1.81). Dans une solution du diester **1.80** (4.80 g, 14.6 mmol) dans CH_2Cl_2 (38 mL), a été

additionné TFA (9.5 mL), puis laissé sous agitation pendant 2h. Le mélange a été concentré sous pression réduite, le résidu a été dissout dans toluène (180 mL) et la solution a été portée à reflux pendant 1.5h. La solution a été concentrée sous pression réduite pour donner la lactame **1.81** (2.73, 95%) correspondante sous la forme d'une huile incolore; ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 6.65-6.60 (large s, 1H), 5.80-5.70 (m, 1H), 5.00-4.90 (m, 2H), 4.08 (t, 1H, $J=9.2$ Hz), 3.78 (s, 3H), 2.70-2.58 (m, 1H), 2.45-2.38 (m, 1H), 2.20-1.82 (m, 3H), 1.82-1.75 (m, 1H), 1.42-1.35 (m, 1H); ^{13}C RMN (100 MHz, CDCl_3) δ 179.5, 172.7, 138.0, 115.8, 54.1, 53.0, 40.8, 31.8, 31.7, 30.4; $[\alpha]_D$: +16.1° (c 1.5, CHCl_3); HRMS pour $\text{C}_{10}\text{H}_{15}\text{NO}_3$ calculée 197.1051, trouvée 197.1049.

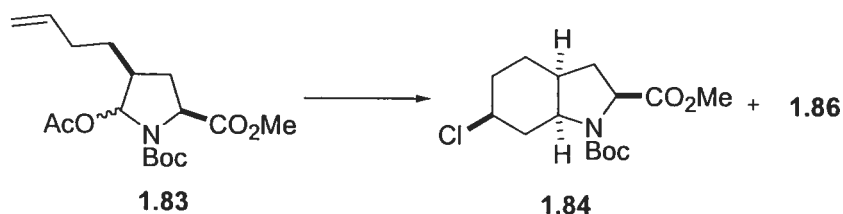


(2S,4S)-4-(3-But-3-enyl)-N-tert-butyloxycarbonylpyrrolidin-5-one-2-

carboxylate de méthyle (1.82). Dans une solution de la lactame **1.81** (2.70, 13.7 mmol) dans CH_2Cl_2 (40 mL), ont été additionnés successivement Et_3N (6.09 mL, 43.7 mmol), Boc_2O (4.77 g, 21.9 mmol) et une quantité catalytique de DMAP. Après avoir laissé sous agitation pendant toute la nuit, la solution a été neutralisée avec NH_4Cl (2N), la phase aqueuse a été extraite avec CH_2Cl_2 , les fractions organiques combinées ont été lavées avec NaCl (sat.), puis séchées sur Na_2SO_4 avant d'être concentrées sous pression réduite. Le résidu obtenu a été purifié par chromatographie éclair (AcOEt/hexanes 10:90 à 15:85) pour donner **1.82** (3.82 g, 94%) sous la forme d'une huile incolore; ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 5.80-5.70 (m, 1H), 5.10-4.95 (m, 2H), 4.55-4.45 (m, 1H), 3.76 (s, 3H), 2.60-2.42 (m, 2H), 2.21-1.95 (m, 3H), 1.63-1.58 (m, 1H), 1.45-1.40 (m, 10H); ^{13}C RMN (100 MHz, CDCl_3) δ 175.4, 172.4, 149.0, 137.6, 116.1, 84.0, 57.8, 52.9, 42.2, 31.5, 30.5, 28.3, 28.2; $[\alpha]_D$: +12.9° (c 1.18, CHCl_3); HRMS pour $\text{C}_{15}\text{H}_{24}\text{NO}_5$ calculée ($\text{M} + \text{H}^+$) 298.1654, trouvée 298.1645.

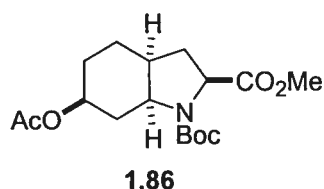


(2S,4S,5R,S)-5-Acétoxy-4-(3-butène)-N-tert-butylloxycarbonylpyrrolidine-2-carboxylate de méthyle (1.83). Dans une solution de **1.82** (3.00 g, 10.0 mmol) dans THF (70 mL) à -78°C , a été additionnée une solution de LiHBEt_3 (11.1 mL, 1.0 N dans THF). Après avoir laissé sous agitation pendant 1h, le mélange a été neutralisé avec NaHCO_3 (sat.) ainsi que 2 gouttes de H_2O_2 (30% dans H_2O), puis la solution a été réchauffée à t.p. Après avoir concentré la solution sous pression réduite, la phase aqueuse a été extraite avec CH_2Cl_2 , les fractions organiques combinées ont été lavées avec NaCl (sat.) puis séchées sur Na_2SO_4 avant d'être concentrées sous pression réduite. Le résidu obtenu a été purifié par chromatographie éclair (AcOEt/hexanes 15:85) pour donner un mélange diastéréomérique d'hémiaminaux **1.83** (3.13 g, 91%) sous la forme d'une huile incolore.

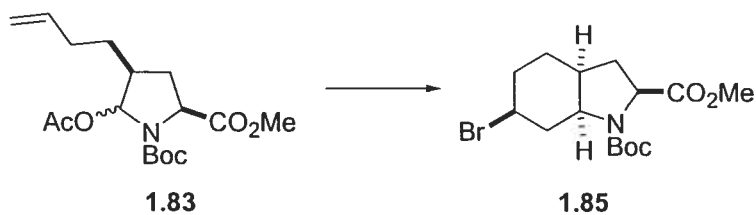


(2S,3aS,6S,7aS)-N-tert-Butylloxycarbonyl-6-chloro-octahydroindole-2-carboxylate de méthyle (1.84). Dans une solution d'hémiaminaux **1.83** (0.800 g, 2.34 mmol) dans CH_2Cl_2 (15 mL), a été additionnée une solution de SnCl_4 (3.0 mL, 1.0 M dans CH_2Cl_2) goutte-à-goutte. Après avoir laissé sous agitation pendant 10 min., la solution a été neutralisée avec NaHCO_3 (sat.), réchauffée à t.p., filtrée sur un lit de célite[®], lavée avec NaCl (sat.) et concentrée sous pression réduite. Le résidu obtenu a été purifié par chromatographie éclair

(AcOEt/hexanes 10:90 à 15:85) pour donner l'octahydroindole **1.84** (0.490 g, 66%) sous la forme d'une huile incolore; ^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ (mélange de rotamères) 4.20-4.15 (m, 1H), 4.05-3.92 (m, 1H), 3.85-3.75 (m, 1H), 3.64 (s, 1.5H), 3.61 (s, 1.5H), 2.42-2.20 (m, 2H), 2.16-2.05 (m, 1H), 1.95-1.80 (m, 2H), 1.75-1.60 (m, 4H), 1.17 (s, 4.5H), 1.13 (s, 4.5H); ^{13}C RMN (100 MHz, DMSO- d_6) δ (mélange de rotamères) 174.4, 173.9, 153.8, 153.1, 80.1, 59.9, 58.0, 57.9, 57.8, 57.4, 52.9, 52.8, 39.3, 39.2, 38.9, 35.9, 35.2, 32.5, 32.0, 31.7, 29.1, 28.9, 24.8; $[\alpha]_D$: $+2.0^\circ$ (c 0.98, CHCl_3); HRMS pour $\text{C}_{15}\text{H}_{25}\text{NO}_4\text{Cl}$ calculée ($\text{M} + \text{H}^+$) 318.1486, trouvée 318.1472.

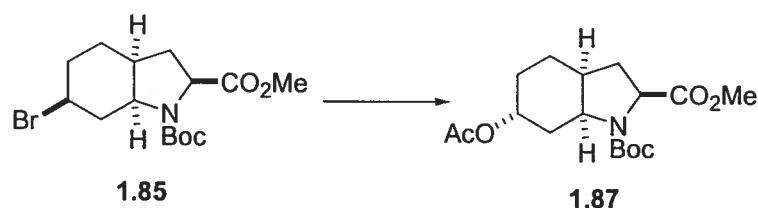


(2S,3aS,6R,7aS)-6-Acétoxy-N-tert-butyl-2-méthylecarboxylate de méthyle (1.86). (5%); ^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ (mélange de rotamères) 4.55-4.48 (m, 1H), 4.21-4.12 (m, 1H), 3.90-3.80 (m, 1H), 3.65 (s, 1.5 H), 3.61 (s, 1.5 H), 2.33-1.80 (m, 4H), 1.75-1.60 (m, 3H), 1.50-1.22 (m, 11H); ^{13}C RMN (100 MHz, DMSO- d_6) δ (mélange de rotamères) 174.3, 173.8, 170.5, 153.6, 152.9, 79.8, 79.7, 71.4, 71.3, 59.8, 59.3, 57.0, 56.6, 55.7, 52.8, 52.7, 36.2, 35.6, 33.9, 33.6, 32.4, 31.7, 31.6, 28.9, 28.7, 26.5, 22.9, 21.8; $[\alpha]_D$: -42.7° (c 1.09, CHCl_3); HRMS pour $\text{C}_{15}\text{H}_{24}\text{NO}_4\text{Cl}$ calculée 317.1394, trouvée 317.1403.



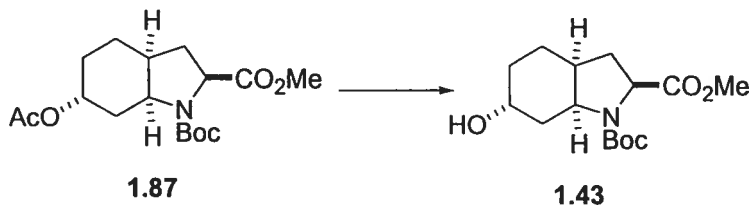
(2S,3aS,6S,7aS)-6-Bromo-N-tert-butyloxycarbonyl-octahydroindole-2-

carboxylate de méthyle (1.85). Même procédure que 1.84 pour la cyclisation (78%); ^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ (mélange de rotamères) 4.21-4.08 (m, 2H), 3.85-3.79 (m, 1H), 3.67 (s, 1.5H), 3.64 (s, 1.5H), 2.62-2.41 (m, 1H), 2.39-2.21 (m, 1H), 2.17-1.60 (m, 7H), 1.37 (s, 4.5H), 1.30 (s, 4.5H); ^{13}C RMN (100 MHz, DMSO- d_6) δ (mélange de rotamères) 174.3, 173.8, 153.6, 152.9, 80.0, 79.9, 59.7, 59.3, 58.0, 57.6, 52.8, 52.7, 50.1, 50.0, 39.6, 35.6, 35.0, 32.7, 32.6, 32.3, 31.5, 29.0, 28.7, 25.6; $[\alpha]_D$: +5.9 $^\circ$ (c 1.5, CHCl_3); HRMS pour $\text{C}_{15}\text{H}_{24}\text{NO}_4\text{Br}$ calculée 361.0889, trouvée 361.0887.



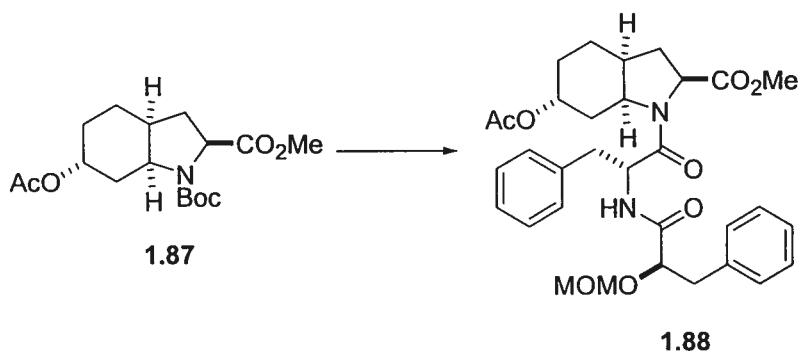
(2S,3aS,6R,7aS)-6-Acétoxy-N-tert-butyloxycarbonyl-octahydroindole-2-

carboxylate de méthyle (1.87). Dans une solution du bromure 1.85 (0.500 g, 1.38 mmol) dans toluène (12 mL), a été additionné Bu_4NOAc (6.20 g, 20.7 mmol) et la solution a été chauffée à 40-50 $^\circ\text{C}$ pendant 2h. Après avoir refroidi à t.p., la solution a été diluée avec hexanes, la phase organique a été lavée avec H_2O , NaCl (sat.) puis séchée sur Na_2SO_4 . Les solvants ont été évaporés sous pression réduite et le résidu a été purifié par chromatographie éclair (AcOEt/hexanes 15:85) pour donner l'acétate 1.87 (0.368 g, 78%) sous la forme d'une huile incolore; ^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ 4.97-4.90 (m, 1H), 4.22-4.12 (m, 1H), 3.95-3.82 (m, 1H), 3.67 (s, 3H), 2.40-2.28 (m, 1H), 2.20-2.10 (m, 2H), 2.05 (s, 3H), 1.96-1.80 (m, 2H), 1.66-1.47 (m, 4H), 1.30 (s, 9H); ^{13}C RMN (100 MHz, DMSO- d_6) δ 174.3, 170.6, 79.7, 69.8, 59.7, 59.2, 53.9, 52.7, 36.3, 35.8, 32.5, 31.9, 30.9, 28.7, 24.0, 21.8, 20.4; $[\alpha]_D$: -47.5 $^\circ$ (c 1.55, CHCl_3); HRMS pour $\text{C}_{17}\text{H}_{28}\text{NO}_6$ calculée ($\text{M} + \text{H}^+$) 342.1917, trouvée 342.1931.



(2S,3aS,6R,7aS)-N-tert-Butyloxycarbonyl-6-hydroxy-octahydroindole-2-

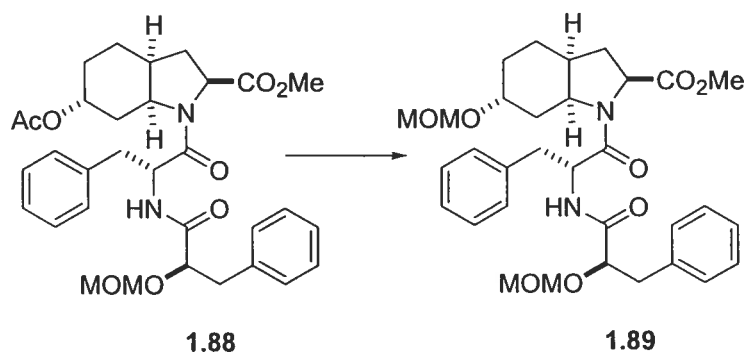
carboxylate de méthyle (1.43). Dans une solution de l'acétate **1.87** (0.057 g, 0.167 mmol) dans MeOH (2 mL), a été additionné une quantité catalytique de NaOMe. Après avoir laissé sous agitation pendant 2h, la solution a été neutralisée par l'addition de résine Amberlite® IR-120(plus). Après avoir filtré la résine, le filtrat a été concentré pour donner l'alcool correspondant (0.050 g, quant.) sous la forme d'une huile incolore. Tous les données spectroscopiques sont en accord avec ceux rapportés dans la littérature.²²



(2S,3aS,6R,7aS)-6-Acétoxy-N-(D-Phe-D-Pi-O-MOM)-octahydroindole-2-

carboxylate de méthyle (1.88). Dans une solution de l'acétate **1.87** (0.130 g, 0.285 mmol) dans CH₂Cl₂ (2 mL), a été additionné TFA (0.55 mL, 7.1 mmol) et la solution a été agitée pendant 30 min. Après avoir concentré sous pression réduite, le résidu obtenu a été dissout dans CH₂Cl₂ (2 mL) à 0°C, puis EDC (0.060 g, 0.37 mmol) et HOBt (0.042 g, 0.37 mmol) ont été additionnés successivement. Après avoir laissé sous agitation pendant 10 min., une solution de l'acide carboxylique **1.37** (0.102 g, 0.285 mmol) et Et₃N (0.20 mL, 1.40 mmol) dans CH₂Cl₂ (2 mL) a été additionnée et le mélange a été laissé sous agitation pendant toute la nuit à t.p. Par la suite, la solution a été diluée avec

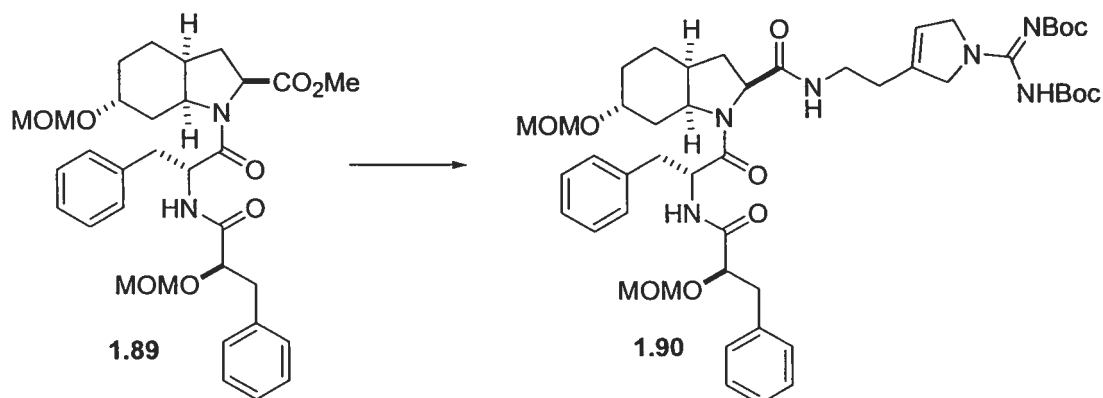
CH₂Cl₂, lavée avec NaHCO₃ (sat.), NaCl (sat.), séchée sur Na₂SO₄, le solvant a été évaporé sous pression réduite et le résidu obtenu a été purifié par chromatographie éclair (AcOEt/hexanes 1:1) pour donner le pseudo-tripeptide **1.88** (0.150 g, 91%) sous la forme d'une huile incolore; ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 7.32-7.15 (m, 10H), 5.00-4.95 (m, 1H), 4.90-4.82 (m, 1H), 4.52 (d, 1H, *J*=6.8 Hz), 4.45 (d, 1H, *J*=6.8 Hz), 4.29 (dd, 1H, *J*=3.5 Hz, *J*=7.9 Hz), 4.19 (dd, 1H, *J*=8.1 Hz, *J*=10.1 Hz), 3.66 (s, 3H), 3.32-3.22 (m, 1H), 3.20-3.11 (m, 4H), 2.95-2.84 (m, 2H), 2.78-2.70 (m, 1H), 2.18-2.05 (m, 4H), 2.02-1.93 (m, 2H), 1.81-1.50 (m, 5H), 1.41-1.25 (m, 2H); ¹³C RMN (100 MHz, CDCl₃) δ 172.8, 171.3, 170.4, 169.5, 137.6, 136.9, 130.2, 129.8, 128.9, 128.6, 127.4, 127.0, 96.6, 78.3, 69.3, 59.2, 56.5, 54.6, 52.6, 51.9, 40.6, 39.6, 36.8, 31.2, 30.5, 23.3, 21.7, 19.8; [α]_D: +9.3° (c 1.2, CHCl₃); HRMS pour C₃₂H₄₁N₂O₈ (M + H⁺) calculée 581.2863, trouvée 581.2859.



(2S,3aS,6R,7aS)-6-méthoxyméthoxyl-N-(D-Phe-D-Piä-O-MOM)-

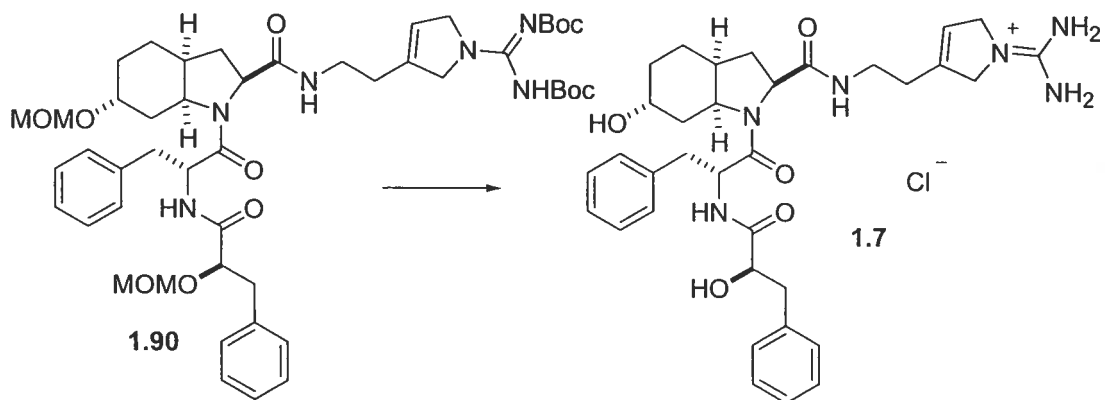
octahydroindole-2-carboxylate de méthyle (1.89). Dans une solution du dérivé L-Choi-O-acétylé **1.88** (0.150 g, 0.258 mmol) dans MeOH (3 mL), a été additionnée une solution de NaOMe (3 mL, 0.6 N dans MeOH). Après avoir laissé sous agitation pendant 4h, la solution a été neutralisée par l'addition de résine Amberlite[®] IR-120(plus). Après avoir filtré la résine, le filtrat a été concentré pour donner l'alcool correspondant (0.139 g, quant.) sous la forme d'une huile incolore; ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 7.32-7.15 (m, 10H), 5.00-4.85 (m, 1H), 4.52 (d, 1H, *J*=6.9 Hz), 4.45 (d, 1H, *J*=6.9 Hz), 4.29 (dd, 1H, *J*=3.4 Hz,

$J=7.9$ Hz), 4.18-4.05 (m, 2H), 3.66 (s, 3H), 3.63-3.56 (m, 1H), 3.18-3.05 (m, 4H), 2.95-2.70 (m, 4H), 2.18-2.05 (m, 1H), 2.01-1.75 (m, 3H), 1.63-1.50 (m, 3H), 1.44-1.35 (m, 2H); ^{13}C RMN (100 MHz, CDCl_3) δ 172.9, 171.4, 169.2, 137.5, 136.5, 130.2, 129.9, 128.9, 128.6, 127.4, 127.1, 96.5, 78.2, 65.8, 59.1, 56.6, 54.7, 52.5, 51.4, 40.5, 39.6, 37.0, 34.2, 30.6, 26.0, 19.3; $[\alpha]_{\text{D}}$: $+23.2^\circ$ (c 1.0, CHCl_3); FAB/MS pour $\text{C}_{30}\text{H}_{39}\text{N}_2\text{O}_7$ ($\text{M} + \text{H}^+$) calculée 539.3, trouvée 539.0. Dans une solution de l'alcool préparé précédemment (0.139 g, 0.258 mmol) dans CH_2Cl_2 (5 mL), ont été additionnés successivement $^i\text{Pr}_2\text{NEt}$ (0.13 mL, 0.77 mmol) et MOMCl (58 μL , 0.77 mmol). Après avoir laissé sous agitation toute la nuit, N_2 a été bullé pendant 15 min., NH_4Cl (sat.) a été ajouté, la phase aqueuse a été extraite avec CH_2Cl_2 , les fractions organiques combinées ont été lavées avec NaCl (sat.), séchées sur Na_2SO_4 , le solvant a été évaporé sous pression réduite et le résidu a été purifié par chromatographie éclair (AcOEt/hexanes 1:1) pour donner le pseudo-tripeptide **1.89** (0.120 g, 80%) sous la forme d'un solide blanc cristallisant dans un mélange AcOEt/hexanes; ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 7.35-7.18 (m, 10H), 5.00-4.95 (m, 1H), 4.70 (d, 1H, $J=6.7$ Hz), 4.66 (d, 1H, $J=6.7$ Hz), 4.51 (d, 1H, $J=6.9$ Hz), 4.43 (d, 1H, $J=6.9$ Hz), 4.28 (dd, 1H, $J=3.4$ Hz, $J=8.0$ Hz), 4.14 (dd, 1H, $J=8.1$ Hz, $J=10.0$ Hz), 3.83 (large s, 1H), 3.65 (s, 3H), 3.50-3.40 (m, 4H), 3.20-3.05 (m, 4H), 2.95-2.82 (m, 2H), 2.75 (dd, 1H, $J=9.8$ Hz, $J=12.8$ Hz), 2.22-2.17 (m, 1H), 2.06-1.92 (m, 1H), 1.82-1.73 (m, 2H), 1.62-1.43 (m, 3H), 1.41-1.22 (m, 2H); ^{13}C RMN (100 MHz, CDCl_3) δ 172.9, 171.2, 169.4, 137.6, 136.6, 130.2, 129.8, 128.9, 128.6, 127.4, 127.0, 96.5, 95.4, 78.3, 71.3, 59.1, 56.5, 55.9, 54.9, 52.5, 51.5, 40.6, 39.6, 36.8, 31.8, 30.6, 24.3, 19.8; $[\alpha]_{\text{D}}$: $+18.3^\circ$ (c 0.5, CHCl_3); t.f.: 120-122°C; HRMS pour $\text{C}_{32}\text{H}_{43}\text{N}_2\text{O}_8$ ($\text{M} + \text{H}^+$) calculée 583.3019, trouvée 583.3021.



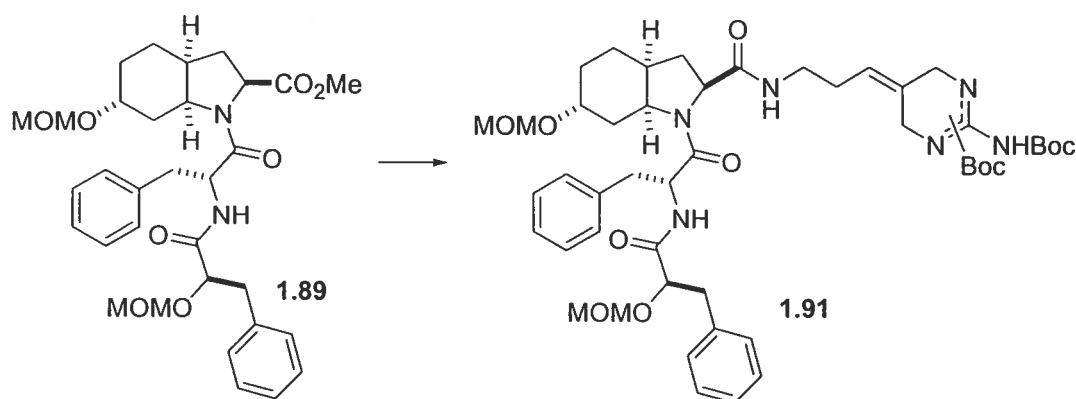
(2S,3aS,6R,7aS)-6-méthoxyméthoxyl-N-(D-Phe-D-Piä-O-MOM)-octahydroindole-2-carboxylamide de 2-[3-(N-bis-((*tert*-butyloxycarbonyl) carbamidine)-1,4-dihydropyrrolyl)]éthylamine (1.90). Dans une solution de l'ester méthylique **1.89** (0.054 g, 0.093 mmol) dans THF/H₂O (5 mL/ 3 mL), a été ajouté LiOH (0.010 g, 0.41 mmol) et la solution a été laissée sous agitation pendant 7h. Par la suite, la solution a été refroidie à 0°C, acidifiée avec HCl (2N) jusqu'à pH=5, la phase aqueuse a été extraite avec CH₂Cl₂, les fractions organiques combinées ont été lavées avec NaCl (sat.), séchées sur Na₂SO₄, le solvant a été évaporé sous pression réduite pour donner l'acide carboxylique correspondant (0.050 g, quant.) sous la forme d'un solide blanc; ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 7.40-7.05 (m, 10H), 5.05-4.95 (m, 1H), 4.68 (dd, 2H, *J*=6.6 Hz, *J*=14.3 Hz), 4.50 (d, 1H, *J*=6.8 Hz), 4.43 (d, 1H, *J*=6.8 Hz), 4.35-4.20 (m, 2H), 3.82 (s, 1H), 3.60-3.50 (m, 1H), 3.45 (s, 3H), 3.21-3.05 (m, 4H), 3.00-2.70 (m, 3H), 2.20-2.01 (m, 2H), 2.00 (m, 1H), 1.80-1.74 (m, 1H), 1.72-1.60 (m, 1H), 1.50-1.22 (m, 5H); ¹³C RMN (100 MHz, CDCl₃) δ 174.0, 171.4, 171.3, 137.4, 136.2, 130.2, 129.8, 129.0, 128.6, 127.6, 127.1, 96.6, 95.4, 78.3, 71.2, 59.4, 56.5, 56.0, 51.6, 40.3, 39.6, 35.9, 31.6, 29.4, 24.1, 19.7; [α]_D: -3.4° (c 1.25, CHCl₃); HRMS pour C₃₁H₄₁N₂O₈ (M + H⁺) calculée 569.2863, trouvée 569.2844. Dans une solution de l'acide carboxylique préparé précédemment (0.043 g, 0.076 mmol), a été ajoutée une solution de l'amine **1.11** (0.045 g, 0.11 mmol) et de ⁱPr₂NEt (42 μL, 0.30 mmol) dans CH₂Cl₂ (3 mL) à 0°C. Par la suite, EDC (0.022 g, 0.11 mmol) suivi de HOBt (0.016 g, 0.11 mmol) ont été ajoutés et le

mélange a été laissé sous agitation pendant toute la nuit. Par la suite, NaHCO_3 (sat.) a été ajouté, la phase aqueuse a été extraite avec CH_2Cl_2 , les fractions organiques combinées ont été lavées avec NaCl (sat.), séchées sur Na_2SO_4 , le solvant a été évaporé sous pression réduite et le résidu a été purifié par chromatographie éclair (AcOEt/hexanes 85:15 à 100:0) pour donner le pseudo-tétrapeptide **1.90** (0.060 g, 86 %) sous la forme d'un solide blanc; ^1H RMN (400 MHz, CD_3OD) δ 7.40-7.18 (m, 10H), 5.58 (s, 1H), 4.90 (s, 3H), 4.78-4.63 (m, 3H), 4.58 (d, 1H, $J=6.8$ Hz), 4.51 (d, 1H, $J=6.8$ Hz), 4.40-4.10 (m, 6H), 3.85 (s, 1H), 3.55-3.37 (m, 5H), 3.30-3.20 (m, 1H), 3.10 (s, 3H), 3.00-2.82 (m, 3H), 2.40-2.22 (m, 3H), 2.02-1.95 (m, 1H), 1.83-1.64 (m, 2H), 1.62-1.52 (m, 1H), 1.51-1.23 (m, 23H); ^{13}C RMN (100 MHz, CD_3OD) δ 173.2, 173.1, 170.7, 152.0, 137.6, 136.7, 136.4, 129.9, 129.6, 128.8, 128.3, 127.3, 126.7, 96.0, 95.1, 77.8, 71.6, 60.6, 55.6, 55.3, 54.8, 53.1, 39.3, 38.4, 37.4, 36.5, 30.9, 28.2, 27.6, 26.8, 23.9, 19.4; $[\alpha]_D^{25}$: -5.65° (c 1.45, CHCl_3); HRMS pour $\text{C}_{48}\text{H}_{69}\text{N}_6\text{O}_{11}$ ($M + \text{H}^+$) calculée 905.5024, trouvée 905.5045.



Oscillarin (1.7). Dans une solution du pseudo-tétrapeptide **1.90** (0.020 g, 0.022 mmol) dans THF (1 mL), a été ajoutée une solution de HCl (1 mL, 12N) et la solution a été laissée sous agitation à t.p. pendant 4h. Par la suite, la solution a été concentrée sous pression réduite puis lyophilisée pour donner Oscillarin **1.7** (0.013 g, 90%) sous la forme d'un solide blanc qui est essentiellement pur par analyse LC/MS ($R_T=17$ min., MeCN/ H_2O : 30% à 60% sur une période de 30

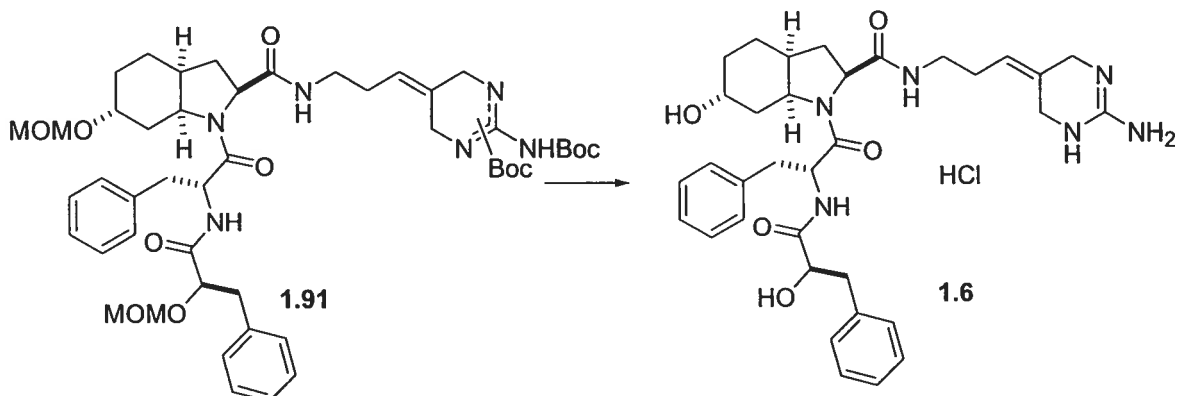
min. avec 0.01% TFA, ionisation à électrospray) sur une colonne analytique à phase inverse (C₁₈ Prevail Alltech, 4.6 X 250 mm). Le composé peut être purifié par LC/MS préparatif en utilisant les mêmes conditions de purification (0.010 g, 70%); ¹H RMN (600 MHz, CD₃OD) δ 7.40-7.20 (m, 10H), 5.66 (d, 1H, J=1.4 Hz), 4.82–4.78 (m, 1H), 4.27 (dd, 1H, J=3.7 Hz, J=7.7 Hz), 4.24-4.18 (m, 4H), 4.15 (dd, 1H, J=8.5 Hz, J=16.9 Hz), 4.01 (s, 1H), 3.68-3.63 (m, 1H), 3.47-3.42 (m, 1H), 3.31-3.25 (m, 1H), 3.08 (dd, 1H, J=3.7 Hz, J=13.9 Hz), 2.95-2.80 (m, 3H), 2.50-2.38 (m, 2H), 2.20-2.12 (m, 1H), 2.02-1.97 (m, 1H), 1.90-1.75 (m, 2H), 1.65-1.58 (m, 1H), 1.55-1.49 (m, 1H), 1.48-1.40 (m, 2H), 1.39-1.33 (m, 1H); ¹³C RMN (150 MHz, CD₃OD) δ 174.7, 173.2, 170.6, 155.0, 137.9, 136.8, 136.1, 129.8, 129.6, 128.7, 128.2, 127.3, 126.6, 119.7, 72.8, 65.4, 60.6, 55.5, 55.3, 54.2, 52.5, 48.8, 40.7, 38.9, 37.4, 36.5, 33.0, 30.8, 28.4, 25.7, 18.8; [α]_D: +6.2° (c 0.21, MeOH); p.f.: 108-110°C; HRMS pour C₃₄H₄₅N₆O₅ (M + H⁺) calculée 617.3451, trouvée 617.3431.



(2S,3aS,6R,7aS)-6-méthoxyméthoxyl-N-(D-Phe-D-Pla-O-MOM)-octahydroindole-2-carboxylamide de 3-{5-[N,N'-bis-(tert-butyloxycarbonyl)-tétrahydropyrimidin-2-imine]}propanamine (1.91). Dans une solution de l'ester 1.89 (0.054 g, 0.093 mmol) dans THF/H₂O (8 mL, 5:3), a été ajouté LiOH (0.010 g, 0.41 mmol) et le mélange a été laissé sous agitation pendant 7h. Par la suite, la solution a été refroidie à 0°C, acidifiée à pH=5 avec HCl (2N), la phase aqueuse a été extraite avec CH₂Cl₂, les fractions organiques combinées

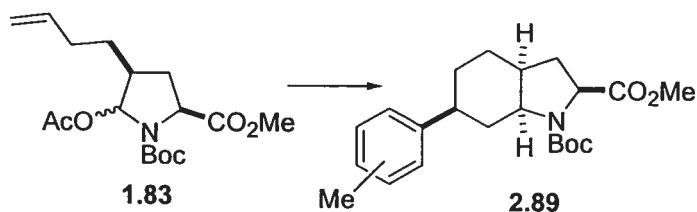
ont été lavées avec NaCl (sat.), séchées sur Na₂SO₄ et concentrées sous pression réduite pour donner l'acide carboxylique correspondant (0.050 g, quant.) sous la forme d'un solide blanc; ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 7.40-7.05 (m, 10H), 5.05-4.95 (m, 1H), 4.68 (dd, 2H, *J*=6.6 Hz, *J*=14.3 Hz), 4.50 (d, 1H, *J*=6.8 Hz), 4.43 (d, 1H, *J*=6.8 Hz), 4.35-4.20 (m, 2H), 3.82 (s, 1H), 3.60-3.50 (m, 1H), 3.45 (s, 3H), 3.21-3.05 (m, 4H), 3.00-2.70 (m, 3H), 2.20-2.01 (m, 2H), 2.00 (m, 1H), 1.80-1.74 (m, 1H), 1.72-1.60 (m, 1H), 1.50-1.22 (m, 5H); ¹³C RMN (100 MHz, CDCl₃) δ 174.0, 171.4, 171.3, 137.4, 136.2, 130.2, 129.8, 129.0, 128.6, 127.6, 127.1, 96.6, 95.4, 78.3, 71.2, 59.4, 56.5, 56.0, 51.6, 40.3, 39.6, 35.9, 31.6, 29.4, 24.1, 19.7; [α]_D: -3.4° (c 1.25, CHCl₃); HRMS pour C₃₁H₄₁N₂O₈ (M + H⁺) calculée 569.2863, trouvée 569.2844. Dans une solution de l'acide carboxylique obtenu (0.043 g, 0.076 mmol), de l'amine **1.34** (0.037 g, 0.094 mmol) et de ¹Pr₂NEt (42 μL, 0.30 mmol) dans CH₂Cl₂ (3 mL) à 0°C, ont été ajoutés successivement EDC (0.022 g, 0.11 mmol) et HOBt (0.016 g, 0.11 mmol). Après avoir laissé sous agitation pendant toute la nuit à t.p., le mélange a été neutralisé avec NaHCO₃ (sat.), la phase aqueuse a été extraite avec CH₂Cl₂, les fractions organiques combinées ont été lavées avec NaCl (sat.), séchées sur Na₂SO₄ et concentrées sous pression réduite. Le résidu ainsi obtenu a été purifié par chromatographie éclair (AcOEt/hexanes 1:1 à 7:3) pour donner le pseudo-térapeptide **1.91** (0.047 g, 70 %) sous la forme d'un solide blanc; ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ (mélange de régioisomères) 9.60 (large s, 1H), 7.30-7.10 (m, 10H), 6.07 (large s, 0.5H), 5.50-5.38 (m, 1H), 5.08 (large s, 0.5H), 5.00-4.80 (m, 1H), 4.78-4.59 (m, 4H), 4.56-4.37 (m, 2H), 4.28-4.20 (m, 1H), 4.19-4.10 (m, 1H), 4.08-3.95 (m, 1H), 3.92-3.80 (m, 2H), 3.78-3.60 (m, 1H), 3.56-3.30 (m, 4H), 3.20-3.02 (m, 4H), 3.00-2.80 (m, 4.5H), 2.58-2.25 (m, 1.5H), 2.23-2.18 (m, 1H), 2.17-2.02 (m, 2H), 2.00-1.91 (m, 1H), 1.90-1.72 (m, 3H), 1.70-1.08 (m, 20H); ¹³C RMN (100 MHz, CDCl₃) δ (mélange de régioisomères) 174.8, 172.9, 170.9, 169.0, 165.4, 163.6, 159.2, 156.7, 137.6, 136.7, 130.2, 130.1, 129.8, 129.1, 128.9, 128.8, 128.6, 127.3, 127.0, 125.3, 96.9, 96.6, 96.5, 95.4, 79.3, 78.8, 78.3, 71.6, 71.5, 62.6, 56.7, 56.5, 56.0, 55.8, 51.5, 47.5, 42.2, 40.6, 40.0, 39.6, 36.8, 36.7, 32.6, 32.0, 31.4, 28.9, 28.8, 28.6, 24.5, 23.1, 19.9,

14.6, 14.5; $[\alpha]_D$: -62.1° (c 1.25, CHCl_3); HRMS pour $\text{C}_{48}\text{H}_{69}\text{N}_6\text{O}_{11}$ ($\text{M} + \text{H}^+$) calculée 905.5024, trouvée 905.5045.

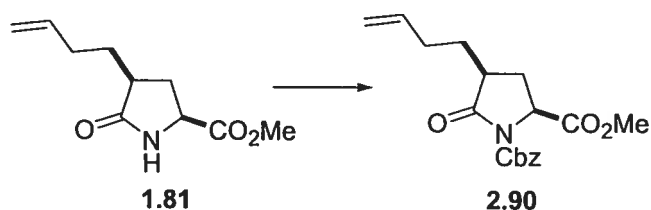


Présumée Oscillarin (1.6). Dans une solution du pseudo-tétrapeptide **1.91** (0.033 g, 0.036 mmol) dans THF (2 mL), a été ajoutée une solution de HCl (1 mL, 12 N) et le mélange a été laissé sous agitation à t.p. pendant 4h. Par la suite, la solution a été concentrée sous pression réduite et le résidu a été purifié par LC/MS ($R_T=12$ min., MeCN/ H_2O : 30% à 80% sur une période de 20 min. avec 0.01% TFA, ionisation par électrospray) sur une colonne semi-préparative à phase inverse (C_{18} Prevail Alltech, 4.6 X 250 mm) pour donner la pseudo-oscillarin **1.6** (0.014 g, 60%) sous la forme d'un solide blanc; ^1H RMN (600 MHz, CD_3OD) δ 7.40-7.19 (m, 10H), 5.69 (t, 3/5H, $J=7.4$ Hz), 5.61 (t, 2/5H, $J=7.4$ Hz), 4.96-4.89 (m, 1H), 4.85-4.77 (m, 1H), 4.71 (d, 2/5H, $J=15.4$ Hz), 4.63 (d, 3/5H, $J=15.4$ Hz), 4.37 (d, 2/5H, $J=16.0$ Hz), 4.30-4.27 (m, 1H et 3/5H), 4.16 (dd, 1H, $J=11.3$ Hz, $J=27.8$ Hz), 4.05-3.95 (m, 2H), 3.80-3.72 (m, 1H), 3.07-3.02 (m, 3H), 2.90-2.80 (m, 2H), 2.78-2.76 (m, 1H), 2.50-2.44 (m, 2H), 2.22-2.18 (m, 1H), 2.15-2.10 (m, 1H), 2.00-1.73 (m, 4H), 1.57-1.41 (m, 3H); ^{13}C RMN (150 MHz, CD_3OD) δ 177.6, 174.7, 174.5, 174.2, 170.9, 170.6, 162.2, 162.0, 156.9, 156.7, 137.7, 136.1, 131.4, 130.4, 129.9, 129.5, 129.2, 128.8, 128.2, 127.4, 126.6, 123.1, 122.0, 97.5, 72.6, 65.4, 59.8, 59.7, 55.5, 51.6, 48.8, 44.8, 40.8, 39.6, 38.7, 37.4, 33.0, 31.9, 26.0, 25.8, 25.6, 18.8; $[\alpha]_D$: $+79.4^\circ$ (c 0.5, MeOH); p.f.: 112-116°C; HRMS pour $\text{C}_{34}\text{H}_{45}\text{N}_6\text{O}_5$ ($\text{M} + \text{H}^+$) calculée 617.345144, trouvée 617.345953.

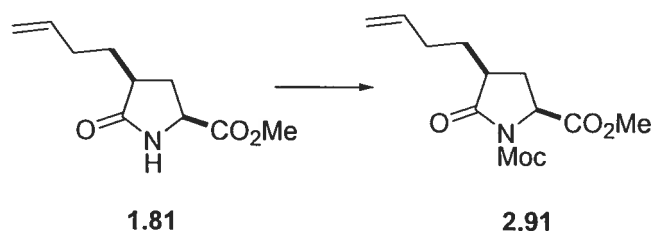
5.3 Caractérisation des composés du chapitre 2



(2*S*,3*aS*,6*S*,7*aS*)-*N*-*tert*-Butyloxycarbonyl-6-(*o/p*-tolyl)-octahydroindole-2-carboxylate de méthyle (2.89). Dans une solution du mélange diastéréoisomérique d'hémiaminals **1.83** (0.095 g, 0.278 mmol) dans toluène (3 mL) à -78°C , a été ajouté BF_3OEt_2 (52 μL , 0.417 mmol). Après avoir laissé sous agitation pendant 10 min., NaHCO_3 (sat.) a été ajouté, la solution a été réchauffée à t.p., la phase aqueuse a été extraite avec toluène, les fractions organiques combinées ont été lavées avec NaCl (sat.), puis séchées sur Na_2SO_4 avant d'être concentrées sous pression réduite. Le résidu obtenu a été purifié par chromatographie éclair (AcOEt /hexanes 20:80) pour donner le composé **2.89** (0.079 g, 77%) sous la forme d'une huile incolore; ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ (mélange de régioisomères et de rotamères) 7.28-6.93 (m, 4H), 4.34-4.18 (m, 1H), 4.09-3.88 (m, 1H), 3.78-3.68 (m, 3H), 2.70-2.60 (m, 0.5H), 2.50-2.23 (m, 4.5H), 2.22-1.98 (m, 2H), 1.95-1.78 (m, 2H), 1.77-1.48 (m, 3H), 1.42 (s, 4.5H), 1.37 (s, 4.5H), 1.30-1.20 (m, 1H); ^{13}C RMN (100 MHz, CDCl_3) δ (mélange de régioisomères et de rotamères) 174.4, 174.3, 153.6, 144.6, 138.2, 135.8, 135.5, 130.7, 129.5, 129.4, 128.6, 128.1, 127.1, 126.7, 126.5, 126.3, 125.7, 124.2, 80.2, 59.8, 59.3, 59.2, 58.6, 58.4, 58.2, 58.0, 52.6, 52.4, 37.6, 36.9, 36.3, 36.2, 35.0, 34.8, 33.0, 32.2, 28.7, 28.5, 27.8, 26.5, 21.4; HRMS pour $\text{C}_{22}\text{H}_{32}\text{NO}_4$ calculée ($\text{M} + \text{H}^+$) 374.2331, trouvée 374.2328.

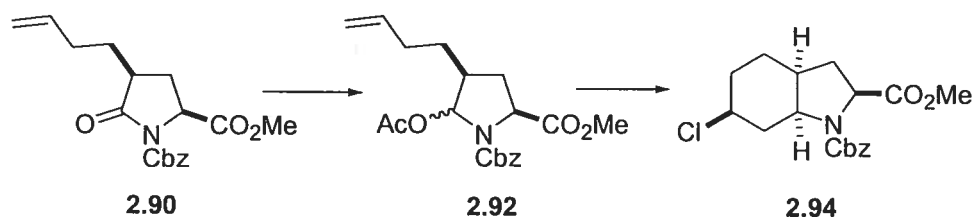


(2S,4S)-N-Benzyloxycarbonyl-4-(3-but-3-enyl)pyrrolidin-5-one-2-carboxylate de méthyle (2.90). Dans une solution de la lactame **1.81** (0.567 g, 2.87 mmol) dans THF (7 mL) à -78°C , a été additionnée une solution de LiHMDS (3.2 mL, 1.0 M dans THF). Après avoir laissé sous agitation pendant 30 min., Cbz-Cl (0.45 mL, 3.2 mmol) a été ajouté goutte-à-goutte et l'agitation s'est poursuivie pendant 1h. Par la suite, la solution a été neutralisée avec NH_4Cl (2N), réchauffée à t.p., concentrée sous pression réduite, le phase aqueuse a été extraite avec CH_2Cl_2 , les fractions organiques combinées ont été lavées avec NaCl (sat.), concentrées sous pression réduite et le résidu a été purifié par chromatographie éclair (AcOEt/hexanes 25:75) pour donner la lactame **2.90** (0.783 g, 82%) sous la forme d'une huile incolore; ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 7.41-7.25 (m, 5H), 5.82-5.68 (m, 1H), 5.33 (d, 1H, $J=12.3$ Hz), 5.20 (d, 1H, $J=12.3$ Hz), 5.08-4.96 (m, 2H), 4.58-4.48 (m, 1H), 3.65 (s, 3H), 2.61-2.47 (m, 2H), 2.22-1.95 (m, 3H), 1.78-1.62 (m, 1H), 1.58-1.42 (m, 1H); ^{13}C RMN (100 MHz, CDCl_3) δ 175.1, 172.1, 151.5, 137.5, 135.3, 129.0, 128.9, 128.6, 116.3, 68.8, 57.6, 53.0, 42.1, 31.5, 30.5, 28.3; $[\alpha]_D^{20}$: -19.5° (c 1.25, CHCl_3); HRMS pour $\text{C}_{18}\text{H}_{22}\text{NO}_5$ ($\text{M}+\text{H}^+$) calculée 332.1498, trouvée 332.1485.



(2S,4S)-4-(3-But-3-enyl)-N-méthoxyloxycarbonylpyrrolidin-5-one-2-carboxylate de méthyle (2.91). Dans une solution de la lactame **1.81** (0.503 g, 2.55 mmol) dans THF (7 mL) à -78°C , a été additionnée une solution de LiHMDS (2.8 mL,

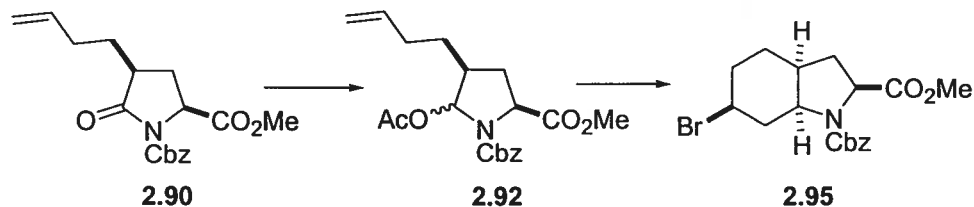
1.0 M dans THF). Après avoir laissé sous agitation pendant 30 min., ClCO_2Me (0.22 mL, 2.81 mmol) a été additionné et l'agitation s'est poursuivie pendant 2h. Par la suite, le mélange a été neutralisé avec (2N), réchauffé à t.p., concentré sous pression réduite, le résidu a été dissout dans $\text{H}_2\text{O}/\text{CH}_2\text{Cl}_2$, la phase aqueuse a été extraite avec CH_2Cl_2 , les fractions organiques combinées ont été lavées avec NaCl (sat.), séchées sur Na_2SO_4 , le solvant a été évaporé sous pression réduite et le résidu a été purifié par chromatographie éclair (AcOEt/hexanes 25:75) pour donner la lactame **2.91** (0.570 g, 86%) sous la forme d'une huile incolore; ^1H RMN (300 MHz, CDCl_3) δ 5.80-5.60 (m, 1H), 5.05-4.90 (m, 2H), 4.60-4.50 (m, 1H), 3.80 (s, 3H), 3.73 (s, 3H), 2.60-2.45 (m, 2H), 2.20-1.90 (m, 3H), 1.70-1.60 (m, 1H), 1.50-1.40 (m, 1H); ^{13}C RMN (75 MHz, CDCl_3) δ 175.0, 172.1, 152.4, 137.5, 116.2, 57.6, 54.3, 53.1, 42.2, 31.4, 30.5, 28.2; $[\alpha]_D$: -2.4° (c 0.83, CHCl_3); HRMS pour $\text{C}_{12}\text{H}_{17}\text{NO}_5$ calculée 255.1107, trouvée 255.1112.



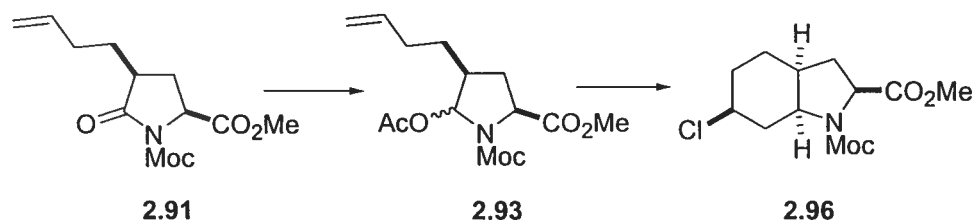
(2S,3aS,6S,7aS)-N-Benzoyloxycarbonyl-6-chloro-octahydroindole-2-

carboxylate de méthyle (2.94). Même procédure que **1.83** pour la réduction/acétylation (80%) et même procédure que **1.84** pour la cyclisation (60%); ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ (mélange de rotamères) 7.40-7.22 (m, 5H), 5.20-4.95 (m, 2H), 4.38-4.23 (m, 1H), 4.10-4.00 (m, 0.5H), 3.99-3.90 (m, 0.5H), 3.80-3.62 (m, 2.5H), 3.57 (s, 1.5H), 2.77-2.62 (m, 0.5H), 2.60-2.50 (m, 0.5H), 2.40-2.28 (m, 1H), 2.23-2.17 (m, 1H), 2.10-1.60 (m, 6H); ^{13}C RMN (100 MHz, CDCl_3) δ (mélange de rotamères) 173.6, 173.4, 154.6, 154.0, 136.8, 136.7, 129.0, 128.8, 128.6, 128.5, 128.4, 128.3, 67.7, 67.5, 59.7, 59.5, 58.0, 57.6, 56.4, 52.8, 52.6, 38.6, 38.1, 36.0, 35.4, 32.7, 31.7, 31.6, 31.5, 24.9, 24.8;

$[\alpha]_D$: -7.3° (c 1.2, CHCl_3); HRMS pour $\text{C}_{18}\text{H}_{23}\text{ClNO}_4$ ($\text{M}+\text{H}^+$) calculée 352.1316, trouvée 352.1321.

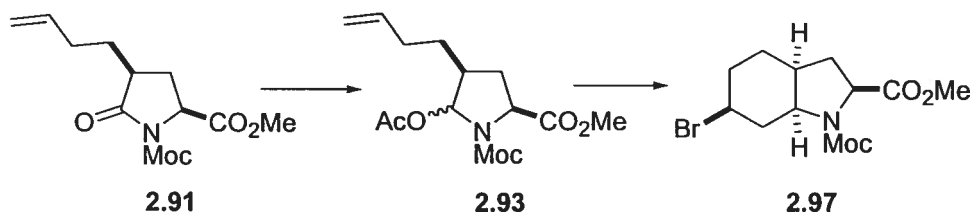


(2S,3aS,6S,7aS)-N-Benzoyloxycarbonyl-6-bromo-octahydroindole-2-carboxylate de méthyle (2.95). Même procédure que 1.83 pour la réduction/acétylation (80%) et même procédure que 1.84 pour la cyclisation (61%); ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ (mélange de rotamères) 7.42-7.24 (m, 5H), 5.21-4.97 (m, 2H), 4.38-4.23 (m, 1H), 4.07-4.00 (m, 0.5H), 3.98-3.70 (m, 3H), 3.56 (s, 1.5H), 2.85-2.75 (m, 0.5H), 2.70-2.60 (m, 0.5H), 2.40-2.30 (m, 1H), 2.28-1.92 (m, 4H), 1.90-1.65 (m, 3H); ^{13}C RMN (100 MHz, CDCl_3) δ (mélange de rotamères) 173.0, 172.8, 154.0, 153.4, 136.3, 136.1, 128.4, 128.3, 128.0, 127.9, 127.7, 67.1, 67.0, 59.1, 59.0, 57.8, 57.4, 52.3, 52.0, 46.8, 38.9, 38.3, 35.4, 34.7, 32.2, 31.9, 31.7, 31.1, 25.4, 25.3; $[\alpha]_D$: $+5.2^\circ$ (c 1.0, CHCl_3); HRMS pour $\text{C}_{16}\text{H}_{23}\text{BrNO}_4$ ($\text{M}+\text{H}^+$) calculée 396.0810, trouvée 396.0797.

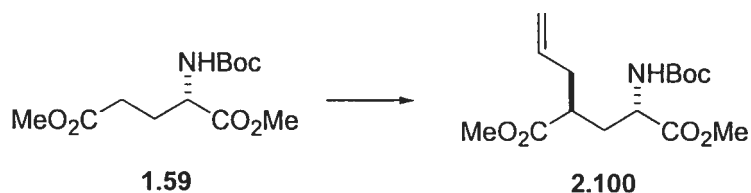


(2S,3aS,6S,7aS)-6-Chloro-N-méthylloxycarbonyl-octahydroindole-2-carboxylate de méthyle (2.96). Même procédure que 1.83 pour la réduction/acétylation (75%) et même procédure que 1.84 pour la cyclisation (66%); ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ (mélange de rotamères) 4.38-4.22 (m, 1H), 4.05-3.98 (m, 0.4H), 3.95-3.82 (m, 0.6H), 3.80-3.60 (m, 7H), 2.70-2.61 (m, 0.4H), 2.58-2.50 (m, 0.6H), 2.38-2.25 (m, 1H), 2.23-2.15 (m, 1H), 2.10-1.93 (m,

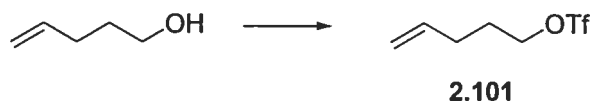
2H), 1.90-1.60 (m, 4H); ^{13}C RMN (100 MHz, CDCl_3) δ (mélange de rotamères) 173.5, 173.4, 155.2, 154.7, 59.7, 59.4, 58.1, 57.7, 56.4, 53.0, 52.7, 38.6, 38.1, 36.0, 35.3, 32.8, 31.8, 31.7, 31.6, 24.9, 24.9; $[\alpha]_D$: -7.6° (c 0.83, CHCl_3); HRMS pour $\text{C}_{12}\text{H}_{18}\text{ClNO}_4$ calculée 275.0924, trouvée 275.0932.



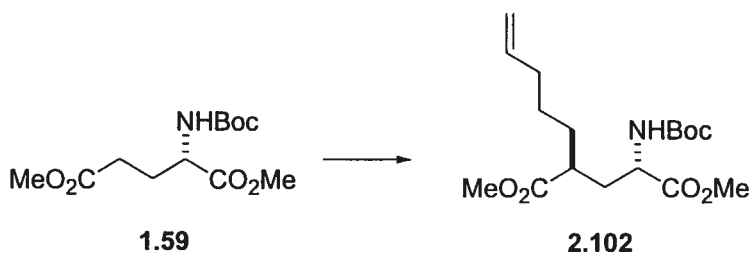
(2S,3aS,6S,7aS)-6-Bromo-N-méthyloxycarbonyl-octahydroindole-2-carboxylate de méthyle (2.97). Même procédure que 1.83 pour la réduction/acétylation (75%) et même procédure que 1.84 pour la cyclisation (72%); ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ (mélange de rotamères) 4.35-4.20 (m, 1H), 4.05-3.97 (m, 0.4H), 3.90-3.60 (m, 7.6H), 2.80-2.72 (m, 0.4H), 2.70-2.61 (m, 0.6H), 2.40-2.28 (m, 1H), 2.22-1.90 (m, 4H), 1.87-1.67 (m, 3H); ^{13}C RMN (100 MHz, CDCl_3) δ (mélange de rotamères) 173.5, 173.4, 155.1, 154.7, 59.6, 59.4, 58.4, 58.0, 53.0, 52.7, 47.3, 39.5, 38.9, 35.9, 35.2, 32.8, 32.4, 32.3, 31.8, 26.0, 25.8; $[\alpha]_D$: $+7.4^\circ$ (c 1.15, CHCl_3); HRMS pour $\text{C}_{12}\text{H}_{18}\text{BrNO}_4$ calculée 319.0419, trouvée 319.0423.



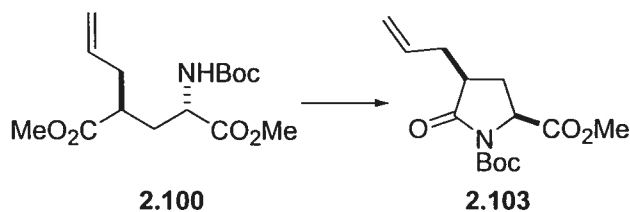
(2S,4S)-2-tert-Butyloxycarbonylamino-4-(2-propényl)pentane-dioate de méthyle (2.100). Même procédure que pour 1.80 (75%); Toutes les données spectroscopiques sont en accord avec celles rapportées dans la littérature.^{25,54}



Trifluorométhanesulfonate de 4-pentène (2.101). Même procédure que pour **1.79** (80%); ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 5.85-5.70 (m, 1H), 5.15-5.06 (m, 2H), 4.56 (t, 2H, $J=6.4$ Hz), 2.22 (s, 2H, $J=6.4$ Hz), 1.98-1.90 (m, 2H); ^{13}C RMN (100 MHz, CDCl_3) δ 136.2, 120.6, 117.5, 29.4, 28.7.

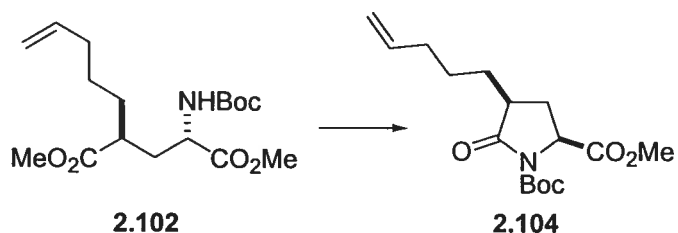


(2S,4S)-2-tert-Butyloxycarbonylamino-4-(4-pentène)pentane-dioate de méthyle (2.102). Même procédure que pour **1.80** (75%); ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 5.80-5.65 (m, 1H), 5.00-4.87 (m, 2H), 4.35-4.26 (m, 1H), 3.71 (s, 3H), 3.66 (s, 3H), 2.50-2.40 (m, 1H), 2.04-1.87 (m, 4H), 1.62-1.43 (m, 2H), 1.41-1.23 (m, 12H); ^{13}C RMN (100 MHz, CDCl_3) δ 176.6, 173.2, 155.7, 138.5, 115.3, 80.4, 52.8, 52.7, 52.1, 42.4, 34.9, 33.8, 32.3, 28.7, 26.6; $[\alpha]_D^{20}$: +11.4° (c 1.08, CHCl_3); HRMS pour $\text{C}_{17}\text{H}_{30}\text{NO}_6$ calculée ($\text{M} + \text{H}^+$) 344.2073, trouvée 344.2079.

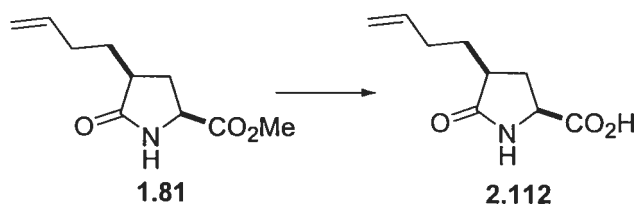


(2S,4S)-N-tert-Butyloxycarbonyl-4-(2-propène)pyrrolidin-5-one-2-carboxylate de méthyle (2.103). Même procédure que **1.81** pour la cyclisation et même procédure que **1.82** pour la protection (90%, 2 étapes); Toutes les

données spectroscopiques sont en accord avec celles rapportées dans la littérature.⁵⁴

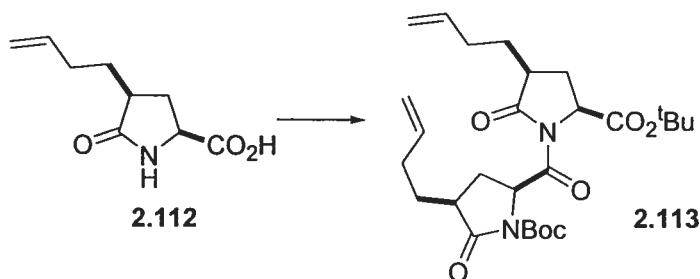


(2S,4S)-N-tert-Butyloxycarbonyl-4-(4-pentényl)pyrrolidin-5-one-2-carboxylate de méthyle (2.104). Même procédure que 1.81 pour la cyclisation et même procédure que 1.82 pour la protection (90%, 2 étapes); ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 5.80-5.63 (m, 1H), 5.01-4.85 (m, 2H), 4.48 (t, 2H, *J*=8.2 Hz), 3.76 (s, 3H), 2.58-2.42 (m, 2H), 2.10-2.00 (m, 2H), 1.90-1.80 (m, 1H), 1.63-1.58 (m, 1H), 1.50-1.37 (m, 11H); ¹³C RMN (100 MHz, CDCl₃) δ 175.4, 172.4, 149.8, 138.5, 115.4, 84.0, 57.8, 52.9, 42.9, 33.8, 30.8, 28.3, 28.1, 26.7; [α]_D: -9.6° (c 1.10, CHCl₃); HRMS pour C₁₆H₂₆NO₅ calculée (M + H⁺) 312.1811, trouvée 312.1800.

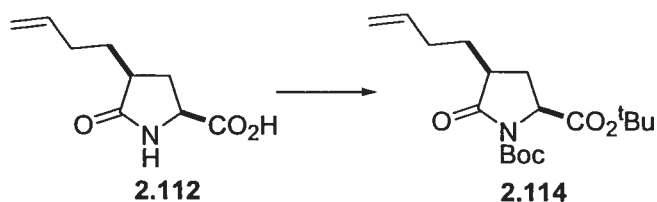


Acide (2S,4S)-4-(3-butényl)pyrrolidin-5-one-2-carboxylique (2.112). Dans une solution de la lactame 1.81 (0.605 g, 3.07 mmol) dans THF/H₂O (20 mL, 4:1), a été ajouté LiOH (0.294 g, 12.2 mmol) et le mélange a été laissé sous agitation pendant 2h. Par la suite, la solution a été refroidie à 0°C, acidifiée à pH=3 avec HCl (2N), la phase aqueuse a été extraite avec CH₂Cl₂, les fractions organiques combinées ont été lavées avec NaCl (sat.), séchées sur Na₂SO₄ et concentrées sous pression réduite pour donner l'acide carboxylique correspondant 2.112 (0.477 g, 85%) sous la forme d'une huile incolore; ¹H

RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 7.85 (large s, 1H), 5.85-5.70 (m, 1H), 5.10-4.95 (m, 2H), 4.27 (t, 1H, *J*=7.9 Hz), 2.73-2.61 (m, 1H), 2.60-2.49 (m, 1H), 2.25-1.81 (m, 4H), 1.50-1.40 (m, 1H); ¹³C RMN (100 MHz, CDCl₃) δ 181.1, 174.5, 137.2, 115.5, 54.4, 41.0, 31.1, 30.9, 29.5; [α]_D: +37.1° (c 1.1, CHCl₃); HRMS pour C₉H₁₃NO₃ calculée 183.0895, trouvée 183.0890.



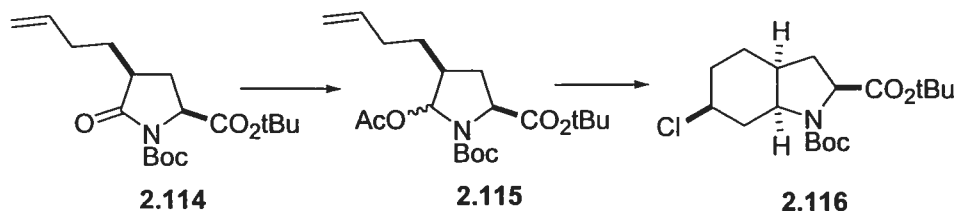
(2*S*,4*S*)-4-(3-Butèneyl)-*N*-[(2*S*,4*S*)-4-(3-butèneyl)-*N*-*tert*-butyloxycarbonyl-pyrrolidin-5-one-2-carboxylamide]pyrrolidin-5-one-2-carboxylate de *tert*-butyle (2.113). Dans une solution de l'acide carboxylique 2.112 (0.100 g, 0.546 mmol), Et₃N (0.23 mL, 1.64 mmol) et une quantité catalytique de DMAP dans MeCN (3 mL) à 0°C, a été additionnée une solution de Boc₂O (0.357 g, 1.64 mmol) dans MeCN (1 mL) goutte-à-goutte, puis la solution a été laissée sous agitation à t.p. pendant toute la nuit. Par la suite, NH₄Cl (2N) a été ajouté, la solution a été concentrée sous pression réduite, le résidu a été solubilisé dans H₂O/CH₂Cl₂, la phase aqueuse a été extraite avec CH₂Cl₂, les fractions organiques combinées ont été lavées avec NaCl (sat.), séchées sur Na₂SO₄ et concentrées sous pression réduite. Le résidu obtenu a été purifié par chromatographie éclair (CH₂Cl₂/MeOH 9:1) pour donner le dimère 2.113 (0.080 g, 60%) sous la forme d'une huile incolore; ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 5.80-5.60 (m, 3H), 5.05-4.95 (m, 4H), 4.55-4.48 (m, 1H), 2.70-2.50 (m, 4H), 2.23-1.80 (m, 6H), 1.77-1.62 (m, 1H), 1.60-1.40 (m, 21H); ¹³C RMN (100 MHz, CDCl₃) δ (mélange de rotamères) 176.9, 175.8, 172.4, 170.5, 150.3, 137.9, 137.3, 116.4, 115.8, 83.6, 82.9, 58.5, 57.3, 57.2, 42.7, 42.6, 31.6, 31.4, 31.0, 30.6, 28.4, 28.3, 28.0, 27.9, 27.8, 26.8; [α]_D: -73.6° (c 0.50, CHCl₃); HRMS pour C₂₇H₄₀N₂O₇ calculée (M⁺) 504.2836, trouvée 504.2812.



(2S,4S)-4-(3-Butènyl)pyrrolidin-5-one-2-carboxylate de *tert*-butyle (2.114).

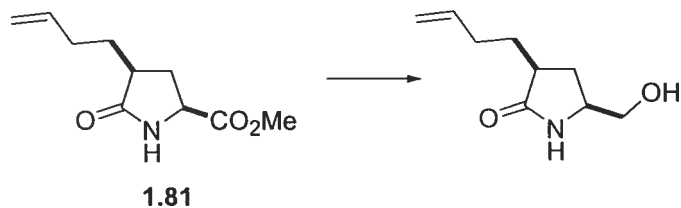
Dans une suspension de l'acide carboxylique **2.112** (0.400 g, 2.18 mmol) dans de l'acétate de *tert*-butyle (3 mL), a été additionné HClO₄ (70% dans H₂O, 20 µL) et la solution a été laissée sous agitation pendant 24h. La solution a été neutralisée avec NaHCO₃ (sat.), la phase aqueuse a été extraite avec AcOEt, les fractions organiques combinées ont été lavées avec NaCl (sat.), séchées sur Na₂SO₄, concentrées sous pression réduite et le résidu obtenu a été purifié par chromatographie éclair (AcOEt/hexanes 1:1) pour donner l'ester correspondant (0.470 g, 90%) sous la forme d'une huile incolore; ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 6.58 (large s, 1H), 5.83-5.70 (m, 1H), 5.05-4.90 (m, 2H), 4.05 (t, 1H, *J*=7.9 Hz), 2.61-2.45 (m, 1H), 2.42-2.25 (m, 1H), 2.20-1.88 (m, 3H), 1.80-1.68 (m, 1H), 1.50-1.38 (m, 10H); ¹³C RMN (100 MHz, CDCl₃) δ 179.4, 171.3, 138.1, 115.7, 82.7, 54.8, 40.9, 31.8, 31.7, 30.4, 28.3; [α]_D: +12.7° (c 1.0, CHCl₃); FAB/MS pour C₁₃H₂₁NO₃ calculée 239.2, trouvée 239.2. Dans une solution de l'ester obtenu précédemment (0.300 g, 1.25 mmol) dans CH₂Cl₂ (6 mL), ont été additionnés successivement Et₃N (0.52 mL, 3.76 mmol), Boc₂O (0.410 g, 1.88 mmol) et DMAP (cat.). Après avoir laissé sous agitation toute la nuit, la solution a été neutralisée avec NH₄Cl (2N), la phase aqueuse a été extraite avec CH₂Cl₂, les fractions organiques combinées ont été lavées avec NaCl (sat.), séchées sur Na₂SO₄, concentrées sous pression réduite et le résidu obtenu a été purifié par chromatographie éclair (AcOEt/hexanes 15:85) pour donner la lactame **2.114** (0.380 g, 90%) sous la forme d'une huile incolore; ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 5.80-5.65 (m, 1H), 5.05-4.90 (m, 2H), 4.38-4.32 (m, 1H), 2.55-2.35 (m, 2H), 2.20-1.90 (m, 3H), 1.65-1.30 (m, 20H); ¹³C RMN (100 MHz, CDCl₃) δ 175.1, 170.3, 149.4, 137.1, 115.4, 83.1, 81.9,

57.9, 41.7, 30.9, 30.2, 27.7, 27.4; $[\alpha]_D$: -17.5° (c 0.72, CHCl_3); HRMS pour $\text{C}_{18}\text{H}_{29}\text{NO}_5$ calculée 339.2046, trouvée 339.2051.



(2S,3aS,6S,7aS)-N-tert-Butyloxycarbonyl-6chloro-octahydroindole-2-

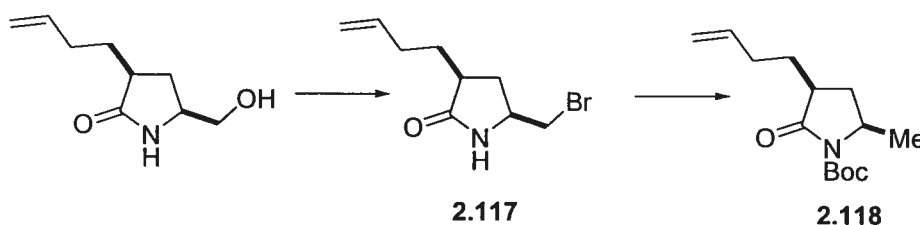
carboxylate de tert-butyle (2.116). Même procédure que 1.83 pour la réduction/acétylation (92%) et même procédure que 1.84 pour la cyclisation (66%); ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ (mélange de rotamères) 4.20-4.02 (m, 1H), 4.00-3.88 (m, 0.6H), 3.82-3.64 (m, 1.4H), 2.62-2.57 (m, 0.6H), 2.53-2.43 (m, 0.4H), 2.33-2.20 (m, 1H), 2.18-2.07 (m, 1H), 2.03-1.60 (m, 6H), 1.50-1.37 (m, 18H); ^{13}C RMN (100 MHz, CDCl_3) δ (mélange de rotamères) 172.5, 172.2, 153.7, 153.6, 81.5, 80.4, 80.2, 60.6, 60.5, 57.7, 57.6, 56.9, 56.7, 38.6, 38.2, 35.9, 35.1, 32.9, 31.8, 31.7, 31.6, 28.8, 28.7, 28.4, 28.3, 25.1, 25.0; $[\alpha]_D$: -10.0° (c 0.8, CHCl_3); t.f.: $94-96^\circ\text{C}$; HRMS pour $\text{C}_{18}\text{H}_{29}\text{ClNO}_4$ (M^-) calculée 360.1928, trouvée 360.1930.



(2S,4S)-4-(3-Butène)-N-tert-butylloxycarbonyl-2-hydroxyméthylpyrrolidin-5-

one. Dans une solution de la lactame 1.81 (0.484 g, 2.45 mmol) dans EtOH (5 mL) à 0°C , a été ajouté NaBH_4 (0.140 g, 3.68 mmol) et la solution a été laissée sous agitation à 0°C pendant 30 min., puis à t.p. pendant 1h. Par la suite, la solution a été refroidie à 0°C , neutralisée à $\text{pH}=3$ avec HCl (2N), la solution a été concentrée sous pression réduite, la phase aqueuse a été extraite avec

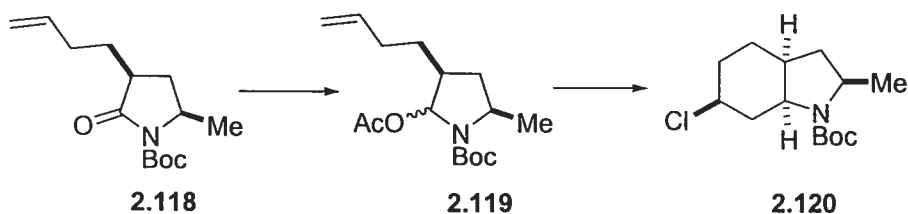
CH₂Cl₂, les fractions organiques combinées ont été lavées avec NaCl (sat.), séchées sur Na₂SO₄, concentrées sous pression réduite et le résidu obtenu a été purifié par chromatographie éclair (CH₂Cl₂/MeOH 9:1) pour donner l'alcool correspondant (0.361 g, 87%) sous la forme d'une huile incolore; ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 7.46 (large s, 1H), 5.80-5.70 (m, 1H), 5.04-4.92 (m, 2H), 4.77 (large s, 1H), 3.75-3.60 (m, 2H), 3.22-3.15 (m, 1H), 2.23-2.17 (m, 1H), 2.15-2.10 (m, 1H), 2.08-1.90 (m, 3H), 1.20-1.12 (m, 2H); ¹³C RMN (100 MHz, CDCl₃) δ 180.8, 138.1, 115.7, 66.4, 55.4, 41.4, 31.8, 30.6, 29.9; [α]_D: +82.3° (c 0.56, CHCl₃); HRMS pour C₉H₁₅NO₂ calculée 169.1103 trouvé 169.1104.



(2*S*,4*S*)-4-(3-Butèneyl)-*N*-tert-butyloxycarbonyl-2-méthylpyrrolidin-5-one

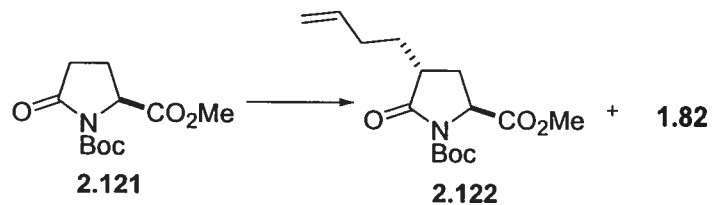
(2.118). Dans une solution de l'alcool (0.230 g, 1.36 mmol) et PPh₃ (0.534 g, 0.204 mmol) dans MeCN (5 mL) à 0°C, a été additionnée une solution de CBr₄ (0.676 g, 0.272 mmol) dans MeCN (1 mL) et la solution a été laissée sous agitation pendant toute la nuit. Par la suite, la solution a été neutralisée avec H₂O, concentrée sous pression réduite, la phase aqueuse a été extraite avec CH₂Cl₂, les fractions organiques combinées ont été lavées avec NaCl (sat.), séchées sur Na₂SO₄, concentrées sous pression réduite et le résidu obtenu a été purifié par chromatographie éclair (AcOEt/hexanes 75:25). Dans une solution du bromure **2.117** obtenu précédemment (0.600 g, 2.58 mmol) dans toluène (14 mL), a été ajouté successivement Bu₃SnH (0.83 mL, 3.10 mmol) suivi de AIBN (0.004 g, 0.03 mmol) et la solution a été chauffée à 80°C pendant 5h. Par la suite, la solution a été concentrée sous pression réduite et l'huile obtenue a été purifiée par chromatographie éclair (CH₂Cl₂/MeOH 10:1). Dans une solution du composé déhalogéné obtenu précédemment dans CH₂Cl₂ (10 mL), ont été ajoutés successivement Et₃N (1.08 mL, 7.75 mmol), Boc₂O (0.846

g, 3.88 mmol) et DMAP (cat.). Après avoir laissé sous agitation pendant toute la nuit, la solution a été neutralisée avec NH_4Cl (2N), la phase aqueuse a été extraite avec CH_2Cl_2 , les fractions organiques combinées ont été lavées avec NaCl (sat.), séchées sur Na_2SO_4 , concentrées sous pression réduite et le résidu obtenu a été purifié par chromatographie éclair (AcOEt/hexanes 15:85) pour donner la lactame **2.118** (0.229 g, 35% pour 3 étapes) sous la forme d'une huile incolore; ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 5.80-5.35 (m, 1H), 5.05-4.95 (m, 2H), 4.02-3.95 (m, 1H), 2.45-2.25 (m, 2H), 2.20-1.96 (m, 4H), 1.47 (s, 9H), 1.45-1.38 (m, 1H), 1.35 (d, 3H, $J=6.1$ Hz), 1.15-1.08 (m, 1H); ^{13}C RMN (100 MHz, CDCl_3) δ 176.8, 150.8, 138.0, 115.8, 83.1, 52.6, 42.4, 32.8, 31.7, 31.0, 28.4, 22.5; $[\alpha]_D$: -33.2° (c 1.15, CHCl_3); HRMS pour $\text{C}_{14}\text{H}_{25}\text{NO}_3$ ($M + \text{H}^+$) calculée 254.1756, trouvée 254.1764.



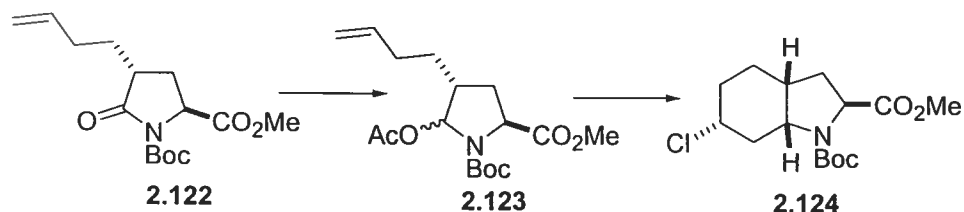
(2S,3aS,6S,7aS)-6-Bromo-N-tert-butyl-2-méthyl-

octahydroindole (2.120). Même procédure que **1.83** pour la réduction/acétylation (80%) et même procédure que **1.84** pour la cyclisation (60%); ^1H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 4.00-3.90 (m, 1H), 3.85-3.70 (m, 1H), 3.67-3.58 (m, 1H), 3.50 (s, 3H), 2.35-2.22 (m, 1H), 2.17-2.03 (m, 1H), 1.98-1.81 (m, 2H), 1.75-1.57 (m, 2H), 1.40 (large s, 9H), 1.22 (large m, 3H); ^{13}C RMN (100 MHz, DMSO-d_6) δ (mélange de rotamères) 79.9, 79.7, 58.5, 58.2, 56.4, 54.1, 53.9, 40.5, 40.1, 36.1, 35.5, 35.1, 34.8, 31.7, 27.8, 24.7, 22.2, 21.2; $[\alpha]_D$: $+79.4^\circ$ (c 0.5, CHCl_3); HRMS pour $\text{C}_{14}\text{H}_{24}\text{ClNO}_2$ calculée 273.1496, trouvée 273.1498.



(2*S*,4*R*)-4-(3-Butènyl)-*N*-*tert*-butyloxycarbonylpyrrolidin-5-one-2-

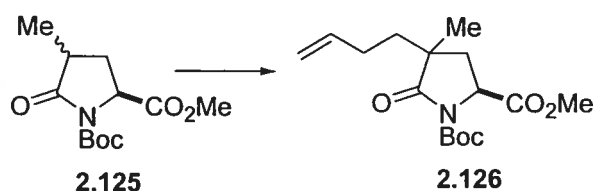
carboxylate de méthyle (2.122). Dans une solution de la lactame **2.121** (1.51 g, 6.21 mmol) dans THF (15 mL) à -78°C , a été additionnée une solution de LiHMDS (6.8 mL, 1.0 N dans THF). Après avoir laissé sous agitation pendant 30 min., une solution du triflate **1.79** (2.54 g, 12.4 mmol) dans THF (15 mL) à -78°C a été canulée dans la solution de l'énolate. Après avoir laissé sous agitation pendant 1h, le mélange a été neutralisé avec NH_4Cl (2N), réchauffé à t.p., concentré sous pression réduite, la phase aqueuse a été extraite avec CH_2Cl_2 , les fractions organiques combinées ont été lavées avec NaCl (sat.), séchées sur Na_2SO_4 , concentrées sous pression réduite et le résidu obtenu a été purifié par chromatographie éclair (AcOEt/hexanes 10:90 à 15:85) pour donner la lactame *syn* **1.82** (0.833 g, 45%) et la lactame *anti* **2.122** (0.460 g, 25%) sous la forme d'huiles incolores; ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 5.80-5.69 (m, 1H), 5.05-4.92 (m, 2H), 4.55 (dd, 1H, $J=1.3$ Hz, $J=8.2$ Hz), 3.76 (s, 3H), 2.63-2.56 (m, 1H), 2.25-1.90 (m, 5H), 1.52-1.35 (m, 10H); ^{13}C RMN (100 MHz, CDCl_3) δ 175.4, 172.2, 149.9, 137.7, 115.9, 83.9, 57.4, 52.9, 41.4, 31.3, 30.0, 28.9, 28.3; $[\alpha]_{\text{D}}$: -2.0° (c 0.95, CHCl_3); HRMS pour $\text{C}_{15}\text{H}_{24}\text{NO}_5$ ($\text{M} + \text{H}^+$) calculée 298.1654, trouvée 298.1645.



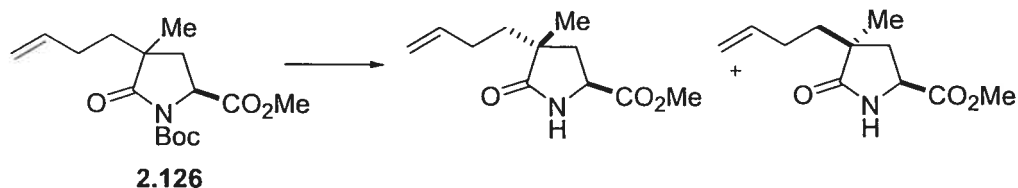
(2*S*,3*aR*,6*R*,7*aR*)-*N*-*tert*-Butyloxycarbonyl-6-chloro-octahydroindole-2-

carboxylate de méthyle (2.124). Même procédure que **1.83** pour la

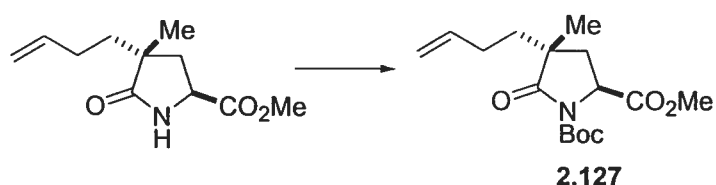
réduction/acétylation et même procédure que **1.84** pour la cyclisation (64%, 2 étapes); ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ (mélange de rotamères) 4.32 (d, 0.5H, $J=9.3$ Hz), 4.25 (d, 0.5H, $J=9.3$ Hz), 4.12-3.95 (m, 0.5H), 3.92-3.85 (m, 0.5H), 3.70 (s, 4H), 2.75-2.70 (m, 0.5H), 2.61-2.40 (m, 1.5H), 2.25-2.20 (m, 1H), 2.05-1.97 (m, 1H), 1.82-1.58 (m, 4H), 1.50-1.35 (m, 10H); ^{13}C RMN (100 MHz, CDCl_3) δ (mélange de rotamères) 173.8, 173.5, 154.0, 153.4, 80.7, 80.5, 58.8, 58.4, 57.1, 56.9, 56.7, 56.5, 52.6, 52.4, 39.4, 38.7, 34.3, 33.4, 32.3, 31.9, 31.7, 31.2, 28.8, 28.6, 24.8, 24.7; $[\alpha]_D$: -9.3° (c 1.16, CHCl_3); HRMS pour $\text{C}_{15}\text{H}_{25}\text{NO}_4\text{Cl}$ ($\text{M} + \text{H}^+$) calculée 317.1394 trouvé 317.1387.



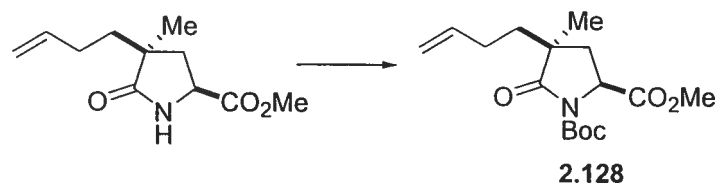
Dans une solution de la lactame **2.125** (0.623 g, 2.41 mmol) dans THF (10 mL) à -78°C , a été additionnée une solution de LiHMDS (2.7 mL, 1.0 N dans THF). Après avoir laissé sous agitation pendant 45 min., le triflate **1.79** (0.640 g, 3.14 mmol) a été additionné dans la solution de l'énolate. Après avoir laissé sous agitation pendant 1h, le mélange a été neutralisé avec NH_4Cl (2N), réchauffé à t.p., concentré sous pression réduite, la phase aqueuse a été extraite avec CH_2Cl_2 , les fractions organiques combinées ont été lavées avec NaCl (sat.), séchées sur Na_2SO_4 , concentrées sous pression réduite et le résidu obtenu a été purifié par chromatographie éclair (AcOEt/hexanes 10:90 à 20:80) pour donner le mélange diastéréoisomérique **2.126** (0.375 g, 50%).



Dans une solution du mélange diastéréoisomérique **2.126** (0.360 g, 1.16 mmol) dans CH_2Cl_2 (5 mL), a été additionné TFA (0.8 mL). Après avoir laissé sous agitation pendant 1h, la solution a été neutralisée avec NaHCO_3 (sat.), la phase aqueuse a été extraite avec CH_2Cl_2 , les fractions organiques combinées ont été lavées avec NaCl (sat.), séchées sur Na_2SO_4 , concentrées sous pression réduite et le résidu obtenu a été purifié par chromatographie éclair (AcOEt/hexanes 60:40 à 65:35) pour donner les lactames correspondantes (0.244 g, quant., 1.7 :1 *anti/syn*) sous la forme d'huiles incolores.

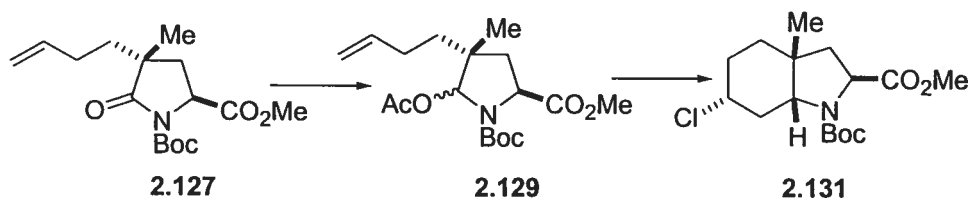


(2S,4R)-4-(3-Butène)-N-tert-butyloxycarbonyl-4-méthylpyrrolidin-5-one-2-carboxylate de méthyle (2.127). Même procédure que pour **1.82** (80%); ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 5.80-5.67 (m, 1H), 5.07-4.90 (m, 2H), 4.53 (dd, 1H, $J=4.8$ Hz, $J=9.8$ Hz), 3.77 (s, 3H), 2.33 (dd, 1H, $J=9.9$ Hz, $J=13.5$ Hz), 2.18-2.04 (m, 1H), 2.03-1.90 (m, 1H), 1.80 (dd, 1H, $J=4.8$ Hz, $J=13.5$ Hz), 1.63-1.58 (m, 2H), 1.48 (s, 9H), 1.20 (s, 3H); ^{13}C RMN (100 MHz, CDCl_3) δ 177.9, 172.6, 149.9, 138.0, 115.5, 84.0, 56.4, 52.9, 45.4, 37.9, 34.3, 28.8, 28.3, 24.1; $[\alpha]_D$: -16.4° (c 1.11, CHCl_3); HRMS pour $\text{C}_{16}\text{H}_{25}\text{NO}_5$ calculée (M^+) 311.1732, trouvée 311.1724.



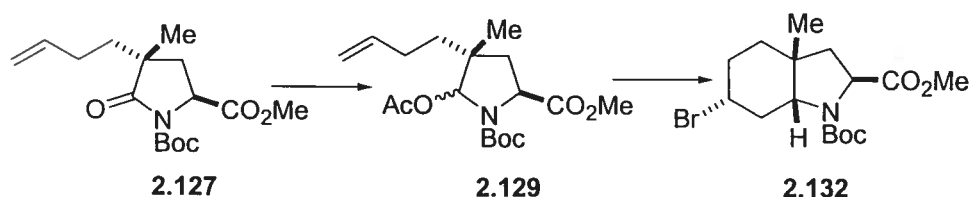
(2S,4S)-4-(3-Butène)-N-tert-butyloxycarbonyl-4-méthylpyrrolidin-5-one-2-carboxylate de méthyle (2.128). Même procédure que pour **1.82** (80%); ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 5.78-5.65 (m, 1H), 5.00-4.84 (m, 2H), 4.47 (dd, 1H,

$J=6.6$ Hz, $J=9.0$ Hz), 3.73 (s, 3H), 2.10-2.01 (m, 2H), 2.00-1.90 (m, 2H), 1.65-1.55 (m, 2H), 1.45 (s, 9H), 1.16 (s, 3H); ^{13}C RMN (100 MHz, CDCl_3) δ 177.4, 171.9, 149.3, 137.6, 114.8, 83.4, 55.7, 52.3, 44.9, 36.1, 33.8, 28.1, 27.7, 23.2; $[\alpha]_D$: -7.16° (c 0.95, CHCl_3); HRMS pour $\text{C}_{16}\text{H}_{25}\text{NO}_5$ calculée (M^+) 311.1733, trouvée 311.1724.



(2S,3aR,6S,7aS)-N-tert-Butyloxycarbonyl-6-chloro-3a-méthyl-

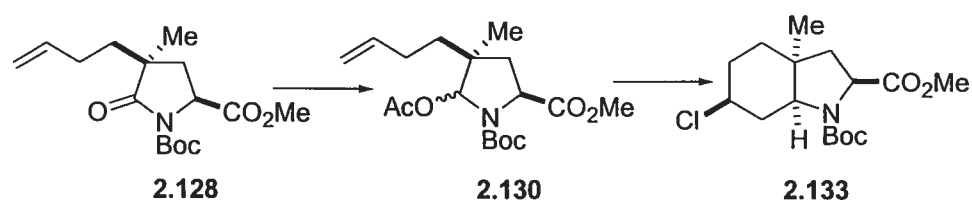
octahydroindole-2-carboxylate de méthyle (2.131). Même procédure que 1.83 pour la réduction/acétylation (90%) et même procédure que 1.84 pour la cyclisation (62%); ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ (mélange de rotamères) 4.36-4.20 (m, 1H), 3.85-3.70 (m, 4H), 3.65-3.60 (m, 0.5H), 3.58-3.50 (m, 0.5H), 2.60-2.55 (m, 0.5H), 2.54-2.48 (m, 0.5H), 2.47-2.38 (m, 1H), 2.10-1.90 (m, 1H), 1.82-1.60 (m, 2H), 1.58-1.35 (m, 12H), 1.15 (m, 1.5H), 1.13 (s, 1.5H); ^{13}C RMN (100 MHz, CDCl_3) δ (mélange de rotamères) 173.6, 173.0, 154.6, 153.8, 80.7, 80.5, 63.7, 63.2, 57.7, 57.4, 56.4, 56.2, 52.5, 52.3, 39.8, 39.0, 38.9, 38.8, 37.2, 37.0, 34.2, 33.4, 32.7, 32.6, 32.4, 28.8, 28.6, 28.5, 27.9; $[\alpha]_D$: -83.6° (c 1.0, CHCl_3); HRMS pour $\text{C}_{16}\text{H}_{26}\text{ClNO}_4$ calculée (M^+) 331.1550, trouvée 331.1546.



(2S,3aR,6S,7aS)-6-bromo-N-tert-butyloxycarbonyl-3a-méthyl-

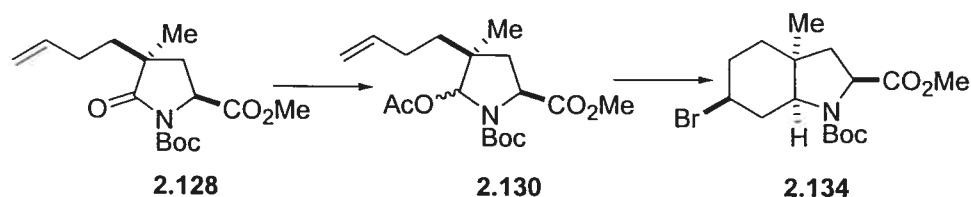
octahydroindole-2-carboxylate de méthyle (2.132). Même procédure que 1.83 pour la réduction/acétylation (90%) et même procédure que 1.84 pour la

cyclisation (79%); ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ (mélange de rotamères) 4.36-4.20 (m, 1H), 4.00-3.82 (m, 1H), 3.73 (s, 1.5H), 3.71 (s, 1.5H), 3.64-3.60 (m, 0.6H), 3.57-3.52 (m, 0.4H), 2.75-2.68 (m, 0.6H), 2.65-2.57 (m, 0.4H), 2.45-2.38 (m, 1H), 2.17-2.08 (m, 1H), 1.90-1.70 (m, 2H), 1.68-1.30 (m, 12H), 1.13 (m, 3H); ^{13}C RMN (100 MHz, CDCl_3) δ (mélange de rotamères) 173.6, 173.0, 154.5, 153.8, 80.7, 80.6, 64.2, 63.7, 57.7, 57.3, 52.5, 52.3, 47.6, 39.9, 39.7, 38.8, 38.7, 38.0, 37.1, 35.2, 34.5, 33.6, 33.5, 28.9, 28.7, 28.6, 28.2; $[\alpha]_D$: -85.1° (c 1.4, CHCl_3); HRMS pour $\text{C}_{16}\text{H}_{26}\text{BrNO}_4$ calculée (M^+) 375.1045, trouvée 331.375.1045.



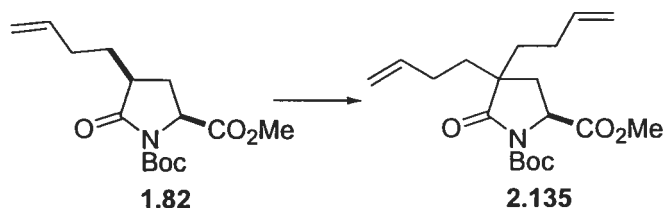
(2S,3aS,6S,7aS)-N-tert-Butyloxycarbonyl-6-chloro-3a-méthyl-

octahydroindole-2-carboxylate de méthyle (2.133). Même procédure que **1.83** pour la réduction/acétylation (87%) et même procédure que **1.84** pour la cyclisation (62%); ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 4.38-4.22 (m, 1H), 3.78-3.69 (m, 4H), 3.60-3.50 (m, 0.6H), 3.45-3.39 (m, 0.4H), 2.75-2.65 (m, 0.6H), 2.59-2.50 (m, 0.4H), 2.19-1.98 (m, 2H), 1.92-1.60 (m, 4H), 1.59-1.39 (m, 10H), 1.03 (s, 3H); ^{13}C RMN (100 MHz, CDCl_3) δ 174.1, 173.8, 154.5, 153.7, 80.7, 80.6, 63.9, 63.4, 58.8, 58.3, 56.7, 56.6, 52.7, 52.5, 39.9, 39.7, 39.3, 39.2, 38.1, 37.2, 33.9, 33.8, 32.8, 32.7, 28.8, 28.7, 28.1, 28.0; $[\alpha]_D$: $+5.0^\circ$ (c 0.90, CHCl_3); HRMS pour $\text{C}_{16}\text{H}_{26}\text{ClNO}_4$ calculée (M^+) 331.1550, trouvée 331.1548.



(2S,3aS,6S,7aS)-6-bromo-N-tert-butyloxycarbonyl-3a-méthyl-

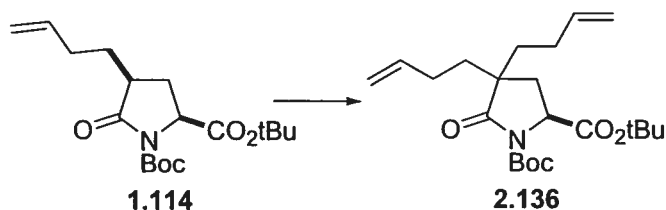
octahydroindole-2-carboxylate de méthyle (2.134). Même procédure que **1.83** pour la réduction/acétylation (87%) et même procédure que **1.84** pour la cyclisation (73%); ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 4.37-4.20 (m, 1H), 3.90-3.80 (m, 1H), 3.74 (s, 3H), 3.58-3.50 (m, 0.6H), 3.42-3.38 (m, 0.4H), 2.92-2.76 (m, 0.6H), 2.63-2.58 (m, 0.4H), 2.18-1.70 (m, 6H), 1.55-1.37 (m, 10H), 1.00 (s, 3H); ^{13}C RMN (100 MHz, CDCl_3) δ 174.1, 173.8, 154.4, 153.7, 81.7, 80.6, 64.3, 63.8, 58.7, 58.2, 52.7, 52.5, 47.7, 47.6, 40.6, 40.1, 39.8, 39.0, 38.0, 37.1, 34.9, 34.8, 33.7, 33.6, 28.8, 28.7, 28.2, 28.1; $[\alpha]_D^{25}$: +9.1° (c 1.05, CHCl_3); HRMS pour $\text{C}_{16}\text{H}_{26}\text{BrNO}_4$ calculée (M^+) 375.1045, trouvée 331.375.1045.



(2S)-4,4-di(3-Butènyle)-N-tert-butyloxycarbonylpyrrolidin-5-one-2-

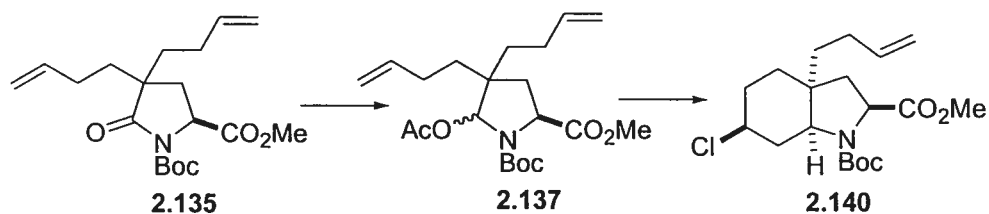
carboxylate de méthyle (2.135). Dans une solution de la lactame **1.82** (0.360 g, 1.21 mmol) dans THF (8 mL) à -78°C , a été additionnée une solution de LiHMDS (1.45 mL, 1.0 N dans THF). Après avoir laissé sous agitation pendant 30 min., une solution du triflate **1.79** (0.346 g, 1.69 mmol) dans THF (4 mL) à -78°C a été canulée dans la solution de l'énolate. Après avoir agité pendant 3h, le mélange a été neutralisé avec NH_4Cl (2N), réchauffé à t.p., concentré sous pression réduite, la phase aqueuse a été extraite avec CH_2Cl_2 , les fractions organiques combinées ont été lavées avec NaCl (sat.), séchées sur Na_2SO_4 , concentrées sous pression réduite et le résidu obtenu a été purifié par chromatographie éclair (AcOEt/hexanes 10:90 à 15:85) pour donner la lactame **2.135** (0.297 g, 70%) sous la forme d'une huile incolore; ^1H RMN (300 MHz, CDCl_3) δ 5.80-5.69 (m, 2H), 5.05-4.91 (m, 4H), 4.50-4.45 (m, 1H), 3.76 (s, 3H), 2.27-2.20 (m, 1H), 2.10-1.85 (m, 5H), 1.67-1.58 (m, 4H), 1.47 (s, 9H); ^{13}C RMN (75 MHz, CDCl_3) δ 177.1, 172.5, 149.7, 138.1, 137.9, 115.9, 115.6, 115.4, 84.1,

56.5, 52.9, 48.8, 36.4, 35.7, 32.0, 28.7, 28.5, 28.3; $[\alpha]_D$: -20.7° (c 1.17, CHCl_3); FAB/MS pour $\text{C}_{19}\text{H}_{30}\text{NO}_5$ calculée ($\text{M} + \text{H}^+$) 352.2, trouvée 352.2.



(2S)-4,4-di(3-Butènyl)-N-tert-butyloxycarbonylpyrrolidin-5-one-2-

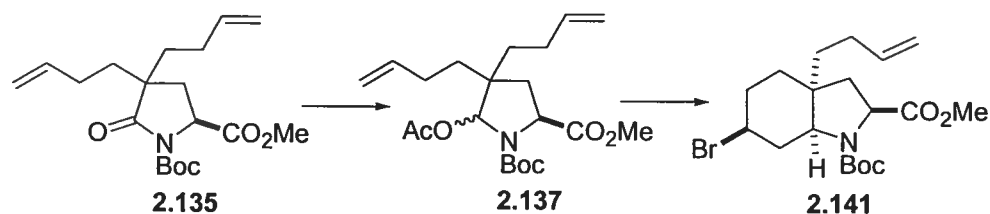
carboxylate de tert-butyle (2.136). Même procédure que pour 2.135 (73%). ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 5.80-5.65 (m, 2H), 5.05-4.90 (m, 4H), 4.36 (dd, 1H, $J=5.1$ Hz, $J=10.1$ Hz), 2.24 (dd, 1H, $J=10.2$ Hz, $J=13.8$ Hz), 2.10-1.93 (m, 4H), 1.85 (dd, 1H, $J=8.7$ Hz, $J=13.8$ Hz), 1.70-1.55 (m, 4H), 1.49 (s, 9H), 1.46 (s, 9H); ^{13}C RMN (100 MHz, CDCl_3) δ 177.3, 171.0, 149.8, 138.1, 138.0, 115.5, 115.3, 83.7, 82.6, 57.1, 48.7, 36.4, 35.9, 31.8, 28.7, 28.6, 28.3; $[\alpha]_D$: $+12.1^\circ$ (c 1.0, CHCl_3); FAB/MS pour $\text{C}_{22}\text{H}_{36}\text{NO}_5$ calculée ($\text{M} + \text{H}^+$) 394.2, trouvée 394.2.



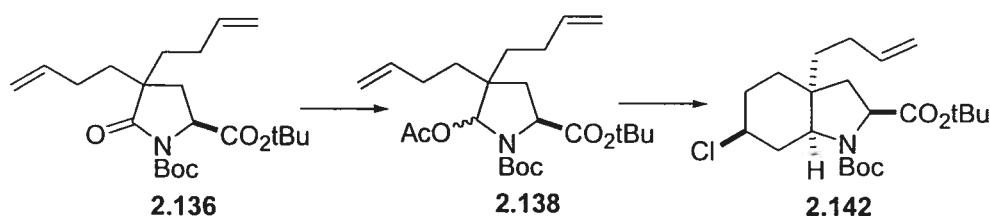
(2S,3aS,6S,7aS)-3a-(3-Butènyl)-N-tert-butyloxycarbonyl-6-chloro-

octahydroindole-2-carboxylate de méthyle (2.140). Même procédure que 1.83 pour la réduction/acétylation (76%) et même procédure que 1.84 pour la cyclisation (55%); ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ (mélange de rotamères) 5.80-5.63 (m, 1H), 5.05-4.87 (m, 2H), 4.30 (d, 0.5H, $J=8.7$ Hz), 4.22 (d, 0.5H, $J=8.7$ Hz), 3.77-3.57 (m, 4.5H), 3.53-3.45 (m, 0.5H), 2.77-2.65 (m, 0.5H), 2.58-2.46 (m, 0.5H), 2.10-1.57 (m, 8H), 1.55-1.36 (m, 11H), 1.36-1.20 (m, 1H); ^{13}C RMN (100 MHz, CDCl_3) δ (mélange de rotamères) 174.1, 173.8, 154.4, 153.6, 138.5, 138.4, 115.5, 115.4, 80.8, 80.7, 63.0, 62.7, 58.4, 57.9, 56.5, 56.4, 52.7, 52.6,

42.8, 42.0, 39.6, 39.1, 38.9, 38.8, 34.8, 34.1, 32.7, 32.5, 30.8, 28.9, 28.7, 28.6, 28.4; $[\alpha]_D$: +9.2° (c 0.6, CHCl₃); HRMS pour C₁₉H₃₀ClNO₄ calculée (M⁺) 371.1863, trouvée 371.1867.

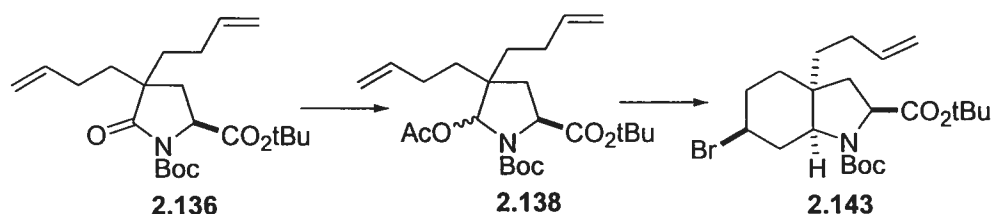


(2S,3aS,6S,7aS)-6-Bromo-3a-(3-butènyle)-N-tert-butyloxycarbonyl-octahydroindole-2-carboxylate de méthyle (2.141). Même procédure que **1.83** pour la réduction/acétylation (76%) et même procédure que **1.84** pour la cyclisation (64%); ¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) δ (mélange de rotamères) 5.81-5.69 (m, 1H), 5.04-4.93 (m, 2H), 4.32-4.18 (m, 1H), 3.86-3.68 (m, 4H), 3.64-3.58 (m, 0.5H), 3.52-3.47 (m, 0.5H), 2.84-2.79 (m, 0.5H), 2.68-2.59 (m, 0.5), 2.16-1.73 (m, 8H), 1.53-1.21 (m, 12H); ¹³C RMN (75 MHz, CDCl₃) δ (mélange de rotamères) 174.0, 173.7, 154.4, 153.6, 138.5, 138.4, 115.4, 115.3, 80.8, 80.7, 63.3, 63.1, 58.4, 57.9, 52.7, 52.5, 47.5, 47.4, 42.7, 41.9, 40.4, 40.0, 39.0, 38.9, 34.9, 34.2, 33.5, 33.4, 31.9, 28.8, 28.6, 28.5, 28.4; $[\alpha]_D$: +10.9° (c 1.05, CHCl₃); HRMS pour C₁₉H₃₀NO₄Br calculée (M⁺) 415.1358, trouvée 415.1364.

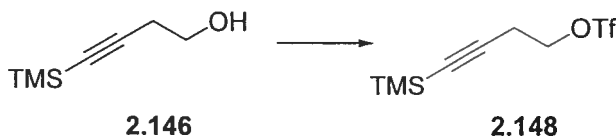


(2S,3aS,6S,7aS)-3a-(3-Butènyle)-N-tert-butyloxycarbonyl-6-chloro-octahydroindole-2-carboxylate de tert-butyle (2.142). Même procédure que **1.83** pour la réduction/acétylation (89%) et même procédure que **1.84** pour la cyclisation (76%); ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ (mélange de rotamères) 5.82-5.70 (m, 1H), 5.09-4.83 (m, 2H), 4.20-4.06 (m, 1H), 3.74-3.67 (m, 1.6H), 3.51-

3.46 (m, 0.4H), 2.72-2.65 (m, 0.6H), 2.60-2.50 (m, 0.4H), 2.17-1.65 (m, 8H), 1.58-1.38 (m, 20H), 1.35-1.23 (m, 1H); ^{13}C RMN (100 MHz, CDCl_3) δ (mélange de rotamères) 172.5, 172.3, 154.2, 153.9, 138.6, 138.5, 115.4, 115.2, 81.6, 80.5, 80.3, 62.9, 62.8, 59.2, 59.2, 56.7, 56.5, 42.7, 41.9, 39.5, 39.2, 39.0, 35.2, 34.0, 32.8, 32.7, 30.9, 30.8, 28.8, 28.7, 28.5, 28.4, 28.3; $[\alpha]_D$: -10.6° (c 1.33, CHCl_3); FAB/MS pour $\text{C}_{22}\text{H}_{37}\text{ClNO}_4$ calculée ($\text{M} + \text{H}^+$) 414.2, trouvée 414.2.

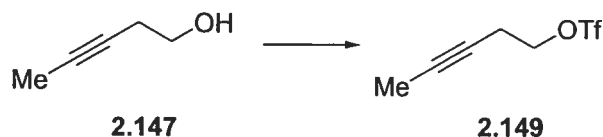


(2S,3aS,6S,7aS)-6-Bromo-3a-(3-butényl)-N-tert-butylloxycarbonyl-octahydroindole-2-carboxylate de méthyle (2.143). Même procédure que **1.83** pour la réduction/acétylation (89%) et même procédure que **1.84** pour la cyclisation (81%); ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ (mélange de rotamères) 5.81-5.71 (m, 1H), 5.10-4.92 (m, 2H), 4.18-4.05 (m, 1H), 3.86-3.75 (m, 1H), 3.65-3.60 (m, 0.6H), 3.50-3.45 (m, 0.4H), 2.80-2.75 (m, 0.6H), 2.65-2.60 (m, 0.4H), 2.20-1.71 (m, 8H), 2.50-1.37 (m, 20H), 1.31-1.22 (m, 1H); ^{13}C RMN (100 MHz, CDCl_3) δ (mélange de rotamères) 172.4, 174.2, 154.2, 153.8, 138.6, 138.5, 115.4, 115.3, 81.7, 80.5, 80.3, 63.3, 63.2, 59.2, 59.2, 47.8, 47.5, 42.6, 41.7, 40.4, 40.0, 39.1, 35.1, 34.0, 33.6, 33.5, 31.9, 31.8, 28.8, 28.7, 28.5, 28.4, 28.3; $[\alpha]_D$: -0.84° (c 0.95, CHCl_3); FAB/MS pour $\text{C}_{22}\text{H}_{37}\text{BrNO}_4$ calculée ($\text{M} + \text{H}^+$) 458.2, trouvée 458.2.

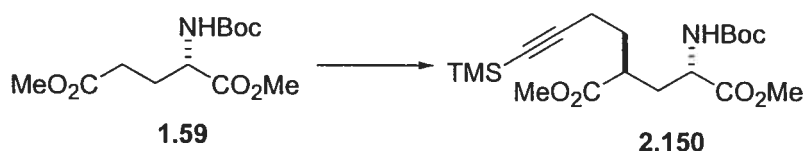


Trifluorométhanesulfonate de 4-triméthylsilylbut-3-ynyle (2.148). Même procédure que pour **1.79** (74%); ^1H RMN (300 MHz, CDCl_3) δ 4.56 (t, 2H, $J=6.8$

Hz), 2.76 (t, 2H, $J=6.8$ Hz), 0.15 (s, 3H); ^{13}C RMN (75 MHz, CDCl_3) δ 120.6, 116.3, 98.4, 88.6, 73.6, 21.0, -0.4.

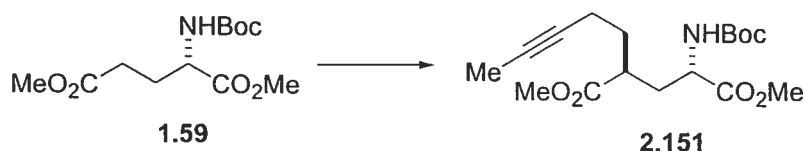


Trifluorométhanesulfonate de pent-3-ynyle (2.149). Même procédure que pour **1.79** (65%); ^1H RMN (300 MHz, CDCl_3) δ 4.52 (t, 2H, $J=6.8$ Hz), 2.70-2.60 (m, 2H), 1.77 (t, 3H, $J=2.5$ Hz); ^{13}C RMN (75 MHz, CDCl_3) δ 121.1, 116.9, 79.7, 77.0, 74.9, 72.0, 23.0, 20.5, 3.6.



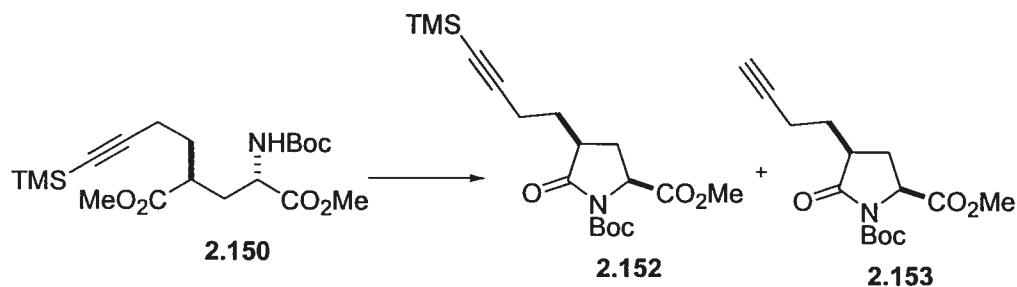
(2S,4S)-2-tert-Butyloxycarbonylamino-4-(4-triméthylsilylbut-3-

ynyl)pentane-1,5-dioate de méthyle (2.150). Même procédure que pour **1.80** (65%); ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 5.00-4.88 (m, 1H), 4.30-4.20 (m, 1H), 3.68 (s, 3H), 3.63 (s, 3H), 2.58-2.47 (m, 1H), 2.16 (t, 2H, $J=7.3$ Hz), 2.00-1.85 (m, 2H), 1.83-1.75 (m, 1H), 1.75-1.61 (m, 1H), 1.39 (s, 9H), 0.09 (s, 9H); ^{13}C RMN (100 MHz, CDCl_3) δ 175.8, 173.1, 155.7, 106.0, 85.7, 80.4, 52.8, 52.5, 52.2, 41.6, 34.4, 31.5, 28.6, 18.1, 0.4; $[\alpha]_D$: $+3.2^\circ$ (c 1.5, CHCl_3); FAB/MS pour $\text{C}_{19}\text{H}_{34}\text{NO}_6\text{Si}$ calculée ($\text{M} + \text{H}^+$) 400.2, trouvée 400.2.



(2S,4S)-2-tert-Butyloxycarbonylamino-4-(pent-3-ynyl)pentane-1,5-dioate de méthyle (2.151). Même procédure que pour **1.80** (90%); ^1H RMN (400 MHz,

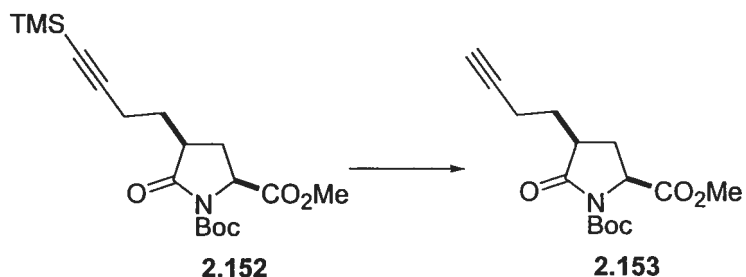
CDCl₃) δ 4.98 (d, 1H, *J*=8.6 Hz), 4.38-4.25 (m, 1H), 3.71 (s, 3H), 3.66 (s, 3H), 2.67-2.50 (m, 1H), 2.18-2.08 (m, 2H), 2.05-1.90 (m, 2H), 1.85-1.60 (m, 5H), 1.42 (s, 9H); ¹³C RMN (100 MHz, CDCl₃) δ 176.2, 173.2, 155.7, 80.4, 52.8, 52.6, 52.3, 41.6, 34.4, 31.9, 28.7, 17.0, 3.9; [α]_D: +4.08° (c 1.25, CHCl₃); HRMS pour C₁₇H₂₈NO₆ calculée (M + H⁺) 342.1917, trouvée 3342.1912.



Dans une solution du diester **2.150** (5.17 g, 12.9 mmol) dans CH₂Cl₂ (40 mL), a été additionné TFA (9.5 mL), puis laissé sous agitation pendant 2h. Le mélange a été concentré sous pression réduite, le résidu a été dissout dans toluène (150 mL) et la solution a été portée à reflux pendant 1.5h. Dans une solution des lactames préparées précédemment dans CH₂Cl₂ (40 mL), ont été additionnés successivement Et₃N (5.41 mL, 38.8 mmol), Boc₂O (4.24 g, 19.4 mmol) et une quantité catalytique de DMAP. Après avoir laissé sous agitation pendant toute la nuit, la solution a été neutralisée avec NH₄Cl (2N), la phase aqueuse a été extraite avec CH₂Cl₂, les fractions organiques combinées ont été lavées avec NaCl (sat.), puis séchées sur Na₂SO₄ avant d'être concentrées sous pression réduite. Le résidu obtenu a été purifié par chromatographie éclair (AcOEt/hexanes 15:85 à 30:70) pour donner la lactame C-TMS **2.152** (1.68 g, 67%) et la lactame C-H **2.153** (0.280 g, 11%) sous la forme d'huiles incolores.

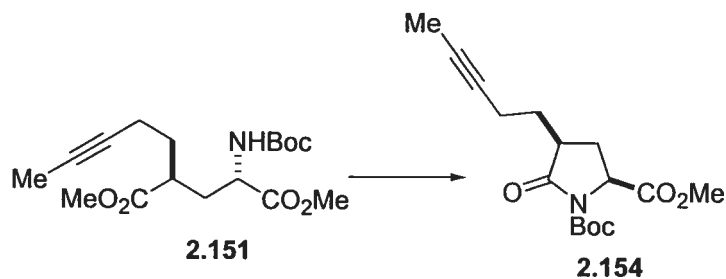
(2S,4S)-N-tert-Butyloxycarbonyl-4-(4-triméthylsilylbut-3-ynyl)pyrrolidin-5-one-2-carboxylate de méthyle (2.152); ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 4.49 (t, 1H, *J*=8.2 Hz), 3.76 (s, 3H), 2.75-2.63 (m, 1H), 2.61-2.50 (m, 1H), 2.45-2.34 (m, 1H), 2.33-2.22 (m, 1H), 2.17-2.07 (m, 1H), 1.70-1.62 (m, 1H), 1.61-1.50 (m, 1H), 1.47 (s, 9H), 0.11 (s, 9H); ¹³C RMN (100 MHz, CDCl₃) δ 175.1, 172.3,

149.7, 105.8, 86.3, 84.1, 57.8, 52.9, 42.0, 30.1, 28.2, 18.2, 0.4; $[\alpha]_D$: +1.0° (c 1.0, CHCl₃); HRMS pour C₁₈H₃₀NO₅Si calculée (M + H⁺) 368.1893, trouvée 368.1876.



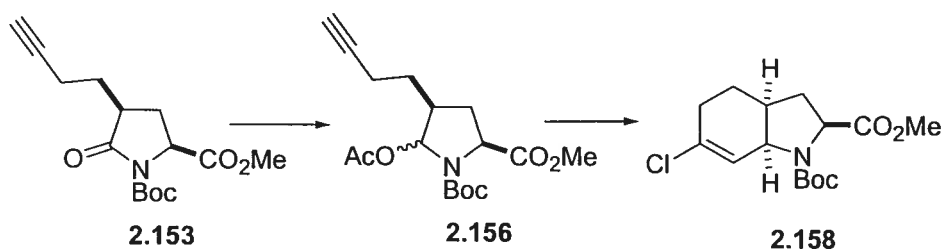
(2S,4S)-N-tert-Butyloxycarbonyl-4-(but-3-ynyl)pyrrolidin-5-one-2-

carboxylate de méthyle (2.153). Dans une solution de la lactame **2.152** (0.552 g, 1.50 mmol) et AcOH (0.13 mL, 2.25 mmol) dans THF (6.5 mL), a été additionnée une solution de TBAF (2.25 mL, 1.0 M dans THF), puis la solution a été laissée sous agitation pendant 30 min. Par la suite, la solution a été concentrée sous pression réduite, le résidu a été solubilisé dans AcOEt, la phase organique a été lavée avec H₂O, NaCl (sat.), puis séchée sur Na₂SO₄ avant d'être concentrée sous pression réduite. Le résidu obtenu a été purifié par chromatographie éclair (AcOEt/hexanes 25:75) pour donner la lactame **2.153** (0.438 g, quant.) sous la forme d'une huile incolore; ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 4.47 (t, 1H, J=8.2 Hz), 3.74 (s, 3H), 2.75-2.65 (m, 1H), 2.60-2.50 (m, 1H), 2.42-2.31 (m, 1H), 2.28-2.18 (m, 1H), 2.13-2.04 (m, 1H), 1.94 (t, 1H, J=2.6 Hz), 1.70-1.50 (m, 2H), 1.45 (s, 9H); ¹³C RMN (100 MHz, CDCl₃) δ 175.0, 172.3, 149.6, 84.1, 83.2, 69.9, 57.7, 52.9, 41.8, 30.1, 28.2, 16.7; $[\alpha]_D$: -10.7° (c 1.0, CHCl₃); HRMS pour C₁₅H₂₂NO₅ calculée (M + H⁺) 296.1498, trouvée 296.1511.



(2S,4S)-N-tert-Butyloxycarbonyl-4-(pent-3-ynyl)pyrrolidin-5-one-2-

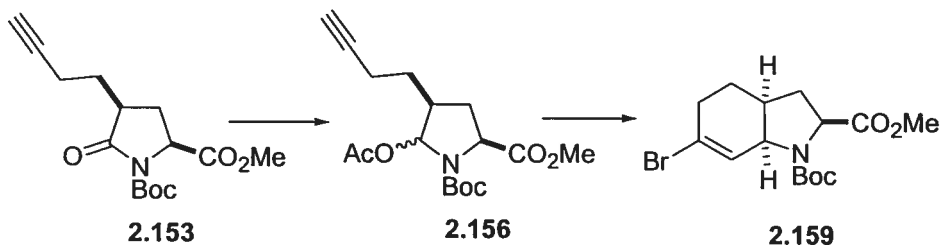
carboxylate de méthyle (2.154). Même procédure que 1.81 pour la cyclisation et même procédure que 1.82 pour la protection (90%, 2 étapes); ^1H RMN (300 MHz, CDCl_3) δ 4.48 (t, 1H, $J=7.7$ Hz), 3.75 (s, 3H), 2.75-2.70 (m, 1H), 2.60-2.50 (m, 1H), 2.33-2.26 (m, 1H), 2.20-2.01 (m, 2H), 1.75-1.40 (m, 14H); ^{13}C RMN (75 MHz, CDCl_3) δ 175.2, 172.3, 149.7, 84.0, 57.8, 52.9, 41.9, 30.5, 28.7, 28.2, 28.1, 17.0, 3.8; $[\alpha]_D$: -0.60° (c 1.05, CHCl_3); HRMS pour $\text{C}_{16}\text{H}_{24}\text{NO}_5$ calculée ($\text{M} + \text{H}^+$) 310.1654, trouvée 310.1653.



(2S,3aS,7aS)-N-tert-Butyloxycarbonyl-6-chloro-2,3,3a,4,5,7a-

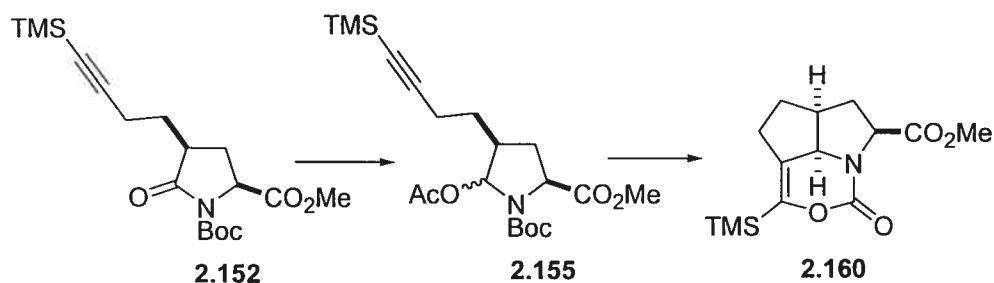
hexahydroindole-2-carboxylate de méthyle (2.158). Même procédure que 1.83 pour la réduction/acétylation (94%) et même procédure que 1.84 pour la cyclisation (57%); ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ (mélange de rotamères) 6.03 (large s, 0.5H), 5.90 (large s, 0.5H), 4.42 (large s, 0.5), 4.33 (large s, 0.5H), 4.30-4.10 (m, 1H), 3.70 (s, 3H), 2.50-2.27 (m, 2H), 2.26-2.08 (m, 2H), 1.97-1.70 (m, 3H), 1.46 (s, 4.5H), 1.39 (s, 4.5 H); ^{13}C RMN (100 MHz, CDCl_3) δ (mélange de rotamères) 173.6, 173.2, 154.3, 153.9, 132.9, 132.5, 124.4, 124.2, 80.8, 80.7, 59.4, 58.9, 57.8, 57.6, 52.6, 52.4, 35.2, 34.5, 32.0, 31.2, 28.8, 28.6, 28.3,

28.2, 28.1, 23.5, 23.4; $[\alpha]_D^{20}$: +31.8° (c 1.08, CHCl₃); HRMS pour C₁₅H₂₁NO₄Cl calculée (M – H⁻) 314.1159, trouvée 314.1161.



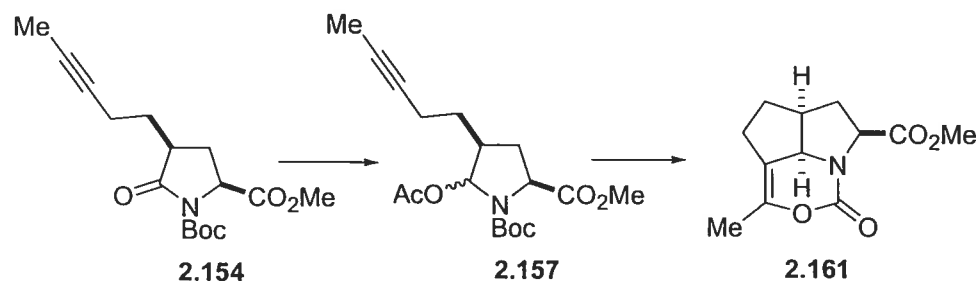
(2S,3aS,7aS)-6-Bromo-N-tert-butylloxycarbonyl-2,3,3a,4,5,7a-

hexahydroindole-2-carboxylate de méthyle (2.159). Même procédure que **1.83** pour la réduction/acétylation (94%) et même procédure que **1.84** pour la cyclisation (80%); ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ (mélange de rotamères) 6.26 (large s, 0.5H), 6.13 (large s, 0.5H), 2.41-4.33 (large s, 0.5 H), 4.33-4.10 (m, 1.5H), 3.70 (s, 3H), 2.50-2.22 (m, 3H), 2.21-2.08 (m, 1H), 1.98-1.67 (m, 3H), 1.45 (s, 4.5H), 1.38 (s, 4.5 H); ¹³C RMN (100 MHz, CDCl₃) δ (mélange de rotamères) 173.6, 173.2, 154.2, 153.8, 128.5, 128.4, 123.2, 122.8, 80.9, 80.7, 59.4, 58.9, 58.6, 58.3, 57.6, 52.6, 52.5, 35.1, 34.5, 34.3, 32.0, 31.2, 30.6, 30.5, 28.8, 28.6, 28.3, 24.1, 24.0, 23.4; $[\alpha]_D^{20}$: +53.6° (c 1.03, CHCl₃); HRMS pour C₁₅H₂₁NO₄Br calculée (M – H⁻) 358.0654, trouvée 358.0642.

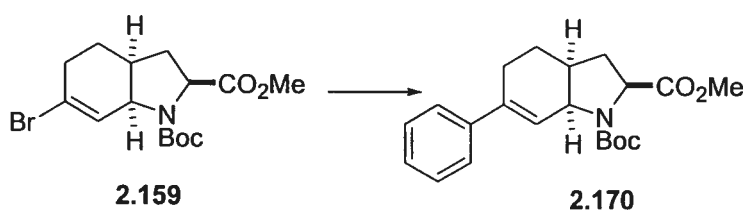


(2aS,4S,7bR)-5-Oxo-7-triméthylsilyl-1,2,2a,3,4,7b-hexahydro-6-oxa-4a-azacyclopenta[cd]indène-4-carboxylate de méthyle (2.160). Dans une solution de **2.152** (0.300 g, 0.816 mmol) dans THF (6 mL) à –78°C, a été additionnée une solution de LiHBEt₃ (0.90 mL, 1.0 N dans THF). Après avoir laissé sous

agitation pendant 1h, le mélange a été neutralisé avec NaHCO_3 (sat.) ainsi qu'une goutte de H_2O_2 (30% dans H_2O), puis la solution a été réchauffée à t.p. Après avoir concentré la solution sous pression réduite, la phase aqueuse a été extraite avec CH_2Cl_2 , les fractions organiques combinées ont été lavées avec NaCl (sat.), puis séchées sur Na_2SO_4 avant d'être concentrées sous pression réduite. Le résidu obtenu a été purifié par chromatographie éclair (AcOEt/hexanes 20:80) pour donner le mélange diastéréomérique d'hémiaminals **2.155** (0.300 g, 92%) sous la forme d'une huile incolore. Dans une solution d'hémiaminals préparée précédemment (0.100 g, 0.243 mmol) dans CH_2Cl_2 (3 mL), a été additionnée une solution de SnCl_4 (0.33 mL, 1.0 M dans CH_2Cl_2) goutte-à-goutte. Après avoir laissé sous agitation pendant 10 min., la solution a été neutralisée avec NaHCO_3 (sat.), la phase aqueuse a été extraite avec CH_2Cl_2 , les fractions organiques combinées ont été lavées avec NaCl (sat.), puis séchées sur Na_2SO_4 avant d'être concentrées sous pression réduite. Le résidu obtenu a été purifié par chromatographie éclair (AcOEt/hexanes 30:70) pour donner le composé tricyclique **2.160** (0.061 g, 85%) cristallisant dans un mélange de AcOEt/hexanes; ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 4.53 (dd, 1H, $J=2.8$ Hz, $J=10.4$ Hz), 4.34 (d, 1H, $J=8.5$ Hz), 3.69 (s, 3H), 2.82-2.70 (m, 1H), 2.62-2.50 (m, 2H), 2.40-2.29 (m, 1H), 2.10-2.00 (m, 1H), 1.92 (dd, 1H, $J=1.9$ Hz, $J=14.1$ Hz), 1.57-1.40 (m, 1H), 0.24 (s, 9H); ^{13}C RMN (100 MHz, CDCl_3) δ 172.2, 154.0, 137.1, 65.5, 61.5, 52.8, 41.2, 34.3, 30.7, -1.5; $[\alpha]_D$: +23.9° (c 1.10, CHCl_3); HRMS pour $\text{C}_{14}\text{H}_{20}\text{NO}_4\text{Si}$ calculée (M - H⁻) 294.1162, trouvée 294.1150.

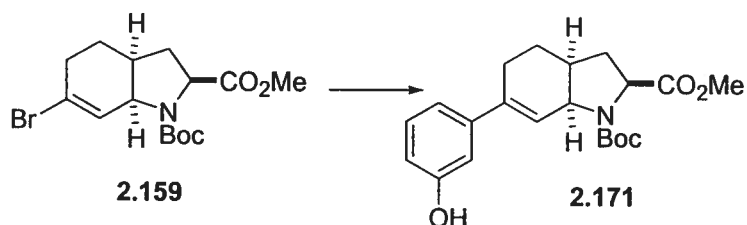


(2a*S*,4*S*,7*bR*)-7-Méthyl-5-oxo-1,2,2a,3,4,7*b*-hexahydro-6-oxa-4a-azacyclopenta[*cd*]indène-4-carboxylate de méthyle (2.161). Même procédure que **2.160** pour la réduction/acétylation (75%) et pour la cyclisation (80%); ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 4.49 (dd, 1H, $J=3.3$ Hz, $J=10.1$ Hz), 4.32 (d, 1H, $J=8.5$ Hz), 3.71 (s, 3H), 2.83-2.68 (m, 1H), 2.61-2.51 (m, 1H), 2.50-2.40 (m, 1H), 2.37-2.22 (m, 1H), 2.08-1.97 (m, 1H), 1.96-1.83 (m, 4H), 1.55-1.38 (m, 1H); ^{13}C RMN (100 MHz, CDCl_3) δ 172.3, 153.3, 144.7, 119.5, 64.9, 61.9, 53.0, 41.8, 34.7, 34.0, 30.5, 16.6; $[\alpha]_D$: $+4.1^\circ$ (c 1.35, CHCl_3); t.f.: 89-91°C; HRMS pour $\text{C}_{12}\text{H}_{15}\text{NO}_4$ calculée (M^+) 237.1001, trouvée 237.0992.

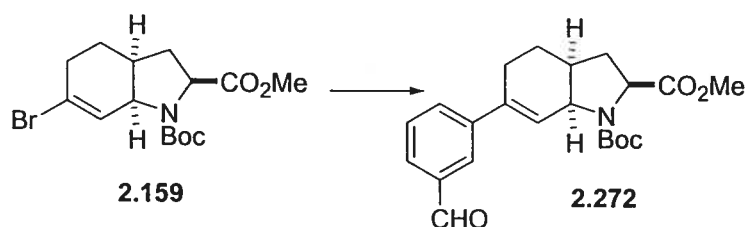


(2*S*,3a*S*,7a*S*)-*N*-*tert*-Butyloxycarbonyl-6-phényl-2,3,3a,4,7,7a-hexahydroindole-2-carboxylate de méthyle (2.170). Dans une solution du bromure **2.159** (0.080 g, 0.222 mmol) et de l'acide phénylboronique (0.041 g, 0.333 mmol) dans THF (2 mL), a été additionnée une solution de Cs_2CO_3 (0.88 mL, 1.0 M dans H_2O) suivi d'une quantité catalytique de $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$. Après avoir chauffé la solution à reflux pendant 4 h, le mélange a été concentré sous pression réduite, la phase aqueuse a été extraite avec CH_2Cl_2 , les fractions organiques combinées ont été lavées avec NaCl (sat.), séchées sur Na_2SO_4 , concentrées sous pression réduite et le résidu obtenu a été purifié par chromatographie éclair (AcOEt /hexanes 10:90) pour donner le composé **2.170** (0.067 g, 84%) sous la forme d'une huile incolore; ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ (mélange de rotamères) 6.45-6.15 (m, 4H), 6.25 (s, 0.5H), 6.10 (s, 0.5H), 4.58-4.52 (m, 0.5H), 4.50-4.40 (m, 0.5H), 4.33 (t, 0.5H, $J=8.4$ Hz), 4.25 (t, 0.5H, $J=8.4$ Hz), 3.75-3.61 (m, 3H), 2.57-2.29 (m, 3H), 2.28-2.12 (m, 1H), 2.08-1.75 (m, 4H), 1.56-1.30 (m, 9H); ^{13}C RMN (100 MHz, CDCl_3) δ (mélange de rotamères) 128.2, 128.0, 127.1, 126.9, 125.5, 123.3, 79.9, 59.0, 56.9, 51.9,

34.5, 31.6, 28.4, 28.2, 22.4, 22.1; $[\alpha]_D^{20}$: +49.8° (c 1.5, CHCl₃); FAB/MS pour C₂₁H₂₈NO₄ calculée (M + H⁺) 358.2, trouvée 358.2.

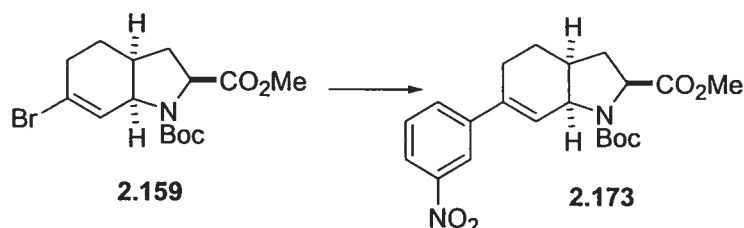


(2S,3aS,7aS)-N-tert-Butyloxycarbonyl-6-(*m*-hydroxyphényl)-2,3,3a,4,7,7a-hexahydroindole-2-carboxylate de méthyle (2.171). Même procédure que pour 2.170 (85%); ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ (mélange de rotamères) 7.18-7.05 (m, 1H), 6.95-6.67 (m, 3H), 6.22 (s, 0.5H), 6.08 (s, 0.5H), 4.61-4.53 (m, 0.5H), 4.48-4.37 (m, 0.5H), 4.35 (t, 0.5H, *J*=8.2 Hz), 4.25 (t, 0.5H, *J*=8.2 Hz), 3.68 (s, 1.5H), 3.66 (s, 1.5H), 2.58-2.10 (m, 4H), 2.03-1.68 (m, 3H), 1.50 (s, 4.5H), 1.43 (s, 4.5H); ¹³C RMN (100 MHz, CDCl₃) δ (mélange de rotamères) 174.1, 174.0, 157.3, 156.5, 154.9, 154.6, 143.4, 136.3, 130.3, 129.7, 129.6, 123.4, 119.0, 117.9, 114.9, 114.7, 113.0, 81.1, 80.9, 59.6, 58.9, 57.6, 52.7, 52.5, 35.2, 32.1, 31.4, 28.9, 28.8, 22.9, 22.5, 21.5; $[\alpha]_D^{20}$: +21.7° (c 1.08, CHCl₃); HRMS pour C₂₁H₂₇NO₅ calculée (M⁺) 373.1889, trouvée 373.1883.



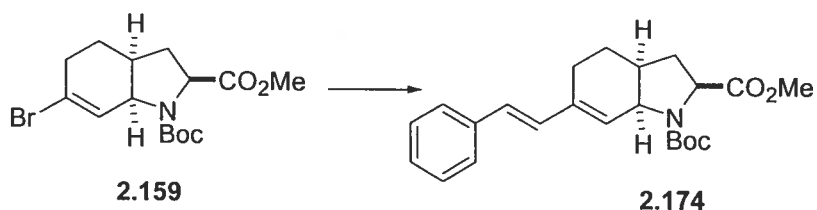
(2S,3aS,7aS)-N-tert-Butyloxycarbonyl-6-(*m*-formylphényl)-2,3,3a,4,7,7a-hexahydroindole-2-carboxylate de méthyle (2.172). Même procédure que pour 2.170 (70%); ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ (mélange de rotamères) 10.0 (s, 1H), 7.90-7.80 (m, 1H), 7.78-7.57 (m, 2H), 7.55-7.38 (m, 1H), 6.35 (s, 0.6H), 6.19 (s, 0.4H), 4.62-4.50 (m, 0.6H), 4.49-4.40 (m, 0.4H), 4.30 (t, 0.4H, *J*=8.2

Hz), 4.26 (t, 0.6H, $J=8.2$ Hz), 3.69-3.65 (m, 3H), 2.60-2.28 (m, 3H), 2.23-2.10 (m, 1H), 2.07-1.70 (m, 4H), 1.50 (s, 4.5H), 1.42 (s, 4.5); ^{13}C RMN (100 MHz, CDCl_3) δ (mélange de rotamères) 192.9, 173.9, 154.2, 142.9, 136.8, 135.3, 132.1, 131.8, 129.5, 129.3, 129.2, 128.8, 127.2, 127.0, 126.4, 125.6, 125.4, 80.6, 59.4, 58.9, 57.5, 57.4, 56.1, 52.5, 52.4, 35.7, 35.0, 32.2, 31.4, 28.9, 28.7, 22.9, 22.7; $[\alpha]_{\text{D}}$: $+42.1^\circ$ (c 1.25, CHCl_3); FAB/MS pour $\text{C}_{22}\text{H}_{28}\text{NO}_5$ calculée ($\text{M} + \text{H}^+$) 386.2, trouvée 386.2.

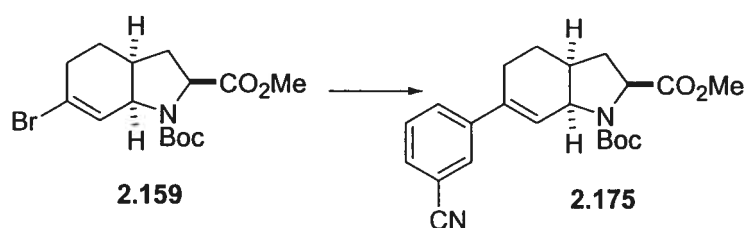


(2S,3aS,7aS)-N-tert-Butyloxycarbonyl-6-(*m*-nitrophényl)-2,3,3a,4,7,7a-

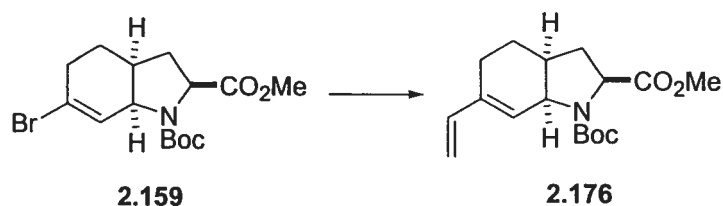
hexahydroindole-2-carboxylate de méthyle (2.173). Même procédure que pour 2.170 (73%); ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ (mélange de rotamères) 8.20 (s, 1H), 8.10-8.03 (m, 1H), 7.78-7.63 (m, 1H), 7.48-7.39 (m, 1H), 6.38 (s, 0.6H), 6.22 (s, 0.4H), 4.60-4.52 (m, 0.6H), 4.50-4.41 (m, 0.4H), 4.31 (t, 0.4H, $J=8.3$ Hz), 4.25 (t, 0.6H, $J=8.3$ Hz), 3.67 (s, 3H), 2.60-2.30 (m, 3H), 2.27-2.17 (m, 1H), 2.02-1.75 (m, 3H), 1.50 (s, 4.5H), 1.43 (s, 4.5H); ^{13}C RMN (100 MHz, CDCl_3) δ (mélange de rotamères) 173.9, 173.6, 154.2, 148.7, 143.7, 135.2, 134.5, 132.1, 131.6, 129.7, 129.5, 127.6, 126.7, 126.5, 122.3, 120.8, 80.7, 60.8, 59.4, 58.9, 57.4, 57.2, 56.2, 52.5, 52.4, 34.9, 32.1, 31.3, 28.9, 28.7, 22.9, 22.8; $[\alpha]_{\text{D}}$: $+70.6^\circ$ (c 1.42, CHCl_3); HRMS pour $\text{C}_{10}\text{H}_{26}\text{N}_2\text{O}_6$ calculée (M^+) 402.1791, trouvée 402.1794.



(2S,3aS,7aS)-N-tert-Butyloxycarbonyl-6-(E-styryl)-2,3,3a,4,7,7a-hexahydroindole-2-carboxylate de méthyle (2.174). Même procédure que pour 2.170 (81%); ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ (mélange de rotamères) 7.42-7.10 (m, 5H), 6.80 (s, 0.4H), 6.78 (s, 0.6H), 6.50-6.42 (m, 1H), 6.04 (s, 0.6H), 5.90 (s, 0.4H), 4.47-4.43 (m, 0.4H), 4.42-4.37 (m, 0.6H), 4.30 (t, 0.4H, $J=8.5$ Hz), 4.23 (t, 0.6H, $J=8.5$ Hz), 3.75-3.62 (m, 3H), 2.58-2.28 (m, 2H), 2.23-2.08 (m, 2H), 1.98-1.75 (m, 4H), 1.56-1.38 (m, 9H); ^{13}C RMN (100 MHz, CDCl_3) δ (mélange de rotamères) 173.9, 146.9, 137.9, 135.4, 135.0, 132.2, 132.1, 129.8, 129.0, 128.7, 127.9, 127.6, 127.2, 80.8, 80.5, 59.6, 59.0, 57.6, 57.4, 56.2, 52.5, 52.4, 36.3, 35.5, 32.2, 31.5, 28.9, 28.7, 22.5, 19.8; $[\alpha]_D$: $+47.7^\circ$ (c 0.75, CHCl_3); FAB/MS pour $\text{C}_{23}\text{H}_{30}\text{NO}_4$ calculée ($\text{M} + \text{H}^+$) 384.2, trouvée 384.2.

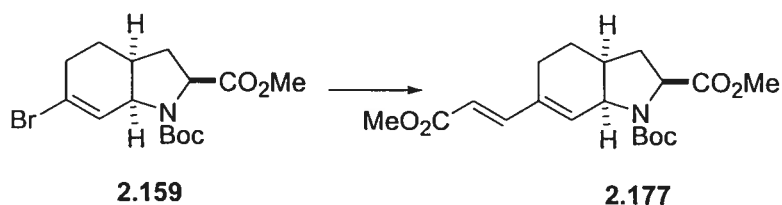


(2S,3aS,7aS)-N-tert-Butyloxycarbonyl-6-(m-cyanophényl)-2,3,3a,4,7,7a-hexahydroindole-2-carboxylate de méthyle (2.175). Même procédure que pour 2.170 (78%); ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ (mélange de rotamères) 7.63-7.58 (m, 2H), 7.55-7.45 (m, 1H), 7.44-7.32 (m, 1H), 6.30 (s, 0.6H), 6.10 (s, 0.4H), 4.58-4.48 (m, 0.6H), 4.47-4.38 (m, 0.4H), 4.32 (t, 0.4H, $J=8.5$ Hz), 4.25 (t, 0.6H, $J=8.5$ Hz), 3.68-3.66 (m, 3H), 2.60-2.27 (m, 3H), 2.26-2.10 (m, 1H), 2.00-1.72 (m, 3H), 1.53-1.30 (m, 9H); ^{13}C RMN (100 MHz, CDCl_3) δ (mélange de rotamères) 173.9, 154.2, 143.1, 134.6, 131.1, 130.9, 130.5, 130.4, 129.9, 129.6, 129.4, 126.4, 126.2, 119.4, 112.7, 80.7, 59.3, 58.8, 57.4, 57.2, 52.5, 52.4, 35.6, 34.9, 32.1, 31.3, 28.9, 28.7, 22.8; $[\alpha]_D$: $+44.4^\circ$ (c 1.11, CHCl_3); FAB/MS pour $\text{C}_{22}\text{H}_{27}\text{N}_2\text{O}_4$ calculée ($\text{M} + \text{H}^+$) 383.2, trouvée 383.2.



(2S,3aS,7aS)-N-tert-Butyloxycarbonyl-6-(vinyl)-2,3,3a,4,7,7a-

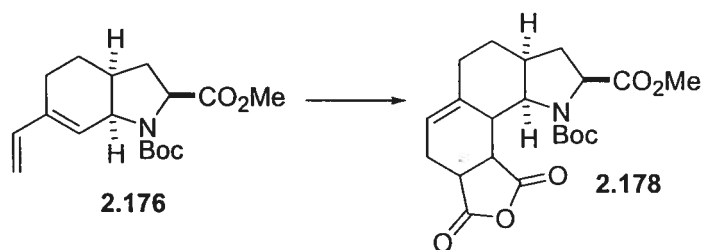
hexahydroindole-2-carboxylate de méthyle (2.170). Dans une solution du bromure **2.159** (0.080 g, 0.222 mmol) et de tributylvinylétain (71 μ L, 0.244 mmol) dans toluène (2.5 mL), a été additionnée une quantité catalytique de Pd(PPh₃)₄. Après avoir chauffé la solution à 100°C pendant 8h, le mélange a été concentré sous pression réduite et le résidu a été purifié par chromatographie éclair (AcOEt/hexanes 10:90) pour donner le composé **2.176** (0.048 g, 71%) sous la forme d'une huile incolore; ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ (mélange de rotamères) 6.40-6.33 (m, 1H), 5.91 (s, 0.6H), 5.78 (m, 0.4H), 5.17-5.10 (m, 1H), 5.03-4.96 (m, 1H), 4.48-4.41 (m, 0.6H), 4.38-4.30 (m, 0.4H), 4.28 (t, 0.4H, $J=8.3$ Hz), 4.23 (t, 0.6H, $J=8.3$ Hz), 3.67 (s, 3H), 2.50-2.35 (m, 1H), 2.22-2.08 (m, 2H), 2.07-1.90 (m, 1H), 1.87-1.70 (m, 3H), 1.48 (s, 4.5), 1.41 (s, 4.5H); ¹³C RMN (100 MHz, CDCl₃) δ (mélange de rotamères) 173.9, 154.2, 140.0, 135.6, 135.2, 128.1, 112.7, 112.4, 80.5, 59.5, 58.9, 57.4, 57.2, 52.5, 52.3, 36.3, 35.5, 32.2, 31.4, 28.9, 28.7, 22.3, 19.0; $[\alpha]_D^{25}$: +130.5° (c 1.0, CHCl₃); HRMS pour C₁₇H₂₅NO₄ calculée (M⁺) 307.1784, trouvée 307.1794.



(2S,3aS,7aS)-N-tert-Butyloxycarbonyl-6-(E-2-méthoxycarbonyl-vinyl)-

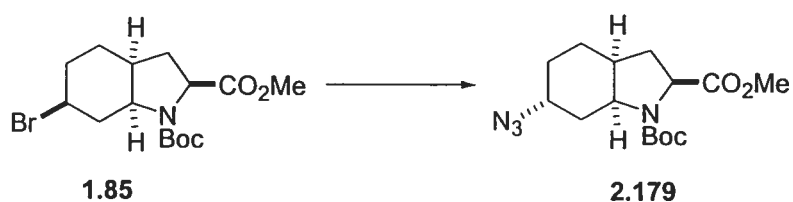
2,3,3a,4,7,7a-hexahydroindole-2-carboxylate de méthyle (2.177). Dans une solution du bromure **2.159** (72 g, 0.200 mmol), d'acrylate de méthyle (0.14 mL, 1.60 mmol) et Et₃N (0.11 mL, 0.800 mmol) dans MeCN (3 mL), a été

additionnée successivement une quantité catalytique de $P(o\text{-tolyl})_3$ (0.009 g, 0.03 mmol) et de $Pd(OAc)_2$ (0.003 g, 0.01 mmol). Par la suite, la solution a été chauffée à reflux sous atmosphère d'argon pendant 12 h, puis une quantité catalytique de $P(o\text{-tolyl})_3$ (0.009 g, 0.03 mmol) et de $Pd(OAc)_2$ (0.003 g, 0.01 mmol) a été ajoutée et le reflux s'est poursuivi pendant 12 h supplémentaire. Finalement, la solution a été refroidi à t.p., H_2O a été ajouté, la phase aqueuse a été extraite avec CH_2Cl_2 , les fractions organiques combinées ont été lavées avec $NaCl$ (sat.), séchées sur Na_2SO_4 , concentrées sous pression réduite et le résidu obtenu a été purifié par chromatographie éclair ($AcOEt$ /hexanes 15:85) pour donner le composé **2.177** (0.055 g, 75%) sous la forme d'une huile incolore; 1H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.32 (d, 1H, $J=15.9$ Hz), 6.30 (s, 0.6H), 6.18 (s, 0.4H), 5.86-5.76 (m, 1H), 4.51-4.42 (m, 0.6H), 4.40-4.33 (m, 0.4H), 4.27 (t, 0.4H, $J=8.4$ Hz), 4.22 (t, 0.6H, $J=8.4$ Hz), 3.74 (s, 3H), 3.68 (s, 3H), 2.58-2.41 (m, 1H), 2.22-1.97 (m, 3H), 1.88-1.70 (m, 3H), 1.50 (s, 4.5H), 1.42 (s, 4.5H); ^{13}C RMN (100 MHz, $CDCl_3$) δ 173.7, 173.3, 167.9, 147.8, 135.9, 135.8, 134.1, 133.7, 117.2, 117.1, 80.8, 59.4, 58.9, 57.3, 57.1, 52.4, 51.9, 45.1, 36.0, 35.2, 32.1, 31.4, 28.9, 28.7, 22.2, 22.1, 19.5; $[\alpha]_D$: $+140.9^\circ$ (c 0.75, $CHCl_3$); HRMS pour $C_{19}H_{27}NO_6$ calculée (M^+) 365.1838, trouvée 365.1837.



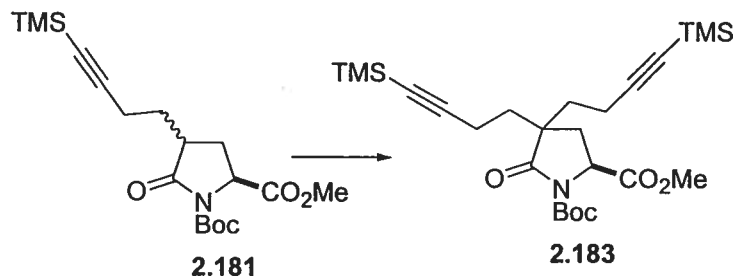
(2S,3aS,7aS)-N-tert-Butyloxycarbonyl-8,10-dioxo-2,3,3a,4,5,7,7a,8,10,10a,10b,10c-dodécacyclo-9-oxa-1-aza-dicyclopenta[a,h]naphthalène-2-carboxylate de méthyle (2.178). Dans une solution du diène **2.176** (0.100 g, 0.325 mmol) dans toluène (4 mL), a été ajouté de l'anhydride maléique (0.041 g, 0.423 mmol), puis la solution a été chauffée à reflux pendant 1.5h. Après avoir refroidi la solution à t.p., le solvant a été évaporé et le résidu a été purifié

par chromatographie éclair (AcOEt/hexanes 60:40 à 65:35) pour donner le composé **2.178** (0.085 g, 65%) sous la forme d'une huile incolore; ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ (mélange probable de diastéréoisomères) 5.60 (large s, 1H), 5.06-4.96 (m, 1H), 4.30-4.17 (m, 1H), 3.73 (s, 3H), 3.40-3.32 (m, 1H), 2.70-2.52 (m, 2H), 2.50-1.92 (m, 7H), 1.80-1.58 (m, 1H), 1.50-1.20 (m, 10H); ^{13}C RMN (100 MHz, CDCl_3) δ (mélange probable de diastéréoisomères) 174.7, 173.7, 173.0, 155.0, 142.9, 118.8, 80.9, 60.3, 56.3, 52.5, 45.0, 40.8, 40.2, 36.8, 35.7, 31.3, 28.9, 28.7, 27.6, 25.4, 25.2; $[\alpha]_D$: -46.6° (c 1.25, CHCl_3); HRMS pour $\text{C}_{21}\text{H}_{27}\text{NO}_7$ calculée (M^+) 405.1788, trouvée 405.1801.

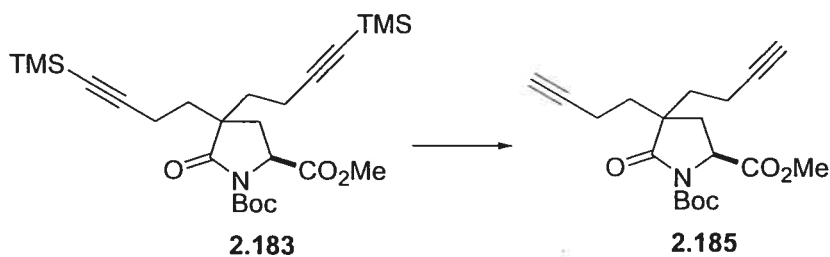


(2S,3aS,6R,7aS)-6-Azido-N-tert-butyloxycarbonyl-octahydroindole-2-

carboxylate de méthyle (2.179). Dans une solution du bromure **1.85** (0.051 g, 0.141 mmol) dans DMPU (1 mL), a été additionné NaN_3 (0.183 g, 2.82 mmol), puis la solution a été chauffée à 100°C pendant 24h. Après avoir refroidi à t.p., le mélange a été dilué avec AcOEt, la phase organique a été lavée avec H_2O (3X), NaCl (sat.), puis séchée sur Na_2SO_4 . Le solvant a été évaporé sous pression réduite et le résidu a été purifié par chromatographie éclair (AcOEt/hexanes 15:85) pour donner l'azido **2.179** (0.032 g, 71%) sous la forme d'une huile incolore; ^1H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 4.20-4.10 (m, 1H), 4.08-4.01 (m, 1H), 3.63-3.57 (large s, 3H), 2.37-2.20 (m, 1H), 2.12-2.04 (m, 2H), 1.90-1.72 (m, 2H), 1.70-1.40 (m, 4H), 1.38-1.20 (m, 10H); ^{13}C RMN (75 MHz, DMSO-d_6) δ 174.3, 173.8, 153.8, 153.1, 80.0, 59.6, 59.1, 57.5, 57.1, 54.1, 53.7, 52.7, 36.3, 35.7, 30.5, 28.8, 24.0, 20.6; IR cm^{-1} 2936, 2104, 1751, 1699, 1399, 1167; $[\alpha]_D$: -43.8° (c 1.60, CHCl_3); HRMS pour $\text{C}_{15}\text{H}_{24}\text{N}_4\text{O}_4$ calculée (M^+) 324.1798, trouvée 324.1801.

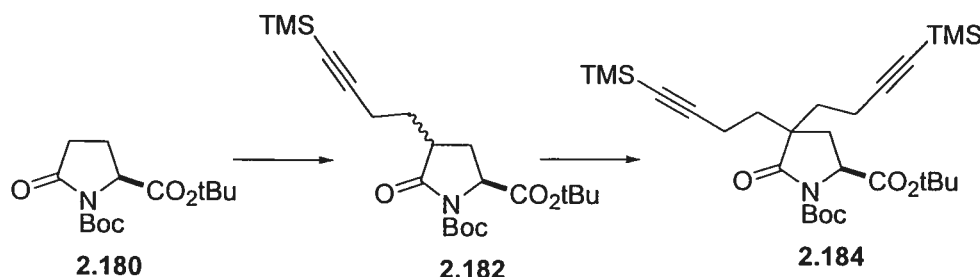


(2S)-N-tert-Butyloxycarbonyl-4,4-di(4-triméthylsilylbut-3-ynyl)pyrrolidin-5-one-2-carboxylate de méthyle (2.183). Dans une solution de la lactame **2.181** (1.00 g, 2.72 mmol) dans THF (18 mL) à -78°C , a été additionnée une solution de LiHMDS (3.26 mL, 1.0 N dans THF). Après avoir laissé sous agitation pendant 45 min., le triflate **2.148** (0.821 g, 2.99 mmol) a été ajouté puis la solution a été réchauffée jusqu'à -35°C sur une période de 3h. Finalement, le mélange a été neutralisé avec NH_4Cl (2N), réchauffé à t.p., concentré sous pression réduite, la phase aqueuse a été extraite avec CH_2Cl_2 , les fractions organiques combinées ont été lavées avec NaCl (sat.), séchées sur Na_2SO_4 , concentrées sous pression réduite et le résidu obtenu a été purifié par chromatographie éclair (AcOEt/hexanes 15:85) pour donner le composé **2.183** (0.800 g, 60%); ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 4.53 (dd, 1H, $J=6.2$ Hz, $J=9.5$ Hz), 3.78 (s, 3H), 2.41 (dd, 1H, $J=9.6$ Hz, $J=13.8$ Hz), 2.30-2.20 (m, 4H), 2.02 (dd, 1H, $J=6.1$ Hz, $J=13.7$ Hz), 1.90-1.78 (m, 4H), 1.50 (s, 9H), 0.13 (s, 18H); ^{13}C RMN (100 MHz, CDCl_3) δ 176.0, 172.3, 149.6, 106.5, 106.1, 86.0, 85.8, 84.3, 56.4, 52.9, 48.7, 35.0, 34.7, 32.2, 28.3, 15.5, 15.4, 0.4, 0.2; $[\alpha]_{\text{D}}^{\text{20}}$: -18.9° (c 1.0, CHCl_3); HRMS pour $\text{C}_{25}\text{H}_{41}\text{NO}_5\text{Si}_2$ calculée (M^+) 514.2421, trouvée 514.2409.



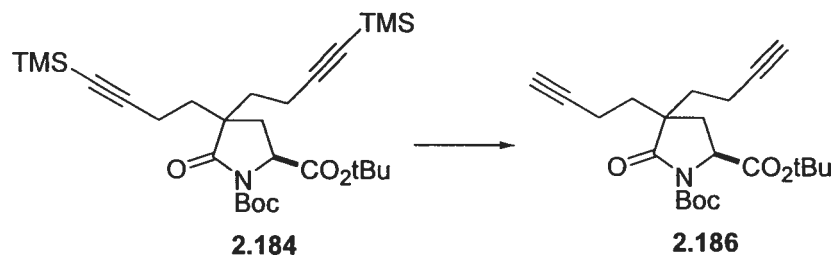
(2S)-N-tert-Butyloxycarbonyl-4,4-di(but-3-ynyl)pyrrolidin-5-one-2-carboxylate de méthyle (2.185).

Dans une solution de la lactame **2.183** (0.400 g, 0.814 mmol) dans THF (6 mL), a été additionné AcOH (0.10 mL, 1.79 mmol) et une solution de TBAF (1.79 mL, 1.0 N dans THF). Après avoir laissé sous agitation pendant 1.5h, le mélange a été concentré sous pression réduite et le résidu a été purifié par chromatographie éclair pour donner le composé **2.185** (0.240 g, 85%) sous la forme d'une huile incolore; ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 4.52 (dd, 1H, $J=5.9$ Hz, $J=9.7$ Hz), 3.77 (s, 3H), 2.39 (dd, 1H, $J=9.7$ Hz, $J=13.9$ Hz), 2.30-2.17 (m, 4H), 2.02-1.90 (m, 3H), 1.88-1.80 (m, 4H), 1.48 (s, 9H); ^{13}C RMN (100 MHz, CDCl_3) δ 175.9, 172.3, 149.5, 84.3, 83.7, 83.3, 69.7, 69.5, 56.4, 53.0, 48.5, 35.0, 34.8, 32.0, 28.2, 14.1; $[\alpha]_D$: -15.0° (c 1.13, CHCl_3); FAB/MS pour $\text{C}_{19}\text{H}_{26}\text{NO}_5$ calculée ($M + \text{H}^+$) 348.2, trouvée 348.1.



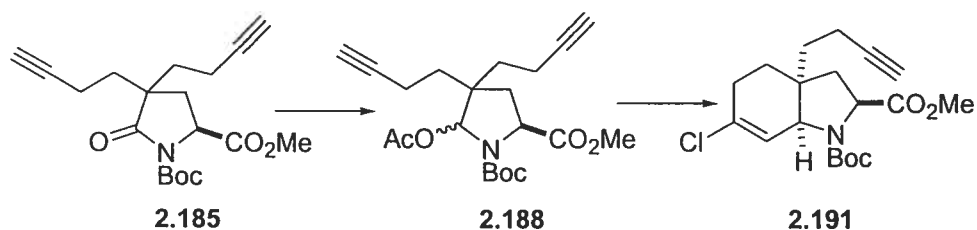
(2S)-N-tert-Butyloxycarbonyl-4,4-di(4-triméthylsilylbut-3-ynyl)pyrrolidin-5-one-2-carboxylate de tert-butyle (2.184).

Même procédure que pour **2.183** (60%, 61%); ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 4.39 (dd, 1H, $J=5.0$ Hz, $J=9.9$ Hz), 2.39 (dd, 1H, $J=9.9$ Hz, $J=13.9$ Hz), 2.30-2.21 (m, 4H), 1.93 (dd, 1H, $J=5.0$ Hz, $J=13.9$ Hz), 1.86-1.75 (m, 4H), 1.50 (s, 9H), 1.48 (s, 9H), 0.12 (s, 9H), 0.10 (s, 9H); ^{13}C RMN (100 MHz, CDCl_3) δ 176.2, 170.8, 149.7, 106.5, 106.2, 85.9, 85.6, 83.9, 82.8, 57.1, 48.5, 34.9, 34.7, 32.5, 28.7, 28.3, 15.5, 15.3, 0.7, 0.4; $[\alpha]_D$: -15.2° (c 1.25, CHCl_3); FAB/MS pour $\text{C}_{28}\text{H}_{48}\text{NO}_5\text{Si}_2$ calculée ($M + \text{H}^+$) 534.3, trouvée 534.3.



(2S)-N-tert-Butyloxycarbonyl-4,4-di(but-3-ynyl)pyrrolidin-5-one-2-

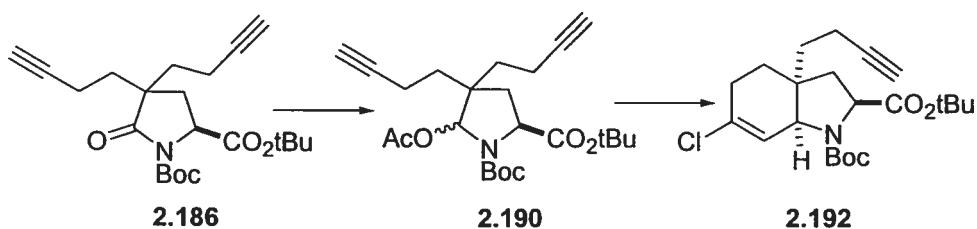
carboxylate de tert-butyle (2.186). Même procédure que pour **2.185** (90%); ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 4.35 (dd, 1H, $J=4.9$ Hz, $J=10.0$ Hz), 2.32 (dd, 1H, $J=10.0$ Hz, $J=14.0$ Hz), 2.25-2.10 (m, 4H), 1.97-1.85 (m, 3H), 1.84-1.70 (m, 4H), 1.46 (s, 9H), 1.44 (s, 9H); ^{13}C RMN (100 MHz, CDCl_3) δ 175.5, 170.2, 149.1, 83.4, 83.1, 82.8, 82.3, 69.1, 68.8, 56.4, 47.8, 34.4, 34.3, 31.3, 28.1, 27.7, 13.5, 13.4; $[\alpha]_D$: -15.1° (c 1.0, CHCl_3); FAB/MS pour $\text{C}_{22}\text{H}_{32}\text{NO}_5$ calculée ($\text{M} + \text{H}^+$) 390.2, trouvée 390.2.



(2S,3aS,7aS)-N-tert-Butyloxycarbonyl-3a-(but-3-ynyl)-6-chloro-

2,3,3a,4,5,7a-hexahydroindole-2-carboxylate de méthyle (2.191). Même procédure que **1.83** pour la réduction/acétylation (88%) et même procédure que **1.84** pour la cyclisation (65%); ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ (mélange de rotamères) 6.00 (s, 0.6H), 5.88 (s, 0.4H), 4.38-4.20 (m, 1H), 4.10 (s, 0.6H), 4.05 (s, 0.4H), 3.70 (s, 3H), 2.37-2.26 (m, 2H), 2.21-2.10 (m, 2H), 2.03-1.80 (m, 3H), 1.78-1.60 (m, 4H), 1.47 (s, 4.5H), 1.40 (s, 4.5H); ^{13}C RMN (100 MHz, CDCl_3) δ (mélange de rotamères) 173.5, 173.1, 154.5, 154.0, 132.7, 132.3, 130.8, 124.5, 124.3, 84.1, 84.0, 81.1, 80.9, 80.8, 69.5, 62.9, 62.8, 62.4, 58.5, 58.0, 57.6, 52.7, 52.5, 42.5, 41.7, 37.4, 37.0, 35.3, 34.7, 34.0, 29.8, 29.3, 28.8,

28.7, 28.1, 28.0, 14.2, 14.0; $[\alpha]_D$: +21.7° (c 0.85, CHCl₃); HRMS pour C₁₉H₂₇ClNO₄ calculée (M + H⁺) 368.1629, trouvée 368.1614.



(2S,3aS,7aS)-N-tert-Butyloxycarbonyl-3a-(but-3-ynyl)-6-chloro-

2,3,3a,4,5,7a-hexahydroindole-2-carboxylate de tert-butyle (2.192). Même

procédure que **1.83** pour la réduction/acétylation (86%) et même procédure

que **1.84** pour la cyclisation (73%); ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ (mélange de

rotamères) 5.96 (s, 0.6H), 5.83 (s, 0.4H), 4.20-4.00 (m, 2H), 2.35-2.25 (m, 2H),

2.20-2.10 (m, 2H), 2.05-1.90 (m, 2H), 1.85-55 (m, 5H), 1.50-1.35 (m, 18H); ¹³C

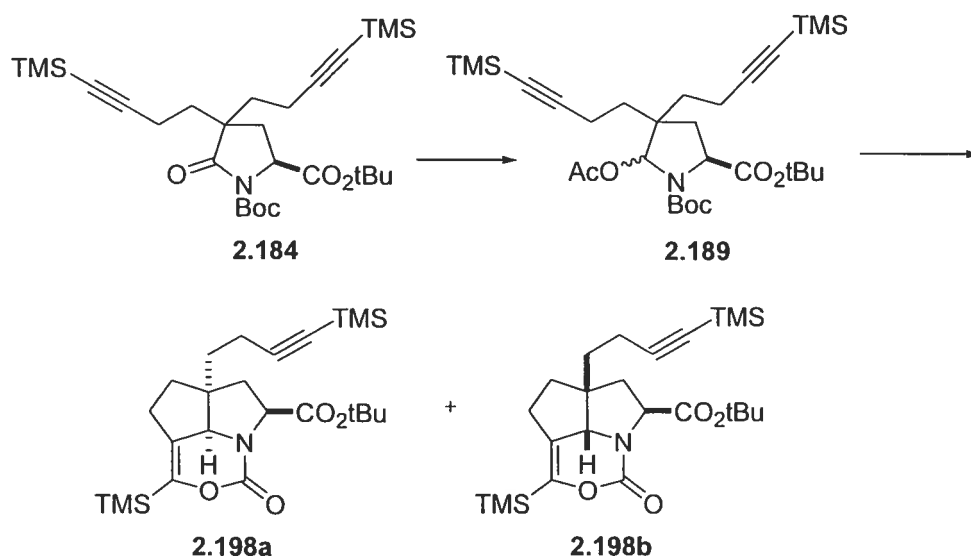
RMN (100 MHz, CDCl₃) δ (mélange de rotamères) 171.4, 153.5, 131.7, 131.3,

124.3, 124.1, 83.6, 83.6, 80.9, 80.8, 80.2, 80.1, 68.8, 61.9, 61.8, 58.2, 41.9,

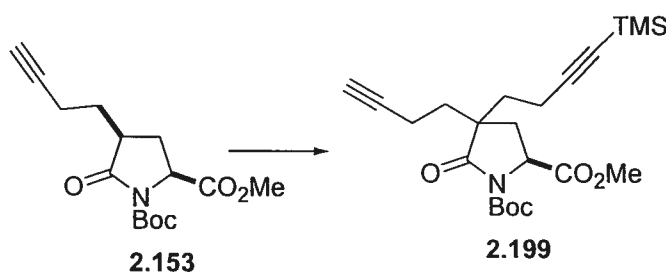
41.0, 37.2, 37.1, 34.4, 33.2, 29.1, 28.7, 28.3, 28.2, 27.8, 27.7, 14.0, 13.5; $[\alpha]_D$:

+4.64° (c 1.25, CHCl₃); FAB/MS pour C₂₂H₃₃ClNO₄ calculée (M + H⁺) 410.2,

trouvée 410.2.

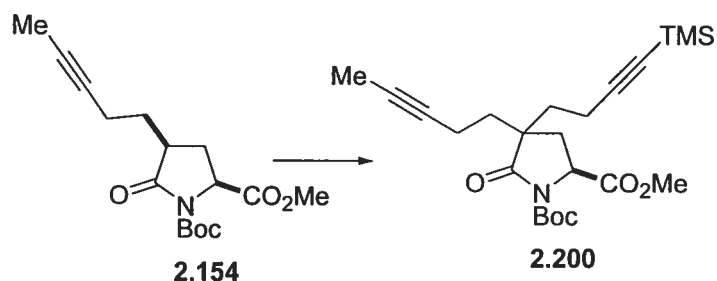


Même procédure que **1.160** pour la réduction/acétylation (80%) et pour la cyclisation (85%, 3.4 :1). **(2aS,4S,7bR)-5-Oxo-2a-(4-triméthylsilylbut-3-ynyl)-7-triméthylsilyl-1,2,2a,3,4,7b-hexahydro-6-oxa-4a-aza-cyclopenta[cd]indène-4-carboxylate de tert-butyle (2.198a)**; ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 4.42 (dd, 1H, $J=3.6$ Hz, $J=10.1$ Hz), 3.98 (s, 1H), 2.63-2.45 (m, 2H), 2.38-2.20 (m, 3H), 2.00-1.88 (m, 2H), 1.87-1.75 (m, 1H), 1.84-1.62 (m, 2H), 1.42 (s, 9H), 0.23 (s, 9H), 0.13 (s, 9H); ^{13}C RMN (100 MHz, CDCl_3) δ 169.5, 153.2, 153.1, 135.9, 106.0, 85.5, 81.6, 70.0, 62.2, 51.2, 39.7, 37.2, 37.1, 28.7, 27.7, 16.2, -0.2, -2.0; $[\alpha]_D$: $+14.0^\circ$ (c 1.23, CHCl_3); FAB/MS pour $\text{C}_{24}\text{H}_{40}\text{NO}_4\text{Si}_2$ calculée ($\text{M} + \text{H}^+$) 462.2, trouvée 462.2. **(2aR,4S,7bR)-5-Oxo-2a-(4-triméthylsilylbut-3-ynyl)-7-triméthylsilyl-1,2,2a,3,4,7b-hexahydro-6-oxa-4a-aza-cyclopenta[cd]indène-4-carboxylate de tert-butyle (2.198b)**; ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 4.66 (dd, 1H, $J=1.9$ Hz, $J=9.2$ Hz), 4.16 (s, 1H), 2.65-2.49 (m, 2H), 2.30 (t, 2H, $J=7.8$ Hz), 2.20-2.08 (m, 2H), 2.05-1.92 (m, 1H), 1.85-1.70 (m, 2H), 1.65-1.51 (m, 1H), 1.50 (s, 9H), 0.22 (s, 9H), 0.13 (s, 9H); ^{13}C RMN (100 MHz, CDCl_3) δ 170.5, 151.5, 133.8, 105.9, 85.4, 82.1, 68.9, 62.9, 52.7, 41.5, 39.9, 37.4, 29.9, 27.8, 16.3, -0.2, -1.9; $[\alpha]_D$: -66.8° (c 0.50, CHCl_3); FAB/MS pour $\text{C}_{24}\text{H}_{40}\text{NO}_4\text{Si}_2$ calculée ($\text{M} + \text{H}^+$) 462.2, trouvée 462.2.

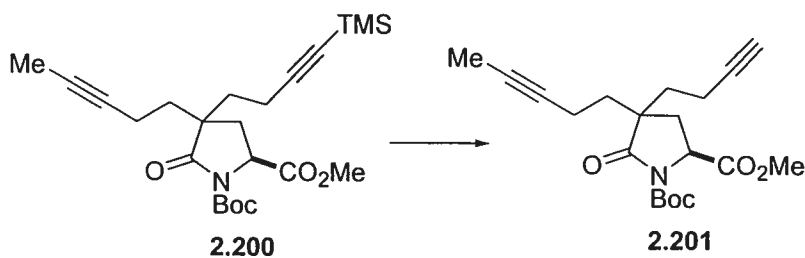


(2S,4R,S)-N-tert-Butyloxycarbonyl-4-(but-3-ynyl)-4-(4-triméthylsilylbut-3-ynyl)pyrrolidin-5-one-2-carboxylate de tert-butyle (2.199). Même procédure que pour **2.183** (50%). ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ (mélange de diastéréoisomères) 4.55-4.50 (m, 1H), 3.78 (s, 3H), 2.48-2.30 (m, 1H), 2.28-

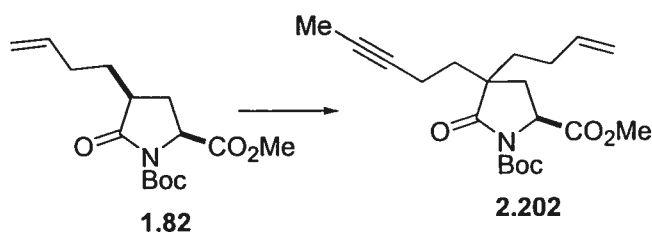
2.17 (m, 4H), 2.10-1.87 (m, 2H), 2.82-2.75 (m, 4H), 1.49 (s, 9H), 0.14 (s, 4.5H), 0.12 (s, 4.5H); ^{13}C RMN (100 MHz, CDCl_3) δ (mélange de diastéréoisomères) 176.0, 175.9, 172.4, 172.3, 149.5, 106.4, 106.0, 86.1, 85.8, 84.3, 83.8, 83.4, 69.7, 69.4, 56.4, 53.0, 48.6, 48.5, 35.0, 35.0, 34.8, 34.7, 32.1, 32.0, 28.2, 15.5, 15.4, 14.1, 14.0, 0.6, 0.4; FAB/MS pour $\text{C}_{22}\text{H}_{34}\text{NO}_5\text{Si}$ calculée ($\text{M} + \text{H}^+$) 420.2, trouvée 420.2.



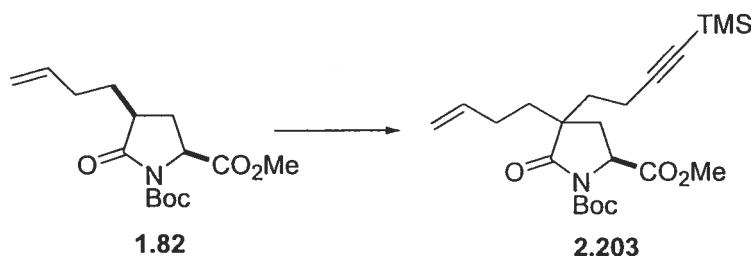
(2*S*,4*R*,*S*)-*N*-*tert*-Butyloxycarbonyl-4-(pent-3-ynyl)-4-(4-triméthylsilylbut-3-ynyl)pyrrolidin-5-one-2-carboxylate de méthyle (2.200). Même procédure que pour 2.183 (66%); ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ (mélange de diastéréoisomères) 4.50-4.40 (m, 1H), 3.71 (s, 3H), 2.38-2.25 (m, 1H), 2.23-2.18 (m, 2H), 2.18-2.05 (m, 2H), 1.95-1.88 (m, 1H), 1.80-1.62 (m, 7H), 1.41 (s, 9H), 0.06 (s, 4.5H), 0.04 (s, 0.4H); ^{13}C RMN (100 MHz, CDCl_3) δ (mélange de diastéréoisomères) 176.2, 176.1, 172.3, 172.2, 149.5, 106.6, 106.2, 85.8, 85.6, 84.1, 78.3, 78.0, 76.9, 76.8, 56.4, 56.3, 52.9, 48.6, 48.5, 35.3, 35.1, 34.9, 34.8, 32.0, 31.9, 28.2, 15.4, 15.3, 14.4, 14.2, 3.8, 0.3; FAB/MS pour $\text{C}_{23}\text{H}_{35}\text{NO}_5\text{Si}$ calculée ($\text{M} + \text{H}^+$) 434.2, trouvée 434.2.



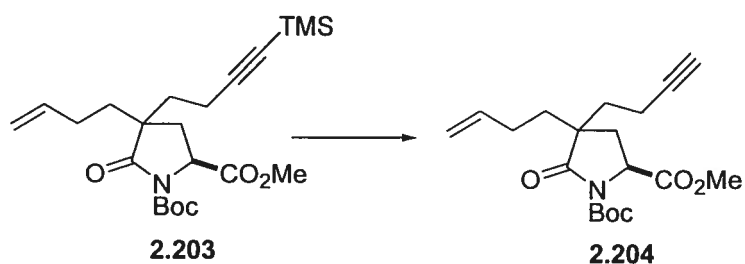
(2S,4R,S)-N-tert-Butyloxycarbonyl-4-(but-3-ynyl)-4-(pent-3-ynyl)pyrrolidin-5-one-2-carboxylate de méthyle (2.201). Même procédure que pour **2.185** (95%); ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ (mélange de diastéréoisomères) 4.49 (dd, 1H, $J=5.9$ Hz, $J=9.5$ Hz), 3.75 (s, 3H), 2.40-2.30 (m, 1H), 2.30-2.05 (m, 4H), 2.03-1.90 (m, 2H), 1.84-1.69 (m, 7H), 1.45 (s, 9H); ^{13}C RMN (100 MHz, CDCl_3) δ (mélange de diastéréoisomères) 176.2, 172.4, 172.3, 149.6, 84.2, 83.9, 83.5, 78.3, 78.0, 77.1, 76.9, 69.6, 69.4, 56.4, 56.3, 53.0, 48.5, 35.4, 35.1, 35.0, 34.9, 32.0, 31.9, 28.2, 14.4, 14.2, 14.1, 14.0, 3.8; FAB/MS pour $\text{C}_{16}\text{H}_{28}\text{NO}_6$ calculée ($\text{M} + \text{H}^+$) 362.2, trouvée 362.1.



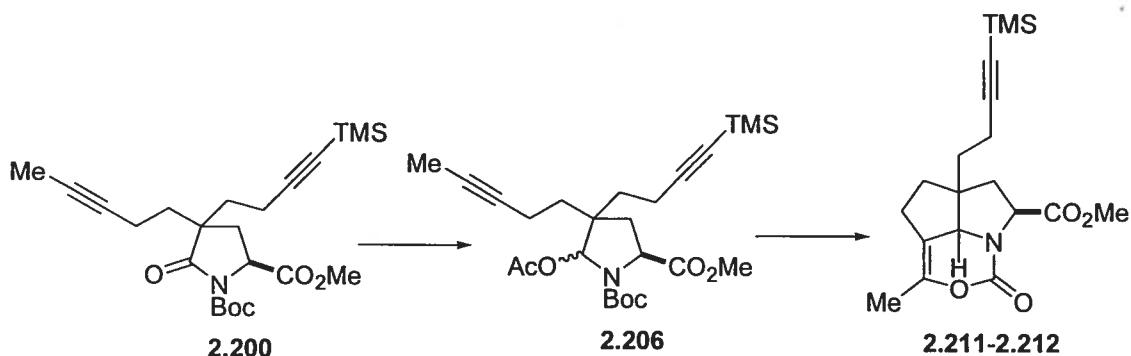
(2S,4R,S)-4-(3-Butènyl)-N-tert-butylloxycarbonyl-4-(pent-3-ynyl)pyrrolidin-5-one-2-carboxylate de méthyle (2.202). Même procédure que pour **2.183** (78%); ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ (mélange de diastéréoisomères) 5.74-5.65 (m, 1H), 5.01-4.83 (m, 2H), 4.50-4.38 (m, 1H), 3.73 (s, 1.5H), 3.72 (s, 1.5H), 2.32-1.99 (m, 4H), 1.98-1.80 (m, 2H), 1.76-1.65 (m, 5H), 1.63-1.50 (m, 2H), 1.43 (s, 9H); ^{13}C RMN (100 MHz, CDCl_3) δ (mélange de diastéréoisomères) 176.7, 176.6, 172.5, 172.4, 149.6, 138.0, 137.7, 115.6, 115.4, 84.0, 83.9, 78.5, 78.2, 76.8, 76.6, 56.4, 52.8, 48.6, 36.0, 35.8, 35.6, 35.4, 31.9, 31.7, 28.6, 28.4, 28.2, 14.4, 14.2, 3.8; FAB/MS pour $\text{C}_{20}\text{H}_{30}\text{NO}_5$ calculée ($\text{M} + \text{H}^+$) 364.2, trouvée 364.2.



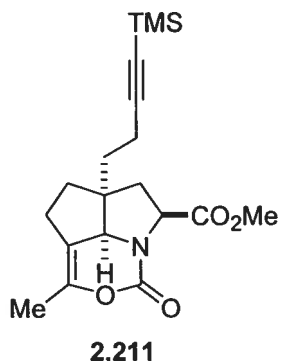
(2S,4R,S)-4-(3-Butènyl)-N-tert-butyloxycarbonyl-4-(4-triméthylsilylbut-3-ynyl)pyrrolidin-5-one-2-carboxylate de méthyle (2.203). Même procédure que pour **2.183** (75%); ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ (mélange de diastéréoisomères) 5.80-5.70 (m, 1H), 5.03-4.90 (m, 2H), 4.55-4.40 (m, 1H), 3.78 (s, 1.5H), 3.77 (s, 1.5H), 2.40-2.18 (m, 3H), 2.18-1.78 (m, 5H), 1.70-1.58 (m, 2H), 1.49 (s, 9H), 0.13 (s, 4.5H), 0.12 (s, 4.5H); ^{13}C RMN (100 MHz, CDCl_3) δ (mélange de diastéréoisomères) 176.7, 176.5, 172.5, 172.4, 149.7, 137.9, 137.7, 115.7, 115.5, 106.7, 106.3, 85.9, 85.6, 84.2, 84.1, 56.5, 56.4, 52.9, 52.8, 48.7, 35.9, 35.5, 35.4, 35.2, 32.2, 32.0, 28.6, 28.5, 28.3, 15.5, 15.4, 0.4; FAB/MS pour $\text{C}_{22}\text{H}_{36}\text{NO}_5\text{Si}$ calculée ($\text{M} + \text{H}^+$) 422.2, trouvée 422.2.



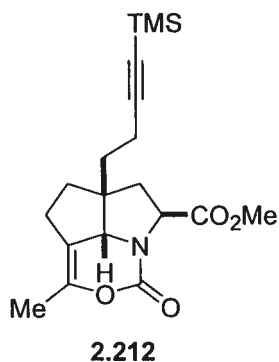
(2S,4R,S)-4-(3-Butènyl)-N-tert-butyloxycarbonyl-4-(but-3-ynyl)pyrrolidin-5-one-2-carboxylate de méthyle (2.204). Même procédure que pour **2.185** (90%); ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ (mélange de diastéréoisomères) 5.75-5.62 (m, 1H), 5.02-4.89 (m, 2H), 4.51-4.42 (m, 1H), 3.74 (s, 1.5H), 3.73 (s, 1.5H), 2.35-1.75 (m, 9H), 1.65-1.57 (m, 2H), 1.45 (s, 9H); ^{13}C RMN (100 MHz, CDCl_3) δ (mélange de diastéréoisomères) 176.0, 175.9, 171.8, 149.0, 137.3, 137.1, 115.2, 115.0, 83.7, 83.6, 83.4, 83.0, 69.0, 68.7, 60.2, 55.9, 55.8, 52.4, 48.0, 35.4, 34.8, 34.7, 34.6, 31.5, 31.3, 28.0, 27.8, 27.7, 13.5, 13.4; FAB/MS pour $\text{C}_{19}\text{H}_{28}\text{NO}_5$ calculée ($\text{M} + \text{H}^+$) 350.2, trouvée 350.2.



Dans une solution de **2.200** (0.140 g, 0.322 mmol) dans THF (2 mL) à -78°C , a été additionnée une solution de LiHBEt_3 (0.36 mL, 1.0 N dans THF). Après avoir laissé sous agitation pendant 1h, le mélange a été neutralisé avec NaHCO_3 (sat.) ainsi que 1 goutte de H_2O_2 (30% dans H_2O), puis la solution a été réchauffée à t.p. Après avoir concentré la solution sous pression réduite, la phase aqueuse a été extraite avec CH_2Cl_2 , les fractions organiques combinées ont été lavées avec NaCl (sat.) puis séchées sur Na_2SO_4 avant d'être concentrées sous pression réduite. Le résidu obtenu a été purifié par chromatographie éclair (AcOEt/hexanes 20:80) pour donner le mélange diastéréomérique d'hémiaminals **2.206** (0.128 g, 83%) sous la forme d'une huile incolore. Dans une solution d'hémiaminals **2.206** (0.120 g, 0.251 mmol) dans CH_2Cl_2 (2.5 mL), a été additionnée une solution de SnCl_4 (0.33 mL, 1.0 M dans CH_2Cl_2) goutte-à-goutte. Après avoir laissé sous agitation pendant 10 min., la solution a été neutralisée avec NaHCO_3 (sat.), réchauffée à t.p., filtrée sur un lit de célite[®], lavée avec NaCl (sat.) et concentrée sous pression réduite. Le résidu obtenu a été purifié par chromatographie éclair (AcOEt/hexanes 25:75, puis Et_2O /hexanes 1:1 à 3:2) pour donner les composés tricycliques **2.211** et **2.212** (0.80 g, 88%) sous la forme d'huiles incolores.

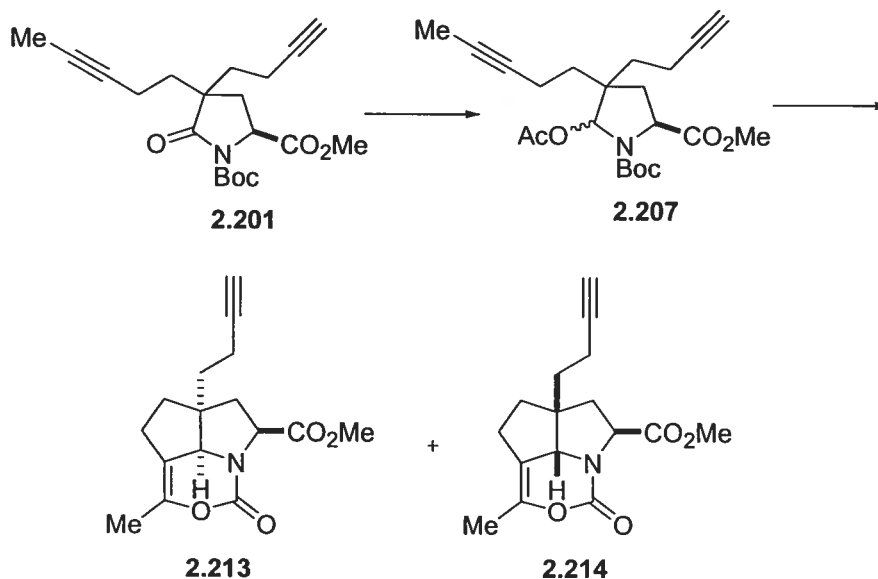


(2aR,4S,7bR)-5-Oxo-2a-(4-triméthylsilylbut-3-ynyl)-7-triméthylsilyl-1,2,2a,3,4,7b-hexahydro-6-oxa-4a-aza-cyclopenta[cd]indène-4-carboxylate de méthyle (2.211); ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 4.56 (dd, 1H, $J=3.7$ Hz, $J=9.9$ Hz), 4.00 (s, 1H), 3.73 (s, 3H), 2.54-2.38 (m, 3H), 2.35-2.22 (m, 2H), 2.04 (dd, 1H, $J=3.7$ Hz, $J=13.9$ Hz), 1.98-1.80 (m, 5H), 1.79-1.58 (m, 2H), 0.14 (s, 9H); ^{13}C RMN (100 MHz, CDCl_3) δ 171.9, 153.2, 144.9, 119.2, 106.4, 86.2, 69.9, 61.9, 53.0, 52.5, 40.5, 39.8, 37.7, 37.3, 29.0, 16.8, 16.5, 0.4; $[\alpha]_D$: $+32.2^\circ$ (c 1.0, CHCl_3); FAB/MS pour $\text{C}_{19}\text{H}_{28}\text{NO}_4\text{Si}$ calculée ($\text{M} + \text{H}^+$) 362.1, trouvée 362.0.



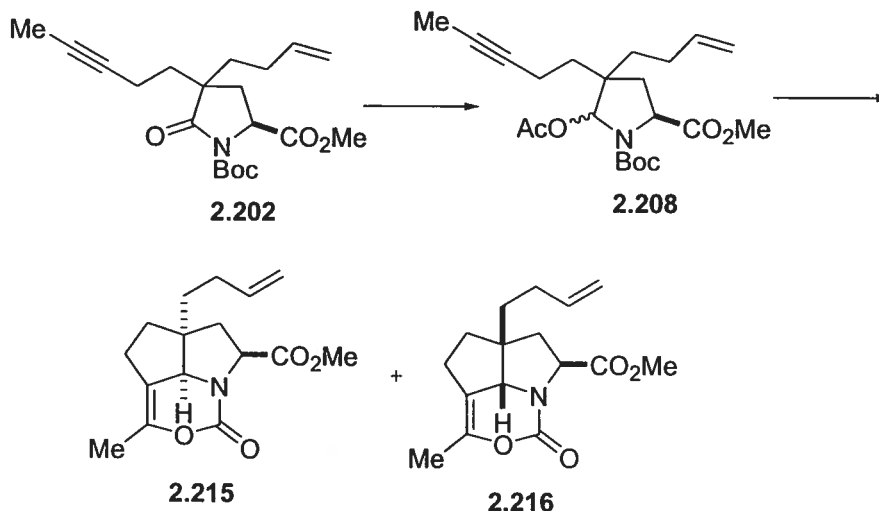
(2aS,4S,7bR)-5-Oxo-2a-(4-triméthylsilylbut-3-ynyl)-7-triméthylsilyl-1,2,2a,3,4,7b-hexahydro-6-oxa-4a-aza-cyclopenta[cd]indène-4-carboxylate de méthyle (2.212); ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 4.80 (dd, 1H, $J=1.9$ Hz, $J=9.4$ Hz), 3.78 (s, 3H), 2.51-2.42 (m, 2H), 2.30-2.20 (m, 4H), 2.18-2.03 (m, 2H), 1.91 (s, 3H), 1.79-1.66 (m, 2H), 1.60-1.46 (m, 1H), 0.14 (s, 9H); ^{13}C RMN (100 MHz, CDCl_3) δ 172.4, 151.8, 143.1, 117.4, 106.5, 85.9, 68.8, 63.0, 53.9, 53.1, 42.0,

40.4, 37.9, 30.2, 16.7, 16.5, 0.4; $[\alpha]_D$: -70.7° (c 0.90, CHCl_3); FAB/MS pour $\text{C}_{19}\text{H}_{28}\text{NO}_4\text{Si}$ calculée ($\text{M} + \text{H}^+$) 362.1, trouvée 362.0.



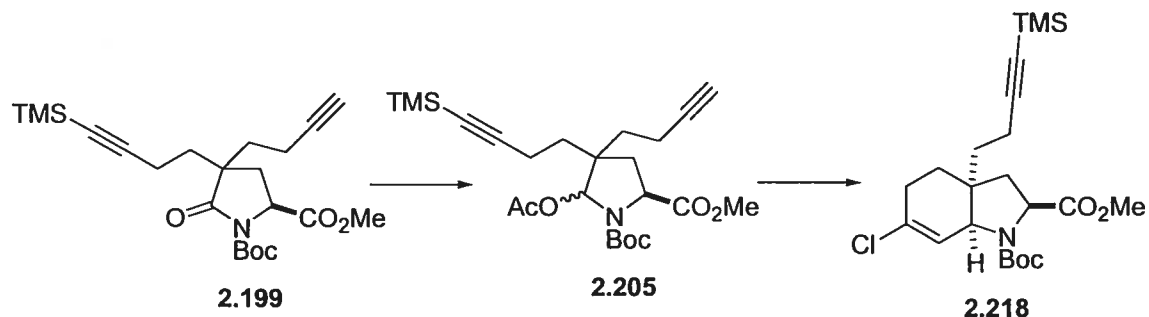
Même procédure que **2.206** pour la réduction/acétylation (90%) et même procédure que **2.211-2.212** pour la cyclisation (84%, 1 : 1). **(2aS,4S,7bR)-2a-(But-3-ynyl)-7-méthyl-5-oxo-1,2,2a,3,4,7b-hexahydro-6-oxa-4a-aza-cyclopenta[cd]indène-4-carboxylate de méthyle (2.213)**; ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 4.58 (dd, 1H, $J=3.7$ Hz, $J=10.0$ Hz), 3.98 (s, 1H), 3.74 (s, 3H), 2.43-2.30 (m, 3H), 2.25-2.16 (m, 2H), 2.10-1.88 (m, 7H), 1.80-1.50 (m, 2H); ^{13}C RMN (100 MHz, CDCl_3) δ 171.9, 153.2, 145.0, 119.1, 83.8, 70.0, 69.7, 62.0, 53.1, 52.5, 40.2, 37.6, 37.2, 29.0, 16.6, 15.3; $[\alpha]_D$: $+28.7^\circ$ (c 1.0, CHCl_3); FAB/MS pour $\text{C}_{16}\text{H}_{20}\text{NO}_4$ calculée ($\text{M} + \text{H}^+$) 290.1, trouvée 290.1. **(2aR,4S,7bR)-2a-(But-3-ynyl)-7-méthyl-5-oxo-1,2,2a,3,4,7b-hexahydro-6-oxa-4a-aza-cyclopenta[cd]indène-4-carboxylate de méthyle (2.214)**; ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 4.82 (dd, 1H, $J=1.6$ Hz, $J=9.4$ Hz), 4.15 (s, 1H), 3.79 (s, 3H), 2.55-2.40 (m, 2H), 2.30-2.20 (m, 3H), 2.18-2.08 (m, 2H), 2.01-1.98 (m, 1H), 1.92 (s, 3H), 1.85-1.75 (m, 2H), 1.60-1.50 (m, 1H); ^{13}C RMN (100 MHz, CDCl_3) δ 172.4, 151.7, 143.1, 117.2, 83.9, 69.7, 69.5, 68.8, 63.1, 53.9, 53.1,

41.9, 40.4, 37.9, 37.6, 30.1, 16.4, 15.3; $[\alpha]_D$: -93.0° (c 1.25, CHCl_3); FAB/MS pour $\text{C}_{16}\text{H}_{20}\text{NO}_4$ calculée ($\text{M} + \text{H}^+$) 290.1, trouvée 290.1.

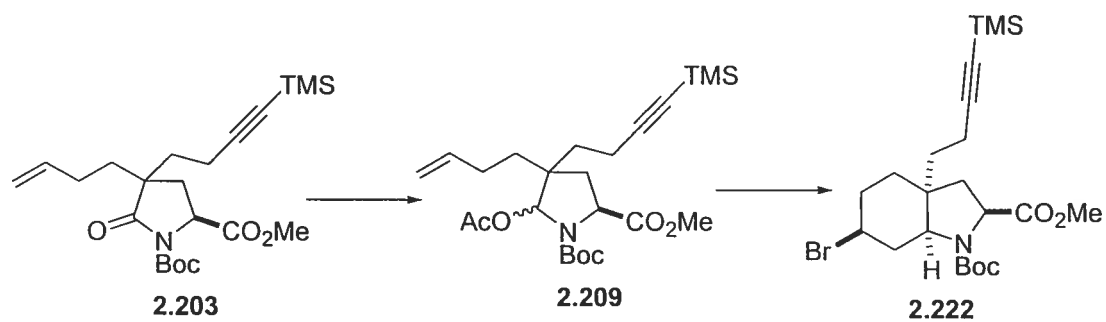


Même procédure que **2.206** pour la réduction/acétylation (80%) et même procédure que **2.211-2.212** pour la cyclisation (84%, 1 : 1). **(2aR,4S,7bR)-2a-(3-Butènyl)-7-méthyl-5-oxo-1,2,2a,3,4,7b-hexahydro-6-oxa-4a-aza-cyclopenta[cd]indène-4-carboxylate de méthyle (2.215)**; ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 5.85-5.75 (m, 1H), 5.08-4.92 (m, 2H), 4.55 (dd, 1H, $J=3.9$ Hz, $J=9.9$ Hz), 3.95 (s, 1H), 3.74 (s, 3H), 2.55-2.43 (m, 2H), 2.36 (dd, 1H, $J=9.9$ Hz, $J=13.9$ Hz), 2.17-2.00 (m, 3H), 1.99-1.87 (m, 4H), 1.74-1.62 (m, 2H), 1.57-1.47 (m, 1H); ^{13}C RMN (100 MHz, CDCl_3) δ 171.9, 153.2, 144.7, 138.2, 119.3, 115.5, 70.0, 62.0, 53.0, 52.5, 40.7, 38.3, 37.6, 30.1, 29.0, 16.5; $[\alpha]_D$: $+12.8^\circ$ (c 0.95, CHCl_3); FAB/MS pour $\text{C}_{16}\text{H}_{22}\text{NO}_4$ calculée ($\text{M} + \text{H}^+$) 292.2, trouvée 292.1. **(2aR,4S,7bR)-2a-(3-Butènyl)-7-méthyl-5-oxo-1,2,2a,3,4,7b-hexahydro-6-oxa-4a-aza-cyclopenta[cd]indène-4-carboxylate de méthyle (2.216)**; ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 5.88-5.70 (m, 1H), 5.08-4.92 (m, 2H), 4.82 (dd, 1H, $J=1.6$ Hz, $J=9.3$ Hz), 4.12 (s, 1H), 3.77 (s, 3H), 2.54-2.38 (m, 2H), 2.25 (dd, 1H, $J=2.0$ Hz, $J=13.8$ Hz), 2.12-2.00 (m, 4H), 1.92 (s, 3H), 1.66-1.50 (m, 3H); ^{13}C RMN (100 MHz, CDCl_3) δ 172.5, 151.9, 142.9, 138.2, 117.6, 115.4, 68.8, 63.1,

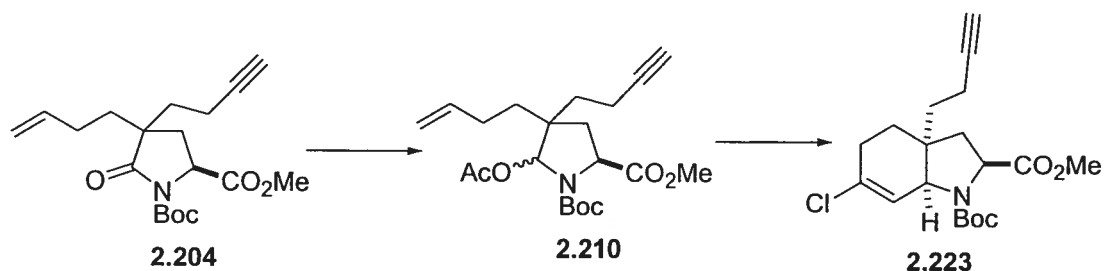
54.0, 53.0, 42.4, 40.7, 38.7, 35.2, 32.9, 30.1, 30.0, 16.4, 6.0; $[\alpha]_D$: -96.9° (c 0.72, CHCl_3); FAB/MS pour $\text{C}_{16}\text{H}_{22}\text{NO}_4$ calculée ($\text{M} + \text{H}^+$) 292.2, trouvée 292.1.



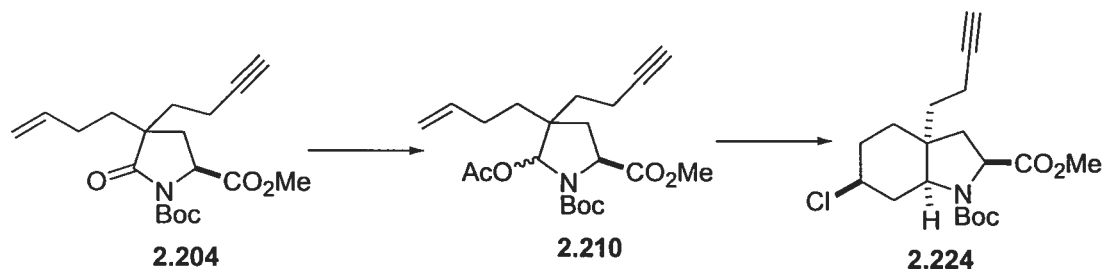
(2S,3aS,7aS)-N-tert-Butyloxycarbonyl-3a-(4-triméthylsilylbut-3-ynyl)-6-chloro-2,3,3a,4,5,7a-hexahydroindole-2-carboxylate de méthyle (2.218); Même procédure que 1.83 pour la réduction/acétylation (80%) et même procédure que 1.84 pour la cyclisation (84%); ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ (mélange de rotamères) 6.04 (s, 0.6H), 5.91 (s, 0.4H), 4.37-4.28 (m, 1H), 4.12 (s, 0.6H), 4.00 (m, 0.4H), 3.73 (s, 3H), 2.38-2.18 (m, 4H), 2.15-2.03 (m, 1H), 1.93-1.61 (m, 5H), 1.50 (s, 4.5H), 1.43 (s, 4.5H), 0.17 (s, 9H); ^{13}C RMN (100 MHz, CDCl_3) δ (mélange de rotamères) 173.6, 154.0, 132.8, 132.4, 124.5, 124.3, 107.0, 106.7, 85.8, 81.1, 80.9, 63.1, 62.7, 58.0, 57.6, 52.6, 52.5, 42.6, 41.8, 37.4, 35.1, 34.5, 33.8, 29.9, 29.3, 28.9, 28.7, 28.2, 15.4, 0.4; $[\alpha]_D$: $+19.4^\circ$ (c 1.75, CHCl_3); FAB/MS pour $\text{C}_{22}\text{H}_{35}\text{NO}_4\text{ClSi}$ calculée ($\text{M} + \text{H}^+$) 440.2, trouvée 440.2.



(2S,3aS,6S,7aS)-6-Bromo-*N*-tert-butylloxycarbonyl-3a-(4-triméthylsilylbut-3-ynyl)-octahydroindole-2-carboxylate de *tert*-butyle (2.222). Même procédure que **1.83** pour la réduction/acétylation (87%) et même procédure que **1.84** pour la cyclisation (16%); ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ (mélange de rotamères) 4.32-4.25 (m, 1H), 3.85-3.70 (m, 4H), 3.68-3.60 (m, 0.6H), 3.52-3.47 (m, 0.4H), 2.88-2.78 (m, 0.6H), 2.68-2.60 (m, 0.4H), 2.30-1.95 (m, 6H), 1.88-1.75 (m, 2H), 1.70-1.63 (m, 1H), 1.56-1.33 (m, 11H), 0.20 (s, 9H); ^{13}C RMN (100 MHz, CDCl_3) δ (mélange de rotamères) 174.0, 173.7, 154.4, 153.6, 107.0, 106.8, 85.8, 80.9, 80.8, 77.6, 63.5, 63.2, 58.3, 57.9, 52.7, 52.6, 47.3, 47.2, 42.8, 42.1, 40.3, 39.8, 38.5, 38.4, 34.5, 33.7, 33.4, 33.3, 31.7, 28.9, 28.7, 15.2, 0.4; $[\alpha]_D$: $+3.0^\circ$ (c 0.5, CHCl_3); FAB/MS pour $\text{C}_{22}\text{H}_{37}\text{BrNO}_4\text{Si}$ calculée ($\text{M} + \text{H}^+$) 486.2, trouvée 486.2.

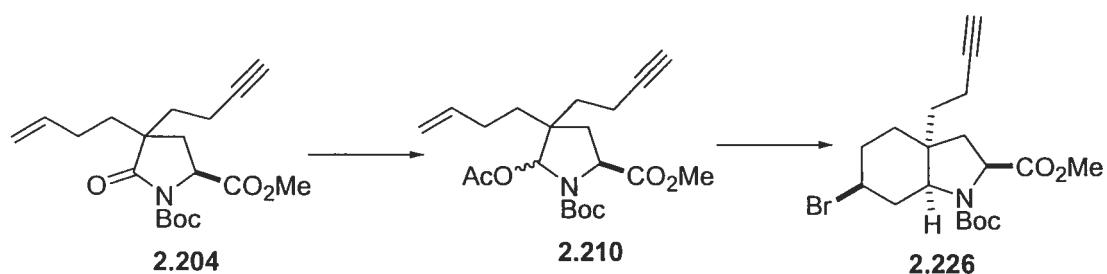


(2S,3aS,7aS)-3a-(3-Butènyle)-*N*-tert-butylloxycarbonyl-6-chloro-2,3,3a,4,5,7a-hexahydroindole-2-carboxylate de méthyle (2.223). Même procédure que **1.83** pour la réduction/acétylation (79%) et même procédure que **1.84** pour la cyclisation (53%); ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ (mélange de rotamères) 6.05 (s, 0.6H), 5.88 (s, 0.4H), 5.85-5.70 (m, 1H), 5.08-4.92 (m, 2H), 4.37-4.21 (m, 1H), 4.13 (s, 0.6H), 4.03 (s, 0.4H), 3.73 (s, 3H), 2.37-2.24 (m, 2H), 2.10-1.83 (m, 3H), 1.80-1.70 (m, 2H), 1.52-1.34 (m, 12H); ^{13}C RMN (100 MHz, CDCl_3) δ (mélange de rotamères) 173.7, 173.2, 154.6, 154.1, 138.5, 132.8, 132.4, 124.7, 124.5, 115.4, 115.2, 81.0, 80.8, 80.7, 63.0, 62.6, 58.1, 57.6, 52.6, 52.5, 42.5, 41.7, 38.0, 34.9, 34.1, 29.4, 28.9, 28.8, 28.7, 28.5, 28.3; $[\alpha]_D$: $+11.4^\circ$ (c 1.0, CHCl_3); FAB/MS pour $\text{C}_{19}\text{H}_{29}\text{ClNO}_4$ calculée ($\text{M} + \text{H}^+$) 370.2, trouvée 370.2.



(2*S*,3*aS*,6*S*,7*aS*)-*N*-*tert*-Butyloxycarbonyl-3*a*-(but-3-ynyl)-6-chloro-

octahydroindole-2-carboxylate de méthyle (2.224). Même procédure que 1.83 pour la réduction/acétylation (79%) et même procédure que 1.84 pour la cyclisation (17%); ^1H RMN (300 MHz, CDCl_3) δ (mélange de rotamères) 4.40-4.25 (m, 1H), 3.78-3.63 (m, 4.6H), 3.59-3.53 (m, 0.4H), 2.77-2.72 (m, 0.6H), 2.21-2.16 (m, 0.4H), 2.09-1.92 (m, 2H), 1.91-1.63 (m, 8H), 1.60-1.30 (m, 11H); ^{13}C RMN (75 MHz, CDCl_3) δ (mélange de rotamères) 173.9, 173.7, 154.3, 153.5, 84.2, 80.9, 80.8, 69.5, 69.4, 62.8, 62.5, 58.3, 57.9, 56.3, 56.2, 52.8, 52.6, 42.9, 42.1, 39.4, 39.0, 38.3, 34.7, 34.0, 32.5, 32.4, 30.6, 30.5, 28.9, 28.7, 13.8; $[\alpha]_D$: +1.6° (c 1.0, CHCl_3); FAB/MS pour $\text{C}_{19}\text{H}_{29}\text{ClNO}_4$ calculée ($\text{M} + \text{H}^+$) 370.2, trouvée 370.2.



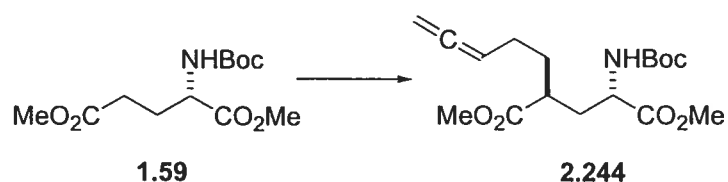
(2*S*,3*aS*,6*S*,7*aS*)-6-Bromo-*N*-*tert*-butyloxycarbonyl-3*a*-(but-3-ynyl)-

octahydroindole-2-carboxylate de méthyle (2.226). Même procédure que 1.83 pour la réduction/acétylation (79%) et même procédure que 1.84 pour la cyclisation (29%); ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ (mélange de rotamères) 4.27-4.20 (m, 1H), 3.87-3.70 (m, 4H), 3.65-3.58 (m, 0.6H), 3.55-3.50 (m, 0.4H), 2.88-2.80 (m, 0.6H), 2.68-2.60 (m, 0.4H), 2.25-1.90 (m, 3H), 1.88-1.65 (m, 6H), 1.57-1.37 (m, 12H); ^{13}C RMN (100 MHz, CDCl_3) δ (mélange de rotamères) 173.9,

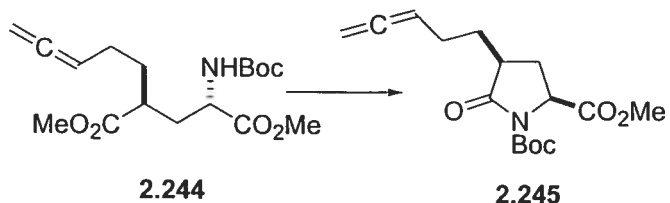
173.6, 154.3, 153.5, 84.2, 84.0, 80.9, 80.8, 69.5, 69.4, 63.2, 62.9, 58.3, 57.8, 52.8, 52.6, 47.2, 47.1, 42.8, 42.0, 40.3, 39.8, 38.4, 38.3, 34.7, 33.9, 33.3, 33.2, 31.6, 31.5, 28.9, 28.7, 13.7; $[\alpha]_D$: $+18.3^\circ$ (c 1.5, CHCl_3); FAB/MS pour $\text{C}_{19}\text{H}_{29}\text{BrNO}_4$ calculée ($\text{M} + \text{H}^+$) 414.1, trouvée 414.1.



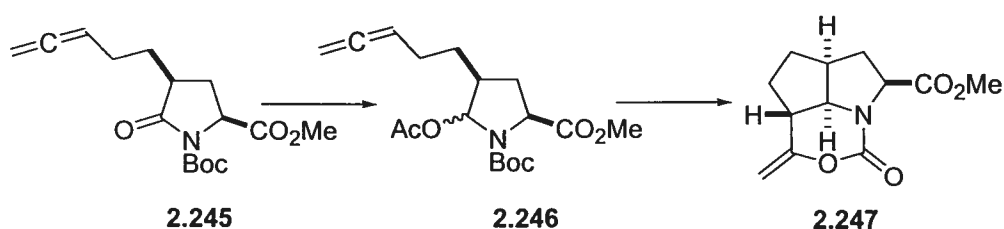
Trifluorométhanesulfonate de pent-3,4-diène (2.243). Même procédure que pour **1.79** (47%); ^1H RMN (300 MHz, CDCl_3) δ 5.14 (quint., 1H, $J=6.7$ Hz), 4.86-4.81 (m, 2H), 4.60 (t, 2H, $J=6.6$ Hz), 2.60-2.50 (m, 2H); ^{13}C RMN (75 MHz, CDCl_3) δ 209.7, 121.2, 116.9, 84.3, 77.0, 76.2, 28.5.



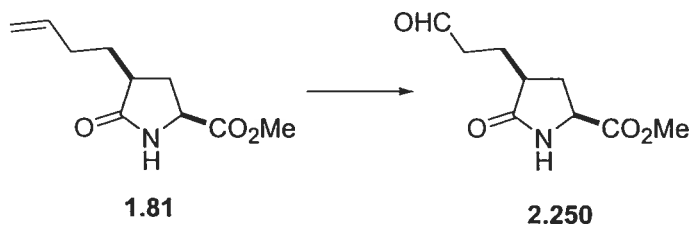
(2S,4S)-2-tert-Butyloxycarbonylamino-4-(pent-3,4-diényl)pentane-1,5-dioate de méthyle (2.244). Même procédure que pour **1.80** (77%); ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 5.05-5.00 (m, 1H), 5.00-4.90 (m, 1H), 4.63-4.60 (m, 2H), 4.37-4.25 (m, 1H), 3.70 (s, 3H), 3.65 (s, 3H), 2.58-2.45 (m, 1H), 2.02-1.87 (m, 4H), 1.78-1.57 (m, 2H), 1.42 (s, 9H); ^{13}C RMN (100 MHz, CDCl_3) δ 208.9, 176.4, 173.2, 155.7, 89.3, 80.4, 75.7, 52.7, 52.6, 52.1, 41.9, 34.8, 32.0, 28.7, 26.0; $[\alpha]_D$: $+14.1^\circ$ (c 1.5, CHCl_3); HRMS pour $\text{C}_{17}\text{H}_{28}\text{NO}_6$ calculée ($\text{M} + \text{H}^+$) 342.1917, trouvée 342.1931.



(2*S*,4*S*)-*N*-*tert*-butyloxycarbonyl-4-(pent-3,4-diényl)pyrrolidin-5-one-2-carboxylate de méthyle (2.245). Même procédure que **1.81** pour la cyclisation et même procédure que **1.82** pour la protection (84%); ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 5.10-5.01 (m, 1H), 4.70-4.62 (m, 2H), 4.49 (t, 1H, $J=7.8$ Hz), 3.77 (s, 3H), 2.62-2.45 (m, 2H), 2.20-1.98 (m, 3H), 1.70-1.60 (m, 1H), 1.59-1.40 (m, 10H); ^{13}C RMN (100 MHz, CDCl_3) δ 209.0, 175.2, 172.4, 149.8, 89.2, 84.0, 75.8, 57.8, 52.9, 42.2, 30.6, 28.3, 28.2, 26.0; $[\alpha]_D$: -9.2° (c 1.5, CHCl_3); HRMS pour $\text{C}_{16}\text{H}_{23}\text{NO}_5$ calculée (M^+) 309.1576, trouvée 309.1580.

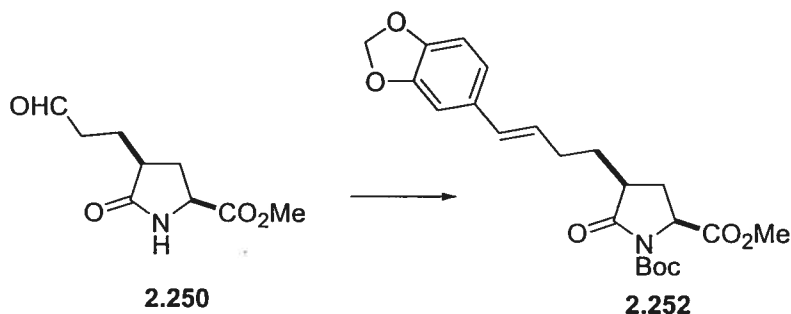


(2*aS*,4*S*,7*aR*,7*bR*)-7-Méthylène-5-oxo-octahydro-6-oxa-4*a*-aza-cyclopenta[*cd*]indène-4-carboxylate de méthyle (2.247). Même procédure que pour **2.160** (45%); ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 4.57 (t, 1H, $J=1.9$ Hz), 4.45 (dd, 1H, $J=6.9$ Hz, $J=9.9$ Hz), 4.06 (t, 1H, $J=2.0$ Hz), 3.77 (s, 3H), 3.73 (t, 1H, $J=15.8$ Hz), 2.88-2.78 (m, 1H), 2.60-2.43 (m, 2H), 2.35-2.23 (m, 1H), 2.20-2.10 (m, 1H), 2.00-1.88 (m, 1H), 1.82-1.60 (m, 2H); ^{13}C RMN (100 MHz, CDCl_3) δ 171.2, 157.6, 151.4, 88.2, 69.5, 66.2, 53.2, 44.7, 39.0, 38.2, 33.2, 28.2; $[\alpha]_D$: $+22.4^\circ$ (c 1.12, CHCl_3); t.f.: $129\text{-}131^\circ\text{C}$; HRMS pour $\text{C}_{12}\text{H}_{15}\text{NO}_4$ calculée (M^+) 237.1001, trouvée 237.0998.



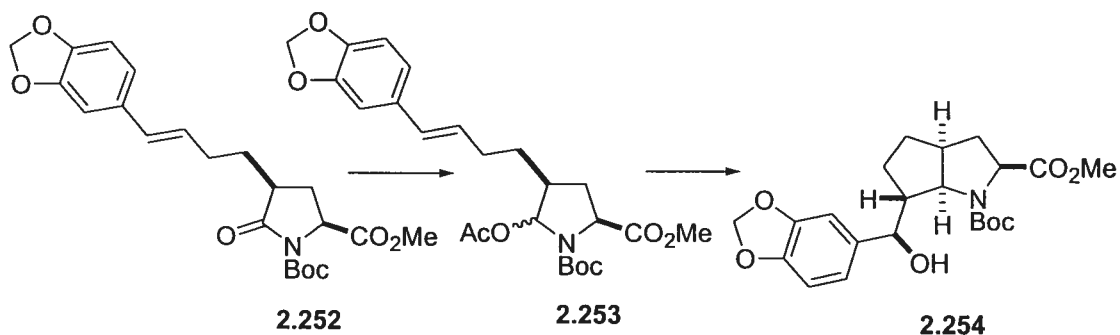
(2S,4S)-4-(3-Oxo-propyl)pyrrolidin-5-one-2-carboxylate de méthyle (2.250).

Dans une solution de l'alcène **1.81** (1.97 g, 10.0 mmol) dans THF/H₂O (40 mL, 1:1) à 0°C, a été additionné NaIO₄ (6.42 g, 30.0 mmol) et une quantité catalytique de OsCl₃. Après avoir laissé sous agitation pendant 3h (disparition du produit de départ), la solution a été extraite avec Et₂O, la phase organique a été séchée sur Na₂SO₄, concentrée sous pression réduite et le résidu a été purifié par chromatographie éclair (AcOEt/hexanes 50 :50 à 100 :0) pour donner l'aldéhyde **2.250** (1.77 g, 92%) sous la forme d'une huile incolore; ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 9.80 (s, 1H), 6.95 (s, 1H), 4.15 (t, 1H, *J*=8.7 Hz), 3.85 (s, 3H), 2.80-2.60 (m, 3H), 2.60-2.40 (m, 1H), 2.20-2.00 (m, 1H), 1.90-1.70 (m, 2H); ¹³C RMN (100 MHz, CDCl₃) δ 202.0, 179.1, 172.5, 54.1, 53.0, 41.5, 40.3, 31.7, 23.6; [α]_D: -17.0° (c 1.0, CHCl₃); FAB/MS pour C₉H₁₄NO₄ calculée (M + H⁺) 200.1, trouvée 200.0.

**(2S,4S)-4-(4-Benzo[1,3]dioxol-5-yl-but-3-ènyl)-N-tert-****butyloxycarbonylpyrrolidin-5-one-2-carboxylate de méthyle (2.252).**

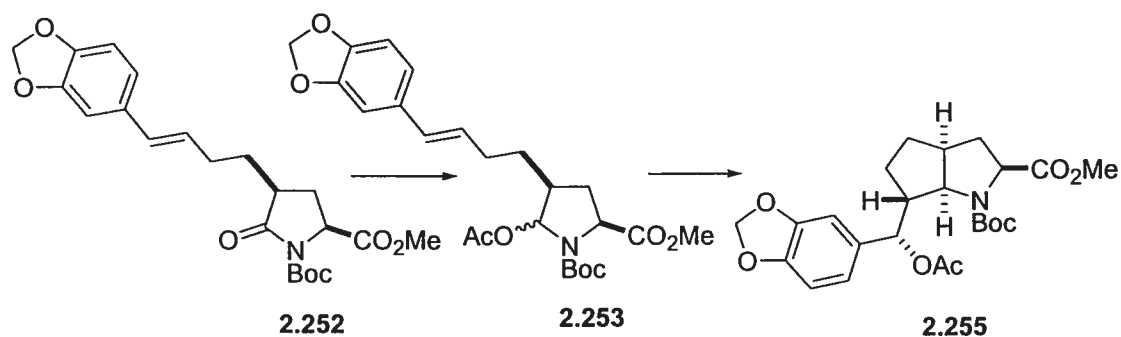
Dans une solution de bromure de Benzo[1,3]dioxol-5-yl-phosphonium (1.91 g, 4.00 mmol) dans THF (35 mL) à -10°C, a été additionné une solution de LiHMDS (4.2 mL, 1.0 M dans THF). Après avoir laissé sous agitation pendant 10 min., une solution de l'aldéhyde **2.250** (0.398 g, 2.00 mmol) dans THF (2 mL) a été additionné et l'agitation s'est poursuivie pendant 1h. Le mélange réactionnel a été neutralisé avec NH₄Cl (2N), la solution a été concentrée sous pression réduite, la phase aqueuse a été extraite avec CH₂Cl₂, la phase organique a été séchée sur Na₂SO₄, concentrée sous pression réduite. Le solide ainsi obtenu a

été solubilisé dans CH_2Cl_2 (10 mL), puis Et_3N (0.6 mL, 4.00 mmol), Boc_2O (0.872 g, 4.00 mmol) et DMAP (cat.) ont été ajoutés successivement. Après avoir laissé sous agitation pendant toute la nuit, NH_4Cl (2N) a été ajouté, la phase aqueuse a été extraite avec CH_2Cl_2 , la phase organique a été séchée sur Na_2SO_4 , concentrée sous pression réduite et le résidu a été purifié par chromatographie éclair (AcOEt/hexanes 20 :80 à 25 :75) pour donner la lactame **2.252** (0.426 g ,51%); ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ (mélange de stéréoisomères) 6.90-6.85 (m, 1H_{trans}), 6.80-6.70 (m, 2H), 6.40-6.36 (d, 1H_{trans} , $J=10.8$ Hz), 6.36-6.30 (d, 1H_{cis} , $J=15.5$ Hz), 6.00-5.90 (m, 1H_{trans}), 5.95 (s, 2H_{cis}), 5.90 (s, 2H_{trans}), 5.60-5.40 (m, 1H_{cis}), 4.60-4.40 (m, 1H), 3.79 (s, 3H_{trans}), 3.76 (s, 3H_{cis}), 2.75-2.60 (m, 2H), 2.40-2.35 (m, 1H), 2.35-2.20 (m, 1H), 2.15-2.00 (m, 1H), 1.75-1.60 (m, 1H), 1.60-1.50 (m, 1H), 1.50 (s, 9H); ^{13}C RMN (100 MHz, CDCl_3) δ (mélange de stéréoisomères) 175.3, 172.4, 148.4, 146.0, 132.2, 131.0, 129.0, 128.7, 127.5, 122.8, 120.8, 108.5, 105.2, 101.0, 84.0, 57.8, 52.9, 42.5, 31.1, 30.6, 28.2; $[\alpha]_{\text{D}}$: + 2.3° (c 1.0, CHCl_3); FAB/MS pour $\text{C}_{22}\text{H}_{28}\text{NO}_7$ calculée ($\text{M} + \text{H}^+$) 418.2, trouvée 418.2.

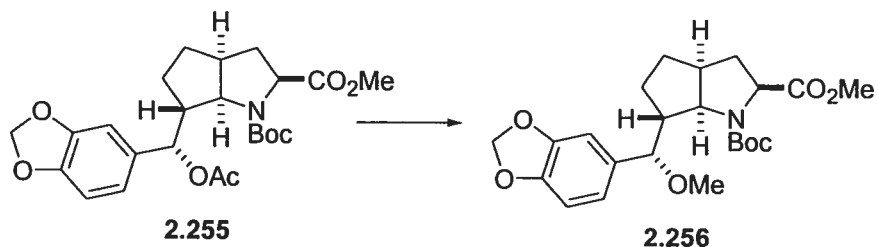


(2S,3aS,6R,6aR)-6-[(R)-Benzo[1,3]dioxol-5-yl-hydroxy-méthyl]-N-tert-butylloxycarbonyl-hexahydro-cyclopenta[b]pyrrole-2-carboxylate de méthyle (2.254). Même procédure que **1.83** pour la réduction/acétylation (65%) et même procédure que **1.84** pour la cyclisation (57%); ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 7.23-7.20 (d, 1H $J=2.4$ Hz), 6.94-6.88 (dd, 1H, $J=7.7$ Hz, $J=2.4$ Hz), 6.80-6.65 (d, 1H, $J=7.7$ Hz), 6.62-6.60 (d, 1H, $J=3.1$ Hz), 5.42-5.38 (d, 2H,

$J=3.4$ Hz), 4.42-4.38 (dd, 1H, $J=9.3$ Hz, $J=6.2$ Hz), 4.32-4.25 (dd, 1H, $J=9.3$ Hz, $J=6.0$ Hz), 4.25-4.18 (dd, 1H, $J=7.7$ Hz, $J=3.1$ Hz), 3.42 (s, 3H), 2.80-2.70 (m, 1H), 2.30-2.18 (m, 1H), 1.90-1.80 (m, 1H), 1.65-1.55 (m, 1H), 1.55-1.47 (m, 2H), 1.45 (s, 9H), 1.43-1.35 (m, 1H), 1.30-1.10 (m, 1H); ^{13}C RMN (100 MHz, CDCl_3) δ 173.3, 155.6, 148.3, 147.3, 121.1, 108.3, 107.9, 100.9, 81.2, 78.3, 68.6, 61.0, 55.9, 51.7, 44.2, 34.2, 30.1, 28.4; $[\alpha]_D$: +101.1° (c 1, C_6H_6); t.f.: 114-116°C; FAB/MS pour $\text{C}_{22}\text{H}_{30}\text{NO}_7$ calculée ($\text{M} + \text{H}^+$) 420.2, trouvée 420.2.



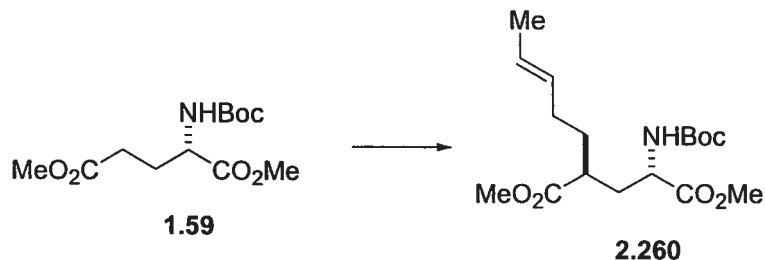
(2S,3aS,6R,6aR)-6-[(S)-Acétoxy-Benzo[1,3]dioxol-5-yl-méthyl]-N-tert-butylloxycarbonyl-hexahydro-cyclopenta[b]pyrrole-2-carboxylate de méthyle (2.255). Même procédure que **1.83** pour la réduction/acétylation (65%) et même procédure que **1.84** pour la cyclisation (60%); ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ (mélange de rotamères) δ 6.90-6.60 (m, 3H), 6.30 (s, 0.5H), 6.20 (s, 0.5H), 5.90 (s, 2H), 4.50-4.40 (m, 0.5H), 4.40-4.30 (m, 0.5H), 4.20-4.10 (m, 0.5H), 4.10-3.80 (m, 0.5H), 3.70 (s, 3H), 2.80-2.58 (m, 2H), 2.42-2.30 (m, 1H), 2.22-2.10 (m, 3H), 2.00-1.70 (m, 3H), 1.60 (s, 4.5H), 1.50 (s, 4.5H), 1.60-1.30 (m, 2H); ^{13}C RMN (100 MHz, CDCl_3) δ (mélange de rotamères) 174.4, 174.1, 170.5, 154.8, 148.0, 147.0, 131.3, 128.7, 119.4, 118.8, 108.5, 108.3, 106.8, 106.3, 101.4, 81.4, 80.2, 67.1, 67.0, 60.9, 60.8, 53.1, 52.6, 52.5, 44.7, 43.3, 35.0, 33.9, 29.3, 28.6, 25.6, 25.4, 21.6; $[\alpha]_D$: -5.5° (c 4.5, CHCl_3); FAB/MS pour $\text{C}_{24}\text{H}_{32}\text{NO}_8$ calculée ($\text{M} + \text{H}^+$) 462.2, trouvée 462.2.



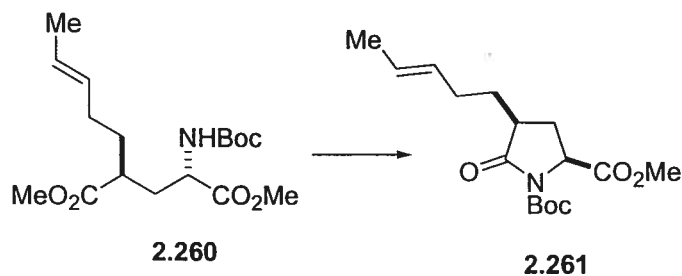
(2S,3aS,6R,6aR)-6-[(S)-Benzo[1,3]dioxol-5-yl-méthoxy-méthyl]-N-tert-butylloxycarbonyl-hexahydro-cyclopenta[b]pyrrole-2-carboxylate de méthyle (2.256). Dans une solution de l'acétate **2.255** (0.030 g, 0.065 mmol) dans MeOH (1 mL), a été ajouté une quantité catalytique de NaOMe. Après avoir laissé sous agitation pendant 2h, la solution a été neutralisée avec NH₄Cl (2 N), la solution a été concentrée sous pression réduite, la phase aqueuse a été extraite avec CH₂Cl₂, les fractions organiques ont été séchées sur Na₂SO₄ et le solvant a été évaporé sous pression réduite. Dans une solution du résidu obtenu (préalablement séchée par codistillation avec toluène) dans THF (1 mL) à 0°C, a été ajouté MeI (8 µL, 0.13 mmol) suivi de NaH (0.005 g, 60% dans huile, 0.13 mmol). La solution a été progressivement réchauffée à t.p. sur une période de 1h, puis laissée sous agitation à t.p. pendant 3h. La solution a été concentrée sous pression réduite, puis le résidu obtenu a été purifié par chromatographie éclair (AcOEt/hexanes 15:85) pour donner l'éther **2.256** (0.022 g, 80%) sous la forme d'une huile incolore cristallisant dans AcOEt/hexanes; ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ (mélange de rotamères) 6.90-6.60 (m, 3H), 5.90 (s, 2H), 5.00-4.85 (m, 0.5H), 4.75-4.65 (m, 0.5H), 4.65-4.55 (m, 0.5H), 4.50-4.00 (m, 0.5H), 4.20-4.10 (m, 2H), 3.75 (s, 1.5H), 3.35 (s, 1.5H), 3.30 (s, 1.5H), 3.18 (s, 1.5H), 2.80-2.60 (m, 1H), 2.40-2.15 (m, 1H), 2.15-1.85 (m, 1H), 1.85-1.65 (m, 1H), 1.65-1.50 (m, 1H), 1.45 (s, 9H), 1.40-1.10 (m, 2H); ¹³C RMN (100 MHz, CDCl₃) δ (mélange de rotamères) 174.4, 174.1, 154.8, 148.0, 147.0, 138.0, 137.5, 120.4, 119.7, 108.3, 107.6, 107.2, 101.1, 83.7, 81.0, 80.3, 67.5, 66.4, 63.9, 61.1, 57.8, 56.9, 54.7, 52.2, 52.0, 50.5, 43.7, 43.2, 35.5, 34.9, 31.0, 29.3, 28.9, 25.6, 24.7; [α]_D: +12.9° (c 1.18, CHCl₃); t.f.: 138-140°C FAB/MS pour C₂₃H₃₂NO₇ calculée (M + H⁺) 434.2, trouvée 434.2.



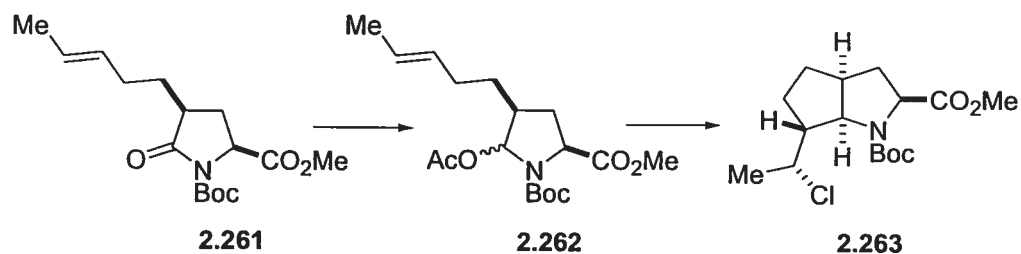
Trifluorométhanesulfonate de *trans*-3-pentène (2.259). Dans une solution du *trans*-penta-3-énoate de méthyle **2.258** (1.08 mL, 8.76 mmol) dans CH₂Cl₂ (50 mL) à -78°C, a été additionnée une solution de DIBAL-H (21.9 mL, 1.0 M dans CH₂Cl₂), puis la solution a été réchauffée progressivement jusqu'à -30°C. Par la suite, le mélange a été neutralisé avec NH₄Cl (2N), acidifié avec HCl (1N) et réchauffé à t.p. La phase aqueuse a été extraite avec CH₂Cl₂, les fractions organiques combinées ont été lavées avec NaCl (sat.), NaHCO₃ (sat.), séchées sur Na₂SO₄, concentrées sur évaporateur rotatif en chauffant à pression atmosphérique pour donner l'alcool volatil correspondant sous la forme d'une huile incolore; ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 5.60-5.47 (m, 1H), 5.42-5.30 (m, 1H), 3.65 (t, 2H, *J*=6.2 Hz), 2.50-2.28 (m, 2H), 1.63 (d, 3H, *J*=6.5 Hz). Dans une solution de pyridine (0.85 mL, 10.6 mmol) dans CH₂Cl₂ (10 mL) à -78°C, a été additionné Tf₂O (1.50 mL, 8.94 mmol). Après avoir laissé sous agitation pendant 15 min., une solution de l'alcool préparé précédemment (0.700 g, 8.13 mmol) dans CH₂Cl₂ (2 mL) a été additionnée goutte-à-goutte. Après avoir agité pendant 20 min., la solution a été diluée avec CH₂Cl₂, lavée avec une solution de HCl 1N (10 mL) refroidie à 0°C, H₂O, puis séchée sur Na₂SO₄. Après avoir concentré sous pression réduite sans chauffage, l'huile obtenue a été purifiée par chromatographie éclair sur un minimum de gel de silice (Hexanes/Et₂O 2:1) pour donner le triflate **2.259** (0.700 g, 40% pour 2 étapes) sous la forme d'une huile brunâtre; ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 5.65-5.57 (m, 1H), 5.39-5.28 (m, 1H), 4.50 (t, 2H, *J*=6.5 Hz), 2.55-2.28 (m, 2H), 1.70 (d, 3H, *J*=6.3 Hz); ¹³C RMN (100 MHz, CDCl₃) δ 131.0, 123.7, 32.9, 23.0, 18.7.



(2S,4S)-2-tert-Butyloxycarbonylamino-4-(trans-3-pentényl)pentane-1,5-dioate de méthyle (2.260). Même procédure que pour **1.80** (90%); ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 5.42-5.23 (m, 2H), 4.93-4.85 (m, 1H), 4.35-4.22 (m, 1H), 3.75 (s, 3H), 3.68 (s, 3H), 2.50-2.40 (m, 1H), 2.05-1.86 (m, 4H), 1.73-1.50 (m, 5H), 1.42 (s, 9H); ^{13}C RMN (100 MHz, CDCl_3) δ 176.5, 173.2, 155.7, 130.2, 126.4, 80.3, 52.7, 52.0, 41.9, 34.8, 32.6, 30.3, 28.7, 18.2; $[\alpha]_{\text{D}}$: $+8.3^\circ$ (c 1.0, CHCl_3); HRMS pour $\text{C}_{17}\text{H}_{30}\text{NO}_6$ calculée ($\text{M} + \text{H}^+$) 344.2073, trouvée 344.2049.



(2S,4S)-N-tert-Butyloxycarbonyl-4-(trans-3-pentényl)pyrrolidin-5-one-2-carboxylate de méthyle (2.261). Même procédure que **1.81** pour la cyclisation et même procédure que **1.82** pour la protection (90%, 2 étapes); ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 5.45-5.22 (m, 2H), 4.50-4.38 (m, 1H), 3.74 (s, 3H), 2.53-2.40 (m, 2H), 2.12-1.87 (m, 3H), 1.63 (d, 3H, $J=6.2$ Hz), 1.50-1.35 (m, 11H); ^{13}C RMN (100 MHz, CDCl_3) δ 175.4, 172.4, 149.8, 130.1, 126.6, 83.9, 57.7, 52.8, 42.2, 31.2, 30.3, 28.6, 28.2, 28.1, 18.2; $[\alpha]_{\text{D}}$: -9.2° (c 0.94, CHCl_3); HRMS pour $\text{C}_{16}\text{H}_{26}\text{NO}_5$ calculée ($\text{M} + \text{H}^+$) 312.1811, trouvée 312.1814.



(2*S*,4*S*,6*R*,7*R*)-*N*-*tert*-Butyloxycarbonyl-6-[(1*R*)-1-chloroéthyl]-

hexahydrocyclopenta[*b*]pyrrole-2-carboxylate de méthyle (2.263). Même

procédure que **1.83** pour la réduction/acétylation (85%) et même procédure

que **1.84** pour la cyclisation (30%); ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ (mélange de

rotamères) 5.02-4.90 (m, 0.5H), 4.80-4.70 (m, 0.5H), 4.50-4.40 (m, 0.5H), 4.35-

4.25 (m, 0.5H), 4.22-4.10 (m, 1H), 3.75 (s, 3H), 2.74-2.60 (m, 1H), 2.50-2.40

(m, 1H), 2.39-2.25 (m, 1H), 1.90-1.70 (m, 4H), 1.60-1.30 (m, 13H); ^{13}C RMN

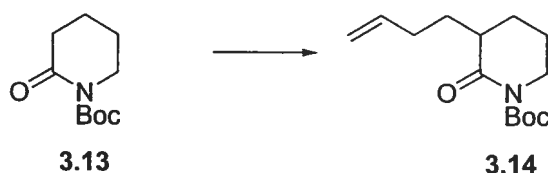
(100 MHz, CDCl_3) δ (mélange de rotamères) 174.6, 174.4, 154.8, 154.5, 81.0,

80.3, 68.4, 67.9, 63.0, 62.2, 61.0, 60.8, 54.0, 52.5, 52.3, 44.6, 43.7, 34.6, 34.1,

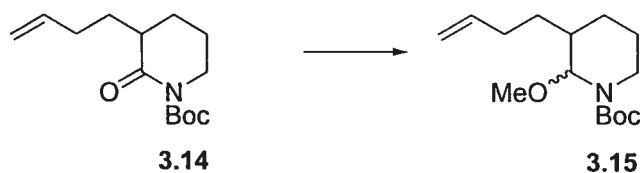
30.9, 30.6, 30.1, 29.0, 28.7, 25.9, 25.5, 24.8, 18.3; $[\alpha]_D$: -43.5° (c 0.63, CHCl_3);

HRMS pour $\text{C}_{16}\text{H}_{26}\text{NO}_4\text{Cl}$ calculée (M^+) 331.1550, trouvée 331.1565.

5.4 Caractérisation des composés du chapitre 3

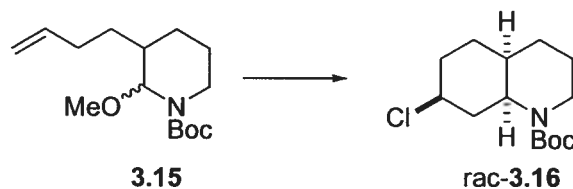


3-(3-Butène)-*N*-tert-butyloxycarbonylpipéridin-2-one (3.14). Même procédure que pour **2.122** (76%); ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 5.81-5.68 (m, 1H), 5.02-4.90 (m, 2H), 3.75-3.65 (m, 1H), 3.58-3.47 (m, 1H), 2.40-2.30 (m, 1H), 2.08-1.90 (m, 4H), 1.88-1.70 (m, 2H), 1.55-1.38 (m, 11H); ^{13}C RMN (100 MHz, CDCl_3) δ 174.6, 153.4, 138.5, 115.4, 83.0, 46.0, 43.3, 31.5, 30.5, 28.4, 26.3, 22.1; HRMS pour $\text{C}_{14}\text{H}_{23}\text{NO}_3$ calculée (M^+) 253.1678, trouvée 253.1678.



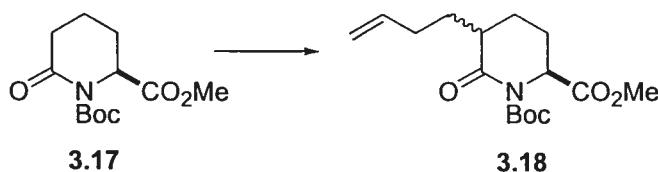
3-(3-Butène)-*N*-tert-butyloxycarbonyl-2-méthoxypipéridine (3.15). Dans une solution de la lactame **3.14** (0.100 g, 0.395 mmol) dans MeOH (3 mL), a été additionné doucement NaBH_4 (0.060 g, 1.58 mmol), puis la solution a été laissée sous agitation pendant 15 min. Par la suite, H_2O a été ajouté, la phase aqueuse a été extraite avec CH_2Cl_2 , les fractions organiques combinées ont été lavées avec NaCl (sat.), séchées sur Na_2SO_4 et concentrées sous pression réduite. Le résidu a été solubilisé dans MeI (3 mL), puis additionné dans une suspension de KH (0.032 g, 0.789 mmol) dans THF (3 mL) et la solution a été laissée sous agitation pendant 15 min. Après avoir neutralisé la solution avec l'ajout de MeOH (3 mL), cette dernière a été transvidée dans Et_2O (30 mL), la phase étherée a été lavée avec H_2O (2X), NaCl (sat.), séchée sur Na_2SO_4 , concentrée sous pression réduite et le résidu obtenu a été purifié par

chromatographie éclair (AcOEt/hexanes 20:80) pour donner le mélange d'hémiaminals **3.15** (0.071 g, 63%) sous la forme d'une huile incolore.



(2*S*^{*},4*aR*^{*},7*S*^{*},9*aS*^{*})-*N*-tert-Butyloxycarbonyl-7-chloro-

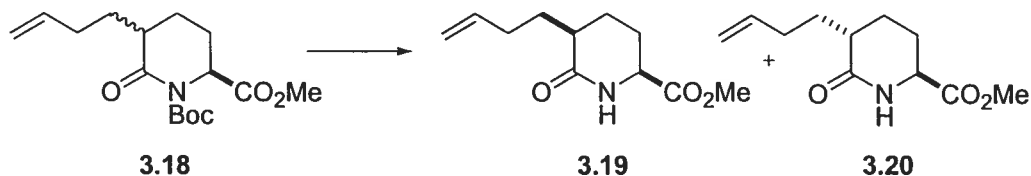
décahydroquinoléine (3.16). Même procédure que pour **1.84** (25%); ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ (mélange de rotamères) 4.25-4.10 (m, 0.5H), 4.10-3.75 (m, 2.5H), 2.80-2.60 (m, 1H), 2.08-1.90 (m, 3H), 1.83-1.78 (m, 1H), 1.77-1.50 (m, 6H), 1.49-1.37 (m, 10H); ¹³C RMN (100 MHz, CDCl₃) δ (mélange de rotamères) 155.1, 80.0, 58.3, 34.9, 33.6, 31.7, 31.4, 30.2, 28.9, 25.7, 24.0; t.f.: 63-66°C; HRMS pour C₁₄H₂₄NO₂Cl calculée (M⁺) 273.1496, trouvée 273.1506.



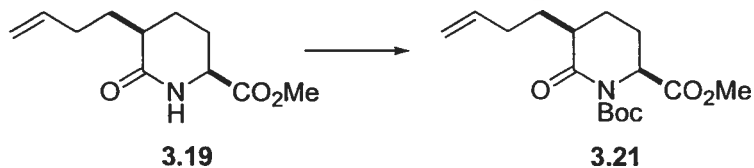
(4*R,S*,2*S*)-5-(3-Butèneyl)-*N*-tert-butyloxycarbonylpipéridin-6-one-2-

carboxylate de méthyle (3.18). Dans une solution de la lactame **3.17** (0.500 g, 1.94 mmol) dans THF (5 mL) à -78°C, a été additionnée une solution de LiHMDS (2.1 mL, 1.0 M dans THF). Après avoir laissé sous agitation pendant 30 min., une solution du triflate **1.79** (0.730 g, 3.60 mmol) dans THF (5 mL) à -78°C a été canulée dans la solution de l'énolate. Après avoir laissé sous agitation pendant 5h, le mélange a été neutralisé avec NH₄Cl (2N), réchauffé à t.p., concentré sous pression réduite, la phase aqueuse a été extraite avec CH₂Cl₂, les fractions organiques combinées ont été lavées avec NaCl (sat.), séchées sur Na₂SO₄, concentrées sous pression réduite et le résidu obtenu a été purifié par chromatographie éclair (AcOEt/hexanes 10:90) pour donner le

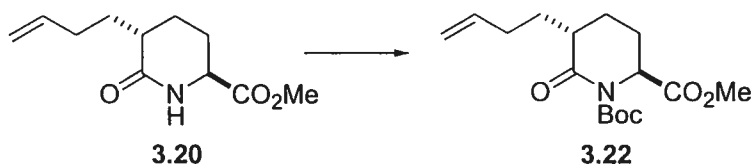
mélange inséparable diastéréoisomérique **3.18** (0.585 g, 90%, 1.3:1 *anti/syn*) sous la forme d'une huile incolore.



Dans une solution du mélange diastéréoisomérique **3.18** (0.500 g, 1.61 mmol) préparé précédemment dans CH_2Cl_2 (10 mL), a été additionné TFA (0.60 mL, 8.05 mmol). Après avoir laissé sous agitation pendant 1h, la solution a été neutralisée avec NaHCO_3 (sat.), la phase aqueuse a été extraite avec CH_2Cl_2 , les fractions organiques combinées ont été lavées avec NaCl (sat.), séchées sur Na_2SO_4 , concentrées sous pression réduite et le résidu obtenu a été purifié par chromatographie éclair (AcOEt/hexanes 80:20) pour donner les lactames correspondantes *syn* **3.19** (0.130 g, 38%) et *anti* **3.20** (0.170 g, 50%) sous la forme d'huiles incolores. **(4S,2S)-5-(3-Butényl)pipéridin-6-one-2-carboxylate de méthyle (3.19)** (*syn*); ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 6.43-6.38 (large s, 1H), 5.82-5.70 (m, 1H), 5.02-4.90 (m, 2H), 4.10-4.05 (m, 1H), 3.75 (s, 3H), 2.37-2.20 (m, 1H), 2.18-2.10 (m, 1H), 2.09-1.90 (m, 4H), 1.94-1.80 (m, 1H), 1.58-1.42 (m, 2H); ^{13}C RMN (100 MHz, CDCl_3) δ 174.8, 172.5, 138.4, 115.5, 54.8, 53.0, 40.2, 31.4, 30.8, 24.3, 24.0; $[\alpha]_D^{25}$: +36.8° (c 0.73, CHCl_3); HRMS pour $\text{C}_{11}\text{H}_{18}\text{NO}_3$ ($\text{M}+\text{H}^+$) calculée 212.1287, trouvée 212.1293. **(4R,2S)-5-(3-Butényl)pipéridin-6-one-2-carboxylate de méthyle (3.20)** (*anti*); ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 6.30-6.22 (large s, 1H), 5.83-5.70 (m, 1H), 5.05-4.90 (m, 2H), 4.06 (dd, 1H, $J=4.7$ Hz, $J=10.3$ Hz), 3.76 (s, 3H), 2.30-1.96 (m, 6H), 1.78-1.62 (m, 1H), 1.58-1.40 (m, 2H); ^{13}C RMN (100 MHz, CDCl_3) δ 174.2, 171.9, 138.4, 115.5, 55.2, 53.1, 40.4, 31.3, 30.8, 25.8, 25.6; $[\alpha]_D^{25}$: -30.1° (c 0.50, CHCl_3); HRMS pour $\text{C}_{11}\text{H}_{18}\text{NO}_3$ ($\text{M}+\text{H}^+$) calculée 212.1287, trouvée 212.1294.

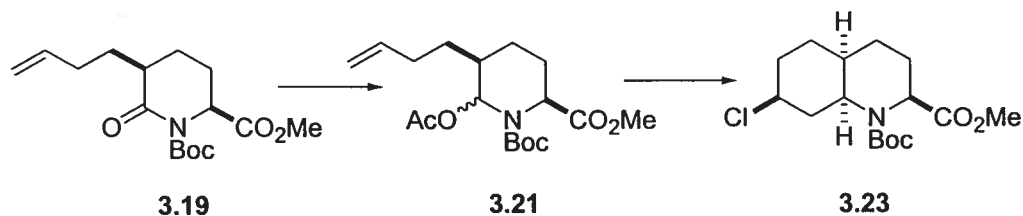


(4S,2S)-5-(3-Butène)-N-tert-butyloxycarbonylpipéridin-6-one-2-carboxylate de méthyle (3.21). Dans une solution de la lactame *syn* (0.170 g, 0.615 mmol) obtenue précédemment dans CH_2Cl_2 (7 mL), ont été ajoutés successivement Et_3N (0.26 mL, 1.85 mmol), Boc_2O (0.201 g, 0.922 mmol) et DMAP (cat.). Après avoir laissé sous agitation pendant 5 jours, la solution a été neutralisée avec NH_4Cl (2N), la phase aqueuse a été extraite avec CH_2Cl_2 , les fractions organiques combinées ont été lavées avec NaCl (sat.), séchées sur Na_2SO_4 , concentrées sous pression réduite et le résidu obtenu a été purifié par chromatographie éclair (AcOEt/hexanes 2:8) pour donner la lactame **3.21** (0.172 g, 90%) sous la forme d'une huile incolore; ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 5.85-5.70 (m, 1H), 5.05-4.90 (m, 2H), 4.70-4.60 (m, 1H), 3.75 (s, 3H), 2.43-2.37 (m, 1H), 2.25-1.97 (m, 5H), 1.95-1.80 (m, 1H), 1.60-1.40 (m, 12H); ^{13}C RMN (100 MHz, CDCl_3) δ 173.5, 172.6, 153.3, 138.4, 115.5, 83.2, 59.2, 52.9, 43.8, 31.0, 30.7, 28.3, 25.8, 24.4; $[\alpha]_D^{25}$: +29.5° (c 0.75, CHCl_3); HRMS pour $\text{C}_{16}\text{H}_{27}\text{NO}_5$ ($\text{M}+\text{H}^+$) calculée 312.1811, trouvée 312.1807.

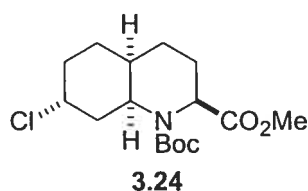


(4R,2S)-5-(3-Butène)-N-tert-butyloxycarbonylpipéridin-6-one-2-carboxylate de méthyle (3.22). Même procédure que pour **3.21** (0.225 g, 90%); ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 5.82-5.70 (m, 1H), 5.10-4.90 (m, 2H), 4.70 (t, 1H, $J=5.9$ Hz), 3.75 (s, 3H), 2.48-2.37 (m, 1H), 2.12-1.84 (m, 6H), 1.60-1.40 (m, 12H); ^{13}C RMN (100 MHz, CDCl_3) δ 173.9, 172.5, 153.0, 138.2, 115.7, 83.9, 58.7, 53.0,

42.9, 31.5, 31.0, 28.3, 28.0, 24.1, 24.0; $[\alpha]_D$: -32.9° (c 0.68, CHCl_3); HRMS pour $\text{C}_{16}\text{H}_{27}\text{NO}_5$ ($\text{M}+\text{H}^+$) calculée 312.1811, trouvée 312.1806.

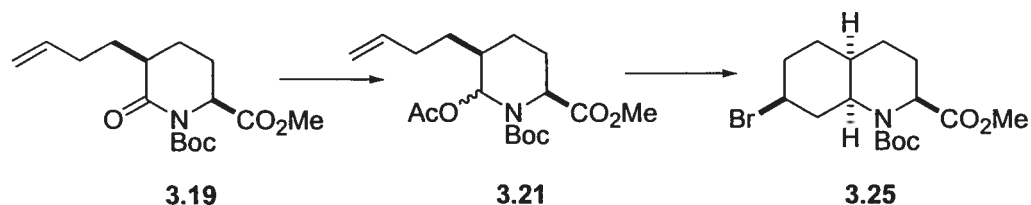


(2S,4aR,7S,8aS)-N-tert-Butyloxycarbonyl-7-chloro-décahydroquinoléine-2-carboxylate de méthyle (3.23). Même procédure que **1.83** pour la réduction/acétylation (75%) et même procédure que **1.84** pour la cyclisation (63%); ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ (mélange de rotamères) 4.85-4.80 (m, 0.4H), 4.67-4.61 (m, 0.6H), 4.18-4.10 (m, 0.6H), 4.05-3.97 (m, 0.4H), 3.80-3.60 (m, 4H), 2.45-2.32 (m, 1H), 2.30-2.22 (m, 0.6H), 2.21-2.12 (m, 0.4H), 1.95-1.87 (m, 1H), 1.80-1.25 (m, 17H); ^{13}C RMN (100 MHz, CDCl_3) δ (mélange de rotamères) 173.1, 173.0, 155.0, 154.8, 80.3, 80.2, 57.5, 52.9, 52.0, 51.9, 51.7, 50.9, 36.6, 35.7, 33.6, 33.5, 31.5, 31.4, 29.8, 28.2, 28.1, 25.8, 25.7, 20.6, 20.5; $[\alpha]_D$: -9.5° (c 0.55, CHCl_3); t.f.: 115-118 $^\circ\text{C}$; HRMS pour $\text{C}_{16}\text{H}_{27}\text{ClNO}_4$ ($\text{M}+\text{H}^+$) calculée 332.1629, trouvée 332.1638.

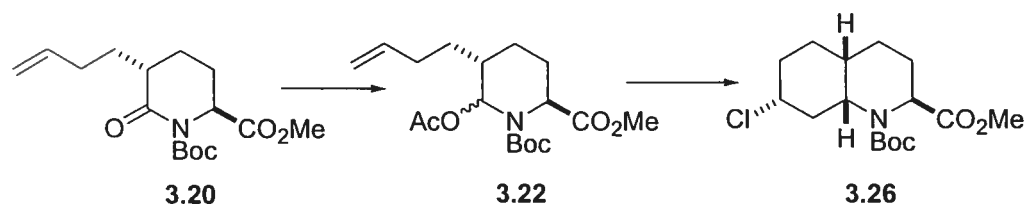


(2S,4aR,7R,8aS)-N-tert-Butyloxycarbonyl-7-chloro-décahydroquinoléine-2-carboxylate de méthyle (3.24) (8%); ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 4.83-4.72 (m, 1H), 4.65-4.57 (m, 1H), 4.52-4.48 (m, 1H), 3.68 (s, 3H), 2.40-2.30 (m, 1H), 2.28-2.13 (m, 1H), 2.10-1.80 (m, 4H), 1.78-1.37 (m, 12H), 1.36-2.22 (m, 2H); ^{13}C RMN (100 MHz, CDCl_3) δ 174.1, 80.6, 60.3, 57.3, 52.5, 52.0, 35.2, 31.4,

29.5, 28.7, 28.4, 26.6, 25.7, 21.3; $[\alpha]_D$: -80.6° (c 0.30, CHCl_3); t.f.: $93-96^\circ\text{C}$;
HRMS pour $\text{C}_{16}\text{H}_{27}\text{ClNO}_4$ ($\text{M}+\text{H}^+$) calculée 332.1629, trouvée 332.1638.

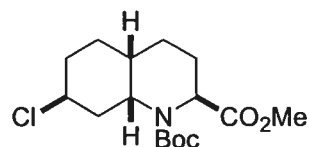


(2S,4aR,7S,8aS)-7-Bromo-N-tert-butyloxycarbonyl-décahydroquinoléine-2-carboxylate de méthyle (3.25). Même procédure que **1.83** pour la réduction/acétylation (75%) et même procédure que **1.84** pour la cyclisation (65%); ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ (mélange de rotamères) 4.84-4.82 (d, 0.4H, $J=5.0$ Hz), 4.65-4.63 (d, 0.6H, $J=5.0$ Hz), 4.15-4.08 (m, 0.6H), 4.02-3.95 (m, 0.4H), 3.92-3.78 (m, 1H), 3.71 (s, 3H), 2.40-2.20 (m, 2H), 2.07-1.97 (m, 1H), 1.83-1.55 (m, 7H), 1.48 (s, 3.6H), 1.42 (s, 5.4H), 1.38-1.20 (m, 1H); ^{13}C RMN (100 MHz, CDCl_3) δ (mélange de rotamères) 173.7, 173.5, 155.5, 155.3, 80.9, 80.8, 54.0, 52.8, 52.6, 52.5, 51.5, 49.4, 49.3, 38.0, 37.1, 34.2, 34.0, 32.8, 32.7, 31.4, 28.8, 28.7, 26.3, 26.2, 21.2, 21.0; $[\alpha]_D$: $+7.9^\circ$ (c 0.86, CHCl_3); HRMS pour $\text{C}_{16}\text{H}_{27}\text{BrNO}_4$ ($\text{M}+\text{H}^+$) calculée 376.1123, trouvée 376.1113.



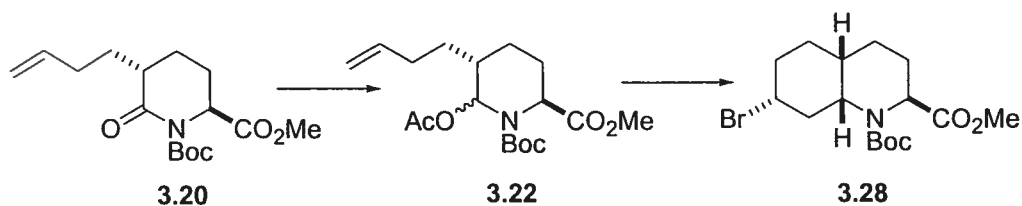
(2S,4aS,7R,8aR)-N-tert-Butyloxycarbonyl-7-chloro-décahydroquinoléine-2-carboxylate de méthyle (3.26). Même procédure que **1.83** pour la réduction/acétylation (84%) et même procédure que **1.84** pour la cyclisation (35%); ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ (mélange de rotamères) 4.20-4.15 (m, 0.5H), 4.13-4.07 (m, 0.5H), 4.05 (m, 0.5H), 3.94-3.63 (m, 4.5H), 2.40-2.30 (m, 0.5H), 2.23-1.17 (m, 0.5H), 2.15-1.90 (m, 4H), 1.75-1.52 (m, 5H), 1.50-1.35 (m,

10H); ^{13}C RMN (100 MHz, CDCl_3) δ (mélange de rotamères) 174.2, 173.9, 156.0, 155.3, 81.1, 57.7, 54.1, 54.0, 53.7, 52.9, 52.6, 52.4, 38.6, 38.2, 31.4, 30.9, 30.0, 29.5, 28.7, 28.6, 26.2, 25.4, 20.3, 19.6; $[\alpha]_D$: -74.3° (c 1.0, CHCl_3); HRMS pour $\text{C}_{16}\text{H}_{27}\text{ClNO}_4$ ($\text{M}+\text{H}^+$) calculée 332.1629, trouvée 332.1638.



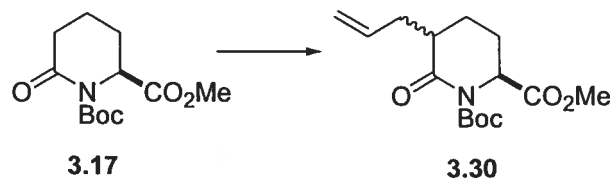
3.27

(2S,4aS,7S,8aR)-N-tert-Butyloxycarbonyl-7-chloro-décahydroquinoléine-2-carboxylate de méthyle (3.27). (8%); ^1H RMN (300 MHz, CDCl_3) δ 4.65-4.42 (m, 2H), 4.15-3.95 (m, 1H), 3.72 (s, 3H), 2.24-1.68 (m, 8H), 1.65-1.38 (m, 12H); ^{13}C RMN (100 MHz, CDCl_3) δ 173.4, 155.2, 80.4, 59.1, 53.4, 52.0, 48.7, 33.6, 31.5, 28.1, 27.6, 26.1, 24.4, 19.9; $[\alpha]_D$: $+11.8^\circ$ (c 0.30, CHCl_3), t.f.: $125-127^\circ\text{C}$; HRMS pour $\text{C}_{16}\text{H}_{27}\text{ClNO}_4$ ($\text{M}+\text{H}^+$) calculée 332.1629, trouvée 332.1638.



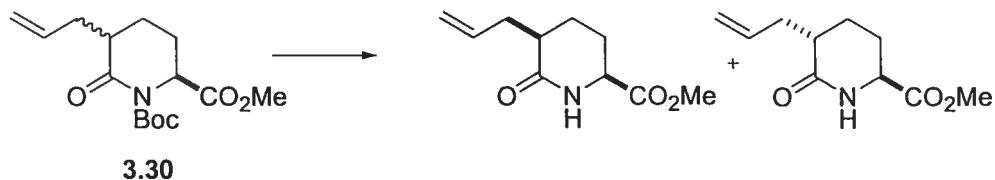
(2S,4aS,7R,8aR)-7-Bromo-N-tert-butylloxycarbonyl-décahydroquinoléine-2-carboxylate de méthyle (3.28). Même procédure que 1.83 pour la réduction/acétylation (84%) et même procédure que 1.84 pour la cyclisation (31%); ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ (mélange de rotamères) 4.21-4.08 (m, 1H), 4.07-3.83 (m, 2H), 3.72 (s, 3H), 2.52-2.41 (m, 0.5H), 2.38-2.28 (m, 0.5H), 2.20-1.90 (m, 4H), 1.89-1.70 (m, 2H), 1.68-1.30 (m, 13H); ^{13}C RMN (100 MHz, CDCl_3) δ (mélange de rotamères) 175.0, 155.0, 81.2, 54.5, 54.1, 53.7, 53.4, 52.5, 48.6, 39.5, 39.2, 32.3, 30.8, 30.6, 30.0, 28.7, 28.6, 26.2, 25.3, 20.3, 19.6;

$[\alpha]_D$: -48.0° (c 0.75, CHCl_3); HRMS pour $\text{C}_{16}\text{H}_{27}\text{BrNO}_4$ ($\text{M}+\text{H}^+$) calculée 376.1123, trouvée 376.1113.

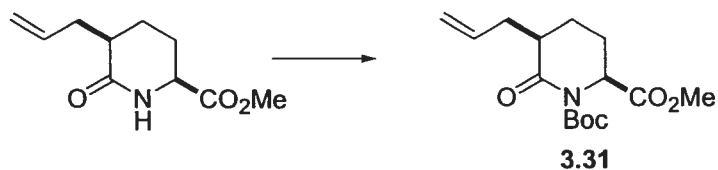


(4*R*,5*S*,2*S*)-*N*-tert-Butyloxycarbonyl-5-(2-propènyle)pipéridin-6-one-2-carboxylate de méthyle (3.30).

La même procédure que pour 3.18 a été utilisée pour l'obtention du mélange diastéréoisomérique 3.30 (78%, *anti/syn* 4:1) inséparable.



Même procédure que pour 3.19-3.20 (92%). **(4*S*,2*S*)-5-(2-propènyle)pipéridin-6-one-2-carboxylate de méthyle (*syn*);** ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 6.60 (large s, 1H), 5.78-5.62 (m, 1H), 5.07-4.95 (m, 2H), 4.10-4.04 (m, 1H), 3.74 (s, 3H), 2.63-2.59 (m, 1H), 2.38-2.29 (m, 1H), 2.27-2.17 (m, 1H), 2.08-1.97 (m, 2H), 1.83-1.77 (m, 1H), 1.60-1.50 (m, 1H); ^{13}C RMN (100 MHz, CDCl_3) δ 174.2, 172.4, 136.3, 117.4, 54.9, 53.0, 40.4, 36.1, 24.2, 23.6; $[\alpha]_D$: $+62.9^\circ$ (c 1.17, CHCl_3); HRMS pour $\text{C}_{10}\text{H}_{15}\text{NO}_3$ calculée (M^+) 197.1052, trouvée 197.1058. **(4*R*,2*S*)-5-(2-propènyle)pipéridin-6-one-2-carboxylate de méthyle (*anti*);** ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 6.44 (large s, 1H), 5.75-5.61 (m, 1H), 5.05-4.95 (m, 2H), 4.02 (dd, 1H, $J=4.8$ Hz, $J=10.1$ Hz), 3.72 (s, 3H), 2.64-2.58 (m, 1H), 2.33-2.17 (m, 3H), 1.98-1.83 (m, 1H), 1.75-1.61 (m, 1H), 1.48-1.41 (m, 1H); ^{13}C RMN (100 MHz, CDCl_3) δ 173.5, 171.9, 136.1, 117.6, 55.3, 53.0, 40.6, 36.1, 25.4; $[\alpha]_D$: -49.0° (c 1.0, CHCl_3); HRMS pour $\text{C}_{10}\text{H}_{15}\text{NO}_3$ calculée (M^+) 197.1052, trouvée 197.1057.



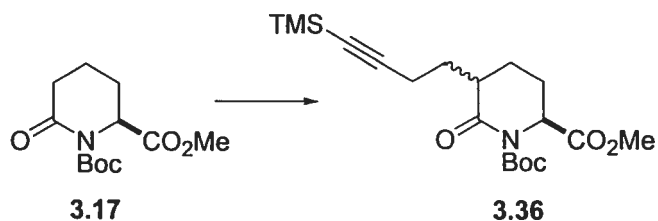
(4*S*,2*S*)-*N*-*tert*-Butyloxycarbonyl-5-(2-propenyl)pipéridin-6-one-2-

carboxylate de méthyle (3.31). Même procédure que pour 3.21 (quant.); ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 5.80-5.65 (m, 1H), 5.05-4.95 (m, 2H), 4.65-4.58 (m, 1H), 3.73 (s, 3H), 2.70-2.60 (m, 1H), 2.45-2.38 (m, 1H), 2.37-2.25 (m, 1H), 2.20-2.12 (m, 1H), 2.08-1.95 (m, 1H), 1.87-1.78 (m, 1H), 1.50-1.38 (m, 10H); ^{13}C RMN (100 MHz, CDCl_3) δ 172.8, 172.5, 153.2, 135.9, 117.5, 83.8, 59.2, 52.9, 44.1, 35.9, 28.3, 25.8, 24.2; $[\alpha]_{\text{D}}^{20}$: +52.8° (c 1.0, CHCl_3); HRMS pour $\text{C}_{15}\text{H}_{24}\text{NO}_5$ calculée ($\text{M} + \text{H}^+$) 298.1654, trouvée 298.1655.

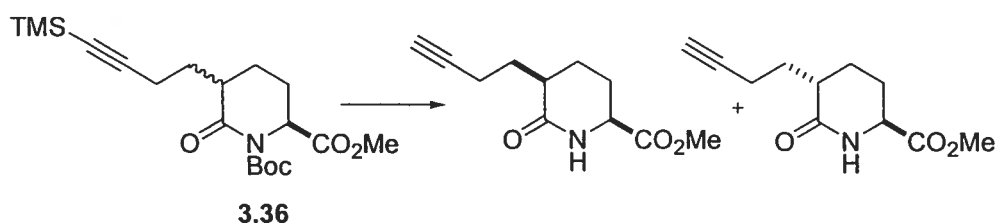


(4*R*,2*S*)-*N*-*tert*-Butyloxycarbonyl-5-(2-propènyle)pipéridin-6-one-2-

carboxylate de méthyle (3.32). Même procédure que pour 3.21 (quant.); ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 5.80-5.63 (m, 1H), 5.08-4.98 (m, 2H), 4.70 (t, 1H, $J=6.2$ Hz), 3.75 (s, 3H), 2.64-2.57 (m, 1H), 2.52-2.40 (m, 1H), 2.30-2.10 (m, 2H), 2.06-1.95 (m, 1H), 1.94-1.82 (m, 1H), 1.62-1.50 (m, 1H), 1.49 (s, 9H); ^{13}C RMN (100 MHz, CDCl_3) δ 173.2, 172.5, 152.9, 135.8, 117.8, 83.9, 58.7, 52.9, 43.2, 36.3, 28.3, 24.1, 23.3; $[\alpha]_{\text{D}}^{20}$: -33.2° (c 1.33, CHCl_3); HRMS pour $\text{C}_{15}\text{H}_{24}\text{NO}_5$ calculée ($\text{M} + \text{H}^+$) 298.1654, trouvée 298.1649.

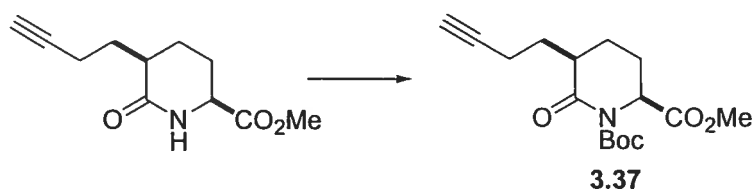


La même procédure que pour **3.18** a été utilisée pour l'obtention du mélange diastéréoisomérique **3.36** (70%, *anti/syn* 1.3:1) inséparable.

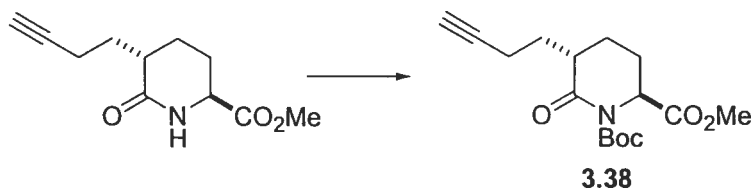


Dans une solution du mélange diastéréoisomérique **3.36** (1.86 g, 4.88 mmol) dans THF (15 mL), a été additionnée une solution de TBAF (5.9 mL, 1.0 M dans THF), puis la solution a été laissée sous agitation pendant 2h. Par la suite, la solution a été concentrée sous pression réduite, le résidu a été solubilisé dans AcOEt, la phase aqueuse a été lavée avec H₂O, NaCl (sat.), puis séchée sur Na₂SO₄ avant d'être concentrée sous pression réduite. Dans une solution du mélange diastéréoisomérique de lactames préparées précédemment dans CH₂Cl₂ (15 mL), a été additionné TFA (3.6 mL). Après avoir laissé sous agitation pendant 1h, la solution a été neutralisée avec NaHCO₃ (sat.), la phase aqueuse a été extraite avec CH₂Cl₂, les fractions organiques combinées ont été lavées avec NaCl (sat.), séchées sur Na₂SO₄, concentrées sous pression réduite et le résidu obtenu a été purifié par chromatographie éclair (AcOEt/hexanes 60:40 à 65:35) en utilisant une plus grande quantité de gel de silice pour donner les lactames *anti* (0.600 g, 58%) et *syn* (0.130 g, 29%) sous la forme d'huiles incolores. **(4S,2S)-5-(But-3-ynyl)pipéridin-6-one-2-carboxylate de méthyle** (*syn*); ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 6.31 (large s, 1H), 4.13-4.09 (m, 1H), 3.77 (s, 3H), 2.50-2.34 (m, 2H),

2.33-2.21 (m, 1H), 2.20-2.03 (m, 3H), 1.98-1.87 (m, 2H), 2.70-1.48 (m, 2H); ^{13}C RMN (100 MHz, CDCl_3) δ 174.4, 172.5, 84.0, 69.3, 54.7, 53.1, 39.7, 30.4, 24.4, 24.1, 16.6; $[\alpha]_{\text{D}}$: +28.0° (c 1.0, CHCl_3); HRMS pour $\text{C}_{11}\text{H}_{15}\text{NO}_3$ calculée (M^+) 209.1052, trouvée 209.1059. **(4R,2S)-5-(But-3-ynyl)pipéridin-6-one-2-carboxylate de méthyle (*anti*)**; ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 6.16 (large s, 1H), 4.08 (dd, 1H, $J=4.8$ Hz, $J=10.6$ Hz), 3.79 (s, 3H), 4.48-2.17 (m, 5H), 2.13-2.07 (m, 1H), 1.96 (t, 1H, $J=2.6$ Hz), 1.81-1.70 (m, 1H), 1.68-1.45 (m, 2H); ^{13}C RMN (100 MHz, CDCl_3) δ 173.9, 171.9, 83.9, 69.4, 55.1, 53.0, 39.8, 30.4, 25.8, 25.4, 16.6; $[\alpha]_{\text{D}}$: -29.7° (c 0.7, CHCl_3); HRMS pour $\text{C}_{11}\text{H}_{15}\text{NO}_3$ calculée (M^+) 209.1052, trouvée 209.1058.

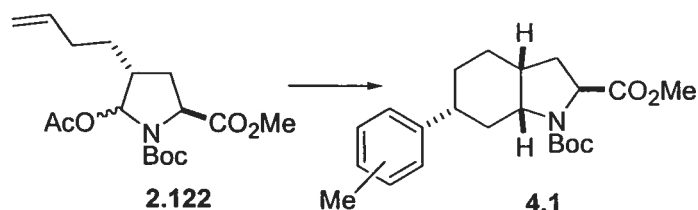


(4R,2S)-N-tert-Butyloxycarbonyl-5-(but-3-ynyl)pipéridin-6-one-2-carboxylate de méthyle (3.37). Même procédure que pour 3.21 (91%); ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 4.65 (dd, 1H, $J=1.6$ Hz, $J=5.8$ Hz), 3.75 (s, 3H), 2.63-2.52 (m, 1H), 2.43-2.35 (m, 1H), 2.28-2.14 (m, 3H), 2.12-2.02 (m, 1H), 1.97-1.86 (m, 2H), 1.72-1.58 (m, 1H), 1.50-1.38 (m, 10H); ^{13}C RMN (100 MHz, CDCl_3) δ 173.2, 172.6, 153.2, 83.9, 69.4, 59.1, 53.0, 43.1, 30.3, 28.3, 25.8, 24.5, 16.4; $[\alpha]_{\text{D}}$: +27.1° (c 1.0, CHCl_3); HRMS pour $\text{C}_{16}\text{H}_{24}\text{NO}_5$ calculée ($\text{M} + \text{H}^+$) 310.1654, trouvée 310.1660.

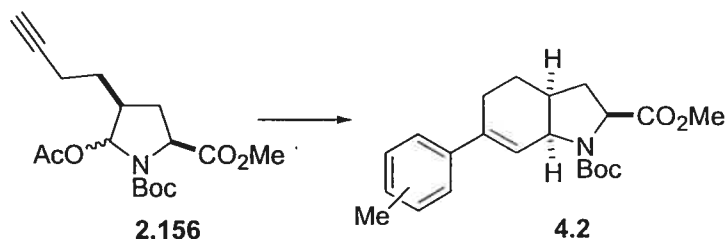


(4S,2S)-N-tert-Butyloxycarbonyl-5-(but-3-ynyl)pipéridin-6-one-2-carboxylate de méthyle (3.38). Même procédure que pour **3.21** (84%); ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 4.67 (t, 1H, $J=5.8$ Hz), 3.70 (s, 3H), 2.56-2.45 (m, 1H), 2.35-1.88 (m, 7H), 2.61-2.45 (m, 2H), 1.43 (s, 9H); ^{13}C RMN (100 MHz, CDCl_3) δ 173.3, 172.3, 152.7, 83.9, 83.7, 69.5, 58.4, 53.0, 42.3, 30.5, 28.2, 24.2, 16.7; $[\alpha]_{\text{D}}$: -23.0° (c 1.0, CHCl_3); HRMS pour $\text{C}_{16}\text{H}_{24}\text{NO}_5$ calculée ($\text{M} + \text{H}^+$) 310.1654, trouvée 310.1668.

5.5 Caractérisation des composés du chapitre 4

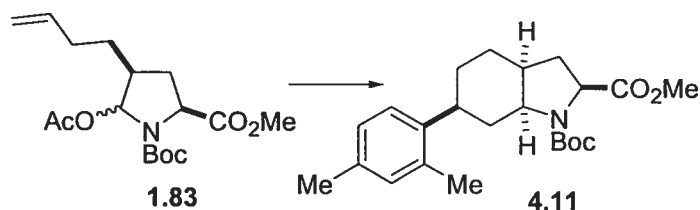


(2*S*,3*aR*,6*R*,7*aR*)-*N*-*tert*-Butyloxycarbonyl-6-(*o/p*-tolyl)-octahydroindole-2-carboxylate de méthyle (4.1). Même procédure que pour **2.89** (74%); ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ (mélange de régioisomères et de rotamères) 7.20-6.90 (m, 4H), 4.38-4.30 (m, 0.5H), 4.29-4.22 (m, 0.5H), 4.17-3.93 (m, 1H), 3.76-3.70 (m, 3H), 2.68-2.50 (m, 1H), 2.48-2.09 (m, 5H), 1.90-1.77 (m, 3H), 1.75-1.28 (m, 13H); ^{13}C RMN (100 MHz, CDCl_3) δ (mélange de régioisomères et de rotamères) 174.2, 173.8, 154.4, 153.5, 144.6, 143.8, 143.7, 135.6, 130.8, 130.7, 129.6, 129.4, 128.6, 127.9, 127.4, 127.2, 127.0, 126.7, 126.4, 126.3, 126.2, 124.2, 124.1, 80.2, 80.1, 60.8, 58.7, 58.3, 58.3, 58.0, 57.8, 57.6, 52.6, 52.4, 37.3, 36.4, 35.2, 35.1, 34.3, 34.2, 32.4, 31.5, 31.4, 28.8, 28.7, 26.3, 26.0, 21.4; HRMS pour $\text{C}_{22}\text{H}_{32}\text{NO}_4$ calculée ($\text{M} + \text{H}^+$) 374.2331, trouvée 374.2329.



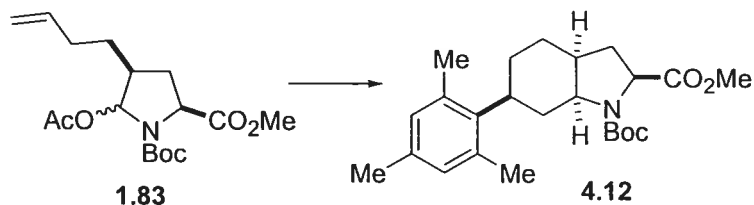
(2*S*,3*aS*,7*aS*)-*N*-*tert*-Butyloxycarbonyl-6-(*o/p*-tolyl)-2,3,3*a*,4,5,7*a*-hexahydroindole-2-carboxylate de méthyle (4.2). Même procédure que pour **2.89** (69%, 1:1 ortho/para); ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ (mélange de régioisomères et de rotamères) 7.35-7.00 (m, 4H), 6.21 (s, 0.25H), 6.08 (s, 0.25H), 5.78 (s, 0.25H), 5.65 (s, 0.25H), 4.60-4.50 (m, 0.5H), 4.48-4.40 (m, 0.5H), 4.38-4.20 (m, 1H), 3.77-3.62 (m, 3H), 2.60-2.43 (m, 1H), 2.40-1.80 (m,

9H), 1.56-1.38 (m, 9H); ^{13}C RMN (100 MHz, CDCl_3) δ (mélange de régioisomères et de rotamères) 174.0, 173.9, 154.6, 154.2, 154.0, 143.7, 138.9, 138.6, 135.5, 135.3, 130.5, 130.3, 129.4, 129.3, 128.7, 128.6, 128.3, 127.3, 127.2, 126.1, 126.0, 125.9, 125.5, 125.3, 123.1, 80.4, 59.6, 59.5, 59.1, 57.5, 57.1, 56.9, 52.5, 52.4, 52.3, 35.7, 35.1, 34.9, 32.3, 32.2, 31.5, 28.9, 28.7, 28.6, 25.3, 25.1, 23.2, 22.9, 20.0, 19.9; HRMS pour $\text{C}_{22}\text{H}_{29}\text{NO}_4$ calculée (M^+) 372.2175, trouvée 372.2186.

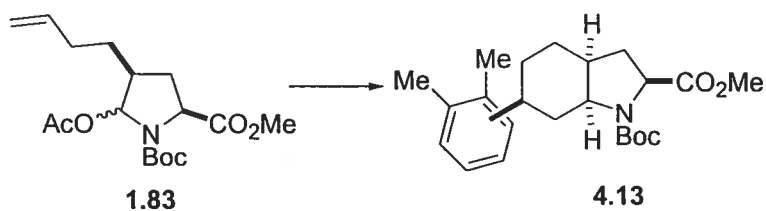


(2S,3aS,6S,7aS)-N-tert-Butyloxycarbonyl-6-(2,4-diméthylphényl)-

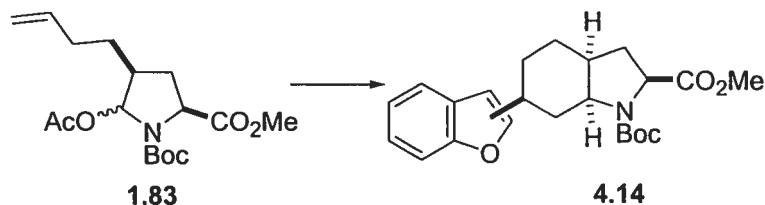
octahydroindole-2-carboxylate de méthyle (4.11). Même procédure que pour **2.89**, sauf que de le *m*-xylène a été utilisé comme solvant et la réaction a été effectuée à -45°C (65%); ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ (mélange de rotamères) 7.17-7.05 (m, 1H), 7.02-1.95 (m, 2H), 4.36-4.18 (m, 1H), 4.07-3.88 (m, 1H), 3.80-3.65 (m, 3H), 2.98-2.86 (m, 0.4H), 2.68-2.58 (m, 0.6H), 2.50-1.98 (m, 11H), 1.93-1.77 (m, 2H), 1.70-1.30 (m, 11H); ^{13}C RMN (100 MHz, CDCl_3) δ (mélange de rotamères) 174.5, 174.2, 154.3, 153.5, 141.6, 136.5, 135.7, 135.5, 135.4, 131.6, 131.5, 127.3, 127.1, 126.3, 126.1, 125.7, 80.2, 80.1, 59.8, 59.3, 58.6, 58.2, 52.6, 52.4, 39.1, 38.8, 37.4, 37.2, 36.9, 36.4, 36.3, 35.1, 34.9, 33.0, 32.2, 28.8, 28.7, 28.0, 26.6, 21.3, 19.7, 19.5; $[\alpha]_D$: -21.9° (c 1.2, CHCl_3); HRMS pour $\text{C}_{23}\text{H}_{34}\text{NO}_4$ calculée ($\text{M} + \text{H}^+$) 388.2488, trouvée 388.2474.



(2S,3aS,6S,7aS)-N-tert-Butyloxycarbonyl-6-(2,4,6-triméthylphényl)-octahydroindole-2-carboxylate de méthyle (4.12). Même procédure que pour **2.89**, sauf que de le mésitylène a été utilisé comme solvant et la réaction a été effectuée à -40°C (78%); ^1H RMN (300 MHz, CDCl_3) δ (mélange de rotamères) 6.84-6.78 (m, 2H), 4.35-4.23 (m, 1H), 4.08-3.80 (m, 1H), 3.79 (s, 1.5H), 3.76 (s, 1.5H), 2.96-2.85 (m, 1H), 2.44-1.91 (m, 15H), 1.87-1.79 (m, 2H), 1.53-1.39 (m, 10H); ^{13}C RMN (75 MHz, CDCl_3) δ (mélange de rotamères) 174.5, 174.2, 154.3, 153.5, 139.1, 139.0, 135.6, 135.4, 80.2, 80.1, 59.8, 59.3, 58.6, 58.2, 52.6, 52.4, 38.7, 38.4, 37.1, 36.4, 33.2, 32.4, 32.0, 31.4, 28.8, 28.7, 27.2, 27.1, 25.0, 24.8, 21.0; $[\alpha]_{\text{D}}$: -31.7° (c 1.06, CHCl_3); HRMS pour $\text{C}_{24}\text{H}_{35}\text{NO}_4$ calculée (M^+) 401.2566, trouvée 401.2574.



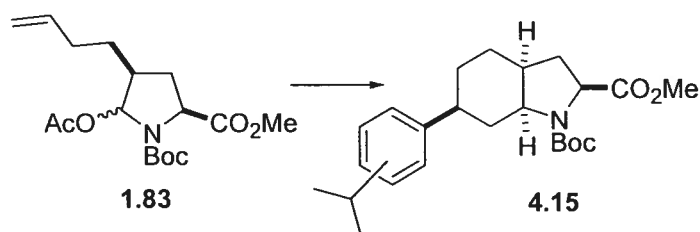
(2S,3aS,6S,7aS)-N-tert-Butyloxycarbonyl-6-(*o/p*-1,2-diméthylphényl)-octahydroindole-2-carboxylate de méthyle (4.13). Même procédure que pour **2.89**, sauf que de le *o*-xylène a été utilisé comme solvant et la réaction a été effectuée à -20°C (67%); ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ (mélange de régioisomères et de rotamères) 7.12-6.89 (m, 3H), 4.32-4.18 (m, 1H), 4.10-3.88 (m, 1H), 3.80-3.69 (m, 3H), 2.80-2.68 (m, 0.4H), 2.50-1.95 (m, 10.6H), 1.93-1.80 (m, 2H), 1.75-1.25 (m, 12H); ^{13}C RMN (100 MHz, CDCl_3) δ (mélange de régioisomères et de rotamères) 173.8, 173.7, 173.6, 153.7, 152.9, 143.8, 143.6, 136.6, 136.4, 134.2, 133.6, 129.5, 129.4, 128.0, 127.6, 127.4, 125.5, 125.3, 124.0, 123.9, 122.9, 105.0, 79.6, 59.3, 58.8, 58.1, 57.8, 57.6, 52.0, 51.8, 41.3, 40.9, 37.4, 36.4, 35.7, 35.3, 34.8, 32.5, 31.7, 31.6, 28.3, 28.1, 27.6, 26.2, 26.0, 20.9, 19.7, 19.2, ; HRMS pour $\text{C}_{23}\text{H}_{34}\text{NO}_4$ calculée ($\text{M} + \text{H}^+$) 388.2488, trouvée 388.2479.



(2S,3aS,6S,7aS)-6-(2/3-Benzofuranyl)-N-tert-butyloxycarbonyl-

octahydroindole-2-carboxylate de méthyle (4.14). Même procédure que pour

2.89, sauf que du benzofurane a été utilisé comme solvant et la réaction a été effectuée à -25°C (50%); ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ (mélange de régioisomères et de rotamères) 7.63-7.05 (m, 4H), 6.82-6.68 (m, 1H), 4.38-4.19 (m, 1H), 4.18-4.05 (m, 1H), 3.91-3.66 (m, 3H), 2.65-2.52 (m, 1H), 1.50-1.28 (m, 2H), 2.28-2.02 (m, 2H), 2.01-1.30 (m, 14H); ^{13}C RMN (100 MHz, CDCl_3) δ (mélange de régioisomères et de rotamères) 174.4, 174.2, 154.3, 153.3, 145.6, 145.5, 144.9, 144.8, 139.8, 124.8, 124.7, 124.0, 121.8, 119.6, 119.3, 119.1, 111.5, 111.4, 109.6, 106.9, 106.7, 105.2, 80.2, 59.8, 59.3, 58.4, 58.1, 52.6, 52.4, 39.6, 39.5, 36.3, 36.2, 36.1, 34.7, 32.9, 32.2, 28.8, 28.7, 28.0, 27.7, 26.5, 26.3, 19.8; HRMS pour $\text{C}_{23}\text{H}_{29}\text{NO}_5$ calculée (M^+) 399.2046, trouvée 399.2054.

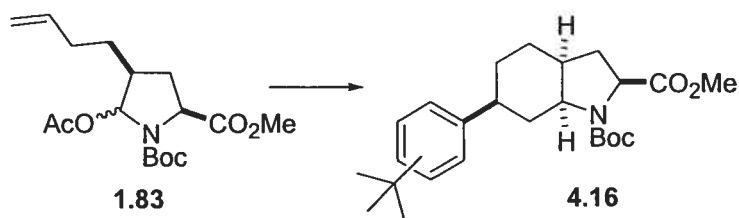


(2S,3aS,6S,7aS)-N-tert-Butyloxycarbonyl-6-(o/p-isopropylphényl)-

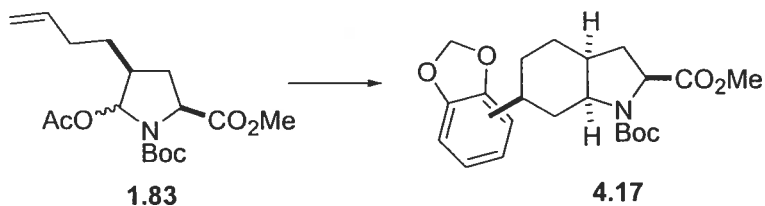
octahydroindole-2-carboxylate de méthyle (4.15). Même procédure que pour

2.89, sauf que du cumène a été utilisé comme solvant et la réaction a été effectuée à -78°C (70%); ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ (mélange de régioisomères et de rotamères) 7.28-7.00 (m, 4H), 4.37-4.18 (m, 1H), 4.08-3.88 (m, 1H), 3.79-3.68 (m, 3H), 2.93-2.82 (m, 1H), 2.50-2.30 (m, 2H), 2.25-2.00 (m, 2H), 1.90-1.78 (m, 2H), 1.77-1.34 (m, 13H), 1.30-1.18 (m, 6H); ^{13}C RMN (100 MHz, CDCl_3) δ (mélange de régioisomères et de rotamères) 174.4, 174.2,

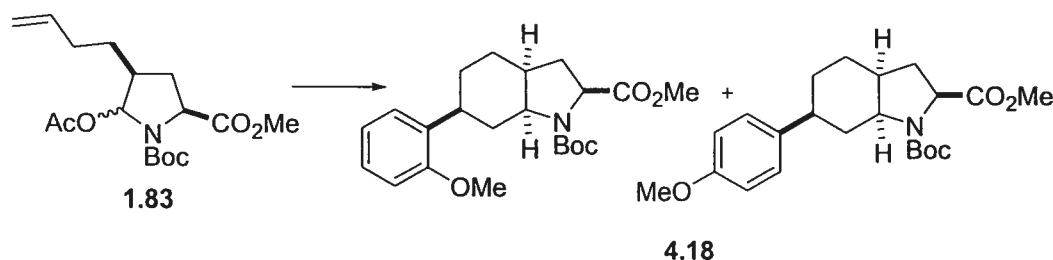
154.4, 153.6, 153.5, 149.2, 147.0, 146.6, 144.1, 144.0, 128.8, 128.7, 127.1, 127.0, 126.8, 125.8, 125.7, 124.5, 124.4, 80.2, 59.3, 58.4, 58.2, 58.1, 52.6, 52.4, 41.5, 36.9, 36.2, 35.9, 35.4, 34.6, 34.0, 32.9, 32.1, 29.3, 28.9, 28.8, 28.2, 26.5, 26.3, 24.5; HRMS pour $C_{24}H_{36}NO_4$ calculée ($M + H^+$) 402.2644, trouvée 402.2640.



(2S,3aS,6S,7aS)-N-tert-Butyloxycarbonyl-6-(*m/p*-tert-butylphényl)-octahydroindole-2-carboxylate de méthyle (4.16). Même procédure que pour **2.89** (50%, 1:1 méta/para); 1H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ (mélange de régioisomères et de rotamères) 7.37-7.00 (m, 4H), 4.36-4.20 (m, 1H), 4.10-4.00 (m, 0.5H), 3.98-3.89 (m, 0.5H), 3.77 (s, 1.5H), 3.74 (s, 1.5H), 2.55-2.35 (m, 2.5H), 2.34-2.00 (m, 2.5H), 1.92-1.80 (m, 2H), 1.78-1.65 (m, 1.5H), 1.62-1.20 (m, 19.5H); ^{13}C RMN (100 MHz, $CDCl_3$) δ (mélange de régioisomères et de rotamères) 174.4, 174.2, 154.4, 153.6, 153.5, 151.4, 149.3, 149.1, 146.3, 143.7, 143.6, 128.5, 128.4, 126.9, 126.8, 125.7, 125.5, 124.6, 124.5, 123.9, 123.8, 123.6, 123.4, 80.2, 59.9, 59.3, 58.4, 58.2, 58.1, 52.5, 52.3, 41.6, 41.3, 36.9, 36.2, 36.1, 35.9, 35.4, 34.7, 32.9, 32.1, 31.8, 29.2, 28.9, 28.7, 28.1, 28.0, 26.5, 26.3; HRMS pour $C_{25}H_{37}NO_4$ calculée (M^+) 415.2723, trouvée 415.2727.

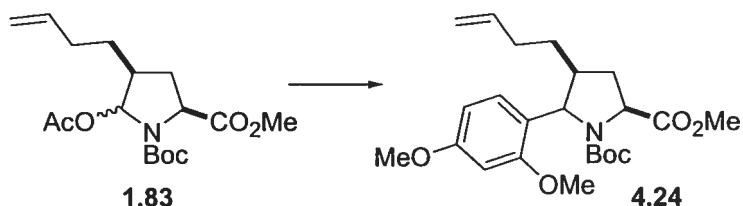


(2S,3aS,6S,7aS)-6-(*o/p*-Benzo[1,3]dioxolyl)-*N*-*tert*-butyloxycarbonyl-octahydroindole-2-carboxylate de méthyle (4.17). Même procédure que pour **2.89**, sauf que du phthalane a été utilisé comme solvant et la réaction a été effectuée à -15°C (58%); ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ (mélange de régioisomères et de rotamères) 6.80-6.60 (m, 3H), 5.95-5.88 (m, 2H), 4.30-4.18 (m, 1H), 4.07-3.97 (m, 0.6H), 3.96-3.87 (m, 0.4H), 3.74-3.67 (m, 3H), 2.68-2.58 (m, 0.4H), 2.42-2.29 (m, 2.6H), 2.20-2.05 (m, 3H), 1.88-1.50 (m, 4H), 1.48-1.30 (m, 9H); ^{13}C RMN (100 MHz, CDCl_3) δ (mélange de régioisomères et de rotamères) 174.4, 154.3, 153.5, 147.9, 140.9, 140.8, 128.2, 121.9, 120.2, 119.9, 108.6, 108.5, 107.8, 106.8, 101.1, 100.8, 80.2, 60.8, 59.8, 59.3, 57.8, 52.4, 52.3, 41.9, 41.7, 36.4, 36.2, 36.1, 35.7, 32.9, 28.8, 28.7, 26.6, 26.2, 14.6; HRMS pour $\text{C}_{22}\text{H}_{29}\text{NO}_6$ calculée (M^+) 403.1995, trouvée 403.2013.

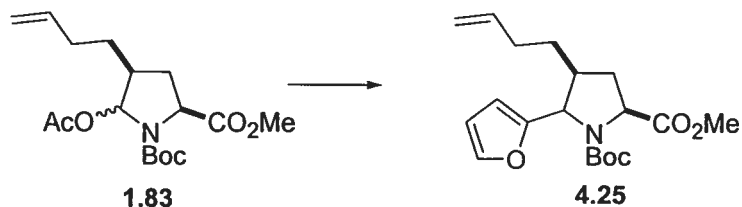


Même procédure que pour **2.89**, sauf que de l'anisole a été utilisé comme solvant et la réaction a été effectuée à -35°C (69%, 1:1 ortho/para). **(2S,3aS,6S,7aS)-*N*-*tert*-Butyloxycarbonyl-6-(*p*-méthoxyphényl)-octahydroindole-2-carboxylate de méthyle (4.18);** ^1H RMN (300 MHz, CDCl_3) δ (mélange de rotamères) 7.17-7.05 (m, 2H), 6.83-6.78 (m, 2H), 4.30 (t, 0.5H, $J=8.6$ Hz), 4.22 (t, 0.5H, $J=8.6$ Hz), 4.08-3.95 (m, 0.5H), 3.95-3.85 (m, 0.5H), 3.82-3.66 (m, 6H), 2.48-2.26 (m, 2H), 2.22-2.00 (m, 2H), 1.90-1.75 (m, 2H), 1.70-1.30 (m, 13H); ^{13}C RMN (75 MHz, CDCl_3) δ (mélange de rotamères) 174.5, 174.4, 158.3, 158.2, 154.4, 153.6, 139.0, 128.1, 114.2, 114.1, 80.2, 59.8, 58.4, 58.0, 55.8, 55.7, 52.4, 41.3, 41.0, 36.2, 35.9, 35.5, 32.9, 32.1, 29.4, 28.9, 28.7, 28.6, 26.5, 26.3; $[\alpha]_{\text{D}}^{25}$: -21.9° (c 1.05, CHCl_3); HRMS pour $\text{C}_{22}\text{H}_{31}\text{NO}_5$ calculée (H^+) 389.2202, trouvée 389.2220. **(2S,3aS,6S,7aS)-*N*-*tert*-**

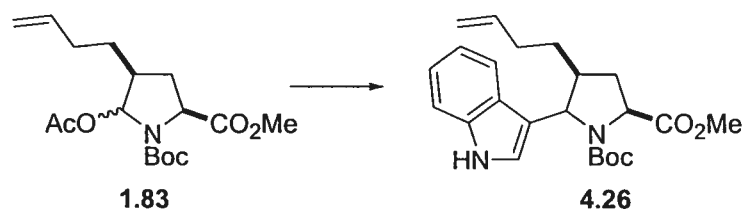
Butyloxycarbonyl-6-(*o*-méthoxyphényl)-octahydroindole-2-carboxylate de méthyle (4.18); ^1H RMN (300 MHz, CDCl_3) δ (mélange de rotamères) 7.21-7.05 (m, 2H), 6.94-6.70 (m, 2H), 4.33-4.17 (m, 1H), 4.15-3.90 (m, 1H), 3.82-3.62 (m, 6H), 2.98-2.80 (m, 1H), 2.45-2.25 (m, 1H), 2.24-1.95 (m, 3H), 1.94-1.75 (m, 2H), 1.75-1.28 (m, 12H); ^{13}C RMN (75 MHz, CDCl_3) δ (mélange de rotamères) 174.5, 174.2, 157.0, 154.4, 153.5, 134.9, 134.8, 127.3, 127.1, 126.9, 121.0, 120.8, 110.6, 80.3, 80.1, 59.9, 59.3, 58.6, 58.1, 55.7, 52.6, 52.4, 37.0, 36.4, 34.7, 34.4, 34.2, 34.1, 33.0, 32.2, 28.8, 28.7, 27.4, 27.3, 26.5; $[\alpha]_D$: -25.0° (c 1.35, CHCl_3); HRMS pour $\text{C}_{22}\text{H}_{31}\text{NO}_5$ calculée (H^+) 389.2202, trouvée 389.2220.



(2*S*,4*S*,5*R*,*S*)-4-(3-Butène)-*N*-tert-butyloxycarbonyl-5-(2,4-diméthoxyphényl)pyrrolidine-2-carboxylate de méthyle (4.24). Même procédure que pour **2.89**, sauf que du 1,3-diméthoxybenzène a été utilisé comme solvant et la réaction a été effectuée à -50°C (75%); ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ (mélange d'épimères et de rotamères) 6.88 (d, 0.5H, $J= 8.1\text{Hz}$), 6.85 (d, 0.5H, $J= 8.1\text{Hz}$), 6.42-6.34 (m, 2H), 5.80-5.62 (m, 1H), 4.97-4.82 (m, 2.5H), 4.73-4.65 (m, 0.5H), 4.50-4.40 (m, 1H), 3.80-3.68 (m, 9H), 2.43-2.35 (m, 1H), 2.17-1.98 (m, 4H), 1.94-1.60 (m, 2H), 1.35 (s, 4.5H), 1.10 (s, 4.5H); ^{13}C RMN (100 MHz, CDCl_3) δ (mélange d'épimères et de rotamères) 174.2, 173.8, 160.1, 160.0, 157.8, 157.6, 154.6, 153.5, 138.9, 138.7, 127.9, 126.3, 124.7, 123.7, 115.1, 114.9, 104.2, 104.1, 99.2, 98.7, 80.2, 79.9, 63.6, 60.4, 55.8, 55.7, 52.5, 52.3, 46.6, 45.5, 34.4, 33.2, 32.7, 32.3, 28.6, 28.3; HRMS pour $\text{C}_{23}\text{H}_{33}\text{NO}_6$ calculée (M^+) 419.2308, trouvée 419.2309.

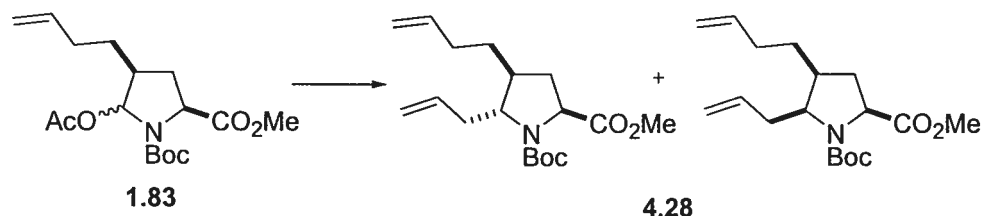


(2S,4S,5R,S)-4-(3-Butène)-N-tert-butyloxycarbonyl-5-(2-furanyl)pyrrolidine-2-carboxylate de méthyle (4.25). Même procédure que pour **2.89**, sauf que du furane a été utilisé comme solvant et la réaction a été effectuée à -78°C (50%); ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ (mélange d'épimères et de rotamères) 7.31 (s, 1H), 6.30 (s, 1H), 6.17 (s, 0.4H), 6.09 (s, 0.6H), 5.78-5.60 (m, 1H), 5.00-4.87 (m, 2H), 4.69 (d, 0.4H, $J=4.4$ Hz), 4.56-4.37 (m, 1.6H), 3.76-3.70 (m, 3H), 2.62-2.45 (m, 1H), 2.30-2.20 (m, 1H), 2.10-1.95 (m, 2H), 1.78-1.60 (m, 2H), 1.50-1.20 (m, 11H); ^{13}C RMN (100 MHz, CDCl_3) δ (mélange d'épimères et de rotamères) 174.1, 173.6, 155.4, 154.6, 154.4, 153.5, 141.8, 141.5, 138.2, 115.5, 110.6, 110.5, 106.7, 106.4, 80.7, 80.5, 61.9, 61.5, 59.8, 59.7, 52.6, 52.4, 45.0, 43.6, 34.9, 34.2, 32.6, 32.4, 32.3, 32.2, 28.6, 28.4; HRMS pour $\text{C}_{19}\text{H}_{28}\text{NO}_5$ calculée ($\text{M} + \text{H}^+$) 350.1967, trouvée 350.1958.



(2S,4S,5R,S)-4-(3-Butène)-N-tert-butyloxycarbonyl-5-(3-indenyl)pyrrolidine-2-carboxylate de méthyle (4.26). Dans une solution de l'hémiaminal **1.83** (0.093 g, 0.272 mmol) et d'indole (0.035 g, 0.300 mmol) dans CH_2Cl_2 (3 mL) à -78°C , a été additionné BF_3OEt_2 (45 μL , 0.354 mmol). Après avoir laissé sous agitation pendant 15 min., NaHCO_3 (sat.) a été ajouté, la solution a été réchauffée à t.p., la phase aqueuse a été extraite avec CH_2Cl_2 , les fractions organiques combinées ont été lavées avec NaCl (sat.), puis séchées sur Na_2SO_4 avant d'être concentrées sous pression réduite. Le résidu

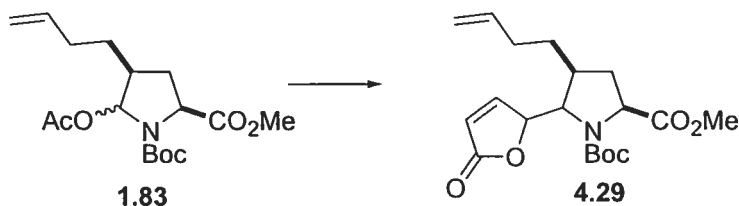
obtenu a été purifié par chromatographie éclair (AcOEt/hexanes 15:85) pour donner le composé **4.26** (0.059 g, 55%) sous la forme d'une huile incolore; ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ (mélange de régioisomères et de rotamères) 8.50 (s, 0.5H), 8.40 (s, 0.5H), 7.55-7.43 (m, 1H), 7.38-7.33 (m, 0.5H), 7.20-6.90 (m, 3.5H), 5.78-5.62 (m, 1H), 4.99-4.82 (m, 2.5H), 4.71-4.58 (m, 1.5H), 3.80 (s, 1.5H), 3.77 (s, 1.5H), 2.60-2.50 (m, 1H), 2.42-2.22 (m, 1H), 2.18-1.90 (m, 3H), 1.79-1.62 (m, 2H), 1.43-1.30 (m, 5H), 0.92 (s, 4H); ^{13}C RMN (100 MHz, CDCl_3) δ (mélange de régioisomères et de rotamères) 174.3, 173.9, 154.9, 153.7, 138.5, 137.5, 137.0, 125.7, 125.2, 122.6, 122.3, 122.1, 122.0, 119.7, 119.5, 119.3, 119.0, 118.2, 116.4, 115.2, 112.0, 111.8, 80.4, 79.9, 62.6, 62.4, 60.8, 60.7, 52.6, 52.4, 46.5, 45.4, 35.3, 34.7, 32.4, 32.3, 28.7, 28.2; HRMS pour $\text{C}_{23}\text{H}_{30}\text{N}_2\text{O}_4$ calculée (M^+) 298.2206, trouvée 330.398.2208.



Dans une solution de l'hémiaminal **1.83** (0.087 g, 0.255 mmol) et d'allyltributylétain (0.16 mL, 0.764 mmol) dans CH_2Cl_2 (3 mL) à -78°C , a été additionné BF_3OEt_2 (42 μL , 0.331 mmol). Après avoir laissé sous agitation pendant 15 min., NaHCO_3 (sat.) a été ajouté, la solution a été réchauffée à t.p., la phase aqueuse a été extraite avec CH_2Cl_2 , les fractions organiques combinées ont été lavées avec NaCl (sat.), puis séchées sur Na_2SO_4 avant d'être concentrées sous pression réduite. Le résidu obtenu a été purifié par chromatographie éclair (AcOEt/hexanes 10:90) pour donner les isomères *anti* (0.047 g, 57%) et *syn* (0.028 g, 34%) sous la forme d'huiles incolores. **(2S,4S,5R)-5-Allyl-4-(3-butényle)-N-tert-butylloxycarbonylpyrrolidine-2-carboxylate de méthyle (4.28)** (*anti*); ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ (mélange de rotamères) 5.80-5.62 (m, 2H), 5.12-4.88 (m, 4H), 4.25 (dd, 0.4H, $J=3.7$ Hz, $J=9.7$ Hz), 4.19 (dd, 0.6H, $J=3.7$ Hz, $J=9.7$ Hz), 3.78-3.58 (m, 4H), 2.50-2.25

(m, 3H), 2.07-1.91 (m, 3H), 1.75-1.55 (m, 2H), 1.49-1.15 (m, 10H); ^{13}C RMN (100 MHz, CDCl_3) δ (mélange de rotamères) 173.7, 173.2, 154.1, 153.3, 137.9, 137.8, 134.3, 134.2, 117.8, 117.7, 114.8, 79.9, 79.7, 63.1, 59.3, 59.1, 51.9, 51.7, 41.4, 40.3, 38.1, 36.9, 33.9, 32.9, 32.7, 31.9, 28.3, 28.2, 28.1; $[\alpha]_{\text{D}}$: -54.7° (c 0.92, CHCl_3); HRMS pour $\text{C}_{18}\text{H}_{29}\text{NO}_4$ calculée (M^+) 323.20967, trouvée 323.2099.

(2S,4S,5S)-5-Allyl-4-(3-butènyle)-N-tert-butylloxycarbonylpyrrolidine-2-carboxylate de méthyle (*syn*); ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ (mélange de rotamères) 6.05-5.85 (m, 1H), 5.83-5.67 (m, 1H), 5.16-4.90 (m, 4H), 4.25 (t, 0.5H, $J=9.4$ Hz), 4.17 (t, 0.5H, $J=9.4$ Hz), 4.05 (dt, 0.5H, $J=6.9$ Hz), 3.94 (dt, 0.5H, $J=6.9$ Hz), 3.73 (s, 1.5H), 3.72 (m, 1.5H), 2.40-2.10 (m, 3H), 2.10-1.94 (m, 2H), 1.60-1.20 (m, 13H); ^{13}C RMN (100 MHz, CDCl_3) δ (mélange de rotamères) 173.7, 173.5, 154.2, 153.6, 137.8, 136.3, 136.1, 128.9, 128.1, 125.1, 116.1, 115.9, 114.9, 79.9, 79.7, 59.8, 59.3, 59.1, 58.5, 51.9, 51.7, 42.0, 41.4, 35.1, 35.0, 34.3, 33.5, 32.2, 28.3, 28.2, 28.1, 27.7, 26.7; $[\alpha]_{\text{D}}$: -44.7° (c 0.75, CHCl_3); HRMS pour $\text{C}_{18}\text{H}_{29}\text{NO}_4$ calculée (M^+) 323.2097, trouvée 323.2095.



(2S,4S,5R,S)-4-(3-Butènyle)-N-tert-butylloxycarbonyl-5-(5-oxo-2,5-dihydrofuran-2-yl)-pyrrolidine-2-carboxylate de méthyle (**4.29**). Dans une solution de l'hémiaminal **1.83** (0.087 g, 0.255 mmol) et de 3-O-timéthylsilylfurane (47 μL , 0.280 mmol) dans CH_2Cl_2 (3 mL) à -78°C , a été additionné BF_3OEt_2 (42 μL , 0.331 mmol). Après avoir laissé sous agitation pendant 15 min., NaHCO_3 (sat.) a été ajouté, la solution a été réchauffée à t.p., la phase aqueuse a été extraite avec CH_2Cl_2 , les fractions organiques combinées ont été lavées avec NaCl (sat.), puis séchées sur Na_2SO_4 avant d'être concentrées sous pression réduite. Le résidu obtenu a été purifié par chromatographie éclair

(AcOEt/hexanes 20:80) pour donner le composé **4.29** (0.080 g, 86%) sous la forme d'une huile incolore; ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ (mélange d'épimères et de rotamères) 7.57 (d, 0.7H, $J=5.6$ Hz), 7.40 (d, 0.3H, $J=5.6$ Hz), 6.16 (d, 0.3H, $J=5.6$ Hz), 5.95 (d, 0.7H, $J=5.6$ Hz), 5.77-5.60 (m, 1H), 5.28 (s, 0.3H), 5.18 (s, 0.7H), 5.01-4.86 (m, 2H), 4.23-4.08 (m, 2H), 3.70-3.62 (m, 3H), 2.64-2.50 (m, 1H), 2.15-1.86 (m, 3H), 1.74-1.60 (m, 2H), 1.45-1.26 (m, 10H); ^{13}C RMN (100 MHz, CDCl_3) δ (mélange d'épimères et de rotamères) 173.9, 173.4, 155.3, 154.4, 137.9, 120.7, 115.8, 85.9, 81.1, 64.2, 60.2, 52.4, 40.1, 34.8, 34.0, 33.5, 32.4, 32.2, 28.7, 28.5, 28.4; HRMS pour $\text{C}_{19}\text{H}_{28}\text{NO}_6$ calculée ($\text{M} + \text{H}^+$) 366.1917, trouvée 366.1898.

Chapitre 6
Références

6.1 Références

- 1) a) Burja, A. M.; Banaigs, B.; Abou-Mansour, E.; Burgess, J. G.; Wright, P. C.; Marine Cyanobacteria, a Prolific Source of Natural Products; *Tetrahedron* **2001**, *57*, 9347. b) Shioiri, T.; Hamada, Y.; Efficient Synthesis of Biologically Active Peptides of Aquatic Origin Involving Unusual Amino Acids; *Synlett* **2001**, 184. c) Blunt, J. W.; Coppe, B. R.; Munro, M. H. G.; Northcote, P. T.; Prinsep, M. R.; Marine Natural Products; *Nat. Prod. Rep.* **2004**, *21*, 1.
- 2) Namikoshi, M.; Rinehart, R. L.; Bioactive Compounds Produced by Cyanobacteria; *J. Indust. Microbiol.* **1998**, *17*, 373.
- 3) Sivonen, K.; Niemela, S. I., Niemi, R. M.; Lepisto, L.; Luoma, T. H.; Rasanen, L. A.; Toxic Cyanobacteria (blue-green algae) in Finnish Fresh and Coastal Water; *Microbiologica* **1990**, *190*, 267.
- 4) Banker, R.; Carmeli, S.; Inhibitors of Serine Proteases from Waterbloom of the Cyanobacterium *Microcystis* sp.; *Tetrahedron* **1999**, *55*, 10835.
- 5) Murakami, M.; Okita, Y.; Matsuda, H.; Okino, T.; Yamaguchi, K.; Aeruginosin 298A, A Thrombin and Trypsin Inhibitor from the Blue-green Alga *Microcystis aeruginosa* (NIES-298); *Tetrahedron Lett.* **1994**, *35*, 3129.
- 6) Shin, H. J.; Matsuda, H.; Murakami, M.; Yamaguchi, K.; Aeruginosin 205A and B, Serine Protease Inhibitory Glycopeptides from the Cyanobacterium *Oscillatoria agardhii* (NIES-205); *J. Org. Chem.* **1997**, *62*, 1810. Pour une structure revue, voir: b) Toyooka, N.; Nakazawa, A.;

Himiyama, T.; Nemoto, H.; Synthesis of the *N*-Terminus of Glycopeptide Unit for Aeruginosin 205A; *Heterocycles* **2003**, *59*, 75.

- 7) Pour une bonne revue, voir: a) Aeruginosins, Protease Inhibitors from the Cyanobacterium *Microcystis aeruginosa*; *Tetrahedron* **1999**, *55*, 10971. b) Reshef, V.; Carmeli, S.; Protease Inhibitors from a Water Bloom of the Cyanobacterium *Microcystis aeruginosa*; *Tetrahedron* **2001**, *57*, 2885. c) Ploutno, A.; Shoshan, M.; Carmeli, S.; Three Novel Protease Inhibitors from a Natural Bloom of the Cyanobacterium *Microcystis aeruginosa*; *J. Nat. Prod.* **2002**, *65*, 973.
- 8) Carroll, A. R.; Pierens, G.; Fechner, G.; de Almeidaleona, P.; Ngo, A.; Simpson, M.; Hooper, J. N. A.; Böstrom, S. L.; Musil, D.; Quinn, R. J.; Dysinosin A: A Novel Inhibitor of Factor VIIa and Thrombin from a New Genus and Species of Australian Sponge of the Family Dysideidae; *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 13340.
- 9) Pour quelques exemples, voir: a) Sano, T.; Kaya, K.; Oscillamide Y, A Chymotrypsin Inhibitor from Toxic *Oscillatoria agardhii*; *Tetrahedron Lett.* **1995**, *36*, 5933. b) Shin, H. J.; Murakami, M.; Matsuda, H.; Ishida, K.; Yamaguchi, K.; Oscillapeptin, an Elastase and Chymotrypsine Inhibitor from the Cyanobacterium *Oscillatoria agardhii* (NIES-204); *Tetrahedron Lett.* **1995**, *36*, 5235. c) Sano, T.; Kaya, K.; Two New (E)-2-amino-2-Butenoic Acid (Dhb)-Containing Microcystins Isolated from *Oscillatoria agardhii*; *Tetrahedron* **1998**, *54*, 463. d) Murakami, M.; Itou, Y.; Ishida, K.; Shin, H. J.; Prenylagaramides A and B, New Cyclic Peptides from Two Strains of *Oscillatoria agardhii*; *J. Nat. Prod.* **1999**, *62*, 752.
- 10) Konetschny-Rapp, S.; Krell, H.-W.; Martin, U.; Dipeptide Derivatives, Process for Producing them and Medicaments Containing these Compounds; PCT WO 96/11941; Chem. Abst. **1996**, *124*, 315175.

- 11) a) Engh, R.; Konetschny-Rapp, S.; Krell, H.-W.; Martin, U.; Tsaklakidis, C. ; 3-Aminoethyl-*N*-Amidino-2,5-Dihydropyrrole Derivatives Having Arginine Mimetic Properties; PCT WO97/21725; *Chem. Abst.* **1997**, 127, 122002. b) Engh, R.; Konetschny-Rapp, S.; Krell, H.-W.; Martin, U.; Tsaklakidis, C. ; 3-Aminoethyl-*N*-Amidino-2,5-Dihydropyrrole Derivatives Having Arginine Mimetic Properties; US 2002/00206034 A1; *Chem. Abst.* **2002**, 127, 122002.
- 12) Fujii, K.; Sivonen, K.; Adachi, K.; Noguchi, K.; Shimizu, Y.; Sano, H.; Hirayama, K.; Suzuki, M.; Harada, K.-I.; Comparative Study of Toxic and Non-Toxic Cyanobacterial Products: A Novel Glycoside, Suomilide, from Non-toxic *Nodularia spumigena* HKVV; *Tetrahedron Lett.* **1997**, 38, 55289.
- 13) Goetz, G. H.; Harrigan, G. G.; Likos, J. J.; Kasten, T.; Protease Inhibitors of the Coagulation Cascade Isolated from *Dysidea* Sponges; PCT WO 03/051831 A2 *Chem. Abst.* **2003**, 139, 47155.
- 14) Pour un exemple de confusion quant à la structure d'oscillarin, voir: Lewis, J. R.; Muscarine, Imidazole, Oxazole, Thiazole and Peptide Alkaloids, and other Miscellaneous Alkaloids; *Nat. Prod. Rep.* **1998**, 417.
- 15) Voet, D.; Voet, J. G.; Biochimie; 2ième édition, Éd. John Wiley and Sons; New York, **1998**, p.1196-1207.
- 16) Babine, R. E.; Blender, S. L.; Molecular Recognition of Protein-Ligand Complexes: Application to Drug Design; *Chem. Rev.* **1997**, 97, 1359.
- 17) Markwadt, F.; Hirudin as an Inhibitor of Thrombin, *Methods Enzym.* **1970**, 924.

- 18) Bode, W.; Mayr, I.; Baumann, U.; Huber, R.; Stone, S. R.; Hofsteenge, J.; The Refined 1.9Å Crystal Structure of Human α -Thrombin: Interaction with D-Phe-Pro-Arg Chloromethylketone and Significance of the Tyr-Pro-Pro-Trp Insertion Segment; *The EMBO journal* **1989**, *8*, 3467.
- 19) Pour d'excellentes revues, voir: a) Sanderson, P. E. J.; Naylor-Olsen, A. M.; Thrombin Inhibitor Design; *Curr. Med. Chem.* **1998**, *5*, 289. b) Pfau, R.; Structure-Based Design of Thrombin Inhibitors; *Curr. Opin. Drug Disc. Develp.* **2003**, *6*, 437. c) Steinmetzer, T.; Hauptmann, J.; Sturzebecher, J.; Advances in the Development of Thrombin Inhibitors; *Exp. Opin. Invest. Drugs* **2001**, *10*, 845.
- 20) Rios Steiner, J. L.; Murakami, M.; Tulinsky, A.; Structure of Thrombin Inhibited by Aeruginosin 298A from Blue-Green Alga; *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, *120*, 597.
- 21) Sandler, B.; Murakami, M.; Clardy, J.; Atomic Structure of the Trypsin-Aeruginosin 98B Complex; *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, *120*, 595.
- 22) a) Valls, N.; Canet-Lopez, M.; Vallribera, M.; Bonjoch, J.; Total Synthesis and Reassignment of Configuration of Aeruginosin 298A; *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 11248. b) Valls, N.; Canet-Lopez, M.; Vallribera, M.; Bonjoch, J.; First Total Syntheses of Aeruginosin 298A and Aeruginosin 298B, Based on a Stereocontrolled Route to the New Amino Acid 6-Hydroxyoctahydroindole-2-carboxylic Acid; *Chem. Eur. J.* **2001**, *7*, 3446.
- 23) Wipf, P.; Methot, J.-L.; Total Synthesis and Stereochemical Revision of (+)-Aeruginosin 298A; *Org. Lett.* **2000**, *2*, 4213.

- 24) a) Ohshima, T.; Gnanadesikan, V.; Shibuguchi, T.; Fukuta, Y.; Nemoto, T.; Shibasaki, M.; Enantioselective Syntheses of Aeruginosin 298A and its Analogues Using a Catalytic Asymmetric Phase-Transfer Reaction and Epoxidation; *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 11206. b) Fukuta, Y.; Ohshima, T.; Gnanadesikan, V.; Shibuguchi, T.; Nemoto, T.; Okino, T.; Shibasaki, M.; Enantioselective Syntheses and Biological Studies of Aeruginosin 298A and its Analogues: Application of Catalytic Asymmetric Phase-Transfer Reaction; *Procc. Nat. Acad. Sci. USA* **2004**, *101*, 5433.
- 25) Hanessian, S.; Margarita, R.; Hall, A.; Johnstone, S.; Tremblay, M.; Parlanti, L.; Total Synthesis and Structural Confirmation of the Marine Natural Product Dysinosin A: A Novel Inhibitor of Thrombin and Factor VIIa; *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 13342.
- 26) Eliel, E. L.; Stereochemistry of Organic Compounds; Éd. John Wiley and Sons; New-York, **1994**, p.730.
- 27) Marletta, M. A.; Approaches Toward Selective Inhibition of Nitric Oxide Synthase; *J. Med. Chem.* **1994**, *37*, 1899.
- 28) Leung, D.; Addenante, G.; Fairlie, D. P.; Protease Inhibitors: Current Status and Future Prospects; *J. Med. Chem.* **2000**, *43*, 305.
- 29) Peterlin-Masic, L.; Kikelj, D.; Arginine Mimetics; *Tetrahedron* **2001**, *57*, 7073.
- 30) Schuster, M.; Blechert, S.; Olefin Metathesis in Organic Chemistry; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1997**, *36*, 2036.

- 31) Fu, G. C.; Grubbs, R. H.; Synthesis of Nitrogen Heterocycles via Catalytic Ring-Closing Metathesis of Dienes; *J. Am. Chem. Soc.* **1992**, *114*, 7324.
- 32) Mori, M.; Sakakibara, N.; Kinoshita, A.; Remarkable Effect of Ethylene Gas in the Intramolecular Enyne Metathesis of Terminal Alkynes; *J. Org. Chem.* **1998**, *63*, 6082.
- 33) Briot, A.; Bujard, M.; Gouverneur, V.; Nolan, S. P.; Mioskowski, C.; Improvement in Olefin Metathesis Using a New Generation of Ruthenium Catalyst Bearing an Imidazolylidene Ligand: Synthesis of Heterocycles; *Org. Lett.* **2000**, *2*, 1517.
- 34) Grigg, R.; Markandu, J.; Perrior, T.; Surendrakumar, S.; Warnock, W. J.; X = Y –ZH System as Potential 1,3-Dioples Part 35. Generation of Nitrones from Oximes. Class 3 Processes. Tandem Intramolecular Michael Addition (1,3-Azaprotio Cyclotransfer) –Intermolecular 1,3-Dipolar Cycloaddition Reactions; *Tetrahedron* **1992**, *48*, 6929.
- 35) Pour d'autres synthèses de cet alcool allylique, voir: a) Myers, A. G.; Dragovich, P. S.; Kuo, E. Y.; Studies on the Thermal Generation and Reactivity of a Class of (σ,π)-1,4-Biradicals; *J. Am. Chem. Soc.* **1992**, *114*, 9369. b) Weigand, S.; Bruckner, R.; Direct Preparation of Allylstannanes from Allyl Alcohols: Convenient Synthesis of β -Substituted Allylstannanes and of Stereodefined γ -Substituted Allylstannanes; *Synthesis* **1996**, 475.
- 36) Johnstone, S.; Development of New Methodologies for the Synthesis of Enzyme Inhibitors and Natural Products; *Thèse de doctorat* **2000**, Université de Montréal.

- 37) Shim, Y. K.; Young, J. I.; Chun, J. A.; Park, T. H.; Kim, M. H.; Kim, W. J.; A New Synthesis of Pyrroles; *Synthesis* **1990**, 753.
- 38) Lal, B.; Pramanik, B. N.; Manhas, M. S.; Bose, A. K.; Diphenylphosphoryl Azide. A Novel Reagent for the Stereospecific Synthesis of Azides from Alcohols; *Tetrahedron Lett.* **1977**, 18, 1977.
- 39) Feichtinger, K.; Sings, H. L.; Baker, T. J.; Matthews, K.; Goodman, M.; Triurethane-Protected Guanidines and Triflyldiurethane-Protected Guanidines: New Reagents for the Guanidinylation Reactions; *J. Org. Chem.* **1998**, 63, 8432.
- 40) Vaultier, M.; Knouzi, M.; Carrié, R.; Réduction d'azides en amines primaires par une méthode générale utilisant la réaction de Staudinger; *Tetrahedron Lett.* **1983**, 24, 763.
- 41) Pour l'utilisation récente d'une double réaction de Mitsunobu, voir: a) McManus, J. C.; Genski, T.; Carey, J. S.; Taylor, R. J. K.; Enantiopure Guanidine Bases for Enantioselective Enone Epoxidations: 2, Cyclic Guanidines; *Synlett* **2003**, 369. Pour une guanidine cyclique similaire, voir: b) Powell, D. A.; Ramsden, P. D.; Batey, R. A.; Phase-Transfer-Catalysed Alkylation of Guanidines by Alkyl Halide under Biphasic Conditions: A Convenient Protocol for the Synthesis of Highly Functionalized Guanidines; *J. Org. Chem.* **2003**, 68, 2300.
- 42) Crich, D.; Beckwith, A. L. J.; Chen, C.; Yao, Q.; Davison, I. G. E.; Longmore, R. W.; de Parrodi, C. A.; Quintero-Cortes, L.; Sandoval-Ramirez, J.; Origine of the β -Oxygen Effect in the Barton Deoxygenation Reaction; *J. Am. Chem. Soc.* **1995**, 117, 8757.

- 43) Forbes, D. C.; Ene, D. G.; Doyle, M. P.; Stereoselective Synthesis of Substituted 5-Hydroxy-1,3-dioxanes; *Synthesis* **1998**, 879.
- 44) Pour la préparation d'un pseudo-dipeptide similaire, voir: Ojima, I.; Suga, S.; Abe, R.; A Novel Route to Dipeptide and its Derivatives by Means of the Palladium Catalysed Facile Cleavage of 1-(1-Methoxycarbonyl)alkyl-3-substituted-4-arylazetidines; *Tetrahedron Lett.* **1980**, 21, 3907.
- 45) Pour la préparation de D-Phe-O-Bn, voir: Deal, K. A.; Welch, M. J.; Effect of Stereochemistry on the Clearance Mechanism of $^{111}\text{In(III)}$ -Labeled D- or L-Benzyl-diethylenetriaminepentaacetic acid; *J. Med. Chem.* **1997**, 40, 3986.
- 46) Bonjoch, J.; Catena, J.; Isabel, E.; Lopez-Canet, M.; Valls, N.; Synthesis of the Octahydroindole Core of Aeruginosins: A New Bicyclic α -Amino Acid; *Tetrahedron: Asymmetry* **1996**, 7, 1899.
- 47) a) Valls, N.; Vallribera, M.; Lopez-Canet, M.; Bonjoch, J.; Synthesis of Microcin SF608; *J. Org. Chem.* **2002**, 67, 4945. b) Valls, N.; Vallribera, M.; Carmeli, S.; Bonjoch, J.; Synthesis of Both the Putative and Revised Structures of Aeruginosin EI461 Bearing a New Bicyclic α -Amino Acid; *Org. Lett.* **2003**, 5, 447.
- 48) Bonjoch, J.; Catena, J.; Valls, N.; Total Synthesis of (+/-)-Deethylbophyllidine: Studies of a Fischer Indolization Route and a Successful Approach via a Pummerer Rearrangement/Thionium Ion-Mediated Indole Cyclization; *J. Org. Chem.* **1996**, 61, 7106.
- 49) Wipf, P.; Kim, Y.; Studies on the Synthesis of *Stemona* Alkaloids; Stereoselective Preparation of the Hydroindole Ring System by Oxidative Cyclization of Tyrosine; *Tetrahedron Lett.* **1992**, 33, 5477.

- 50) Wipf, P.; Kim, Y.; Goldstein, D. M.; Asymmetric Total Synthesis of the *Stemona* Alkaloid (-)-Stenine; *J. Am. Chem. Soc.* **1995**, *117*, 11106.
- 51) Toyooka, N.; Okumura, M.; Himiyama, T.; Nakazawa, A.; Nemoto, H.; Synthesis of 2-Carboxy-6-hydroxyoctahydroindole (CHOI) Core Unit for the Synthesis of Aeruginosins; *Synlett* **2003**, 55.
- 52) Najera, C.; Yus, M.; Pyroglutamic Acid: A Versatile Building Block in Asymmetric Synthesis; *Tetrahedron: Asymmetry* **1999**, *10*, 2245.
- 53) Lessen, T. A.; Demko, D. M.; Weinreb, S. M.; Synthesis of an Advanced Quinocarcin Intermediate from L-Glutamic Acid; *Tetrahedron Lett.* **1990**, *31*, 2105.
- 54) Hanessian, S.; Margarita, R.; 1,3-Asymmetric Induction in Dianionic Allylation Reactions of Amino Acid Derivatives-Synthesis of Functionally Useful Enantiopure Glutamates, Pípecolates and Pyroglutamates; *Tetrahedron Lett.* **1998**, *39*, 5887.
- 55) Pardron, J. M.; Kobotos, G.; Martin, T.; Markidis, T.; Gibbons, W. A.; Martin, V. S.; Enantiospecific Synthesis of α -Amino Acid Semialdehydes: A Key Step for the Synthesis of Unnatural Unsaturated and Saturated α -Amino Acids; *Tetrahedron: Asymmetry* **1998**, *9*, 3381.
- 56) a) Alderdice, M.; Spino, C.; Weiler, L.; The Synthesis of the Isomeric Components of San Jose Scale Pheromone – An Illustration of a Stereospecific Synthesis of Trisubstituted Alkenes; *Can. J. Chem.* **1993**, *71*, 1955. b) Braddock, C. D.; Brown, J. M.; Asymmetric Synthesis and Lewis Acid Mediated Type II Carbonyl Ene Cyclisations of (R)-2-Isopropyl-5-methylhex-5-enal; *Tetrahedron: Asymmetry* **2000**, *11*, 3591.

- 57) Pour une excellente revue sur la réaction d'azonia-ène, voir Borzilleri, R. M.; Weinreb, S. M.; Imino Ene Reactions in Organic Synthesis; *Synthesis* **1995**, 347.
- 58) Heathcock, C. H.; Hansen, M. M.; Ruggeri, R. B.; Kath, J. C.; Daphniphyllum Alkaloids. 11. Biomimetic Total Synthesis of Methyl Homosecodaphniphyllate. Development of the Tetracyclization Reaction; *J. Org. Chem.* **1992**, *57*, 2544.
- 59) Tanner, D.; Hagberg, L.; A Convergent Enantioselective Total Synthesis of (-)-Perhydrohistrionicotoxin with an Intramolecular Imino Ene-type Reaction as a Key Step; *Tetrahedron* **1998**, *54*, 7907.
- 60) Pour l'utilisation du terme aza-Prins dans un autre contexte, voir: Nicolaou, K. C.; Snyder, S. A.; Montagnon, T.; Vassilikogiannakis, G.; The Diels-Alder Reaction in Total Synthesis; *Angew. Chem. Int. Ed. Eng.* **2002**, *41*, 1668, voir page 1680.
- 61) Hanessian, S.; Tremblay, M.; Petersen, J. F. W.; The *N*-Acyloxyiminium Ion Aza-Prins Route to Octahydroindoles: Total Synthesis and Structural Confirmation of the Antithrombotic Marine Natural Product Oscillarin; *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 6064.
- 62) Skrypczak-Jankum, E.; Carperos, V. E.; Ravichandran, K. G.; Tulinsky, A.; Westbrook, M.; and Maraganore, J. M.; Structure of Hirugen and Hurilog 1 Complexes of alpha-thrombin; *J.Mol.Biol.* **1991**, *221*, 1379.
- 63) Morita, H.; Takatsu, H.; Shen, Y.-C.; Kobayashi, J.; Daphniglaucin C, a Novel Tetracyclic Alkaloid from *Daphniphyllum glaucescens*; *Tetrahedron Lett.* **2004**, *45*, 901.

- 64) Wipf, P.; Rector, S. R.; Takahashi, H.; Total Synthesis of (-)-Tuberstemone; *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 14848.
- 65) a) Jin, Z.; *Amaryllidaceae* and *Sceletium* Alkaloids; *Nat. Prod. Rep.* **2003**, *20*, 606. b) Padwa, A.; Brodney, M. A.; Dimitroff, M.; Liu, B.; Wu, T.; Application of Furanyl Carbamate Cycloadditions Toward the Synthesis of Hexahydroindolinone Alkaloids; *J. Org. Chem.* **2001**, *66*, 3119. c) Hoshino, O.; *The Alkaloids*; Éd. G. A. Cordell; **1998**, New-York, volume 51, 323-424.
- 66) Node, M.; Nagasawa, H.; Fujii, K.; Chiral Total Synthesis of Indole Alkaloids of the *Aspidosperma* and *Hunteria* Types; *J. Org. Chem.* **1990**, *55*, 517.
- 67) a) Vincent, M.; Marchand, B.; Remond, G.; Jaguelin-Guinamant, S.; Damien, G.; Portevin, B.; Baumal, J. Y.; Volland, J. P.; Synthesis and ACE Inhibitory Activity of the Stereoisomers of Perindopril (S 9490) and Perindoprilate (S 9780); *Drug Desing and Discovery* **1992**, *9*, 11. b) Pascard, C.; Guilhem, J.; Vincent, M.; Remond, G.; Portevin, B.; Laubie, M.; Configuration and Preferential Solid-State Conformations of Perindoprilate (S 9780). Comparaison with the Crystal Structures of the ACE Inhibitors and Conclusions Related to Structure-Activity Relationships; *J. Med. Chem.* **1991**, *34*, 663.
- 68) a) Glassco, W.; Suchocki, J.; George, C.; Martin B. R.; May, E. L.; Synthesis, Optical Resolution, Absolute Configuration, and Preliminary Pharmacology of (+) and (-)-*cis*-2,3,3a,4,5,9b-Hexahydro-1-methyl-1*H*-pyrrolo-[3,2-*h*]isoquinoline, a Structural Analog of Nicotine; *J. Med. Chem.* **1993**, *36*, 3381. b) Xu, R.; Dwoskin, L. P.; Grinevich, V. P.; Deaciuc, G.; Crooks, P. A.; Neuronal Nicotinic Acetylcholine Receptor Binding

Affinities of Boron-Containing Nicotine Analogues; *Bioor. Med. Chem. Lett.* **2001**, *11*, 1245.

- 69) Portevin, B.; Lonchamp, M.; Canet, E.; De Nauteuil, G.; Dual Inhibition of Human Leukocyte Elastase and Lipid Peroxidation : *In Vitro* and *in Vitro* Activities of Azabicyclo[2.2.2]octane and Perhydroindole Derivatives; *J. Med. Chem.* **1997**, *40*, 1906.
- 70) Hoffmann, R. H.; Allylic 1,3-Strain as a Controlling Factor in Stereoselective Transformations; *Chem. Rev.* **1989**, *89*, 1841.
- 71) Broeker, J. L.; Hoffmann, R. H.; Houk, K. N.; Conformational Analysis of Chiral Alkenes and Oxonium Ions: *Ab Initio* Molecular Orbital Calculations and an Improved MM2 Force Field; *J. Am. Chem. Soc.* **1991**, *113*, 5006.
- 72) Johnson, F.; Allylic Strain in Six-Membered Rings; *Chem. Rev.* **1968**, *68*, 375.
- 73) Chow, Y. L.; Colon, C. J.; Tam, J. N. S.; A^(1,3) Interaction and Conformational Energy of Axial-Axial 1,3-Dimethyl Interaction; *Can. J. Chem.* **1968**, *46*, 2821.
- 74) Hart, D. J.; Effect of A^(1,3) Strain on the Stereochemical Course of *N*-Acyliiminium Ion Cyclizations; *J. Am. Chem. Soc.* **1980**, *102*, 397.
- 75) Brown, J. D.; Foley, M. A.; Comins, D. L.; A Highly Stereocontrolled Four-Steps Synthesis of (±)-Lasubine; *J. Am. Chem. Soc.* **1988**, *110*, 7445.
- 76) Overman, L. E.; Lesuisse, D.; Hashimoto, M.; Importance of Allylic Interactions and Stereoelectronic Effects in Dictating the Course of the

Reaction of Iminium Ions with Nucleophiles. An Efficient Total Synthesis of (\pm)-Gephyrotoxin; *J. Am. Chem. Soc.* **1983**, *105*, 5373.

- 77) Collado, I.; Ezquerra, J.; Pedregal, C.; Stereoselective Addition of Grignard-Derived Organocopper Reagents to *N*-Acyliminium Ions: Synthesis of Enantiopure 5- and 4,5-Substituted Prolinates; *J. Org. Chem.* **1995**, *60*, 5011.
- 78) Wistrand, L.-G.; Skrinjar, W.; Chiroselective Synthesis of *Trans*-2,5-Disubstituted Pyrrolidines via Stereoselective Addition of Organocopper Reagents to *N*-Acyliminium Ions; *Tetrahedron* **1991**, *47*, 573.
- 79) a) Nuhrich, A.; Mouline, J.; Cyclisation de *N*-Tosyl Oxiranes-Propylamines: Synthèse d'Hétérocycles Azotés; *Tetrahedron* **1991**, *47*, 3075. b) Pyne, S. G.; Javidan, A.; Skelton, B. W.; White, A. H.; Asymmetric Synthesis of Proline Derivatives from (2*R*) and (2*S*)-2-tert-Butyl-3-benzoyl-4-methyleneoxazolidin-5-one; *Tetrahedron* **1995**, *51*, 5157. c) Belvisi, L.; Colombo, L.; Colombo, M.; Di Giacomo, M.; Manzoni, L.; Vodopivec, B.; Scolastico, C.; Practical Stereoselective Synthesis of Conformationally Constrained Unnatural Proline-Based Amino Acids and Peptidomimetics; *Tetrahedron* **2001**, *57*, 6463.
- 80) a) Adams, D. R.; Bhatnagar, S. P.; The Prins Reaction; *Synthesis* **1977**, 661. b) Snider, B. B.; Comprehensive Organic Synthesis, Éd. Trost, B. M., Fleming, I.; Pergamon; Oxford, **1991**, Vol. 2, p.527.
- 81) Overman, L. E.; Pennington, L. D.; Strategic Use of Prinacol-Terminated Prins Cyclisations in Target-Oriented Total Synthesis; *J. Org. Chem.* **2003**, *68*, 7143.

- 82) a) Marumoto, S.; Jaber, J. J.; Vitale, J. P.; Rychnovsky, S. D.; Synthesis of (-)-Centrolobine by Prins Cyclisations that Avoid Racemization; *Org. Lett.* **2002**, *4*, 3919. b) Jaber, J. J.; Mitsui, K.; Rychnovsky, S. D.; Stereoselectivity in the Segment-Coupling Prins Cyclization; *J. Org. Chem.* **2001**, *66*, 4679.
- 83) Lolkema, L. D. M.; Hiemstra, H.; Semeyn, C.; Speckamp, W. N.; π -Cyclizations of α -Methoxycarbonyl Oxycarbenium Ions; Synthesis of Oxacyclic Carboxylic Esters; *Tetrahedron* **1994**, *50*, 7115. b) Lolkema, L. D. M.; Semeyn, C.; Hiemstra, H.; Speckamp, W. N.; Studies on the Role of the 2-Oxonio Cope Rearrangement in π -Cyclizations of α -Methoxycarbonyl Oxycarbenium Ions; *Tetrahedron* **1994**, *50*, 7129. c) Lolkema, L. D. M.; Hiemstra, H.; Mooiweer, H. H.; Speckamp, W. N.; Synthesis of Oxacyclic Carboxylic Esters by Way of Methoxycarbonyloxonium Ions; Evidence for a Cationic Oxa-Cope Rearrangement; *Tetrahedron Lett.* **1988**, *29*, 6365.
- 84) a) Al-Mutairi, E. H.; Crosby, S. R.; Darzi, J.; Harding, J. R.; Hughes, R. A.; King, C. D.; Simpson, T. J.; Smith, R. W.; Willis, C. L.; Stereocontrolled Synthesis of 2,4,5-trisubstituted Tetrahydropyrans; *Chem. Comm.* **2001**, 835. b) Coppi, L.; Ricci, Taddei, M.; Lewis Acid Mediated Condensation of Alkenols and Aldehydes. A Selective Synthesis of Tetrahydropyrans and Oxepanes; *J. Org. Chem.* **1988**, *53*, 911. c) Voir références citée dans les deux dernières références.
- 85) Scholz, U.; Winterfeldt, E.; Biomimetic Synthesis of Alkaloids (1980 to 1999); *Nat. Prod. Rep.* **2000**, 349.
- 86) a) Overman, L. E.; Ricca, D. J.; *Comprehensive Organic Synthesis*, Éd. Trost, B. M., Fleming, I.; Pergamon; Oxford, **1991**, Vol. 2, p.1007. b) Bur, S. K.; Martin S. F.; Vinylogous Mannich Reactions: Selectivity and

- Synthetic Utility; *Tetrahedron* **2001**, *57*, 3221. c) Tramontini, M.; Angiolini, L.; Further Advances in the Chemistry of Mannich Bases; *Tetrahedron* **1990**, *46*, 1791.
- 87) Yamamoto, Y.; Nakada, T.; Nemoto; NMR Detection of *N*-Acyliiminium Ion Intermediates Generated from α -Alkoxy carbamates; *J. Am. Chem. Soc.* **1992**, *114*, 121.
- 88) a) Speckamp, W. N.; Hiemstra, H.; Intramolecular Reactions of *N*-Acyliiminium Intermediates; *Tetrahedron* **1985**, *41*, 4367. b) Hiemstra, H.; Speckamp, W. N.; Comprehensive Organic Synthesis, Éd. Trost, B. M., Fleming, I.; Pergamon; Oxford, **1991**, Vol. 2, p.1047. c) Speckamp, W. N.; Moolenaar, M. J.; New Developments in the Chemistry of *N*-Acyliiminium Ions and Related Intermediates; *Tetrahedron* **2000**, *56*, 3817. d) Maryanoff, B. E.; Zhang, H.-C.; Cohen, J. H.; Turchi, I. J.; Maryanoff, C. A.; Cyclizations of *N*-Acyliiminium Ions; *Chem. Rev.* **2004**, *104*, 1431. e) Royer, J.; Bonin, M.; Micouin, L.; Chiral Heterocycles by Iminium Ion Cyclization; *Chem. Rev.* **2004**, *104*, 2311.
- 89) a) Belleau, B.; Synthesis in the Field of the Erythrina Alkaloids; *Can. J. Chem.* **1957**, *35*, 651. b) Mondon, A.; Synthetische Arbeiten in der Reihe der Aromatischen Erythrina-Alkaloides, I; *Chem. Ber.* **1959**, *92*, 1461. c) Mondon, A.; Synthetische Arbeiten in der Reihe der Aromatischen Erythrina-Alkaloides, II; *Chem. Ber.* **1959**, *92*, 1472.
- 90) Kurihara, H.; Mishima, H.; Acid-Induced Cyclization of 3-Benzyl-3,4-dihydro-2-pyrazinones: Synthesis of 1,2,3,4,5,6-Hexahydro-1,5-imino-3-benzazocine Derivatives; *Heterocycles* **1982**, *17*, 191.
- 91) Kupfer, R.; Wurthwein, E.-U.; Nagel, M.; Allmann, R.; *Chem. Ber.* **1985**, *118*, 643.

- 92) a) Weinreb, S. M.; Scola, P. M.; *N*-Acyl Imines and Related Hetero Dienes in [4 + 2]-Cycloaddition Reactions; *Chem. Rev.* **1989**, *89*, 1525. b) Zaugg, H. E.; α -Amidoalkylation at Carbon: Recent Advances –Part II; *Synthesis* **1984**, 181.
- 93) Scola, P. M.; Weinreb, S. M.; Synthetic and Stereochemical Aspects of Intramolecular [4 + 2] Cycloaddition of *N*-Acyl Iminium Compounds with Alkene and Alkynes Dienophiles; *J. Org. Chem.* **1986**, *51*, 3248.
- 94) Hart, D. J.; Hong, W.-P.; Lythraceae Alkaloids: Total Synthesis of (\pm)-Lythrancepine II; *J. Org. Chem.* **1985**, *50*, 3670.
- 95) Hart, D. J.; Kanai, K.-I.; Total Synthesis of *dl*-Gephyrotoxin and *dl*-Dihydrogephyrotoxin; *J. Am. Chem. Soc.* **1983**, *105*, 1255.
- 96) Hart, D. J.; Yang, T.-K.; *N*-Acyliminium Ion Rearrangements: Generalities and Application to the Synthesis of Pyrrolizidine Alkaloids; *J. Org. Chem.* **1985**, *50*, 235.
- 97) Ent, H.; de Koning, H.; Speckamp, W. N.; 2-Azonia-Cope Rearrangement Cyclizations; *J. Org. Chem.* **1986**, *51*, 1687.
- 98) a) Overman, L. E.; Charge as a Key Component in Reaction Design. The Invention of Cationic Cyclization Reactions of Importance in Synthesis; *Acc. Chem. Res.* **1992**, *25*, 352. b) Blechert, S.; The Hetero-Cope Rearrangement in Organic Synthesis; *Synthesis* **1989**, 71.
- 99) Cannizzo, L. F.; Grubbs, R. H.; Reaction of $\text{Cp}_2\text{Ti}=\text{CH}_2$ Sources with Acids Anhydrides and Imides; *J. Org. Chem.* **1985**, *50*, 2316.

- 100) Udding, J. H.; Tuijip, C. J. M.; Hiemstra, H.; Speckamp, W. N.; Radical-transfert Catalysis versus Lewis Acid Catalysis by Copper (I) Chloride/2,2'-Bipyridine Complex: an Illustration of the Synthetic Significance of Captodative Radical Stabilization; *J. Chem. Soc. Perkin Trans 2* **1992**, 857.
- 101) a) Li, W.; Hanau, C. E.; d'Avignon, A.; Moeller, K. D.; Conformationally Restricted Peptide Mimetics : The Incorporation of 6,5-Bicyclic Lactam Ring Skeletons into Peptides; *J. Org. Chem.* **1995**, *60*, 8155. b) Li, W.; Moeller, K. D.; Conformationally Restricted TRH Analogs: The Compatibility of a 6,5-Bicyclic Lactam-Based Mimetic with Binding to TRH-R; *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, *118*, 10106.
- 102) Frank, K. E.; Aubé, J.; Lewis Acid-mediated Cyclization of (2'-Amino-*N*'-tert-butoxycarbonyl-benzylidene)-3-alkenylamines; *Tetrahedron Lett.* **1998**, *39*, 7239.
- 103) Rutjes, F. P. J. T.; Hiemstra, H.; Pirrung, F. O. H.; Speckamp, W. N.; Synthesis of Bridged Bicyclic Hydrazines via Endocyclic *N*-Acylhydrazonium Intermediates: A Novel Route to the 1-Azatropane Skeleton; *Tetrahedron* **1993**, *49*, 10027.
- 104) a) Kano, S.; Yokomatsu, T.; Yuasa, Y.; Shibuya, S.; A Diastereoselective Synthesis of threo 2-(α -Hydroalkyl)piperidines via Oxacarbamoyliminium ion-(*Z*)-Vinylsilane Cyclization; *Heterocycle* **1986**, *24*, 621. Pour la participation d'un groupement voisin, voir b) Endoma, M. A.; Butora, G.; Claeboe, C. D.; Hudlicky, T.; Abboud, K. A.; Chemoenzymatic and Electrochemical Oxidation in the Synthesis of Octahydroisoquinolines for the Conversion to Morphine. Relative Merits of Radical vs. Acid-catalysed Cyclizations; *Tetrahedron Lett.* **1997**, *38*, 8833.

- 105) a) Beyersbergen van Henegouwen, W. G.; Hiemstra, H.; Studies toward the Total Synthesis of the Oxindole Alkaloid Gelsedine: An Efficient Allene-Terminated *N*-Acyliminium Ion Cyclization; *J. Org. Chem.* **1997**, *62*, 8862. Pour un autre exemple de cyclisation utilisant de l'acide formique provenant de ce groupe, voir b) Ollero, L.; Mentink, G.; Rutjes, F. P. L. T.; Speckamp, W. N.; Hiemstra, H.; A Kulinkovich; Entry into Tertiary *N*-Acyliminium Ion Chemistry; *Org. Lett.* **1999**, *1*, 1331.
- 106) 5-Exo-Trig vs 6-Endo-Trig α -Acyliminium ion-Olefin Cyclizations Stereoselective Synthesis of 7-(1-Formyl-pent-1-yl)-1-aza-4-oxo-spiro[4.5]decane-2-ones; *Tetrahedron Lett.* **1979**, *20*, 2437.
- 107) Oostveen, A. R. C.; de Boer, J. J. J.; Speckamp, W. N.; Synthesis of 1,5-Dienes and 6-Azabicyclo[3.2.1]octanes via ω -carbionolactams; *Heterocycles* **1977**, *7*, 171.
- 108) Esch, P. M.; de Boer, R. F.; Hiemstra, H.; Boska, I. M.; Speckamp, W. N.; Formic Acid-induced π -Cyclization of Glycine Cation Equivalents to Substituted Pipercolic Acid Derivatives; *Tetrahedron* **1991**, *47*, 4063.
- 109) Esch, P. M.; Boska, I. M.; Hiemstra, H.; de Boer, R. F.; Speckamp, W. N.; Tin Tetrachloride-induced π -Cyclization of Glycine Cation Equivalents to Substituted Pipercolic Acid Derivatives; *Tetrahedron* **1991**, *47*, 4039.
- 110) Metais, E.; Overman, L. E.; Rodriguez, M. I.; Stearns, B. A.; Halide-Terminated *N*-Acyliminium-Alkyne Cyclization: A New Construction of Carbacephem Antibiotics; *J. Org. Chem.* **1997**, *62*, 9210.
- 111) a) Shono, T.; Matsumura, Y.; Uchida, K.; Kobayashi, H.; A New [3 + 3]-Type Annulation Useful for the Formation of Piperidine Skeletons; *J. Org. Chem.* **1985**, *50*, 3243. b) Shono, T.; Matsumura, Y.; Uchida, K.; Tagami,

K.; A New Method for Formation of 9-Aza-cyclo[4.2.1]nonane Skeleton and Its Application to Synthesis of (\pm)-Anatoxin A; *Chem Lett.* **1987**, 919. Pour une autre synthèse d'Anatoxine A utilisant une approche similaire, voir c) Melching, K. H.; Hiemstra, H.; Klaver, W. J.; Speckamp, W. N.; Total Synthesis of (\pm)-Anatoxin A via *N*-Acyliminium Intermediates; *Tetrahedron Lett.* **1986**, 27, 4799.

- 112) Wolfling, J.; Frank, E.; Schneider, G.; Bes, M. T.; Tietze, L. F.; Synthesis of Azasteroids and D-Homosteroids by Intramolecular Cyclization Reactions of Steroids Arylimines; *Synlett* **1998**, 1205.
- 113) a) Overman, L. E.; Sharp, M. J.; Enantioselective Total Synthesis of the Pumiliotoxin A Alkaloids via Reductive Iminium Ion-Alkyne Cyclizations. Total Synthesis of (+)-Pumiliotoxin A; *Tetrahedron Lett.* **1988**, 29, 901. b) Franklin, A. L.; Overman, L. E.; Total Syntheses of Pumiliotoxin A and Allopumiliotoxin Alkaloids. Interplay of Pharmacologically Active Natural Products and New Synthetic Methods and Strategies; *Chem. Rev.* **1996**, 96, 505.
- 114) a) Tietze, L. F.; Wunsch, J. R.; Stereoselective Synthesis of Annelated Piperidines by Photochemical Cycloaddition and Iminium-allylsilane Cyclization; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1991**, 30, 1697. b) Sun, P.; Sun, C.; Weinreb, S. M.; Stereoselective Total Syntheses of the Racemic Form and the Natural Enantiomer of the Marine Alkaloid Lepadiformine via a Novel *N*-Acyliminium Ion/Allylsilane Spirocyclization Strategy; *J. Org. Chem.* **2002**, 67, 4337. c) Kercher, T.; Livinghouse, T.; Intramolecular 2-propylidene-1,3-bis(silane) Imine Cyclization. An Efficient New Procedure for the Stereocontrolled Synthesis of Pyrrolidines, Isotropanes, and Bridged Pyrrolizidines; *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, 118, 4200. d) Hiemstra, H.; Fortgens, H. P.; Speckamp, W. N.; Intramolecular Reactions of Acyclic *N*-Acyliminium Ions. II Allyl Silanes as Nucleophiles; *Tetrahedron*

Lett. **1985**, *26*, 3155. e) Gelas-Mialhe, Y.; Gramain, J.-C.; Hajouji, H.; Remuson, R.; Intramolecular Cyclization of Allylsilyl Substituted *N*-Acylium Ions. Access to 1- and 2-Aza-bicyclo[X.Y.0]alkanes. Total Synthesis of (±)-Mesembrine; *Heterocycle* **1992**, *34*, 37. f) Gardette, D.; Gelas-Mialhe, Y.; Gramain, J.-C.; Perrin, B.; Remuson, R.; Enantioselective Synthesis of the Quinolizidine Alkaloids (+)-Myrtine and (+)-Epimyrtine; *Tetrahedron: Asymmetry* **1998**, *9*, 1823. g) Manteca, I.; Etxarri, B.; Arrasate, S.; Osante, I.; Sotomayor, N.; Lete, E.; Functionalized Organolithium Compounds: Generation via Reductive Lithiation and Nucleophilic Addition to *N*-Phenethylimides. Access to Functionalized Dihydropyrrolo[2,1-a]isoquinolinones; *Tetrahedron* **1998**, *54*, 12361.

- 115) a) Castro, P.; Overman, L. E.; Zhang, X.; Mariano, P. S.; Preparation of Enantioenriched Tetrahydropyridines by Iminium Ion-Vinylsilane Cyclization; *Tetrahedron Lett.* **1993**, *34*, 5243. b) Daub, G. W.; Heering, D. A.; Overman, L. E.; Synthesis of Substituted Tetrahydropyridines by Cyclizations of Silicon-Containing Iminium Ions; *Tetrahedron* **1988**, *44*, 3919. c) Lin, N.-H.; Overman, L. E.; Enantioselective Total Synthesis of (+)-Pumiliotoxin A; *J. Org. Chem.* **1985**, *50*, 3669. d) Dobbs, A. P.; Guesné, S. J. J.; Hursthouse, M. B.; Coles, S. J.; The Aza-Silyl-Prins Reaction: A Novel Method for the Synthesis of *trans*-2,6-Tetrahydropyridines; *Synlett* **2003**, 1740.
- 116) Langkopf, E.I.; Schinzer, D.; Uses of Silicon-Containing Compounds in the Synthesis of Natural Products; *Chem. Rev.* **1995**, *95*, 1375.
- 117) a) Ruzicka, S. J.; Favez, C. M. P.; Merbach, A. E.; Adduct of Tin (IV) Tetrahalides with Neutral Lewis Bases. III Dynamic Study by NMR; *Inorg. Chim. Acta* **1977**, *23*, 239. b) Dillon, K. B.; Marshall, A.; Tin-119 Nuclear Magnetic Resonance Studies of Some Mixed Halogeno-Complexes of Tin

- (IV); *J. Chem. Soc. Dalton Trans.* **1984**, 1245. c) Colton, R.; Dakternieks, D.; Harvey, C.-A.; Phosphorus-31 and Tin-119 NMR Studies on Tin (IV) Halides and their Adducts; *Inorg. Chim. Acta* **1982**, 61, 1.
- 118) a) Robl, J. A.; Peptidomimetic Synthesis: Utilization of *N*-Acyliminium Ion Cyclization Chemistry in the Generation of 7,6- and 7,5-Fused Bicyclic Lactams; *Tetrahedron Lett.* **1994**, 35, 393. b) Olah, G. A.; Wu, A.-H.; Farooq, O.; Ionic Chlorination (Bromination) of Alkanes and Cycloalkanes with Methylene Chloride (Bromide)/ Antimony Pentafluoride; *J. Org. Chem.* **1989**, 54, 1463.
- 119) Hanessian, S.; McNaughton-Smith, G.; Lombart, H.-G.; Lubell, W. D.; Design and Synthesis of Conformationally Constrained Amino Acids as Versatile Scaffolds and Peptide Mimetics; *Tetrahedron* **1997**, 53, 12789.
- 120) Kolasa, T.; Miller, M. J.; 1-Hydroxy-3-amino-2-piperidone (γ -*N*-Hydroxycycloornithine) Derivatives: Key Intermediates for the Synthesis of Hydroxamate-Based Siderophores; *J. Org. Chem.* **1990**, 55, 1711.
- 121) August, R. A.; Khan, J. A.; Moody, C. M.; Young, D. W.; Stereospecific Synthesis of (2*S*,4*R*)-[5,5,5-²H₃]Leucine; *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **1995**, 507.
- 122) Dewar, M. J. S.; Reynolds, C. H.; π -Complexes as Intermediates in Reactions. Biomimetic Cyclization; *J. Am. Chem. Soc.* **1984**, 106, 1744.
- 123) Ma, J. C.; Dougherty, D. A.; The Cation- π Interaction; *Chem. Rev.* **1997**, 97, 1303.
- 124) Deslongchamps, P.; Stereoelectronic Effects in Organic Chemistry; Éd. Pergamon; New-York; **1983**; Chapitre 6.

- 125) Pour une analogie avec la chimie des oxoniums, voir Perron-Sierra, F.; Promo, M. A.; Martin V. A.; Albizati, K. F.; Chemistry of Dioxenium Cations. Synthetic and Mechanistic Studies on the Stereocontrolled Formation of Tetrahydropyrans from Homoallylic Alcohols and Ortho Esters; *J. Org. Chem.* **1991**, *56*, 6188.
- 126) a) Gu, Z.-Q.; Li, M.; A Concise Synthesis of (2S,4R)- and (2S,4S)-4-Methylglutamic Acid; *Tetrahedron Lett.* **2003**, *44*, 3203. b) Heaney, H.; Taha, M. O.; The Bis(homoallylic) Stabilization of an Acyliminium Ion and Reactions with Nucleophiles; *Tetrahedron Lett.* **1998**, *39*, 3341. Pour une revue, voir : c) Hoffmann, R. W.; Stereoselective Synthesis Using Diastereotopic Groups; *Synthesis* **2004**, 2075.
- 127) Shreiber, S. L.; Target-Oriented and Diversity-Oriented Organic Synthesis in Drug Discovery; *Science* **2000**, *287*, 1964.
- 128) Dobbs, A. P.; Jones, K.; Veal, K. T.; Heteroaryl Radicals in Synthesis: Radical Cyclisation Reactions of 2-Bromoindoles; *Tetrahedron* **1998**, *54*, 2149.
- 129) a) Fisher, M. J.; Overman, L. E.; Intramolecular *N*-(Acyloxy)iminium Ion-Alkyne Cycloadditions. A New Route to Bicyclic α -Amino Ketones; *J. Org. Chem.* **1990**, *55*, 1447. b) Suga, S.; Nagaki, A.; Tsutsui, Y.; Yoshida, J.-I.; *N*-Acyliminium Ion Pool as a Heterodiene in [4+2] Cycloaddition Reaction; *Org. Lett.* **2003**, *5*, 945. c) Esh, P. M.; Hiemstra, H.; Speckamp, W. N.; Intermolecular Reaction of *N*-Alkoxy carbonyliminium Ions with Propargyltrimethylsilane; Oxazine versus Allene Formation; *Tetrahedron* **1992**, *48*, 3445. d) Schmidt, R. R.; Hoffmann, A. R.; Diastereogene Reaktionen zur Untersuchung des Reaktionsverlaufs von Cycloadditionen; *Chem. Ber.* **1974**, *107*, 78.

- 130) a) Boer-Terpstra, T. J.; Dijkink, J.; Schoemaker, H. E.; Speckamp, W. N.; Acetylene Cyclisations of α -Acyliminium Ions. Efficient Synthesis of Bridgehead Nitrogen Bicyclic Ketones; *Tetrahedron Lett.* **1977**, *18*, 1981. b) Schoemaker, H. E.; Boer-Terpstra T. J.; Dijkink, J.; Speckamp, W. N.; α -Acyliminium Ion-Acetylene Cyclisations; *Tetrahedron* **1980**, *36*, 143. c) Boer-Terpstra T. J.; Dijkink, J.; Schoemaker, H. E.; Speckamp, W. N.; Acetylene Cyclisations of α -Acyliminium Ions, Efficient Synthesis of Bridgehead Nitrogen Bicyclic Ketones; *Tetrahedron Lett.* **1977**, *18*, 939. d) Dijkink, J.; Speckamp, W. N.; Stereoselective Olefin Cyclisations of tert- α -Acyliminium Ions; *Heterocycle* **1979**, *12*, 1147. e) Hiemstra, H.; Sno, M. H. A. M.; Vijn, R. J.; Speckamp, W. N.; Silicon Directed N-Acyliminium Ion Cyclizations. Highly Selective Syntheses of (\pm)-Isoretronecanol and (\pm)-Epilupinine; *J. Org. Chem.* **1985**, *50*, 4014. Pour un exemple analogue d'un autre groupe, voir: f) Lansbury, P. T.; Demmin, T. R.; DuBois, G. E.; Haddon, V. R.; Model Studies for Steroid C/D Ring Synthesis. Stereoselective Hydrindan Formation by Means of Acetylene-Cation Cyclization; *J. Am. Chem. Soc.* **1975**, *97*, 394.
- 131) Moeller, K. D.; Rothfus, S. L.; Wong, P. L.; Anodic Amide Oxidations: Fundamental Studies Concerning the Annulation of Six and Seven-membered Rings onto Amines; *Tetrahedron* **1991**, *47*, 583.
- 132) Baldwin, J. E.; Rules for Ring Closure; *J. Chem. Soc. Chem. Comm.* **1976**, 734.
- 133) Miyaura, N.; Suzuki, A.; Palladium-Catalysed Cross-Coupling of Organoboron Compounds; *Chem. Rev.* **1995**, *95*, 2457.

- 134) Stille, J. K.; The Palladium-Catalysed Cross-Coupling Reactions of Organotin Reagents with Organic Electrophiles; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1986**, *25*, 508.
- 135) Cabri, W.; Candiani, I.; Recent Developments and New Perspectives in the Heck Reaction; *Acc. Chem. Res.* **1995**, *28*, 2.
- 136) a) Hanack, M.; Vinyl Cations in Solvolysis Reactions; *Acc. Chem. Res.* **1970**, *3*, 209. b) Hanack, M.; Stabilized Vinyl Cations; *Acc. Chem. Res.* **1976**, *9*, 364. c) Pfeifer, W. D.; Bahn, C. A.; Schleyer, P. V. R.; Bocher, S.; Harding, C. E.; Hummer, K.; Hanack, M.; Stang, P. J.; Behavior of Bent Vinyl Cations Generated by Solvolysis of Cyclic Trifluoromethanesulfonates; *J. Am. Chem. Soc.* **1971**, *93*, 1513. d) Kobayashi, S.; Hori, Y.; Hasako, T.; Koga, K.-I.; Yamataka, H.; Stability-Reactivity Relation on the Reaction of β,β -Disubstituted Vinyl Cations with Ethanol; *J. Org. Chem.* **1996**, *61*, 5274.
- 137) Balog, A.; Curran, D. P.; Ring-Elarging Annulations. A One-Step Conversion of Cyclic Silyl Acyloins and ω -Alkynyl Acetals to Polycyclic Enediones; *J. Org. Chem.* **1995**, *60*, 337.
- 138) a) Apeloig, Y.; Stanger, A.; α -Silicon-Substituted Vinyl Cations. A Theoretical ab Initio Investigation; *J. Org. Chem.* **1982**, *47*, 1462. b) Wierchke, S. G.; Chandrasekhar, J.; Jorgensen, W. L.; Magnitude and Origin of the β -Silicon Effect on Carbenium Ions; *J. Am. Chem. Soc.* **1985**, *107*, 1496. c) Lambert, J. B.; The Interaction of Silicon with Positively Charged Carbon; *Tetrahedron* **1990**, *46*, 2677.
- 139) Kozar, L. G.; Clark, R. D.; Heathcock, C. H.; Synthesis of Bicyclo[2.2.2]octenes and Bicyclo[3.2.2]nonenes by π -Cyclization; *J. Org. Chem.* **1977**, *42*, 1386.

- 140) a) Johnson, W. S.; Yarnell, T. M.; Myers, R. F.; Morton, D. R.; Boots, S. G.; Biomimetic Polyene Cyclizations. Participation of the (Trimethylsilyl)acetylenic Group and the Total Synthesis of the *D*-Homosteroid System; *J. Org. Chem.* **1980**, *45*, 1254. b) Johnson, W. S.; Yarnell, T. M.; Myers, R. F.; Biomimetic Polyene Cyclizations. Participation of the Trimethylsilylacetylenic Group as a Terminator and the Total Synthesis of a *D*-Homosteroid; *Tetrahedron Lett.* **1978**, *19*, 2549.
- 141) Nossin, P. M. M.; Speckamp, W. N.; Unprecedented Rearrangements via Allenes as π -Participants in α -Acyliminium Ion Cyclisations; *Tetrahedron Lett.* **1981**, *22*, 3289.
- 142) Crabbé, P.; Fillion, H.; André, D.; Luche, J.-L.; Efficient Homologation of Acetylenes to Allenes; *J. Chem. Soc., Chem. Comm.* **1979**, 859.
- 143) Li, D.; Zhou, H.-Q.; Dakoji, S.; Shin, I.; Oh, E.; Liu, H.-W.; Spiropentylacetyl-CoA, A Mechanism-Based Inactivator of Acyl-CoA Dehydrogenases; *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, *120*, 2008.
- 144) Harrowven; D. C.; Nunn, M. I. T.; Blumire, N. J.; Fenwick, D. R.; The First Total Synthesis of Toddaquinoline, an Alkaloid from *Toddalia asiatica*; *Tetrahedron* **2001**, *57*, 4447.
- 145) a) Naruse, M.; Aoyagi, S.; Kibayashi, C.; Stereoselective Total Synthesis of (-)-Pumiliotoxin C by an Aqueous Intramolecular Acylnitroso Diels-Alder Approach; *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **1999**, 1113. b) Fujimoto, R.; Kishi, Y.; Blount, J. F.; Total Synthesis of (\pm)-Gephyrotoxin; *J. Am. Chem. Soc.* **1980**, *102*, 7154.

- 146) Ozawa, T.; Aoyagi, S.; Kibayashi, C.; Total Synthesis of the Marine Alkaloids (-)-Lepadins A, B, and C Based on Stereocontrolled Intramolecular Acylnitroso-Diels-Alder Reaction; *J. Org. Chem.* **2001**, *66*, 338.
- 147) Mander, L. N.; McLachlan, M. M.; The Total Synthesis of the Galbulimina Alkaloid GB 13; *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 2400.
- 148) Sugiura, M.; Hagio, H.; Hirabashi, R.; Kobayashi, S.; Lewis Acid-Catalysed Ring-Opening Reactions of Semicyclic *N,O*-Acetals Possessing an Exocyclic Nitrogen Atom: Mechanistic Aspect and Application to Piperidine Synthesis; *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, *123*, 12510.
- 149) Husson, H.-P.; Royer, J.; Chiral Non-racemic *N*-Cyanomethyloxazolidines : The Pivotal System of the *CN(R,S)* Method; *Chem. Soc. Rev.* **1999**, *28*, 383.
- 150) Li, X.; Huang, P.; Cui, J.; Zhang, J.; Tang, C.; Novel Pyrrolyllactone and Pyrrolyllactam Indolinones as Potent Cyclin-Dependant Kinase 2 Inhibitors; *Bioor. Med. Chem. Lett.* **2003**, *13*, 1939.
- 151) Hermitage, S. A.; Moloney, M. G.; A Short Approach to Functionalised Homochiral Piperidinones; *Tetrahedron: Asymmetry* **1994**, *5*, 1463.
- 152) Booth H.; Griffiths, D. V.; Conformational Equilibria in *N*-Alkyl-*cis*-decahydroquinolines; *J. Chem Soc., Perkin Trans. 2* **1975**, 111.
- 153) Coe, D., Drysdale, M.; Philips, O.; West, R.; Young, D. W.; Extension of the "Ring Switch" Approach to Glutamate Antagonists to γ -Lactam Urethanes; *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **2002**, 2459.

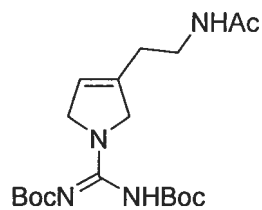
- 154) a) Bunce, R. A.; Recent Advances in the Use of Tandem Reactions for Organic Synthesis; *Tetrahedron* **1995**, *51*, 13103. b) Tietze, L. F.; Domino Reactions in Organic Synthesis; *Chem. Rev.* **1996**, *96*, 115. c) Parsons, P. J.; Penkett, C. S.; Shell, A. S.; Tandem Reactions in Organic Synthesis: Novel Strategies for Natural Product Elaboration and the Development of New Synthetic Methodology; *Chem. Rev.* **1996**, *96*, 195. c) Padwa, A.; Application of Cascade Processes Toward Heterocyclic Synthesis; *Pure Appl. Chem.* **2003**, *75*, 47.
- 155) Pour des additions d'arènes sur des cations vinyliques, voir: a) Stang, P. J.; Anderson; Preparation and Chemistry of Vinyl Triflates. 16. Mechanism of Alkylation of Aromatic Substrates; *J. Am. Chem. Soc.* **1978**, *100*, 1520. b) Nefedov, V. D.; Sinotova, E. N.; Lebedev, V. P.; Vinyl Cations; *Russ. Chem. Rev.* **1992**, *61*, 283.
- 156) Hanessian, S.; Papeo, G.; Angiolini, M.; Fettis, K.; Beretta, M.; Munro, A.; Synthesis of Functionally Diverse and Conformationally Constrained Polycyclic Analogues of Proline and Prolinol; *J. Org. Chem.* **2003**, *68*, 7204.
- 157) a) Allin, S. M.; Northfield, C. J.; Page, M. I.; Slawin, A. M. Z.; A Facile and Highly Stereoselective Approach to a Polycyclic Isoindolinone Ring System via an *N*-Acyliminium Ion Cyclization; *Tetrahedron Lett.* **1998**, *39*, 4905. b) Robl, J. A.; Cimarusti, M. P.; Simpkins, L. M.; Weller, H. N.; Pan, Y. Y.; Malley, M.; DiMarco, J. D.; Peptidomimetic Synthesis: A Novel, Highly Stereoselective Route to Substituted Freidinger Lactams; *J. Am. Chem. Soc.* **1994**, *116*, 2348. c) Lee, Y. S.; Kang, D. W.; Lee, S. J.; Park, H.; Asymmetric Synthesis of Both Enantiomers of Pyrrolidinoisoquinoline Derivatives from L-Malic Acid and L-Tartaric Acid; *J. Org. Chem.* **1995**, *60*, 7149. d) Manteca, I.; Etxarri, B.; Ardeo, A.; Arrasate, S.; Osante, I.; Sotomayor, N.; Lete, E.; Functionalized Organolithium Compounds:

Generation via Reductive Lithiation and Nucleophilic Addition to *N*-Phenethylimides. Access to Functionalized Dihydropyrrolo[2.1-*a*]isoquinolinones; *Tetrahedron* **1998**, *54*, 12361.

- 158) a) Matsumura, Y.; Terauchi, J.; Yamamoto, T.; Konno, T.; Shono, T.; A Convenient Route to β -Aryl-substituted Cyclic Enamines as Key Synthetic Intermediates of *Sceletium* and *Amaryllidaceae* Alkaloids; *Tetrahedron* **1993**, *49*, 8503. b) Manfré, F.; Pulicani, J. P.; Enantiospecific Synthesis and Absolute Configuration of (+)-RP 66803. A New Non-peptide CCK Antagonist; *Tetrahedron: Asymmetry* **1994**, *5*, 235. c) Nagasaka, T.; Koseki, Y.; Stereoselective Synthesis of Tilivaline; *J. Org. Chem.* **1998**, *63*, 6797.
- 159) Malmberg, M.; Nyberg, K.; Friedel-Crafts Reactions. IV. The Uses of Cyclic *N*-Formyl-2-methoxyamines in Electrophilic Amidoalkylation of Aromatic Compounds; *Acta Chem. Scand. B* **1981**, *35*, 411.
- 160) Speckamp, W. N.; Stereoselective Synthesis of Natural Products. Workshop Conferences Hoechst; Éd. Barmann, W.; Winterfeld, E.; Amsterdam, **1979**, Vol. 7, 50.
- 161) a) Dijkink, J.; Speckamp, W. N.; Simultaneous and Stereospecific Formation of two C-C Bonds via α -Acyliminium Cyclisation; *Tetrahedron Lett.* **1977**, *18*, 935. b) Dijkink, J.; Speckamp, W. N.; Biomimetic Heterocyclisation of Aryl Olefins One-step Formation of Two Carbon-carbon Bonds; *Tetrahedron* **1978**, *34*, 173.
- 162) Mayr, H.; Kempf, B.; Ofial, A. R.; π -Nucleophilicity in Carbon-Carbon Bond-Forming Reactions; *Acc. Chem. Res.* **2003**, *36*, 66.

Annexe I

Rapport cristallographique du composé 1.25

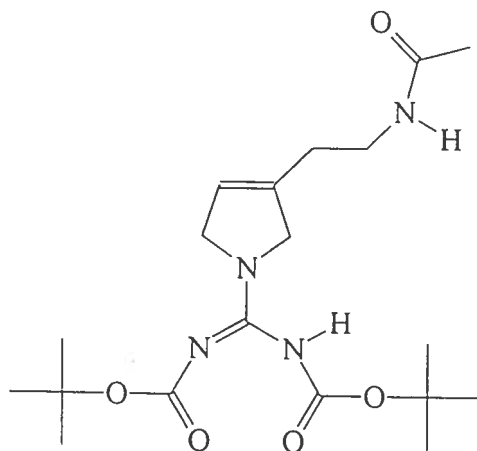


1.25

CRYSTAL AND MOLECULAR STRUCTURE OF
C19 H32 N4 O5 COMPOUND (HAN309)

Equipe HANESSIAN

Département de chimie, Université de Montréal,
C.P. 6128, Succ. Centre-Ville, Montréal, Québec, H3C 3J7 (Canada)



Structure résolue au laboratoire de diffraction des rayons X de l'Université de Montréal par Dr. Michel Simard.

Table 1. Crystal data and structure refinement for C₁₉ H₃₂ N₄ O₅.

Identification code	HAN309
Empirical formula	C ₁₉ H ₃₂ N ₄ O ₅
Formula weight	396.486
Temperature	293(2)K
Wavelength	1.54184Å
Crystal system	Monoclinic
Space group	P 2 ₁ /c
Unit cell dimensions	a = 17.7441(3)Å α = 90° b = 9.4675(2)Å β = 112.471(1)° c = 14.4192(3)Å γ = 90°
Volume	2238.39(8)Å ³
Z	4
Density (calculated)	1.1765 Mg/m ³
Absorption coefficient	0.704 mm ⁻¹
F(000)	856.0
Crystal size	0.43 × 0.43 × 0.03 mm
Theta range for data collection	2.69 to 72.71°
Index ranges	-21 ≤ h ≤ 21, -11 ≤ k ≤ 11, -16 ≤ l ≤ 17
Reflections collected	26170
Independent reflections	4327 [R(int) = 0.0809]
Absorption correction	Multi-scan
Max. and min. transmission	0.9910 and 0.6100
Refinement method	Full-matrix least-squares on F ²
Data / restraints / parameters	4327 / 0 / 254
Goodness-of-fit on F ²	0.926
Final R indices [I > 2σ(I)]	R1 = 0.0784, wR2 = 0.1898
R indices (all data)	R1 = 0.1263, wR2 = 0.2109
Largest diff. peak and hole	0.561 and -0.329 e.Å ⁻³

Table 2. Atomic coordinates ($\times 10^4$) and equivalent isotropic displacement parameters ($\text{\AA}^2 \times 10^3$) for C19 H32 N4 O5.

U(eq) is defined as one third of the trace of the orthogonalized Uij tensor.

	x	y	z	U(eq)
O(1)	2806(2)	8590(3)	2470(2)	68(1)
O(2)	2672(1)	8213(2)	3951(2)	62(1)
O(3)	2904(1)	11602(3)	3048(2)	68(1)
O(4)	2877(1)	11739(2)	1481(2)	53(1)
O(5)	-1033(2)	4546(2)	687(2)	66(1)
N(1)	536(2)	10332(3)	1641(2)	44(1)
N(2)	1690(2)	9325(3)	2773(2)	47(1)
N(3)	1740(1)	11157(3)	1640(2)	48(1)
N(4)	-1348(2)	6767(3)	123(2)	51(1)
C(1)	15(2)	9234(3)	1811(2)	49(1)
C(2)	-813(2)	9662(3)	1125(2)	44(1)
C(3)	-788(2)	10847(4)	650(2)	53(1)
C(4)	56(2)	11388(3)	927(2)	50(1)
C(5)	-1557(2)	8822(4)	1042(2)	53(1)
C(6)	-1461(2)	7243(3)	1012(2)	51(1)
C(7)	-1186(2)	5421(4)	3(2)	51(1)
C(8)	-1177(3)	5011(4)	-1000(3)	76(1)
C(9)	1345(2)	10313(3)	2006(2)	43(1)
C(10)	2446(2)	8705(4)	3025(2)	51(1)
C(11)	3488(2)	7570(4)	4485(3)	61(1)
C(12)	3455(3)	7231(5)	5501(3)	93(1)
C(13)	3567(3)	6249(4)	3945(4)	99(2)
C(14)	4128(2)	8641(5)	4580(3)	90(1)
C(15)	2558(2)	11470(3)	2156(2)	48(1)
C(16)	3707(2)	12298(4)	1781(3)	60(1)
C(17)	3795(3)	12434(6)	774(3)	115(2)
C(18)	3772(3)	13688(4)	2265(5)	127(2)
C(19)	4316(2)	11243(5)	2429(3)	86(1)

Table 3. Hydrogen coordinates ($\times 10^4$) and isotropic displacement parameters ($\text{\AA}^2 \times 10^3$) for C19 H32 N4 O5.

	x	y	z	U(eq)
H(2)	1406	9083	3116	56
H(4)	-1387	7367	-340	62
H(1A)	62	9231	2504	59
H(1B)	153	8305	1641	59
H(3A)	-1247	11292	194	64
H(4A)	206	11436	347	60
H(4B)	120	12314	1235	60
H(5A)	-2008	9112	438	64
H(5B)	-1701	9054	1609	64
H(6A)	-995	6952	1599	61
H(6B)	-1941	6791	1043	61
H(8A)	-627	4812	-930	114
H(8B)	-1391	5773	-1467	114
H(8C)	-1508	4185	-1244	114
H(12A)	3415	8093	5830	139
H(12B)	3942	6736	5907	139
H(12C)	2988	6650	5407	139
H(13A)	3141	5600	3908	149
H(13B)	4088	5819	4305	149
H(13C)	3523	6488	3279	149
H(14A)	4054	9448	4939	135
H(14B)	4087	8926	3923	135
H(14C)	4657	8238	4938	135
H(17A)	3754	11517	475	173
H(17B)	4317	12840	875	173
H(17C)	3370	13032	338	173
H(18A)	3722	13575	2900	190
H(18B)	3345	14294	1843	190
H(18C)	4292	14101	2367	190
H(19A)	4255	10368	2072	128
H(19B)	4223	11090	3035	128
H(19C)	4858	11601	2594	128

Table 4. Anisotropic parameters ($\text{\AA}^2 \times 10^3$) for C19 H32 N4 O5.

The anisotropic displacement factor exponent takes the form:

$$-2 \pi^2 [h^2 a^{*2} U_{11} + \dots + 2 h k a^* b^* U_{12}]$$

	U11	U22	U33	U23	U13	U12
O(1)	68(2)	85(2)	60(2)	6(1)	34(1)	18(1)
O(2)	51(1)	82(2)	50(1)	17(1)	16(1)	14(1)
O(3)	51(1)	101(2)	51(1)	-16(1)	19(1)	-13(1)
O(4)	39(1)	70(2)	49(1)	4(1)	14(1)	-11(1)
O(5)	82(2)	61(2)	62(2)	15(1)	37(1)	12(1)
N(1)	39(1)	51(2)	41(1)	4(1)	14(1)	-1(1)
N(2)	40(1)	60(2)	40(1)	5(1)	15(1)	0(1)
N(3)	38(1)	60(2)	42(1)	5(1)	14(1)	-5(1)
N(4)	58(2)	55(2)	42(1)	8(1)	19(1)	-4(1)
C(1)	43(2)	55(2)	47(2)	4(2)	14(2)	-7(2)
C(2)	38(2)	52(2)	43(2)	-1(1)	17(1)	0(1)
C(3)	43(2)	58(2)	54(2)	13(2)	14(2)	5(2)
C(4)	45(2)	49(2)	53(2)	10(2)	15(2)	4(2)
C(5)	41(2)	65(2)	53(2)	-1(2)	18(2)	-2(2)
C(6)	49(2)	58(2)	47(2)	6(2)	20(2)	-6(2)
C(7)	47(2)	58(2)	46(2)	6(2)	16(2)	-2(2)
C(8)	96(3)	76(3)	62(2)	-2(2)	37(2)	1(2)
C(9)	45(2)	48(2)	35(1)	1(1)	15(1)	-1(1)
C(10)	48(2)	61(2)	43(2)	2(2)	17(2)	1(2)
C(11)	46(2)	61(2)	64(2)	12(2)	7(2)	5(2)
C(12)	85(3)	108(4)	67(3)	29(3)	9(2)	21(3)
C(13)	104(4)	64(3)	123(4)	6(3)	36(3)	22(3)
C(14)	63(3)	89(3)	97(3)	10(3)	7(2)	-1(2)
C(15)	47(2)	54(2)	45(2)	-3(2)	19(2)	0(2)
C(16)	39(2)	65(2)	72(2)	0(2)	18(2)	-12(2)
C(17)	65(3)	193(6)	94(3)	21(4)	37(3)	-35(3)
C(18)	98(4)	65(3)	229(7)	-37(4)	75(4)	-35(3)
C(19)	50(2)	100(3)	101(3)	-2(3)	22(2)	-1(2)

Table 5. Bond lengths [Å] and angles [°] for C19 H32 N4 O5

O(1)-C(10)	1.206(4)	O(2)-C(10)	1.323(4)
O(2)-C(11)	1.487(4)	O(3)-C(15)	1.201(4)
O(4)-C(15)	1.325(4)	O(4)-C(16)	1.466(4)
O(5)-C(7)	1.236(3)	N(1)-C(9)	1.327(4)
N(1)-C(4)	1.454(4)	N(1)-C(1)	1.472(4)
N(2)-C(10)	1.380(4)	N(2)-C(9)	1.398(4)
N(3)-C(9)	1.300(3)	N(3)-C(15)	1.385(4)
N(4)-C(7)	1.332(4)	N(4)-C(6)	1.442(4)
C(1)-C(2)	1.480(4)	C(2)-C(3)	1.324(4)
C(2)-C(5)	1.506(4)	C(3)-C(4)	1.486(4)
C(5)-C(6)	1.507(4)	C(7)-C(8)	1.504(4)
C(11)-C(14)	1.490(5)	C(11)-C(13)	1.508(5)
C(11)-C(12)	1.522(5)	C(16)-C(18)	1.473(5)
C(16)-C(19)	1.505(5)	C(16)-C(17)	1.523(5)
C(10)-O(2)-C(11)	121.8(3)	C(15)-O(4)-C(16)	121.1(3)
C(9)-N(1)-C(4)	122.8(2)	C(9)-N(1)-C(1)	125.3(3)
C(4)-N(1)-C(1)	111.6(2)	C(10)-N(2)-C(9)	125.5(3)
C(9)-N(3)-C(15)	122.0(3)	C(7)-N(4)-C(6)	121.7(3)
N(1)-C(1)-C(2)	102.8(2)	C(3)-C(2)-C(1)	110.9(3)
C(3)-C(2)-C(5)	127.5(3)	C(1)-C(2)-C(5)	121.6(3)
C(2)-C(3)-C(4)	112.5(3)	N(1)-C(4)-C(3)	102.2(2)
C(2)-C(5)-C(6)	114.9(3)	N(4)-C(6)-C(5)	113.1(3)
O(5)-C(7)-N(4)	122.0(3)	O(5)-C(7)-C(8)	120.9(3)
N(4)-C(7)-C(8)	117.0(3)	N(3)-C(9)-N(1)	120.1(3)
N(3)-C(9)-N(2)	126.2(3)	N(1)-C(9)-N(2)	113.7(3)
O(1)-C(10)-O(2)	127.3(3)	O(1)-C(10)-N(2)	124.9(3)
O(2)-C(10)-N(2)	107.7(3)	O(2)-C(11)-C(14)	109.0(3)
O(2)-C(11)-C(13)	109.7(3)	C(14)-C(11)-C(13)	113.2(4)
O(2)-C(11)-C(12)	101.4(3)	C(14)-C(11)-C(12)	111.4(3)
C(13)-C(11)-C(12)	111.6(3)	O(3)-C(15)-O(4)	125.4(3)
O(3)-C(15)-N(3)	126.8(3)	O(4)-C(15)-N(3)	107.5(3)
O(4)-C(16)-C(18)	110.5(3)	O(4)-C(16)-C(19)	110.2(3)
C(18)-C(16)-C(19)	113.0(4)	O(4)-C(16)-C(17)	102.0(3)
C(18)-C(16)-C(17)	110.9(4)	C(19)-C(16)-C(17)	109.7(4)

Table 7. Bond lengths [Å] and angles [°] related to the hydrogen bonding for C19 H32 N4 O5.

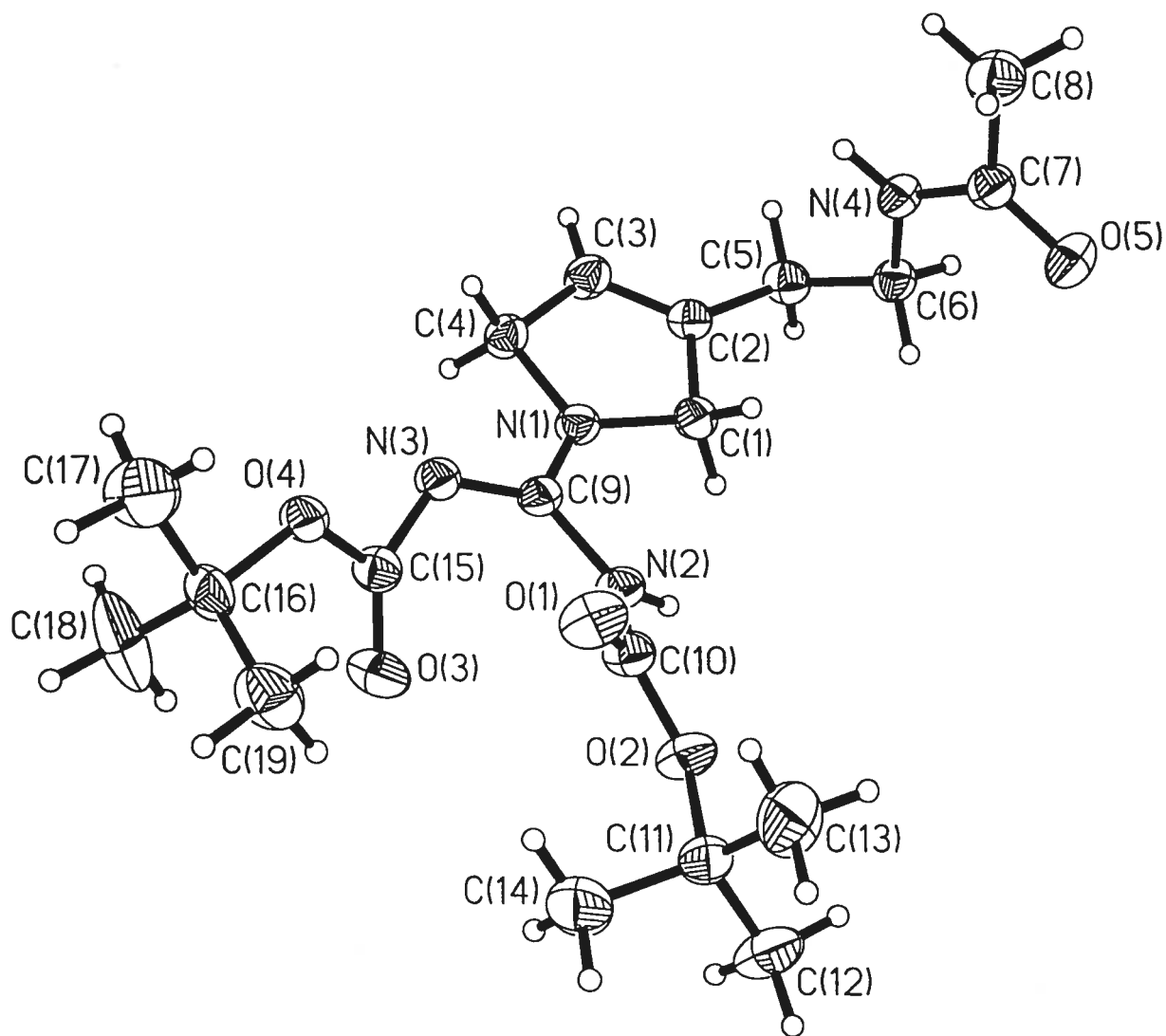
D-H	d(D-H)	d(H..A)	<DHA	d(D..A)	..A
N(2)-H(2)	0.86	2.12	147.9	2.883(3)	O(5)#1
N(4)-H(4)	0.86	2.23	169.1	3.076(4)	N(3)#2

Symmetry transformations used to generate equivalent atoms:

#1 $-x, y+1/2, -z+1/2$ #2 $-x, -y+2, -z$

Table 6. Torsion angles [°] for C19 H32 N4 O5.

C(9)-N(1)-C(1)-C(2)	-171.8(3)
C(4)-N(1)-C(1)-C(2)	2.0(3)
N(1)-C(1)-C(2)-C(3)	-1.8(3)
N(1)-C(1)-C(2)-C(5)	179.7(3)
C(1)-C(2)-C(3)-C(4)	0.9(4)
C(5)-C(2)-C(3)-C(4)	179.4(3)
C(9)-N(1)-C(4)-C(3)	172.5(3)
C(1)-N(1)-C(4)-C(3)	-1.5(3)
C(2)-C(3)-C(4)-N(1)	0.4(4)
C(3)-C(2)-C(5)-C(6)	138.9(4)
C(1)-C(2)-C(5)-C(6)	-42.8(4)
C(7)-N(4)-C(6)-C(5)	174.4(3)
C(2)-C(5)-C(6)-N(4)	-65.7(4)
C(6)-N(4)-C(7)-O(5)	-8.4(5)
C(6)-N(4)-C(7)-C(8)	173.1(3)
C(15)-N(3)-C(9)-N(1)	161.6(3)
C(15)-N(3)-C(9)-N(2)	-19.2(5)
C(4)-N(1)-C(9)-N(3)	-8.2(4)
C(1)-N(1)-C(9)-N(3)	164.9(3)
C(4)-N(1)-C(9)-N(2)	172.4(3)
C(1)-N(1)-C(9)-N(2)	-14.4(4)
C(10)-N(2)-C(9)-N(3)	-24.9(5)
C(10)-N(2)-C(9)-N(1)	154.4(3)
C(11)-O(2)-C(10)-O(1)	7.7(5)
C(11)-O(2)-C(10)-N(2)	-175.5(3)
C(9)-N(2)-C(10)-O(1)	-23.1(5)
C(9)-N(2)-C(10)-O(2)	160.0(3)
C(10)-O(2)-C(11)-C(14)	60.7(4)
C(10)-O(2)-C(11)-C(13)	-63.7(4)
C(10)-O(2)-C(11)-C(12)	178.3(3)
C(16)-O(4)-C(15)-O(3)	-2.5(5)
C(16)-O(4)-C(15)-N(3)	171.5(3)
C(9)-N(3)-C(15)-O(3)	-35.5(5)
C(9)-N(3)-C(15)-O(4)	150.7(3)
C(15)-O(4)-C(16)-C(18)	-61.8(5)
C(15)-O(4)-C(16)-C(19)	63.7(4)
C(15)-O(4)-C(16)-C(17)	-179.8(3)

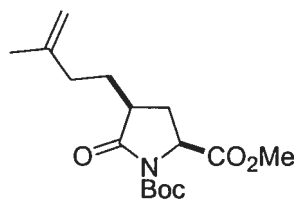


ORTEP view of the C₁₉ H₃₂ N₄ O₅

compound with the numbering scheme adopted. Ellipsoids drawn at 30% probability level. Hydrogens represented by sphere of arbitrary size.

Annexe II

Rapport cristallographique du composé 1.64

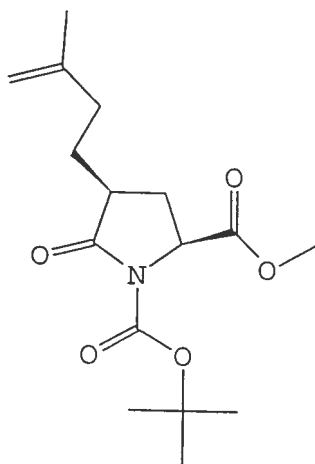


1.64

CRYSTAL AND MOLECULAR STRUCTURE OF
C₁₆ H₂₅ N O₅ COMPOUND (HAN315)

Equipe HANESSIAN

Département de chimie, Université de Montréal,
C.P. 6128, Succ. Centre-Ville, Montréal, Québec, H3C 3J7 (Canada)



Structure résolue au laboratoire de diffraction des rayons X de l'Université de Montréal par Dr. Michel Simard.

Table 1. Crystal data and structure refinement for C16 H25 N O5.

Identification code	HAN315
Empirical formula	C16 H25 N O5
Formula weight	311.370
Temperature	293(2)K
Wavelength	1.54184Å
Crystal system	Orthorhombic
Space group	P 21 21 21
Unit cell dimensions	a = 9.366(3)Å $\alpha = 90^\circ$ b = 11.693(4)Å $\beta = 90^\circ$ c = 16.503(4)Å $\gamma = 90^\circ$
Volume	1807.4(10)Å ³
Z	4
Density (calculated)	1.1443 Mg/m ³
Absorption coefficient	0.697 mm ⁻¹
F(000)	672.0
Crystal size	0.50 x 0.30 x 0.25 mm
Theta range for data collection	4.63 to 69.94°
Index ranges	-11<=h<=11, -14<=k<=14, -20<=l<=20
Reflections collected	18739
Independent reflections	3434 [R(int) = 0.042]
Absorption correction	Integration
Max. and min. transmission	0.8752 and 0.7877
Refinement method	Full-matrix least-squares on F ²
Data / restraints / parameters	3434 / 17 / 215
Goodness-of-fit on F ²	0.863
Final R indices [I>2sigma(I)]	R1 = 0.0526, wR2 = 0.1239
R indices (all data)	R1 = 0.0705, wR2 = 0.1310
Absolute structure parameter	-0.3(3)
Extinction coefficient	0.0021(4)
Largest diff. peak and hole	0.176 and -0.178 e.Å ⁻³

Table 2. Atomic coordinates ($\times 10^4$) and equivalent isotropic displacement parameters ($\text{\AA}^2 \times 10^3$) for C₁₆ H₂₅ N O₅.

U(eq) is defined as one third of the trace of the orthogonalized U_{ij} tensor.

	Occ.	x	y	z	U(eq)
O(5)	1	11858(2)	9113(2)	9510(1)	72(1)
O(6)	1	11329(2)	7376(2)	8421(2)	95(1)
O(7)	1	9087(2)	6707(2)	8552(1)	64(1)
O(11)	1	7424(2)	8862(2)	8199(1)	86(1)
O(12)	1	5893(2)	8076(2)	9064(1)	66(1)
N(1)	1	9686(2)	8258(2)	9242(1)	51(1)
C(2)	1	8219(2)	8308(2)	9520(2)	51(1)
C(3)	1	8204(3)	9413(3)	10050(2)	74(1)
C(4)	1	9751(3)	9640(2)	10260(2)	56(1)
C(5)	1	10608(3)	9010(2)	9633(2)	52(1)
C(6)	1	10159(3)	7410(2)	8684(2)	56(1)
C(7)	1	9203(4)	5790(3)	7930(2)	71(1)
C(8)	1	10289(5)	4931(3)	8206(3)	123(2)
C(9)	1	9579(5)	6303(4)	7120(2)	122(2)
C(10)	1	7734(4)	5297(4)	7930(3)	117(2)
C(11)	1	7174(3)	8432(2)	8850(2)	54(1)
C(12)	1	4757(3)	8216(3)	8489(2)	88(1)
C(13)	1	10174(3)	10904(2)	10301(2)	63(1)
C(14)	1	9537(3)	11530(2)	11020(2)	75(1)
C(15)	0.50	9980(8)	12772(3)	11007(7)	78(1)
C(16)	0.50	11016(11)	13126(8)	11486(10)	106(3)
C(17)	0.50	9228(17)	13594(6)	10452(9)	143(5)
C(15')	0.50	10041(8)	12754(3)	11079(8)	78(1)
C(16')	0.50	9232(14)	13586(4)	10793(11)	143(5)
C(17')	0.50	11519(9)	12999(8)	11385(11)	106(3)

Table 3. Hydrogen coordinates ($\times 10^4$) and isotropic displacement parameters ($\text{\AA}^2 \times 10^3$) for C16 H25 N O5.

	Occ.	x	y	z	U(eq)
H(2)	1	7992	7636	9851	61
H(3A)	1	7803	10049	9750	88
H(3B)	1	7644	9296	10538	88
H(4)	1	9947	9293	10789	67
H(8A)	1	11223	5269	8190	184
H(8B)	1	10264	4277	7854	184
H(8C)	1	10075	4696	8750	184
H(9A)	1	8873	6861	6973	182
H(9B)	1	9606	5711	6717	182
H(9C)	1	10498	6664	7154	182
H(10A)	1	7481	5073	8471	176
H(10B)	1	7707	4641	7581	176
H(10C)	1	7069	5860	7738	176
H(12A)	1	4852	8942	8224	133
H(12B)	1	3856	8183	8766	133
H(12C)	1	4802	7615	8094	133
H(13A)	1	11206	10958	10329	76
H(13B)	1	9869	11280	9807	76
H(14A)	0.50	8504	11477	11001	90
H(14B)	0.50	9860	11177	11519	90
H(14A)	0.50	8505	11522	10974	90
H(14B)	0.50	9793	11130	11513	90
H(16A)	0.50	11287	13891	11484	127
H(16B)	0.50	11475	12610	11827	127
H(17A)	0.50	9510	14361	10582	214
H(17B)	0.50	8214	13517	10520	214
H(17C)	0.50	9479	13428	9901	214
H(16C)	0.50	9577	14332	10780	214
H(16D)	0.50	8318	13427	10605	214
H(17D)	0.50	11601	13796	11515	127
H(17E)	0.50	12203	12805	10974	127
H(16F)	0.50	11699	12551	11862	159

Table 4. Anisotropic parameters ($\text{\AA}^2 \times 10^3$) for C16 H25 N O5.

The anisotropic displacement factor exponent takes the form:

$$-2 \pi^2 [h^2 a^{*2} U_{11} + \dots + 2 h k a^* b^* U_{12}]$$

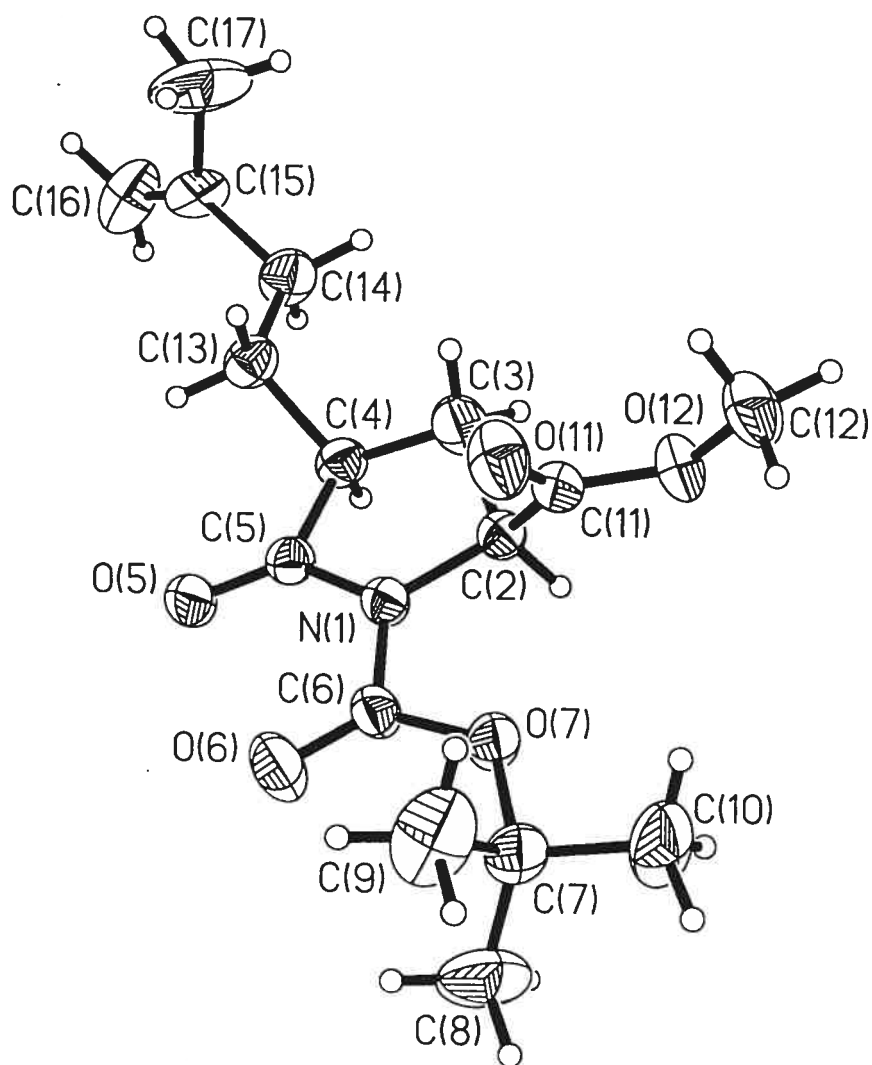
	U11	U22	U33	U23	U13	U12
O(5)	49(1)	60(1)	106(2)	-21(1)	-1(1)	-5(1)
O(6)	54(1)	106(2)	124(2)	-54(2)	19(1)	-12(1)
O(7)	62(1)	60(1)	69(1)	-21(1)	11(1)	-10(1)
O(11)	72(1)	116(2)	71(1)	32(1)	1(1)	-7(1)
O(12)	43(1)	93(2)	62(1)	4(1)	0(1)	-8(1)
N(1)	45(1)	50(1)	60(1)	-9(1)	1(1)	-2(1)
C(2)	50(1)	49(2)	55(2)	-5(1)	1(1)	-2(1)
C(3)	65(2)	78(2)	79(2)	-31(2)	6(2)	-4(2)
C(4)	62(2)	51(2)	55(2)	-2(1)	3(1)	-3(1)
C(5)	48(2)	47(2)	61(2)	-2(1)	-7(1)	-1(1)
C(6)	41(1)	60(2)	67(2)	-11(1)	0(1)	-1(1)
C(7)	83(2)	64(2)	67(2)	-31(2)	9(2)	-8(2)
C(8)	152(4)	84(3)	133(4)	-47(3)	-7(3)	26(3)
C(9)	170(5)	132(4)	63(2)	-23(2)	16(3)	-46(3)
C(10)	106(3)	116(3)	129(4)	-65(3)	25(3)	-49(3)
C(11)	51(2)	51(2)	59(2)	-3(1)	3(1)	2(1)
C(12)	50(2)	117(3)	99(3)	4(2)	-17(2)	-1(2)
C(13)	77(2)	54(2)	59(2)	-8(1)	3(2)	-4(2)
C(14)	88(2)	64(2)	73(2)	-17(2)	11(2)	-6(2)
C(15)	106(3)	55(2)	75(3)	-11(2)	10(2)	6(2)
C(16)	109(7)	82(3)	128(5)	4(3)	2(7)	-26(4)
C(17)	215(6)	81(3)	131(14)	-11(4)	-57(7)	36(4)
C(15')	106(3)	55(2)	75(3)	-11(2)	10(2)	6(2)
C(16')	215(6)	81(3)	131(14)	-11(4)	-57(7)	36(4)
C(17')	109(7)	82(3)	128(5)	4(3)	2(7)	-26(4)

Table 5. Bond lengths [Å] and angles [°] for C16 H25 N O5

O(5)-C(5)	1.195(3)	O(6)-C(6)	1.179(3)
O(7)-C(6)	1.315(3)	O(7)-C(7)	1.488(3)
O(11)-C(11)	1.210(3)	O(12)-C(11)	1.318(3)
O(12)-C(12)	1.435(3)	N(1)-C(5)	1.392(3)
N(1)-C(6)	1.423(3)	N(1)-C(2)	1.450(3)
C(2)-C(11)	1.485(4)	C(2)-C(3)	1.560(4)
C(3)-C(4)	1.513(4)	C(4)-C(5)	1.502(4)
C(4)-C(13)	1.532(4)	C(7)-C(10)	1.492(5)
C(7)-C(8)	1.500(5)	C(7)-C(9)	1.506(5)
C(13)-C(14)	1.516(4)	C(14)-C(15)	1.510
C(14)-C(15')	1.510	C(15)-C(16)	1.319
C(15)-C(17)	1.502	C(15')-C(16')	1.320
C(15')-C(17')	1.501		
C(6)-O(7)-C(7)	120.6(2)	C(11)-O(12)-C(12)	117.5(2)
C(5)-N(1)-C(6)	123.2(2)	C(5)-N(1)-C(2)	114.5(2)
C(6)-N(1)-C(2)	121.9(2)	N(1)-C(2)-C(11)	113.1(2)
N(1)-C(2)-C(3)	102.7(2)	C(11)-C(2)-C(3)	109.3(2)
C(4)-C(3)-C(2)	105.3(2)	C(5)-C(4)-C(3)	105.6(2)
C(5)-C(4)-C(13)	111.4(2)	C(3)-C(4)-C(13)	115.3(3)
O(5)-C(5)-N(1)	126.4(3)	O(5)-C(5)-C(4)	126.3(3)
N(1)-C(5)-C(4)	107.3(2)	O(6)-C(6)-O(7)	128.8(3)
O(6)-C(6)-N(1)	123.4(3)	O(7)-C(6)-N(1)	107.8(2)
O(7)-C(7)-C(10)	102.2(3)	O(7)-C(7)-C(8)	108.8(3)
C(10)-C(7)-C(8)	111.5(3)	O(7)-C(7)-C(9)	110.0(3)
C(10)-C(7)-C(9)	111.7(4)	C(8)-C(7)-C(9)	112.2(3)
O(11)-C(11)-O(12)	123.1(3)	O(11)-C(11)-C(2)	125.1(3)
O(12)-C(11)-C(2)	111.7(2)	C(14)-C(13)-C(4)	113.5(2)
C(15)-C(14)-C(13)	110.2(5)	C(15')-C(14)-C(13)	112.7(5)
C(16)-C(15)-C(17)	120.7	C(16)-C(15)-C(14)	119.7
C(17)-C(15)-C(14)	119.6	C(16')-C(15')-C(17')	120.6
C(16')-C(15')-C(14)	119.7	C(17')-C(15')-C(14)	119.4

Table 6. Torsion angles [°] for C16 H25 N O5.

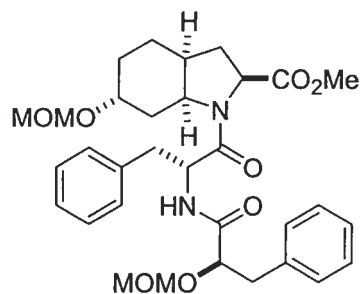
C(5)-N(1)-C(2)-C(11)	129.3(2)
C(6)-N(1)-C(2)-C(11)	-57.8(3)
C(5)-N(1)-C(2)-C(3)	11.6(3)
C(6)-N(1)-C(2)-C(3)	-175.5(3)
N(1)-C(2)-C(3)-C(4)	-19.6(3)
C(11)-C(2)-C(3)-C(4)	-140.0(3)
C(2)-C(3)-C(4)-C(5)	20.9(3)
C(2)-C(3)-C(4)-C(13)	144.4(3)
C(6)-N(1)-C(5)-O(5)	6.6(4)
C(2)-N(1)-C(5)-O(5)	179.4(3)
C(6)-N(1)-C(5)-C(4)	-171.4(2)
C(2)-N(1)-C(5)-C(4)	1.4(3)
C(3)-C(4)-C(5)-O(5)	167.7(3)
C(13)-C(4)-C(5)-O(5)	41.8(4)
C(3)-C(4)-C(5)-N(1)	-14.3(3)
C(13)-C(4)-C(5)-N(1)	-140.2(2)
C(7)-O(7)-C(6)-O(6)	-7.5(5)
C(7)-O(7)-C(6)-N(1)	173.9(2)
C(5)-N(1)-C(6)-O(6)	-11.1(5)
C(2)-N(1)-C(6)-O(6)	176.7(3)
C(5)-N(1)-C(6)-O(7)	167.6(2)
C(2)-N(1)-C(6)-O(7)	-4.6(3)
C(6)-O(7)-C(7)-C(10)	-174.6(3)
C(6)-O(7)-C(7)-C(8)	67.4(4)
C(6)-O(7)-C(7)-C(9)	-55.8(4)
C(12)-O(12)-C(11)-O(11)	-0.2(4)
C(12)-O(12)-C(11)-C(2)	176.1(3)
N(1)-C(2)-C(11)-O(11)	-26.3(4)
C(3)-C(2)-C(11)-O(11)	87.4(3)
N(1)-C(2)-C(11)-O(12)	157.5(2)
C(3)-C(2)-C(11)-O(12)	-88.8(3)
C(5)-C(4)-C(13)-C(14)	-169.7(2)
C(3)-C(4)-C(13)-C(14)	70.0(3)
C(4)-C(13)-C(14)-C(15)	-178.9(4)
C(4)-C(13)-C(14)-C(15')	176.4(4)
C(15')-C(14)-C(15)-C(16)	19(8)
C(13)-C(14)-C(15)-C(16)	-101.4(9)
C(15')-C(14)-C(15)-C(17)	-161(9)
C(13)-C(14)-C(15)-C(17)	79.2(10)
C(15)-C(14)-C(15')-C(16')	37(8)
C(13)-C(14)-C(15')-C(16')	98.0(10)
C(15)-C(14)-C(15')-C(17')	-137(9)
C(13)-C(14)-C(15')-C(17')	-75.8(9)



ORTEP view of the C₁₆ H₂₅ N O₅ compound with the numbering scheme adopted. Ellipsoids drawn at 30% probability level. Hydrogens represented by sphere of arbitrary size.

Annexe III

Rapport cristallographique du composé 1.89

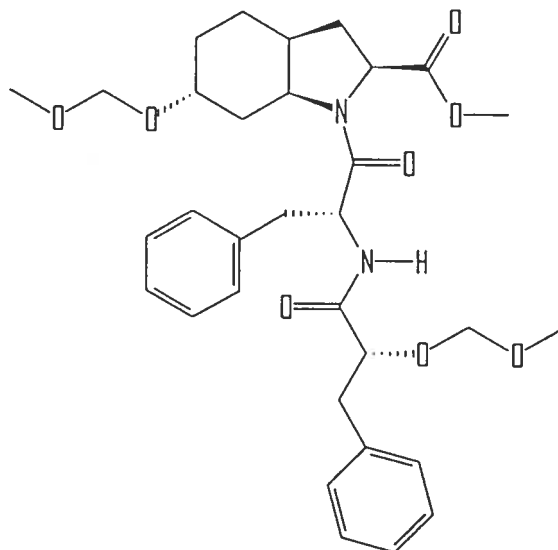


1.89

CRYSTAL AND MOLECULAR STRUCTURE OF
C32 H42 N2 O8 COMPOUND (HAN333)

Equipe HANESSIAN

Département de chimie, Université de Montréal,
C.P. 6128, Succ. Centre-Ville, Montréal, Québec, H3C 3J7 (Canada)



Structure résolue au laboratoire de diffraction des rayons X de l'Université de Montréal par Dr. Michel Simard.

Table 1. Crystal data and structure refinement for C₃₂ H₄₂ N₂ O₈.

Identification code	HAN333
Empirical formula	C ₃₂ H ₄₂ N ₂ O ₈
Formula weight	582.676
Temperature	223(2)K
Wavelength	1.54178Å
Crystal system	Orthorhombic
Space group	P2 ₁ 2 ₁ 2 ₁
Unit cell dimensions	a = 10.019(3)Å α = 90° b = 12.966(4)Å β = 90° c = 23.814(9)Å γ = 90°
Volume	3093.6(18)Å ³
Z	4
Density (calculated)	1.2510 Mg/m ³
Absorption coefficient	0.735 mm ⁻¹
F(000)	1248.0
Crystal size	0.58 x 0.32 x 0.27 mm
Theta range for data collection	3.71 to 70.09°
Index ranges	-12 ≤ h ≤ 12, -15 ≤ k ≤ 15, -29 ≤ l ≤ 2
Reflections collected	14512
Independent reflections	5857 [R(int) = 0.082]
Absorption correction	Integration
Max. and min. transmission	0.8658 and 0.6716
Refinement method	Full-matrix least-squares on F ²
Data / restraints / parameters	5857 / 0 / 383
Goodness-of-fit on F ²	0.904
Final R indices [I > 2σ(I)]	R1 = 0.0498, wR2 = 0.1138
R indices (all data)	R1 = 0.0696, wR2 = 0.1235
Absolute structure parameter	0.2(2)
Extinction coefficient	0.0022(2)
Largest diff. peak and hole	0.180 and -0.149 e.Å ⁻³

Table 2. Atomic coordinates ($\times 10^4$) and equivalent isotropic displacement parameters ($\text{\AA}^2 \times 10^3$) for C32 H42 N2 O8.

$U(\text{eq})$ is defined as one third of the trace of the orthogonalized U_{ij} tensor.

	x	y	z	$U(\text{eq})$
O(1)	-443(2)	1469(2)	8621(1)	70(1)
O(2)	-1177(2)	586(2)	7875(1)	81(1)
O(3)	5062(2)	1335(2)	9421(1)	78(1)
O(4)	4836(3)	2703(2)	10029(1)	105(1)
O(5)	590(2)	2896(1)	7680(1)	61(1)
O(6)	2580(3)	4902(2)	9100(1)	113(1)
O(7)	-595(2)	5613(1)	8547(1)	56(1)
O(8)	-2031(3)	4917(2)	9223(1)	90(1)
N(1)	1958(2)	1805(2)	8129(1)	51(1)
N(2)	1568(3)	4496(2)	8289(1)	55(1)
C(1)	-276(3)	980(2)	8132(1)	61(1)
C(2)	1124(3)	933(2)	7946(1)	56(1)
C(3)	1853(3)	-10(2)	8189(1)	65(1)
C(3A)	3284(3)	352(2)	8268(1)	60(1)
C(4)	4157(4)	-290(2)	8660(1)	77(1)
C(5)	3768(4)	-196(3)	9273(1)	80(1)
C(6)	3741(4)	933(2)	9459(1)	67(1)
C(7)	2776(3)	1543(2)	9097(1)	58(1)
C(7A)	3105(3)	1472(2)	8470(1)	52(1)
C(8)	-1772(4)	1539(3)	8848(1)	79(1)
C(9)	1598(3)	2760(2)	7963(1)	50(1)
C(10)	2465(3)	3674(2)	8124(1)	51(1)
C(11)	1658(3)	5008(2)	8772(1)	61(1)
C(12)	525(3)	5748(2)	8907(1)	54(1)
C(13)	971(3)	6874(2)	8854(1)	65(1)
C(14)	-10(3)	7606(2)	9124(1)	57(1)
C(15)	-923(3)	8131(2)	8798(1)	67(1)
C(16)	-1876(4)	8754(2)	9048(2)	76(1)
C(17)	-1906(4)	8882(2)	9620(2)	74(1)
C(18)	-991(4)	8370(3)	9944(1)	74(1)
C(19)	-53(3)	7729(2)	9700(1)	69(1)
C(20)	3317(3)	4003(2)	7624(1)	58(1)
C(21)	4424(3)	3266(2)	7489(1)	53(1)
C(22)	5658(3)	3371(2)	7734(1)	62(1)
C(23)	6693(3)	2706(3)	7616(2)	71(1)
C(24)	6492(4)	1907(2)	7248(2)	72(1)
C(25)	5277(4)	1790(2)	6996(1)	69(1)
C(26)	4236(3)	2461(2)	7113(1)	60(1)
C(27)	5517(4)	1822(3)	9910(1)	88(1)
C(28)	5192(5)	3524(4)	9656(2)	139(2)
C(29)	-1437(4)	4789(3)	8706(2)	78(1)
C(30)	-2965(4)	5749(3)	9240(2)	99(1)

Table 3. Hydrogen coordinates ($\times 10^4$) and isotropic displacement parameters ($\text{\AA}^2 \times 10^3$) for C32 H42 N2 O8.

	x	y	z	U(eq)
H(2)	931	4665	8059	66
H(2A)	1146	893	7530	68
H(3A)	1460	-218	8548	78
H(3B)	1813	-594	7928	78
H(3A1)	3718	370	7895	71
H(4A)	4099	-1016	8548	92
H(4B)	5088	-73	8616	92
H(5A)	4410	-578	9504	97
H(5B)	2885	-503	9330	97
H(6)	3442	968	9855	81
H(7A)	2798	2268	9213	69
H(7B)	1869	1284	9159	69
H(7A1)	3905	1888	8380	63
H(8A)	-2418	1421	8551	118
H(8B)	-1908	2220	9006	118
H(8C)	-1886	1022	9138	118
H(10)	3048	3485	8444	61
H(12)	235	5626	9298	65
H(13A)	1845	6956	9033	78
H(13B)	1067	7049	8456	78
H(15)	-899	8067	8404	80
H(16)	-2511	9093	8823	92
H(17)	-2544	9315	9788	89
H(18)	-1001	8455	10336	88
H(19)	560	7374	9929	83
H(20A)	2740	4071	7293	70
H(20B)	3701	4683	7702	70
H(22)	5800	3914	7989	74
H(23)	7531	2799	7786	85
H(24)	7187	1441	7170	87
H(25)	5145	1248	6739	82
H(26)	3404	2371	6937	72
H(27A)	5431	1344	10226	106
H(27B)	6466	1987	9866	106
H(28A)	6156	3589	9643	209
H(28B)	4806	4165	9790	209
H(28C)	4856	3374	9283	209
H(29A)	-2136	4709	8421	94
H(29B)	-912	4151	8711	94
H(30A)	-2503	6395	9173	149
H(30B)	-3388	5770	9607	149
H(30C)	-3639	5648	8953	149

Table 4. Anisotropic parameters ($\text{\AA}^2 \times 10^3$) for C32 H42 N2 O8.

The anisotropic displacement factor exponent takes the form:

$$-2 \pi^2 [h^2 a^{*2} U_{11} + \dots + 2 h k a^* b^* U_{12}]$$

	U11	U22	U33	U23	U13	U12
O(1)	74(1)	77(1)	57(1)	-12(1)	3(1)	-10(1)
O(2)	90(2)	63(1)	89(2)	-14(1)	-22(1)	-11(1)
O(3)	86(2)	97(2)	52(1)	-13(1)	-5(1)	11(1)
O(4)	117(2)	90(2)	107(2)	-29(2)	18(2)	-1(2)
O(5)	76(1)	51(1)	57(1)	-4(1)	-11(1)	1(1)
O(6)	126(2)	120(2)	93(2)	-59(2)	-54(2)	60(2)
O(7)	69(1)	50(1)	49(1)	-4(1)	-1(1)	1(1)
O(8)	95(2)	87(2)	89(2)	32(1)	21(1)	10(2)
N(1)	72(2)	37(1)	44(1)	-2(1)	-2(1)	-2(1)
N(2)	72(2)	49(1)	44(1)	-8(1)	-5(1)	14(1)
C(1)	83(2)	43(2)	58(2)	2(1)	-13(2)	-7(2)
C(2)	77(2)	44(1)	48(2)	-6(1)	-6(1)	-4(2)
C(3)	92(2)	44(2)	60(2)	-4(1)	-1(2)	6(2)
C(3A)	86(2)	44(2)	49(2)	-4(1)	6(2)	11(2)
C(4)	111(3)	51(2)	69(2)	0(2)	-1(2)	18(2)
C(5)	118(3)	63(2)	60(2)	11(2)	-5(2)	18(2)
C(6)	89(2)	69(2)	44(2)	4(1)	1(2)	14(2)
C(7)	79(2)	53(2)	41(1)	-2(1)	1(1)	6(2)
C(7A)	72(2)	42(1)	43(1)	-1(1)	6(1)	2(1)
C(8)	83(2)	77(2)	76(2)	2(2)	7(2)	-7(2)
C(9)	65(2)	42(1)	42(1)	-5(1)	1(1)	4(1)
C(10)	65(2)	39(1)	47(1)	-5(1)	-1(1)	6(1)
C(11)	84(2)	49(2)	51(2)	-12(1)	-10(2)	5(2)
C(12)	70(2)	46(2)	46(1)	-7(1)	-3(1)	6(1)
C(13)	76(2)	49(2)	70(2)	-13(1)	14(2)	-1(2)
C(14)	72(2)	42(1)	57(2)	-13(1)	5(2)	-5(1)
C(15)	93(2)	52(2)	55(2)	-4(1)	2(2)	4(2)
C(16)	101(3)	56(2)	72(2)	-2(2)	-2(2)	14(2)
C(17)	90(3)	54(2)	78(2)	-16(2)	11(2)	10(2)
C(18)	95(3)	71(2)	54(2)	-19(2)	12(2)	3(2)
C(19)	89(2)	60(2)	57(2)	-9(2)	-4(2)	7(2)
C(20)	73(2)	40(1)	62(2)	2(1)	6(2)	0(1)
C(21)	67(2)	40(1)	51(2)	4(1)	9(1)	3(1)
C(22)	72(2)	50(2)	63(2)	3(1)	1(2)	-2(2)
C(23)	68(2)	62(2)	83(2)	16(2)	-4(2)	-2(2)
C(24)	80(2)	52(2)	85(2)	14(2)	21(2)	14(2)
C(25)	95(3)	47(2)	64(2)	-1(1)	10(2)	6(2)
C(26)	75(2)	49(2)	55(2)	0(1)	-1(2)	4(2)
C(27)	118(3)	92(3)	55(2)	-2(2)	-15(2)	13(3)
C(28)	140(4)	89(3)	189(6)	22(4)	-27(4)	-12(3)
C(29)	84(3)	60(2)	91(3)	-4(2)	6(2)	-12(2)
C(30)	95(3)	102(3)	101(3)	15(2)	34(2)	20(3)

Table 5. Bond lengths [Å] and angles [°] for C32 H42 N2 O8

O(1)-C(1)	1.336(3)	O(1)-C(8)	1.440(4)
O(2)-C(1)	1.205(3)	O(3)-C(27)	1.401(4)
O(3)-C(6)	1.426(4)	O(4)-C(27)	1.361(4)
O(4)-C(28)	1.432(5)	O(5)-C(9)	1.227(3)
O(6)-C(11)	1.217(4)	O(7)-C(29)	1.413(4)
O(7)-C(12)	1.422(3)	O(8)-C(29)	1.378(4)
O(8)-C(30)	1.429(4)	N(1)-C(9)	1.349(3)
N(1)-C(7A)	1.472(4)	N(1)-C(2)	1.473(3)
N(2)-C(11)	1.331(3)	N(2)-C(10)	1.448(3)
C(1)-C(2)	1.472(4)	C(2)-C(3)	1.538(4)
C(3)-C(3A)	1.520(4)	C(3A)-C(4)	1.526(4)
C(3A)-C(7A)	1.540(4)	C(4)-C(5)	1.517(4)
C(5)-C(6)	1.530(4)	C(6)-C(7)	1.517(4)
C(7)-C(7A)	1.531(3)	C(9)-C(10)	1.518(4)
C(10)-C(20)	1.527(4)	C(11)-C(12)	1.521(4)
C(12)-C(13)	1.531(4)	C(13)-C(14)	1.509(4)
C(14)-C(15)	1.380(4)	C(14)-C(19)	1.384(4)
C(15)-C(16)	1.385(4)	C(16)-C(17)	1.373(4)
C(17)-C(18)	1.369(5)	C(18)-C(19)	1.382(4)
C(20)-C(21)	1.499(4)	C(21)-C(22)	1.372(4)
C(21)-C(26)	1.390(4)	C(22)-C(23)	1.379(4)
C(23)-C(24)	1.371(5)	C(24)-C(25)	1.366(5)
C(25)-C(26)	1.386(4)		
C(1)-O(1)-C(8)	118.2(3)	C(27)-O(3)-C(6)	114.4(3)
C(27)-O(4)-C(28)	111.6(3)	C(29)-O(7)-C(12)	113.8(2)
C(29)-O(8)-C(30)	113.6(3)	C(9)-N(1)-C(7A)	129.8(2)
C(9)-N(1)-C(2)	117.8(2)	C(7A)-N(1)-C(2)	112.4(2)
C(11)-N(2)-C(10)	124.0(2)	O(2)-C(1)-O(1)	123.4(3)
O(2)-C(1)-C(2)	122.9(3)	O(1)-C(1)-C(2)	113.7(3)
C(1)-C(2)-N(1)	114.8(2)	C(1)-C(2)-C(3)	111.8(3)
N(1)-C(2)-C(3)	103.2(2)	C(3A)-C(3)-C(2)	104.4(2)
C(3)-C(3A)-C(4)	116.6(3)	C(3)-C(3A)-C(7A)	102.7(2)
C(4)-C(3A)-C(7A)	112.9(3)	C(5)-C(4)-C(3A)	113.4(3)
C(4)-C(5)-C(6)	111.1(3)	O(3)-C(6)-C(7)	111.3(3)
O(3)-C(6)-C(5)	108.4(3)	C(7)-C(6)-C(5)	110.2(3)
C(6)-C(7)-C(7A)	112.7(2)	N(1)-C(7A)-C(7)	110.7(2)
N(1)-C(7A)-C(3A)	101.2(2)	C(7)-C(7A)-C(3A)	112.8(2)
O(5)-C(9)-N(1)	120.9(3)	O(5)-C(9)-C(10)	119.9(2)
N(1)-C(9)-C(10)	119.3(2)	N(2)-C(10)-C(9)	106.7(2)
N(2)-C(10)-C(20)	110.6(2)	C(9)-C(10)-C(20)	109.9(2)
O(6)-C(11)-N(2)	123.3(3)	O(6)-C(11)-C(12)	120.2(3)
N(2)-C(11)-C(12)	116.5(3)	O(7)-C(12)-C(11)	112.6(2)
O(7)-C(12)-C(13)	107.4(2)	C(11)-C(12)-C(13)	111.5(2)
C(14)-C(13)-C(12)	112.0(2)	C(15)-C(14)-C(19)	118.7(3)
C(15)-C(14)-C(13)	120.2(3)	C(19)-C(14)-C(13)	121.0(3)
C(14)-C(15)-C(16)	120.1(3)	C(17)-C(16)-C(15)	120.9(3)
C(18)-C(17)-C(16)	119.0(3)	C(17)-C(18)-C(19)	120.8(3)
C(18)-C(19)-C(14)	120.4(3)	C(21)-C(20)-C(10)	113.7(2)
C(22)-C(21)-C(26)	118.0(3)	C(22)-C(21)-C(20)	120.8(3)
C(26)-C(21)-C(20)	121.1(3)	C(21)-C(22)-C(23)	121.9(3)
C(24)-C(23)-C(22)	119.5(3)	C(25)-C(24)-C(23)	119.8(3)
C(24)-C(25)-C(26)	120.8(3)	C(25)-C(26)-C(21)	120.0(3)
O(4)-C(27)-O(3)	112.8(3)	O(8)-C(29)-O(7)	113.9(3)

Table 6. Torsion angles [$^{\circ}$] for C32 H42 N2 O8.

C(8)-O(1)-C(1)-O(2)	-0.8(4)
C(8)-O(1)-C(1)-C(2)	-178.7(3)
O(2)-C(1)-C(2)-N(1)	152.2(3)
O(1)-C(1)-C(2)-N(1)	-29.9(3)
O(2)-C(1)-C(2)-C(3)	-90.6(3)
O(1)-C(1)-C(2)-C(3)	87.3(3)
C(9)-N(1)-C(2)-C(1)	-60.2(3)
C(7A)-N(1)-C(2)-C(1)	120.7(3)
C(9)-N(1)-C(2)-C(3)	177.8(2)
C(7A)-N(1)-C(2)-C(3)	-1.2(3)
C(1)-C(2)-C(3)-C(3A)	-147.2(2)
N(1)-C(2)-C(3)-C(3A)	-23.2(3)
C(2)-C(3)-C(3A)-C(4)	162.3(2)
C(2)-C(3)-C(3A)-C(7A)	38.3(3)
C(3)-C(3A)-C(4)-C(5)	-70.4(4)
C(7A)-C(3A)-C(4)-C(5)	48.3(4)
C(3A)-C(4)-C(5)-C(6)	-54.3(4)
C(27)-O(3)-C(6)-C(7)	110.4(3)
C(27)-O(3)-C(6)-C(5)	-128.3(3)
C(4)-C(5)-C(6)-O(3)	-64.3(4)
C(4)-C(5)-C(6)-C(7)	57.8(4)
O(3)-C(6)-C(7)-C(7A)	63.7(3)
C(5)-C(6)-C(7)-C(7A)	-56.6(4)
C(9)-N(1)-C(7A)-C(7)	85.9(3)
C(2)-N(1)-C(7A)-C(7)	-95.3(3)
C(9)-N(1)-C(7A)-C(3A)	-154.4(3)
C(2)-N(1)-C(7A)-C(3A)	24.5(3)
C(6)-C(7)-C(7A)-N(1)	163.5(2)
C(6)-C(7)-C(7A)-C(3A)	50.9(4)
C(3)-C(3A)-C(7A)-N(1)	-37.7(3)
C(4)-C(3A)-C(7A)-N(1)	-164.2(3)
C(3)-C(3A)-C(7A)-C(7)	80.5(3)
C(4)-C(3A)-C(7A)-C(7)	-45.9(4)
C(7A)-N(1)-C(9)-O(5)	-179.3(2)
C(2)-N(1)-C(9)-O(5)	1.9(4)
C(7A)-N(1)-C(9)-C(10)	1.3(4)
C(2)-N(1)-C(9)-C(10)	-177.5(2)
C(11)-N(2)-C(10)-C(9)	127.7(3)
C(11)-N(2)-C(10)-C(20)	-112.8(3)
O(5)-C(9)-C(10)-N(2)	42.6(3)
N(1)-C(9)-C(10)-N(2)	-138.0(2)
O(5)-C(9)-C(10)-C(20)	-77.4(3)
N(1)-C(9)-C(10)-C(20)	102.0(3)
C(10)-N(2)-C(11)-O(6)	7.2(5)
C(10)-N(2)-C(11)-C(12)	-172.3(2)
C(29)-O(7)-C(12)-C(11)	81.0(3)
C(29)-O(7)-C(12)-C(13)	-155.8(2)
O(6)-C(11)-C(12)-O(7)	-167.0(3)
N(2)-C(11)-C(12)-O(7)	12.5(4)
O(6)-C(11)-C(12)-C(13)	72.1(4)
N(2)-C(11)-C(12)-C(13)	-108.3(3)
O(7)-C(12)-C(13)-C(14)	70.7(3)
C(11)-C(12)-C(13)-C(14)	-165.5(2)
C(12)-C(13)-C(14)-C(15)	-99.6(3)
C(12)-C(13)-C(14)-C(19)	77.5(4)
C(19)-C(14)-C(15)-C(16)	-1.1(5)
C(13)-C(14)-C(15)-C(16)	176.0(3)
C(14)-C(15)-C(16)-C(17)	1.9(5)
C(15)-C(16)-C(17)-C(18)	-1.1(5)
C(16)-C(17)-C(18)-C(19)	-0.3(5)

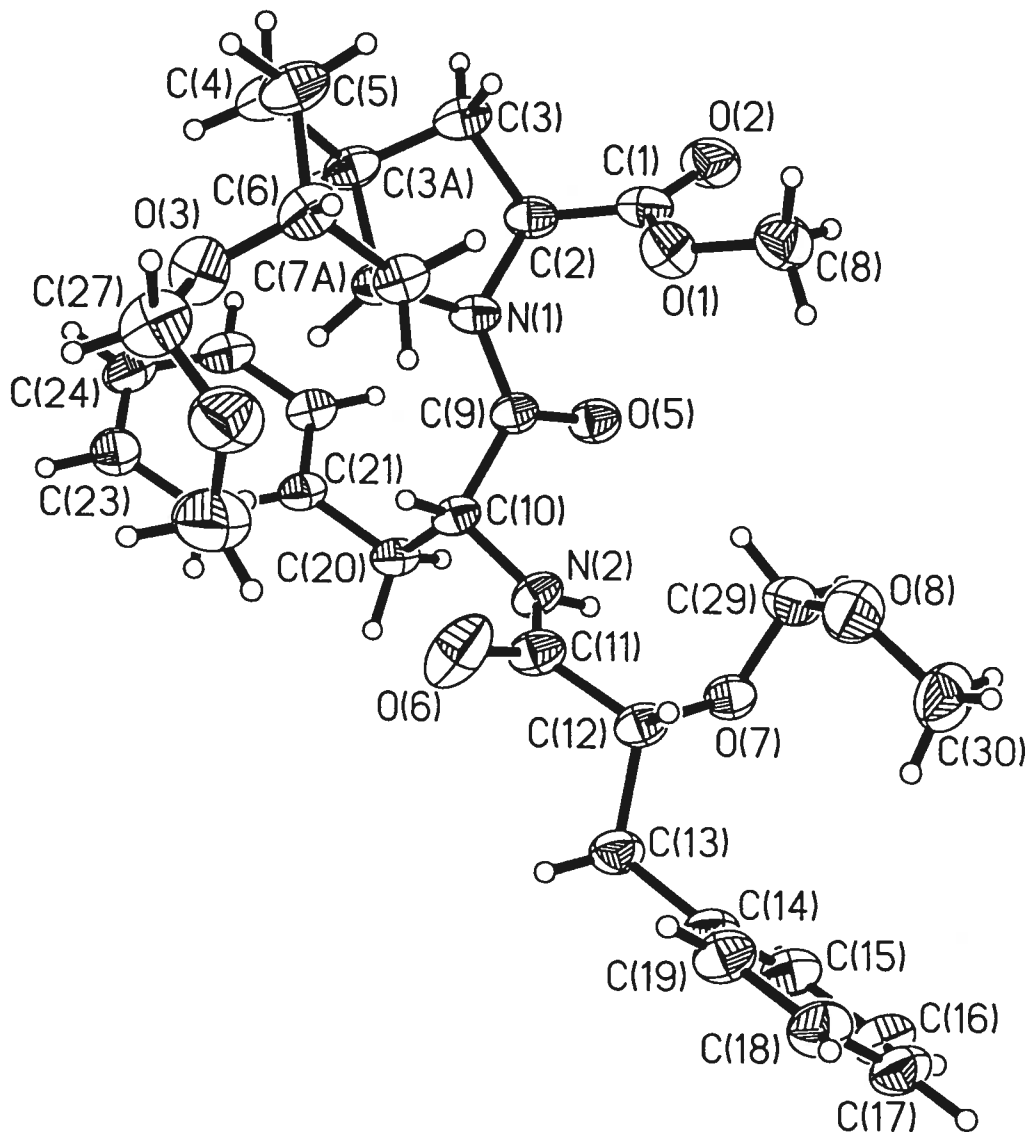
C(17)-C(18)-C(19)-C(14)	1.0(5)
C(15)-C(14)-C(19)-C(18)	-0.2(5)
C(13)-C(14)-C(19)-C(18)	-177.4(3)
N(2)-C(10)-C(20)-C(21)	170.3(2)
C(9)-C(10)-C(20)-C(21)	-72.1(3)
C(10)-C(20)-C(21)-C(22)	-89.6(3)
C(10)-C(20)-C(21)-C(26)	90.8(3)
C(26)-C(21)-C(22)-C(23)	-0.1(4)
C(20)-C(21)-C(22)-C(23)	-179.8(3)
C(21)-C(22)-C(23)-C(24)	-0.6(5)
C(22)-C(23)-C(24)-C(25)	1.2(5)
C(23)-C(24)-C(25)-C(26)	-1.0(5)
C(24)-C(25)-C(26)-C(21)	0.3(5)
C(22)-C(21)-C(26)-C(25)	0.3(4)
C(20)-C(21)-C(26)-C(25)	180.0(3)
C(28)-O(4)-C(27)-O(3)	-73.5(5)
C(6)-O(3)-C(27)-O(4)	-66.6(4)
C(30)-O(8)-C(29)-O(7)	66.5(4)
C(12)-O(7)-C(29)-O(8)	63.3(4)

Table 7. Bond lengths [Å] and angles [°] related to the hydrogen bonding for C32 H42 N2 O8.

D-H	d(D-H)	d(H..A)	<DHA	d(D..A)	..A
N(2)-H(2)	0.87	2.54	127.0	3.137(3)	O(2)#1

Symmetry transformations used to generate equivalent atoms:

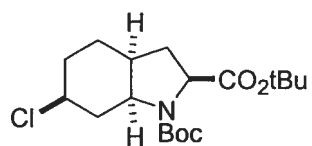
#1 $-x, y+1/2, -z+3/2$



ORTEP view of the C₃₂ H₄₂ N₂ O₈ compound with the numbering scheme adopted. Ellipsoids drawn at 30% probability level. Hydrogens represented by sphere of arbitrary size.

Annexe IV

Rapport cristallographique du composé 2.116



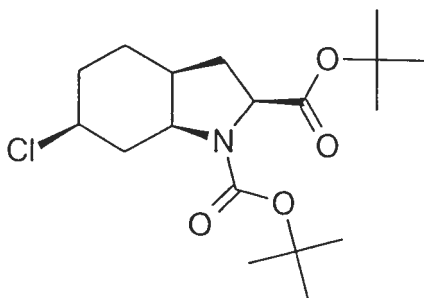
2.116

CRYSTAL AND MOLECULAR STRUCTURE OF
C₁₈ H₃₀ Cl N O₄ COMPOUND (HAN338)

Equipe Hanessian

Département de chimie, Université de Montréal,

C.P. 6128, Succ. Centre-Ville, Montréal, Québec, H3C 3J7 (Canada)



Structure solved and refined in the laboratory of X-ray diffraction
Université de Montréal by Dr. Michel Simard.

Table 1. Crystal data and structure refinement for C₁₈ H₃₀ Cl N O₄.

Identification code	HAN338
Empirical formula	C ₁₈ H ₃₀ Cl N O ₄
Formula weight	359.88
Temperature	293(2) K
Wavelength	1.54178 Å
Crystal system	Orthorhombic
Space group	P2 ₁ 2 ₁ 2 ₁
Unit cell dimensions	a = 6.335(3) Å α = 90° b = 9.404(2) Å β = 90° c = 34.399(9) Å γ = 90°
Volume	2049.3(12) Å ³
Z	4
Density (calculated)	1.166 Mg/m ³
Absorption coefficient	1.809 mm ⁻¹
F(000)	776
Crystal size	0.91 x 0.23 x 0.16 mm
Theta range for data collection	2.57 to 69.98°
Index ranges	-7 ≤ h ≤ 7, -11 ≤ k ≤ 11, -41 ≤ l ≤ 41
Reflections collected	3830
Independent reflections	3830 [R _{int} = 0.052]
Absorption correction	Gaussian
Max. and min. transmission	0.7700 and 0.5700
Refinement method	Full-matrix least-squares on F ²
Data / restraints / parameters	3830 / 0 / 224
Goodness-of-fit on F ²	0.725
Final R indices [I > 2σ(I)]	R ₁ = 0.0438, wR ₂ = 0.0986
R indices (all data)	R ₁ = 0.0769, wR ₂ = 0.1102

Absolute structure parameter	0.01(3)
Extinction coefficient	0.0023(2)
Largest diff. peak and hole	0.146 and -0.167 e/Å ³

Table 2. Atomic coordinates ($\times 10^4$) and equivalent isotropic displacement parameters ($\text{\AA}^2 \times 10^3$) for C18 H30 Cl N O4.

U_{eq} is defined as one third of the trace of the orthogonalized U_{ij} tensor.

	x	y	z	U_{eq}
Cl	3060 (2)	5222 (1)	7478 (1)	125 (1)
O(10)	2337 (4)	1168 (2)	9162 (1)	98 (1)
O(11)	2763 (4)	630 (2)	8521 (1)	83 (1)
O(15)	1308 (3)	4512 (3)	9078 (1)	87 (1)
O(16)	3162 (3)	4382 (2)	9638 (1)	76 (1)
N	4298 (4)	2548 (3)	8767 (1)	76 (1)
C(2)	5312 (5)	2897 (3)	8399 (1)	71 (1)
C(3)	3751 (5)	3654 (3)	8123 (1)	74 (1)
C(4)	4933 (5)	4399 (4)	7797 (1)	85 (1)
C(5)	6449 (6)	5481 (4)	7952 (1)	94 (1)
C(6)	8076 (5)	4748 (4)	8205 (1)	96 (1)
C(7)	7127 (5)	3854 (3)	8531 (1)	80 (1)
C(8)	6144 (5)	4663 (4)	8869 (1)	84 (1)
C(9)	4805 (5)	3539 (4)	9077 (1)	74 (1)
C(10)	3036 (6)	1418 (4)	8844 (1)	81 (1)
C(11)	1607 (6)	-691 (4)	8534 (1)	81 (1)
C(12)	2619 (7)	-1705 (4)	8818 (1)	122 (2)
C(13)	-692 (5)	-406 (5)	8635 (1)	121 (1)
C(14)	1826 (7)	-1242 (4)	8122 (1)	106 (1)
C(15)	2869 (6)	4174 (3)	9259 (1)	74 (1)
C(16)	1445 (6)	4927 (4)	9892 (1)	78 (1)
C(17)	839 (7)	6394 (4)	9758 (1)	113 (1)
C(18)	2567 (6)	4979 (4)	10286 (1)	100 (1)
C(19)	-314 (6)	3897 (4)	9893 (1)	108 (1)

Table 3. Hydrogen coordinates ($\times 10^4$) and isotropic displacement parameters ($\text{\AA}^2 \times 10^3$) for C18 H30 Cl N O4.

	x	y	z	U_{eq}
H(2)	5865	2034	8276	86
H(3A)	2782	2962	8014	89
H(3B)	2932	4345	8269	89
H(4)	5729	3686	7650	102
H(5A)	5692	6187	8103	112
H(5B)	7146	5961	7738	112
H(6A)	8988	5463	8319	115
H(6B)	8944	4140	8043	115
H(7)	8245	3243	8635	96
H(8A)	5273	5441	8776	101
H(8B)	7224	5040	9040	101
H(9)	5655	3061	9275	89
H(12A)	2465	-1343	9077	183
H(12B)	4092	-1801	8757	183
H(12C)	1946	-2617	8799	183
H(13A)	-1251	297	8461	181
H(13B)	-788	-66	8897	181
H(13C)	-1487	-1270	8609	181
H(14A)	3295	-1337	8059	159
H(14B)	1174	-586	7946	159
H(14C)	1149	-2152	8102	159
H(17A)	-54	6832	9949	170
H(17B)	94	6328	9516	170
H(17C)	2089	6957	9724	170
H(18A)	3006	4038	10358	150
H(18B)	1618	5344	10479	150
H(18C)	3780	5587	10268	150
H(19A)	217	2967	9954	162
H(19B)	-968	3883	9642	162
H(19C)	-1335	4173	10085	162

Table 4. Anisotropic parameters ($\text{\AA}^2 \times 10^3$) for C18 H30 Cl N O4.

The anisotropic displacement factor exponent takes the form:

$$-2 \pi^2 [h^2 a^{*2} U_{11} + \dots + 2 h k a^* b^* U_{12}]$$

	U11	U22	U33	U23	U13	U12
Cl	120(1)	165(1)	91(1)	40(1)	-12(1)	7(1)
O(10)	127(2)	104(2)	62(1)	4(1)	11(1)	-24(2)
O(11)	106(2)	76(1)	68(1)	-1(1)	8(1)	-17(1)
O(15)	75(2)	113(2)	72(1)	0(1)	-12(1)	11(2)
O(16)	80(1)	87(1)	60(1)	-4(1)	-8(1)	3(1)
N	92(2)	78(2)	58(2)	-3(1)	3(2)	-5(2)
C(2)	69(2)	76(2)	69(2)	-1(2)	6(2)	7(2)
C(3)	67(2)	87(2)	68(2)	4(2)	3(2)	-5(2)
C(4)	86(2)	100(3)	68(2)	13(2)	4(2)	11(2)
C(5)	88(3)	101(3)	92(2)	13(2)	15(2)	-7(3)
C(6)	71(2)	107(3)	110(3)	-4(2)	8(2)	-3(2)
C(7)	66(2)	86(2)	89(2)	0(2)	-3(2)	7(2)
C(8)	82(2)	90(3)	81(2)	-3(2)	-7(2)	-5(2)
C(9)	77(2)	79(2)	66(2)	-4(2)	-9(2)	4(2)
C(10)	96(3)	76(2)	69(2)	2(2)	1(2)	-1(2)
C(11)	87(3)	79(2)	77(2)	-1(2)	8(2)	-7(2)
C(12)	145(4)	90(3)	131(3)	27(3)	-8(3)	3(3)
C(13)	93(3)	149(4)	120(3)	-27(3)	12(2)	-6(3)
C(14)	116(3)	105(3)	97(3)	-21(2)	19(3)	-9(3)
C(15)	78(2)	80(2)	64(2)	1(2)	-3(2)	-6(2)
C(16)	93(3)	79(2)	63(2)	-2(2)	3(2)	3(2)
C(17)	139(4)	102(3)	99(3)	-4(2)	-2(3)	32(3)
C(18)	120(3)	113(3)	67(2)	-6(2)	-9(2)	2(3)
C(19)	106(3)	130(4)	88(3)	13(2)	5(2)	-28(3)

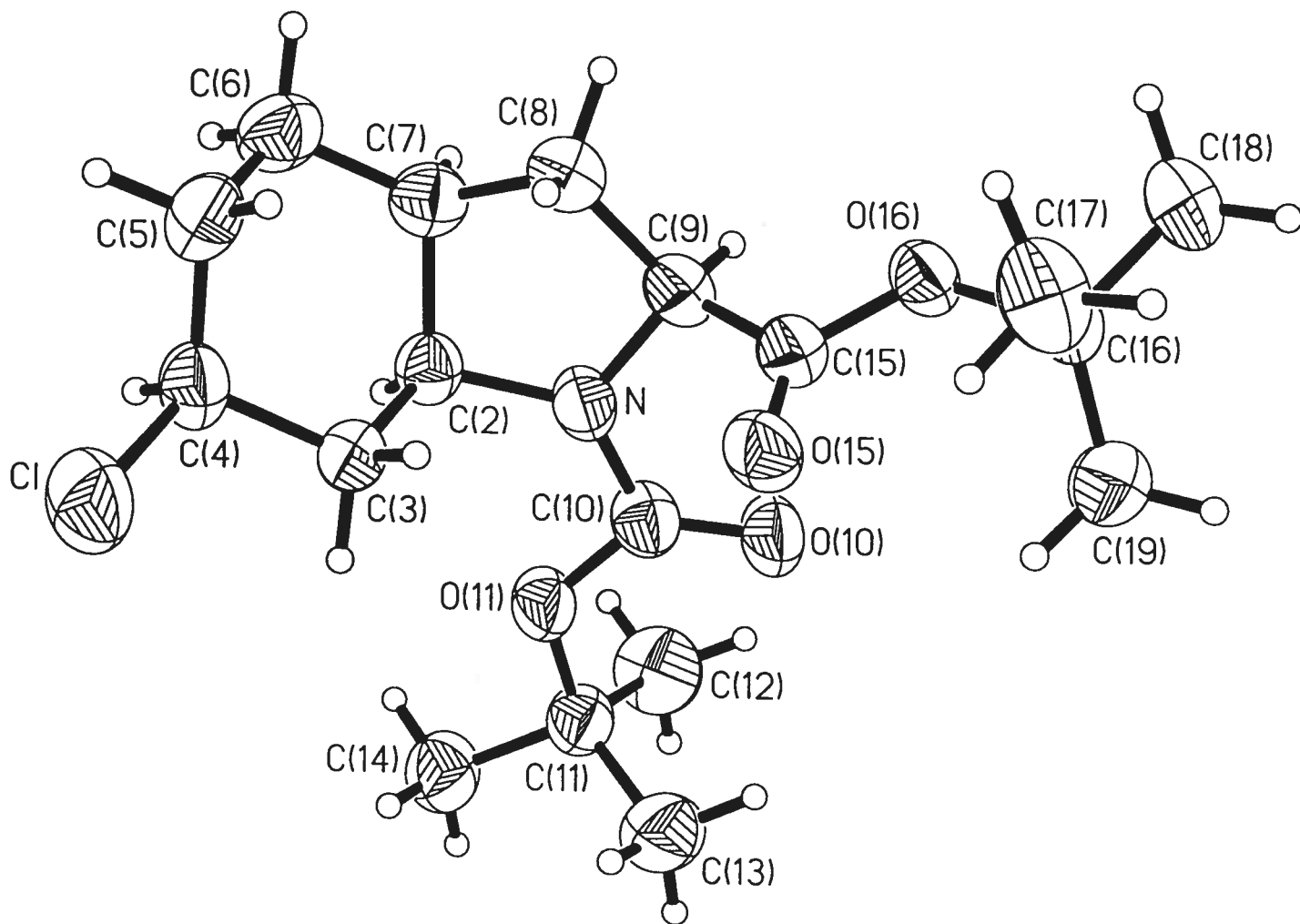
Table 5. Bond lengths [Å] and angles [°] for C18 H30 Cl N O4

C1-C(4)	1.793 (3)
O(10)-C(10)	1.201 (4)
O(11)-C(10)	1.346 (4)
O(11)-C(11)	1.443 (4)
O(15)-C(15)	1.211 (3)
O(16)-C(15)	1.329 (3)
O(16)-C(16)	1.488 (4)
N-C(10)	1.356 (4)
N-C(9)	1.451 (4)
N-C(2)	1.457 (4)
C(2)-C(7)	1.528 (4)
C(2)-C(3)	1.544 (4)
C(3)-C(4)	1.521 (4)
C(4)-C(5)	1.496 (4)
C(5)-C(6)	1.516 (4)
C(6)-C(7)	1.523 (4)
C(7)-C(8)	1.523 (4)
C(8)-C(9)	1.532 (4)
C(9)-C(15)	1.502 (4)
C(11)-C(12)	1.507 (4)
C(11)-C(14)	1.515 (4)
C(11)-C(13)	1.520 (5)
C(16)-C(19)	1.476 (4)
C(16)-C(17)	1.504 (5)
C(16)-C(18)	1.531 (4)
C(10)-O(11)-C(11)	120.9 (3)
C(15)-O(16)-C(16)	121.7 (3)
C(10)-N-C(9)	119.4 (3)
C(10)-N-C(2)	127.3 (3)
C(9)-N-C(2)	113.2 (3)
N-C(2)-C(7)	102.0 (2)
N-C(2)-C(3)	110.8 (3)
C(7)-C(2)-C(3)	113.1 (3)
C(4)-C(3)-C(2)	110.5 (2)
C(5)-C(4)-C(3)	111.5 (3)
C(5)-C(4)-CL	110.5 (3)
C(3)-C(4)-CL	109.0 (2)
C(4)-C(5)-C(6)	109.4 (3)
C(5)-C(6)-C(7)	113.9 (3)
C(8)-C(7)-C(6)	116.5 (3)
C(8)-C(7)-C(2)	102.3 (3)
C(6)-C(7)-C(2)	113.8 (3)
C(7)-C(8)-C(9)	103.7 (3)
N-C(9)-C(15)	112.4 (3)
N-C(9)-C(8)	102.9 (3)
C(15)-C(9)-C(8)	111.9 (3)
O(10)-C(10)-O(11)	126.5 (3)
O(10)-C(10)-N	123.2 (3)
O(11)-C(10)-N	110.2 (3)
O(11)-C(11)-C(12)	110.4 (3)
O(11)-C(11)-C(14)	102.6 (3)
C(12)-C(11)-C(14)	110.5 (3)
O(11)-C(11)-C(13)	110.0 (3)
C(12)-C(11)-C(13)	111.9 (3)
C(14)-C(11)-C(13)	111.1 (3)

O(15)-C(15)-O(16)	125.4(3)
O(15)-C(15)-C(9)	123.8(3)
O(16)-C(15)-C(9)	110.7(3)
C(19)-C(16)-O(16)	109.1(3)
C(19)-C(16)-C(17)	114.2(3)
O(16)-C(16)-C(17)	108.7(3)
C(19)-C(16)-C(18)	111.7(3)
O(16)-C(16)-C(18)	101.1(3)
C(17)-C(16)-C(18)	111.2(3)

Table 6. Torsion angles [$^{\circ}$] for C18 H30 Cl N O4.

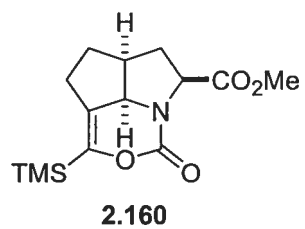
C(10)-N-C(2)-C(7)	-158.0(3)
C(9)-N-C(2)-C(7)	20.2(3)
C(10)-N-C(2)-C(3)	81.3(4)
C(9)-N-C(2)-C(3)	-100.5(3)
N-C(2)-C(3)-C(4)	163.2(3)
C(7)-C(2)-C(3)-C(4)	49.3(4)
C(2)-C(3)-C(4)-C(5)	-59.3(4)
C(2)-C(3)-C(4)-CL	178.5(2)
C(3)-C(4)-C(5)-C(6)	61.3(4)
CL-C(4)-C(5)-C(6)	-177.3(2)
C(4)-C(5)-C(6)-C(7)	-54.4(4)
C(5)-C(6)-C(7)-C(8)	-72.4(4)
C(5)-C(6)-C(7)-C(2)	46.2(4)
N-C(2)-C(7)-C(8)	-35.9(3)
C(3)-C(2)-C(7)-C(8)	83.2(3)
N-C(2)-C(7)-C(6)	-162.4(3)
C(3)-C(2)-C(7)-C(6)	-43.3(4)
C(6)-C(7)-C(8)-C(9)	164.1(3)
C(2)-C(7)-C(8)-C(9)	39.3(3)
C(10)-N-C(9)-C(15)	-57.0(4)
C(2)-N-C(9)-C(15)	124.7(3)
C(10)-N-C(9)-C(8)	-177.6(3)
C(2)-N-C(9)-C(8)	4.1(3)
C(7)-C(8)-C(9)-N	-27.0(3)
C(7)-C(8)-C(9)-C(15)	-147.9(3)
C(11)-O(11)-C(10)-O(10)	-2.6(5)
C(11)-O(11)-C(10)-N	175.4(3)
C(9)-N-C(10)-O(10)	-1.7(5)
C(2)-N-C(10)-O(10)	176.4(3)
C(9)-N-C(10)-O(11)	-179.8(3)
C(2)-N-C(10)-O(11)	-1.7(5)
C(10)-O(11)-C(11)-C(12)	-58.6(4)
C(10)-O(11)-C(11)-C(14)	-176.4(3)
C(10)-O(11)-C(11)-C(13)	65.3(4)
C(16)-O(16)-C(15)-O(15)	7.0(5)
C(16)-O(16)-C(15)-C(9)	-176.6(3)
N-C(9)-C(15)-O(15)	-38.5(5)
C(8)-C(9)-C(15)-O(15)	76.8(4)
N-C(9)-C(15)-O(16)	145.1(3)
C(8)-C(9)-C(15)-O(16)	-99.7(3)
C(15)-O(16)-C(16)-C(19)	62.4(4)
C(15)-O(16)-C(16)-C(17)	-62.7(4)
C(15)-O(16)-C(16)-C(18)	-179.7(3)



ORTEP view of the C₁₈ H₃₀ Cl N O₄ compound with the numbering scheme adopted. Ellipsoids drawn at 30% probability level. Hydrogens represented by sphere of arbitrary size.

Annexe V

Rapport cristallographique du composé 2.160



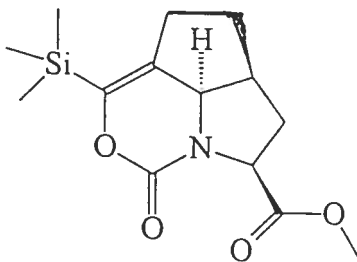
CRYSTAL AND MOLECULAR STRUCTURE OF
C₁₄ H₂₁ N O₄ Si COMPOUND (HAN360)

Thursday, July 03, 2003

Equipe Hanessian

Département de chimie, Université de Montréal,

C.P. 6128, Succ. Centre-Ville, Montréal, Québec, H3C 3J7 (Canada)



Structure solved and refined in the laboratory of X-ray diffraction
Université de Montréal by Dr. Michel Simard.

Table 1. Crystal data and structure refinement for C₁₄ H₂₁ N O₄ Si.

Identification code	HAN360
Empirical formula	C ₁₄ H ₂₁ N O ₄ Si
Formula weight	295.41
Temperature	220(2) K
Wavelength	1.54178 Å
Crystal system	Monoclinic
Space group	P2 ₁
Unit cell dimensions	a = 7.00090(10) Å α = 90° b = 10.76630(10) Å β = 98.2760(10)° c = 10.51390(10) Å γ = 90°
Volume	784.220(15) Å ³
Z	2
Density (calculated)	1.251 Mg/m ³
Absorption coefficient	1.436 mm ⁻¹
F(000)	316
Crystal size	0.46 × 0.30 × 0.20 mm
Theta range for data collection	4.25 to 72.88°
Index ranges	-8 ≤ h ≤ 8, -12 ≤ k ≤ 10, -12 ≤ l ≤ 12
Reflections collected	6334
Independent reflections	2408 [R _{int} = 0.023]
Absorption correction	Semi-empirical from equivalents
Max. and min. transmission	0.8100 and 0.6800
Refinement method	Full-matrix least-squares on F ²
Data / restraints / parameters	2408 / 1 / 185
Goodness-of-fit on F ²	1.087
Final R indices [I > 2σ(I)]	R ₁ = 0.0512, wR ₂ = 0.1280
R indices (all data)	R ₁ = 0.0513, wR ₂ = 0.1284
Absolute structure parameter	-0.05(3)

Largest diff. peak and hole

0.295 and $-0.201 \text{ e}/\text{\AA}^3$

Table 2. Atomic coordinates ($\times 10^4$) and equivalent isotropic displacement parameters ($\text{\AA}^2 \times 10^3$) for C₁₄H₂₁N₁O₄Si.

U_{eq} is defined as one third of the trace of the orthogonalized U_{ij} tensor.

	x	y	z	U_{eq}
Si	3394(1)	-1108(1)	5416(1)	52(1)
O(2)	6717(3)	1896(2)	7972(2)	63(1)
O(3)	4229(3)	1090(2)	6640(2)	56(1)
O(10)	6118(2)	-308(2)	9874(2)	51(1)
O(11)	6629(2)	783(2)	11703(2)	55(1)
N(1)	3822(3)	1628(2)	8690(2)	44(1)
C(2)	5057(3)	1557(2)	7812(2)	47(1)
C(4)	2920(3)	61(2)	6663(2)	50(1)
C(5)	1698(3)	139(3)	7517(2)	50(1)
C(6)	1795(3)	1281(2)	8333(2)	48(1)
C(7)	1118(3)	902(2)	9599(2)	49(1)
C(8)	2564(3)	1530(2)	10644(2)	48(1)
C(9)	4465(3)	1654(2)	10058(2)	42(1)
C(10)	5831(2)	597(2)	10488(2)	41(1)
C(11)	7768(4)	-233(3)	12313(3)	67(1)
C(12)	1084(3)	-529(3)	9548(2)	53(1)
C(13)	522(4)	-822(3)	8110(3)	62(1)
C(14)	1617(7)	-2392(4)	5314(4)	89(1)
C(15)	3141(5)	-267(3)	3865(2)	66(1)
C(16)	5929(5)	-1661(4)	5833(4)	88(1)

Table 3. Hydrogen coordinates ($\times 10^4$) and isotropic displacement parameters ($\text{\AA}^2 \times 10^3$) for C14 H21 N O4 Si.

	x	y	z	U_{eq}
H(6)	1015	1969	7903	57
H(7)	-198	1224	9631	59
H(8A)	2766	1021	11425	58
H(8B)	2093	2349	10861	58
H(9)	5091	2459	10307	50
H(11A)	7080	-1008	12123	101
H(11B)	7990	-103	13235	101
H(11C)	8996	-268	11989	101
H(12A)	2355	-874	9876	64
H(12B)	129	-864	10053	64
H(13A)	893	-1669	7905	75
H(13B)	-865	-710	7834	75
H(14A)	321	-2055	5139	133
H(14B)	1768	-2840	6122	133
H(14C)	1833	-2953	4627	133
H(15A)	3248	-850	3176	98
H(15B)	4151	354	3893	98
H(15C)	1890	138	3714	98
H(16A)	6210	-2265	5201	131
H(16B)	6091	-2043	6677	131
H(16C)	6805	-962	5838	131

Table 4. Anisotropic parameters ($\text{\AA}^2 \times 10^3$) for C14 H21 N O4 Si.

The anisotropic displacement factor exponent takes the form:

$$-2 \pi^2 [h^2 a^{*2} U_{11} + \dots + 2 h k a^* b^* U_{12}]$$

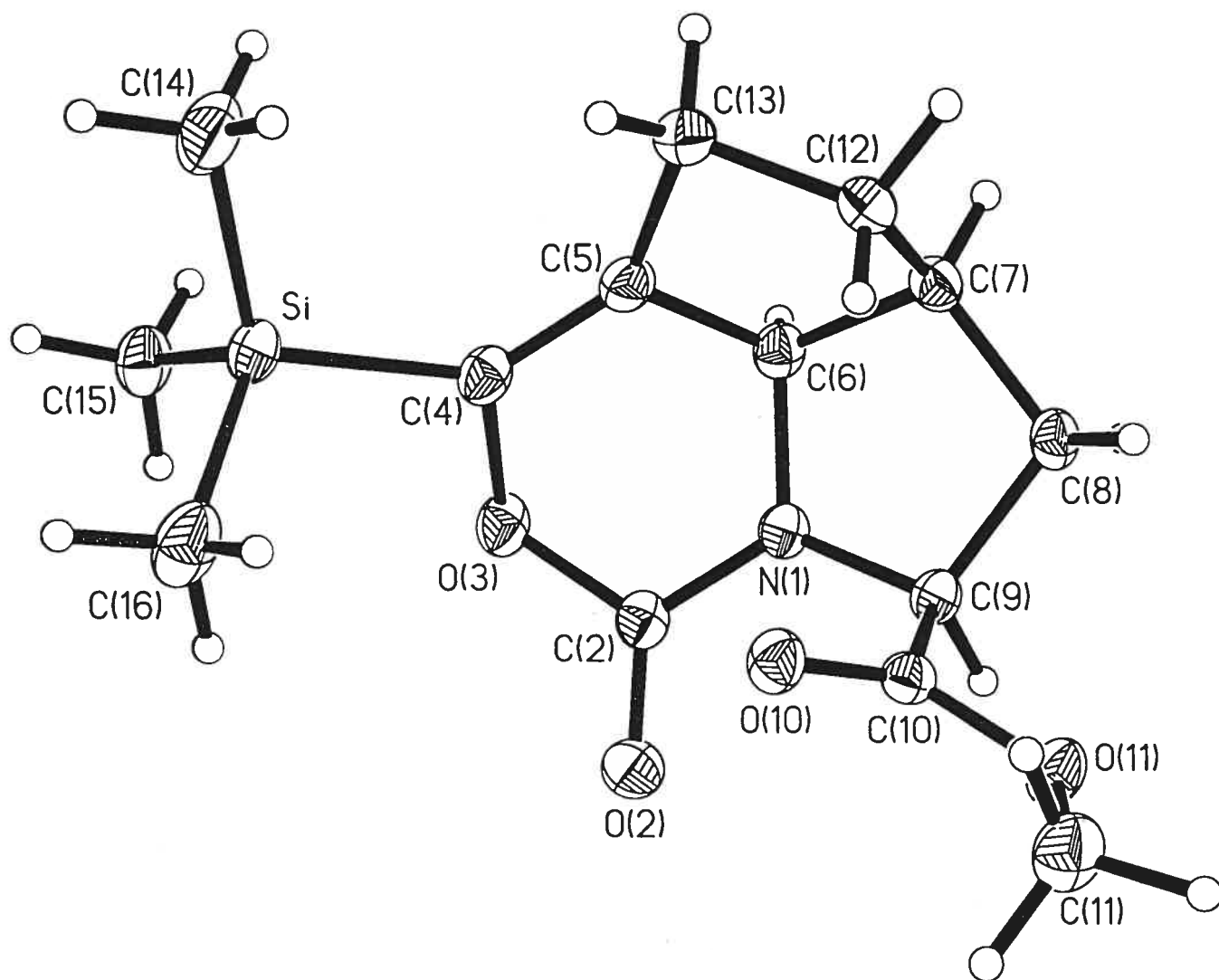
	U11	U22	U33	U23	U13	U12
Si	63(1)	57(1)	34(1)	-2(1)	1(1)	1(1)
O(2)	63(1)	67(1)	59(1)	5(1)	17(1)	-17(1)
O(3)	74(1)	56(1)	38(1)	4(1)	13(1)	-9(1)
O(10)	54(1)	47(1)	52(1)	-8(1)	7(1)	6(1)
O(11)	60(1)	58(1)	45(1)	-5(1)	-5(1)	11(1)
N(1)	49(1)	43(1)	40(1)	3(1)	5(1)	2(1)
C(2)	58(1)	44(1)	41(1)	6(1)	10(1)	-4(1)
C(4)	62(1)	50(1)	37(1)	2(1)	3(1)	-6(1)
C(5)	50(1)	59(1)	40(1)	-1(1)	1(1)	-5(1)
C(6)	48(1)	53(1)	42(1)	2(1)	2(1)	6(1)
C(7)	41(1)	60(1)	47(1)	-2(1)	10(1)	5(1)
C(8)	49(1)	54(1)	41(1)	-6(1)	8(1)	12(1)
C(9)	47(1)	37(1)	41(1)	-2(1)	5(1)	1(1)
C(10)	39(1)	42(1)	44(1)	-1(1)	8(1)	-2(1)
C(11)	67(1)	76(2)	55(1)	4(1)	-5(1)	22(1)
C(12)	51(1)	61(1)	50(1)	-1(1)	16(1)	-10(1)
C(13)	59(1)	74(2)	56(1)	-9(1)	13(1)	-21(1)
C(14)	127(3)	75(2)	69(2)	-22(2)	28(2)	-35(2)
C(15)	81(2)	76(2)	39(1)	2(1)	6(1)	6(1)
C(16)	92(2)	92(2)	69(2)	-21(2)	-23(2)	33(2)

Table 5. Bond lengths [Å] and angles [°] for C14 H21 N O4 Si

Si-C(15)	1.851(3)	C(10)-O(11)-C(11)	116.07(19)
Si-C(14)	1.853(4)	C(2)-N(1)-C(9)	122.80(17)
Si-C(16)	1.863(3)	C(2)-N(1)-C(6)	120.10(18)
Si-C(4)	1.881(3)	C(9)-N(1)-C(6)	114.31(16)
O(2)-C(2)	1.207(3)	O(2)-C(2)-N(1)	125.7(2)
O(3)-C(2)	1.379(3)	O(2)-C(2)-O(3)	120.5(2)
O(3)-C(4)	1.441(3)	N(1)-C(2)-O(3)	113.71(19)
O(10)-C(10)	1.201(3)	C(5)-C(4)-O(3)	115.9(2)
O(11)-C(10)	1.333(3)	C(5)-C(4)-SI	135.1(2)
O(11)-C(11)	1.447(3)	O(3)-C(4)-SI	109.01(15)
N(1)-C(2)	1.354(3)	C(4)-C(5)-C(6)	117.3(2)
N(1)-C(9)	1.444(3)	C(4)-C(5)-C(13)	132.6(3)
N(1)-C(6)	1.463(3)	C(6)-C(5)-C(13)	108.0(2)
C(4)-C(5)	1.328(3)	N(1)-C(6)-C(5)	108.64(17)
C(5)-C(6)	1.496(3)	N(1)-C(6)-C(7)	104.81(16)
C(5)-C(13)	1.512(3)	C(5)-C(6)-C(7)	106.6(2)
C(6)-C(7)	1.531(3)	C(6)-C(7)-C(8)	104.43(18)
C(7)-C(8)	1.540(3)	C(6)-C(7)-C(12)	103.98(18)
C(7)-C(12)	1.541(4)	C(8)-C(7)-C(12)	118.0(2)
C(8)-C(9)	1.551(3)	C(7)-C(8)-C(9)	105.52(17)
C(9)-C(10)	1.513(3)	N(1)-C(9)-C(10)	112.12(17)
C(12)-C(13)	1.539(4)	N(1)-C(9)-C(8)	103.44(16)
		C(10)-C(9)-C(8)	110.99(17)
C(15)-SI-C(14)	109.62(17)	O(10)-C(10)-O(11)	123.87(19)
C(15)-SI-C(16)	109.33(18)	O(10)-C(10)-C(9)	126.6(2)
C(14)-SI-C(16)	112.6(2)	O(11)-C(10)-C(9)	109.48(18)
C(15)-SI-C(4)	106.43(13)	C(13)-C(12)-C(7)	103.9(2)
C(14)-SI-C(4)	110.80(14)	C(5)-C(13)-C(12)	100.8(2)
C(16)-SI-C(4)	107.89(13)		
C(2)-O(3)-C(4)	116.84(16)		

Table 6. Torsion angles [°] for C14 H21 N O4 Si.

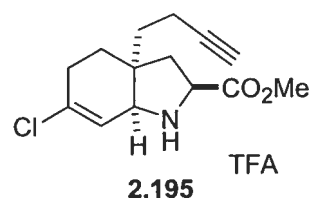
C(9)-N(1)-C(2)-O(2)	-25.3(3)	C(13)-C(5)-C(6)-C(7)	14.1(2)
C(6)-N(1)-C(2)-O(2)	174.7(2)	N(1)-C(6)-C(7)-C(8)	21.2(2)
C(9)-N(1)-C(2)-O(3)	157.3(2)	C(5)-C(6)-C(7)-C(8)	136.29(18)
C(6)-N(1)-C(2)-O(3)	-2.8(3)	N(1)-C(6)-C(7)-C(12)	-103.1(2)
C(4)-O(3)-C(2)-O(2)	141.7(2)	C(5)-C(6)-C(7)-C(12)	12.0(2)
C(4)-O(3)-C(2)-N(1)	-40.7(3)	C(6)-C(7)-C(8)-C(9)	-27.7(2)
C(2)-O(3)-C(4)-C(5)	42.2(3)	C(12)-C(7)-C(8)-C(9)	87.1(2)
C(2)-O(3)-C(4)-SI	-137.90(17)	C(2)-N(1)-C(9)-C(10)	-51.9(2)
C(15)-SI-C(4)-C(5)	123.6(3)	C(6)-N(1)-C(9)-C(10)	109.20(19)
C(14)-SI-C(4)-C(5)	4.5(3)	C(2)-N(1)-C(9)-C(8)	-171.5(2)
C(16)-SI-C(4)-C(5)	-119.2(3)	C(6)-N(1)-C(9)-C(8)	-10.5(2)
C(15)-SI-C(4)-O(3)	-56.3(2)	C(7)-C(8)-C(9)-N(1)	23.4(2)
C(14)-SI-C(4)-O(3)	-175.4(2)	C(7)-C(8)-C(9)-C(10)	-97.0(2)
C(16)-SI-C(4)-O(3)	60.9(2)	C(11)-O(11)-C(10)-O(10)	-5.3(3)
O(3)-C(4)-C(5)-C(6)	0.9(3)	C(11)-O(11)-C(10)-C(9)	171.7(2)
SI-C(4)-C(5)-C(6)	-178.94(18)	N(1)-C(9)-C(10)-O(10)	-13.5(3)
O(3)-C(4)-C(5)-C(13)	-160.4(2)	C(8)-C(9)-C(10)-O(10)	101.6(2)
SI-C(4)-C(5)-C(13)	19.7(4)	N(1)-C(9)-C(10)-O(11)	169.49(16)
C(2)-N(1)-C(6)-C(5)	41.2(3)	C(8)-C(9)-C(10)-O(11)	-75.4(2)
C(9)-N(1)-C(6)-C(5)	-120.4(2)	C(6)-C(7)-C(12)-C(13)	-33.1(2)
C(2)-N(1)-C(6)-C(7)	154.79(19)	C(8)-C(7)-C(12)-C(13)	-148.08(19)
C(9)-N(1)-C(6)-C(7)	-6.8(2)	C(4)-C(5)-C(13)-C(12)	128.6(3)
C(4)-C(5)-C(6)-N(1)	-39.2(3)	C(6)-C(5)-C(13)-C(12)	-34.0(3)
C(13)-C(5)-C(6)-N(1)	126.5(2)	C(7)-C(12)-C(13)-C(5)	40.9(2)
C(4)-C(5)-C(6)-C(7)	-151.6(2)		



ORTEP view of the C₁₄ H₂₁ N O₄ Si compound with the numbering scheme adopted. Ellipsoids drawn at 30% probability level. Hydrogens represented by sphere of arbitrary size.

Annexe VI

Rapport cristallographique du composé 2.195



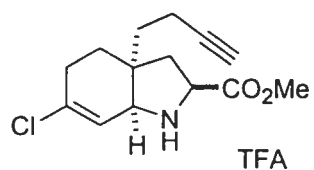
CRYSTAL AND MOLECULAR STRUCTURE OF
C₁₆ H₁₉ Cl F₃ N O₄ COMPOUND (han383)

Tuesday, June 01, 2004

Equipe Hanessian

Département de chimie, Université de Montréal,

C.P. 6128, Succ. Centre-Ville, Montréal, Québec, H3C 3J7 (Canada)



Structure solved and refined in the laboratory of X-ray diffraction
Université de Montréal by Francine Bélanger-Gariépy.

Table 1. Crystal data and structure refinement for C₁₆ H₁₉ Cl F₃ N O₄. 367

Identification code	han383
Empirical formula	C ₁₆ H ₁₉ Cl F ₃ N O ₄
Formula weight	381.77
Temperature	100(2)K
Wavelength	1.54178 Å
Crystal system	Monoclinic
Space group	P2 ₁
Unit cell dimensions	a = 8.7304(6) Å α = 90° b = 6.0986(5) Å β = 99.650(3)° c = 17.0394(13) Å γ = 90°
Volume	894.40(12)Å ³
Z	2
Density (calculated)	1.418 Mg/m ³
Absorption coefficient	2.364 mm ⁻¹
F(000)	396
Crystal size	0.50 x 0.04 x 0.04 mm
Theta range for data collection	2.63 to 54.99°
Index ranges	-9 ≤ h ≤ 9, -6 ≤ k ≤ 6, -17 ≤ l ≤ 18
Reflections collected	7371
Independent reflections	2169 [R _{int} = 0.055]
Absorption correction	Semi-empirical from equivalents
Max. and min. transmission	0.9800 and 0.5200
Refinement method	Full-matrix least-squares on F ²
Data / restraints / parameters	2169 / 1 / 227
Goodness-of-fit on F ²	0.990
Final R indices [I > 2σ(I)]	R ₁ = 0.0673, wR ₂ = 0.1507
R indices (all data)	R ₁ = 0.0935, wR ₂ = 0.1618
Absolute structure parameter	-0.01(4)
Largest diff. peak and hole	0.269 and -0.224 e/Å ³

Table 2. Atomic coordinates ($\times 10^4$) and equivalent isotropic displacement parameters ($\text{\AA}^2 \times 10^3$) for C16 H19 Cl F3 N O4.

U_{eq} is defined as one third of the trace of the orthogonalized U_{ij} tensor.

	x	y	z	U_{eq}
N(1)	1873(6)	1048(8)	8143(3)	30(1)
C(1)	744(7)	1124(11)	8723(4)	35(2)
C(2)	-867(7)	1220(13)	8206(4)	45(2)
C(3)	-660(7)	1195(10)	7329(4)	28(2)
C(4)	1028(7)	2005(11)	7385(3)	29(2)
C(5)	1807(8)	1476(12)	6691(4)	38(2)
C(6)	1180(8)	49(13)	6150(4)	41(2)
Cl(6)	2032(2)	-370(4)	5308(1)	70(1)
C(7)	-262(8)	-1227(13)	6177(4)	51(2)
C(8)	-748(8)	-1135(12)	6993(4)	42(2)
C(9)	-1735(7)	2798(11)	6818(4)	35(2)
C(10)	-3485(7)	2247(12)	6710(4)	43(2)
C(11)	-4392(7)	3923(13)	6235(4)	42(2)
C(12)	-5052(9)	5351(15)	5852(5)	58(2)
C(13)	1040(8)	-727(12)	9312(4)	41(2)
O(13)	34(6)	-1785(9)	9535(3)	59(2)
O(14)	2560(5)	-978(8)	9573(2)	44(1)
C(14)	3007(8)	-2798(14)	10103(4)	54(2)
F(21)	6566(4)	6407(7)	8030(3)	63(1)
F(22)	5962(5)	7623(9)	9098(3)	82(2)
F(23)	5122(4)	9195(7)	8013(3)	91(2)
C(21)	5405(8)	7268(13)	8333(5)	45(2)
C(22)	3963(8)	5753(12)	8236(4)	32(2)
O(23)	4284(5)	3808(8)	8408(3)	45(1)
O(24)	2681(5)	6631(7)	8026(3)	40(1)

Table 3. Hydrogen coordinates ($\times 10^4$) and isotropic displacement parameters ($\text{\AA}^2 \times 10^3$) for C16 H19 Cl F3 N O4.

	x	y	z	U_{eq}
H(1A)	2748	1856	8330	44
H(1B)	2165	-374	8064	44
H(1)	915	2533	9026	41
H(2A)	-1413	2574	8323	54
H(2B)	-1495	-56	8320	54
H(4)	1027	3636	7447	35
H(5)	2758	2173	6639	45
H(7A)	-90	-2775	6039	61
H(7B)	-1111	-638	5774	61
H(8A)	-64	-2105	7363	50
H(8B)	-1826	-1685	6951	50
H(9A)	-1426	2868	6285	41
H(9B)	-1574	4274	7059	41
H(10A)	-3676	807	6443	51
H(10B)	-3811	2148	7237	51
H(12)	-5584	6502	5544	70
H(14A)	2368	-4078	9918	81
H(14B)	2851	-2406	10641	81
H(14C)	4104	-3145	10108	81

Table 4. Anisotropic parameters ($\text{\AA}^2 \times 10^3$) for C16 H19 Cl F3 N O4.

The anisotropic displacement factor exponent takes the form:

$$-2 \pi^2 [h^2 a^{*2} U_{11} + \dots + 2 h k a^* b^* U_{12}]$$

	U11	U22	U33	U23	U13	U12
N(1)	33(3)	22(3)	37(3)	-1(3)	14(3)	-7(2)
C(1)	36(4)	36(4)	37(4)	-2(4)	19(3)	0(3)
C(2)	38(4)	46(5)	53(5)	8(4)	15(4)	4(4)
C(3)	32(4)	18(4)	35(4)	0(3)	8(3)	-5(3)
C(4)	33(4)	23(4)	32(4)	-1(3)	8(3)	-1(3)
C(5)	39(4)	37(4)	39(4)	8(4)	13(3)	12(4)
C(6)	47(4)	48(5)	30(4)	8(4)	12(3)	25(4)
Cl(6)	85(2)	89(2)	41(1)	3(1)	22(1)	53(1)
C(7)	49(5)	38(5)	62(5)	-14(4)	-5(4)	13(4)
C(8)	33(4)	31(4)	57(5)	3(4)	-3(3)	0(3)
C(9)	32(4)	27(4)	46(4)	5(3)	13(3)	4(3)
C(10)	30(4)	41(5)	58(5)	7(4)	13(3)	2(4)
C(11)	32(4)	40(5)	57(5)	2(4)	16(3)	6(4)
C(12)	45(5)	55(6)	77(6)	13(5)	14(4)	10(4)
C(13)	39(5)	49(5)	39(4)	-3(4)	18(3)	-1(4)
O(13)	40(3)	66(4)	74(4)	28(3)	17(3)	-6(3)
O(14)	37(3)	59(4)	38(3)	2(3)	10(2)	-2(3)
C(14)	50(5)	78(7)	34(4)	24(4)	7(3)	11(4)
F(21)	48(3)	42(3)	110(3)	-19(3)	46(2)	-8(2)
F(22)	67(3)	100(4)	85(4)	-39(3)	26(3)	-48(3)
F(23)	49(3)	35(3)	195(6)	42(3)	38(3)	-4(2)
C(21)	42(5)	31(5)	63(6)	-8(4)	16(4)	-7(4)
C(22)	34(4)	26(5)	36(4)	2(3)	7(3)	-1(3)
O(23)	37(3)	29(3)	66(3)	9(3)	2(2)	-3(2)
O(24)	38(3)	31(3)	52(3)	-6(2)	7(2)	-4(2)

Table 5. Bond lengths [Å] and angles [°] for C16 H19 Cl F3 N O4

N(1)-C(4)	1.494(8)	C(9)-C(3)-C(2)	112.9(5)
N(1)-C(1)	1.509(7)	C(8)-C(3)-C(2)	111.5(6)
C(1)-C(13)	1.504(9)	C(9)-C(3)-C(4)	108.7(5)
C(1)-C(2)	1.531(9)	C(8)-C(3)-C(4)	108.0(5)
C(2)-C(3)	1.535(9)	C(2)-C(3)-C(4)	101.7(5)
C(3)-C(9)	1.523(9)	N(1)-C(4)-C(5)	112.0(5)
C(3)-C(8)	1.529(10)	N(1)-C(4)-C(3)	104.9(5)
C(3)-C(4)	1.542(9)	C(5)-C(4)-C(3)	116.0(5)
C(4)-C(5)	1.495(9)	C(6)-C(5)-C(4)	120.3(6)
C(5)-C(6)	1.318(9)	C(5)-C(6)-C(7)	125.4(6)
C(6)-C(7)	1.487(10)	C(5)-C(6)-Cl6	119.2(6)
C(6)-Cl(6)	1.743(7)	C(7)-C(6)-Cl6	115.4(5)
C(7)-C(8)	1.521(10)	C(6)-C(7)-C(8)	112.1(6)
C(9)-C(10)	1.545(8)	C(7)-C(8)-C(3)	111.9(6)
C(10)-C(11)	1.453(10)	C(3)-C(9)-C(10)	115.5(5)
C(11)-C(12)	1.179(10)	C(11)-C(10)-C(9)	110.5(5)
C(13)-O(13)	1.201(8)	C(12)-C(11)-C(10)	176.2(7)
C(13)-O(14)	1.336(7)	O(13)-C(13)-O(14)	124.8(7)
O(14)-C(14)	1.443(8)	O(13)-C(13)-C(1)	124.2(6)
F(21)-C(21)	1.321(8)	O(14)-C(13)-C(1)	110.9(6)
F(22)-C(21)	1.331(8)	C(13)-O(14)-C(14)	116.5(5)
F(23)-C(21)	1.302(9)	F(23)-C(21)-F(21)	107.4(6)
C(21)-C(22)	1.548(10)	F(23)-C(21)-F(22)	106.0(7)
C(22)-O(24)	1.238(8)	F(21)-C(21)-F(22)	105.6(6)
C(22)-O(23)	1.242(8)	F(23)-C(21)-C(22)	113.6(6)
		F(21)-C(21)-C(22)	112.6(6)
C(4)-N(1)-C(1)	105.8(4)	F(22)-C(21)-C(22)	111.0(6)
C(13)-C(1)-N(1)	110.9(5)	O(24)-C(22)-O(23)	129.7(6)
C(13)-C(1)-C(2)	116.8(6)	O(24)-C(22)-C(21)	116.9(7)
N(1)-C(1)-C(2)	105.2(5)	O(23)-C(22)-C(21)	113.4(7)
C(1)-C(2)-C(3)	108.2(5)		
C(9)-C(3)-C(8)	113.2(5)		

Table 6. Torsion angles [$^{\circ}$] for C16 H19 Cl F3 N O4.

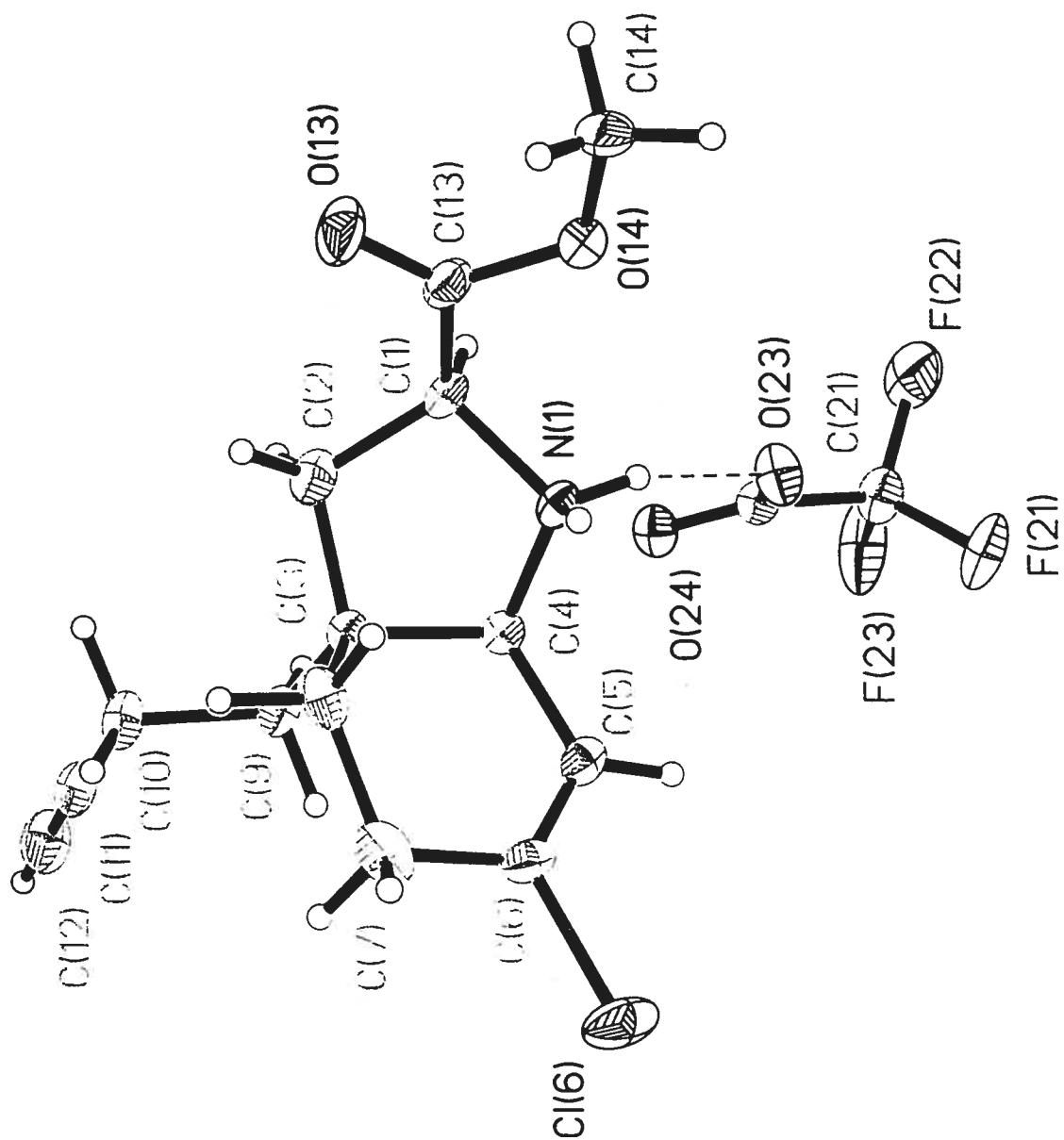
C(4)-N(1)-C(1)-C(13)	149.9(5)	C(9)-C(3)-C(8)-C(7)	61.6(7)
C(4)-N(1)-C(1)-C(2)	22.7(7)	C(2)-C(3)-C(8)-C(7)	-169.8(5)
C(13)-C(1)-C(2)-C(3)	-123.4(6)	C(4)-C(3)-C(8)-C(7)	-58.8(6)
N(1)-C(1)-C(2)-C(3)	0.1(8)	C(8)-C(3)-C(9)-C(10)	60.9(7)
C(1)-C(2)-C(3)-C(9)	-138.0(6)	C(2)-C(3)-C(9)-C(10)	-67.0(7)
C(1)-C(2)-C(3)-C(8)	93.2(7)	C(4)-C(3)-C(9)-C(10)	-179.1(5)
C(1)-C(2)-C(3)-C(4)	-21.7(7)	C(3)-C(9)-C(10)-C(11)	178.1(6)
C(1)-N(1)-C(4)-C(5)	-163.8(5)	C(9)-C(10)-C(11)-C(12)	-7(12)
C(1)-N(1)-C(4)-C(3)	-37.1(6)	N(1)-C(1)-C(13)-O(13)	-138.9(7)
C(9)-C(3)-C(4)-N(1)	155.1(5)	C(2)-C(1)-C(13)-O(13)	-18.4(1)
C(8)-C(3)-C(4)-N(1)	-81.7(5)	N(1)-C(1)-C(13)-O(14)	43.3(7)
C(2)-C(3)-C(4)-N(1)	35.8(6)	C(2)-C(1)-C(13)-O(14)	163.8(6)
C(9)-C(3)-C(4)-C(5)	-80.8(7)	O(13)-C(13)-O(14)-C(14)	6.2(1)
C(8)-C(3)-C(4)-C(5)	42.4(7)	C(1)-C(13)-O(14)-C(14)	-176.0(5)
C(2)-C(3)-C(4)-C(5)	159.9(5)	F(23)-C(21)-C(22)-O(24)	-14.5(1)
N(1)-C(4)-C(5)-C(6)	107.7(6)	F(21)-C(21)-C(22)-O(24)	-136.8(7)
C(3)-C(4)-C(5)-C(6)	-12.7(9)	F(22)-C(21)-C(22)-O(24)	105.0(7)
C(4)-C(5)-C(6)-C(7)	-2.8(1)	F(23)-C(21)-C(22)-O(23)	167.5(6)
C(4)-C(5)-C(6)-CL6	174.9(5)	F(21)-C(21)-C(22)-O(23)	45.1(9)
C(5)-C(6)-C(7)-C(8)	-13.8(1)	F(22)-C(21)-C(22)-O(23)	-73.1(8)
CL6-C(6)-C(7)-C(8)	168.4(5)		
C(6)-C(7)-C(8)-C(3)	45.3(8)		

Table 7. Bond lengths [Å] and angles [°] related to the hydrogen bonding for C16 H19 Cl F3 N O4.

D-H	..A	d(D-H)	d(H..A)	d(D..A)	<DHA
N(1)-H(1A)	O(23)	0.92	1.78	2.674(6)	162.7
N(1)-H(1B)	O(24)#1	0.92	1.88	2.800(7)	172.8

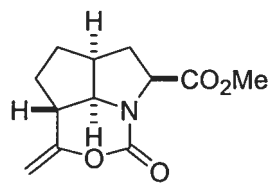
Symmetry transformations used to generate equivalent atoms:

#1 x, y-1, z



Annexe VII

Rapport cristallographique du composé 2.247



2.247

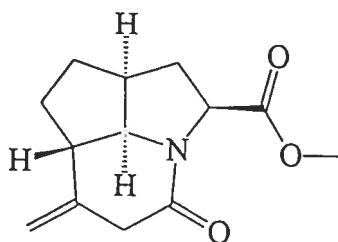
CRYSTAL AND MOLECULAR STRUCTURE OF
C₁₂ H₁₅ N O₄ COMPOUND (HAN377)

Friday, March 12, 2004

Equipe Hanessian

Département de chimie, Université de Montréal,

C.P. 6128, Succ. Centre-Ville, Montréal, Québec, H3C 3J7 (Canada)



Structure solved and refined in the laboratory of X-ray diffraction
Université de Montréal by Dr. Michel Simard.

Table 1. Crystal data and structure refinement for C₁₂ H₁₅ N O₄.

Identification code	HAN377
Empirical formula	C ₁₂ H ₁₅ N O ₄
Formula weight	237.25
Temperature	293 (2) K
Wavelength	1.54178 Å
Crystal system	Orthorhombic
Space group	P2 ₁ 2 ₁ 2 ₁
Unit cell dimensions	a = 6.6205 (17) Å α = 90° b = 10.695 (5) Å β = 90° c = 16.226 (7) Å γ = 90°
Volume	1148.9 (8) Å ³
Z	4
Density (calculated)	1.372 Mg/m ³
Absorption coefficient	0.863 mm ⁻¹
F(000)	504
Crystal size	0.76 x 0.28 x 0.22 mm
Theta range for data collection	4.95 to 69.90°
Index ranges	-8 ≤ h ≤ 8, -13 ≤ k ≤ 13, -19 ≤ l ≤ 19
Reflections collected	25998
Independent reflections	2174 [R _{int} = 0.023]
Absorption correction	None
Max. and min. transmission	0.8300 and 0.5600
Refinement method	Full-matrix least-squares on F ²
Data / restraints / parameters	2174 / 0 / 156
Goodness-of-fit on F ²	1.071
Final R indices [I > 2σ(I)]	R ₁ = 0.0347, wR ₂ = 0.0820
R indices (all data)	R ₁ = 0.0363, wR ₂ = 0.0826
Absolute structure parameter	-0.03 (19)

Extinction coefficient	0.084(3)
Largest diff. peak and hole	0.167 and -0.193 e/Å ³

Table 2. Atomic coordinates ($\times 10^4$) and equivalent isotropic displacement parameters ($\text{\AA}^2 \times 10^3$) for C₁₂ H₁₅ N O₄.

U_{eq} is defined as one third of the trace of the orthogonalized U_{ij} tensor.

	x	y	z	U_{eq}
O(9)	2447(2)	5162(1)	-137(1)	65(1)
O(10)	3828(2)	5228(1)	1112(1)	61(1)
O(12)	-2309(2)	4269(1)	-664(1)	71(1)
O(13)	-1625(2)	5461(1)	432(1)	48(1)
N(1)	1457(2)	3707(1)	802(1)	42(1)
C(2)	-541(2)	3353(1)	477(1)	45(1)
C(3)	-1726(2)	2973(2)	1255(1)	55(1)
C(4)	-148(2)	2560(1)	1894(1)	50(1)
C(5)	-483(3)	2955(2)	2804(1)	65(1)
C(6)	1279(3)	3837(2)	3031(1)	65(1)
C(7)	1739(3)	4423(1)	2200(1)	47(1)
C(8)	1706(2)	3287(1)	1642(1)	43(1)
C(9)	2507(2)	4715(1)	544(1)	48(1)
C(10)	3599(3)	5105(1)	1976(1)	56(1)
C(11)	5043(4)	5562(2)	2441(2)	81(1)
C(12)	-1565(2)	4400(1)	4(1)	46(1)
C(13)	-2464(3)	6526(2)	9(1)	63(1)

Table 3. Hydrogen coordinates ($\times 10^4$) and isotropic displacement parameters ($\text{\AA}^2 \times 10^3$) for C12 H15 N O4.

	x	y	z	U _{eq}
H(2)	-395	2624	116	54
H(3A)	-2503	3675	1461	66
H(3B)	-2645	2292	1132	66
H(4)	99	1659	1855	61
H(5A)	-1766	3383	2864	78
H(5B)	-484	2226	3160	78
H(6A)	867	4460	3431	78
H(6B)	2429	3377	3243	78
H(7)	587	4952	2050	57
H(8)	2934	2785	1706	51
H(11A)	6156	5947	2200	97
H(11B)	4954	5501	3012	97
H(13A)	-1700	6686	-482	94
H(13B)	-2406	7245	363	94
H(13C)	-3844	6357	-134	94

Table 4. Anisotropic parameters ($\text{\AA}^2 \times 10^3$) for C12 H15 N O4.

The anisotropic displacement factor exponent takes the form:

$$-2 \pi^2 [h^2 a^{*2} U_{11} + \dots + 2 h k a^* b^* U_{12}]$$

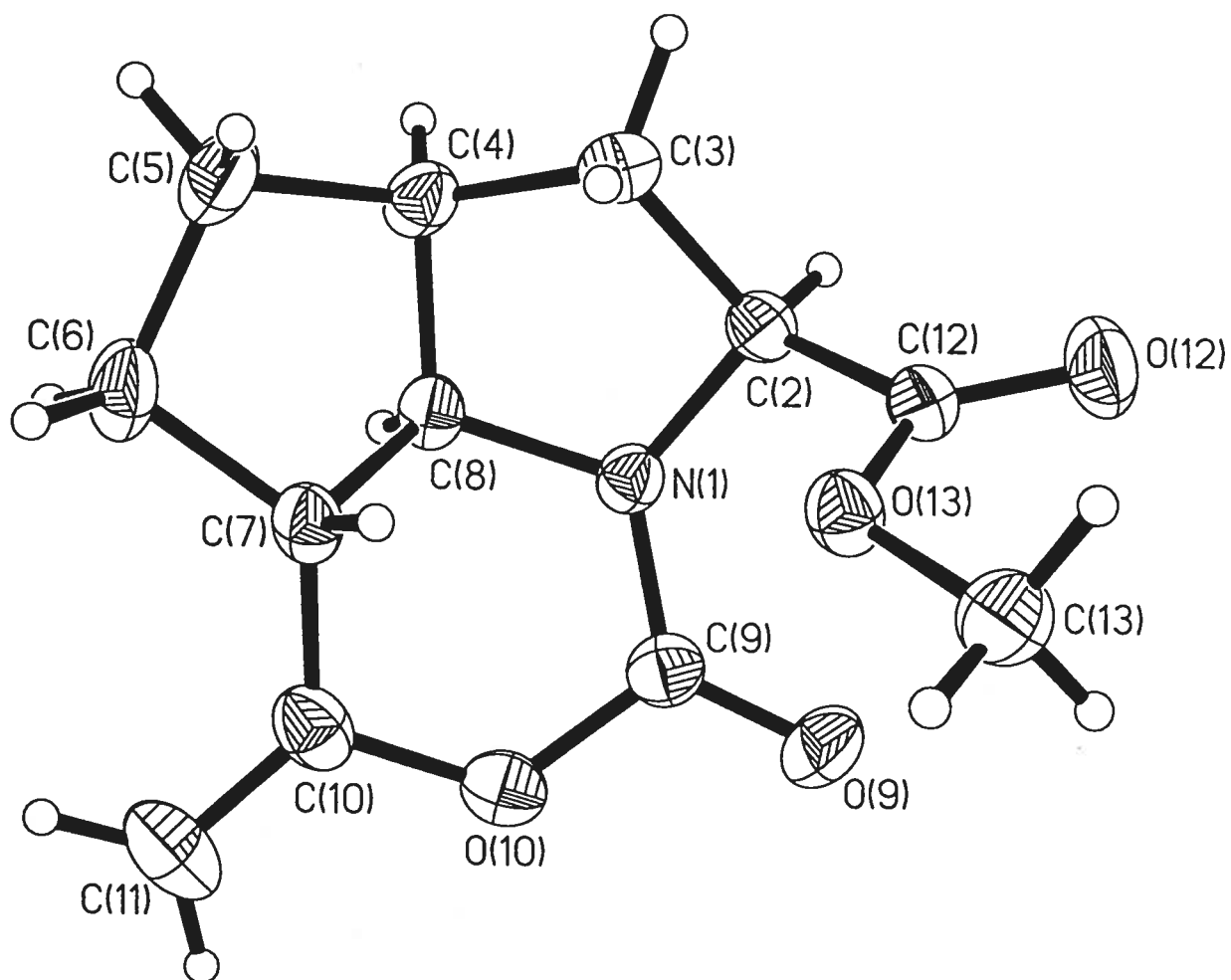
	U11	U22	U33	U23	U13	U12
O(9)	68(1)	75(1)	52(1)	16(1)	10(1)	-10(1)
O(10)	52(1)	66(1)	65(1)	4(1)	-2(1)	-14(1)
O(12)	96(1)	65(1)	51(1)	-5(1)	-28(1)	-6(1)
O(13)	54(1)	45(1)	47(1)	-4(1)	-6(1)	3(1)
N(1)	48(1)	41(1)	36(1)	0(1)	2(1)	1(1)
C(2)	54(1)	40(1)	40(1)	-6(1)	-1(1)	-6(1)
C(3)	57(1)	56(1)	52(1)	6(1)	4(1)	-15(1)
C(4)	72(1)	36(1)	43(1)	1(1)	5(1)	-4(1)
C(5)	100(1)	54(1)	42(1)	4(1)	14(1)	-3(1)
C(6)	105(1)	54(1)	37(1)	-5(1)	-3(1)	7(1)
C(7)	63(1)	38(1)	42(1)	-6(1)	-5(1)	4(1)
C(8)	55(1)	35(1)	37(1)	-2(1)	-2(1)	7(1)
C(9)	44(1)	51(1)	48(1)	1(1)	7(1)	0(1)
C(10)	61(1)	46(1)	61(1)	-9(1)	-12(1)	4(1)
C(11)	77(1)	73(1)	94(1)	-23(1)	-28(1)	-2(1)
C(12)	52(1)	48(1)	39(1)	-3(1)	-3(1)	-7(1)
C(13)	66(1)	49(1)	73(1)	7(1)	-10(1)	4(1)

Table 5. Bond lengths [Å] and angles [°] for C12 H15 N O4

O(9)-C(9)	1.2040(18)	N(1)-C(2)-C(12)	113.13(11)
O(10)-C(9)	1.3841(18)	N(1)-C(2)-C(3)	103.37(11)
O(10)-C(10)	1.415(2)	C(12)-C(2)-C(3)	112.41(12)
O(12)-C(12)	1.1988(17)	C(4)-C(3)-C(2)	106.43(12)
O(13)-C(12)	1.3312(17)	C(8)-C(4)-C(3)	102.86(11)
O(13)-C(13)	1.4408(18)	C(8)-C(4)-C(5)	103.51(12)
N(1)-C(9)	1.3489(18)	C(3)-C(4)-C(5)	117.85(14)
N(1)-C(8)	1.4454(16)	C(6)-C(5)-C(4)	106.56(13)
N(1)-C(2)	1.4739(17)	C(7)-C(6)-C(5)	101.08(12)
C(2)-C(12)	1.516(2)	C(10)-C(7)-C(8)	105.11(12)
C(2)-C(3)	1.5405(19)	C(10)-C(7)-C(6)	126.19(14)
C(3)-C(4)	1.537(2)	C(8)-C(7)-C(6)	101.31(11)
C(4)-C(8)	1.509(2)	N(1)-C(8)-C(4)	108.81(11)
C(4)-C(5)	1.552(2)	N(1)-C(8)-C(7)	108.39(10)
C(5)-C(6)	1.545(3)	C(4)-C(8)-C(7)	105.26(11)
C(6)-C(7)	1.518(2)	O(9)-C(9)-N(1)	125.80(14)
C(7)-C(10)	1.476(2)	O(9)-C(9)-O(10)	118.30(13)
C(7)-C(8)	1.5156(18)	N(1)-C(9)-O(10)	115.83(12)
C(10)-C(11)	1.313(2)	C(11)-C(10)-O(10)	117.15(18)
		C(11)-C(10)-C(7)	130.51(18)
C(9)-O(10)-C(10)	123.69(12)	O(10)-C(10)-C(7)	112.30(12)
C(12)-O(13)-C(13)	115.96(11)	O(12)-C(12)-O(13)	123.99(14)
C(9)-N(1)-C(8)	118.85(12)	O(12)-C(12)-C(2)	123.67(13)
C(9)-N(1)-C(2)	123.81(11)	O(13)-C(12)-C(2)	112.27(11)
C(8)-N(1)-C(2)	111.12(11)		

Table 6. Torsion angles [°] for C12 H15 N O4.

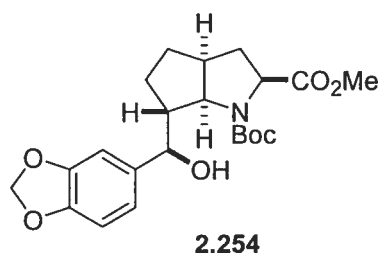
C(9)-N(1)-C(2)-C(12)	-15.89(17)	C(6)-C(7)-C(8)-N(1)	161.40(13)
C(8)-N(1)-C(2)-C(12)	135.89(11)	C(10)-C(7)-C(8)-C(4)	177.76(11)
C(9)-N(1)-C(2)-C(3)	-137.75(13)	C(6)-C(7)-C(8)-C(4)	45.10(15)
C(8)-N(1)-C(2)-C(3)	14.04(14)	C(8)-N(1)-C(9)-O(9)	179.83(14)
N(1)-C(2)-C(3)-C(4)	-25.33(14)	C(2)-N(1)-C(9)-O(9)	-30.4(2)
C(12)-C(2)-C(3)-C(4)	-147.67(11)	C(8)-N(1)-C(9)-O(10)	3.01(18)
C(2)-C(3)-C(4)-C(8)	26.84(15)	C(2)-N(1)-C(9)-O(10)	152.78(12)
C(2)-C(3)-C(4)-C(5)	139.89(13)	C(10)-O(10)-C(9)-O(9)	157.84(14)
C(8)-C(4)-C(5)-C(6)	-2.84(16)	C(10)-O(10)-C(9)-N(1)	-25.1(2)
C(3)-C(4)-C(5)-C(6)	-115.54(15)	C(9)-O(10)-C(10)-C(11)	175.20(15)
C(4)-C(5)-C(6)-C(7)	29.77(17)	C(9)-O(10)-C(10)-C(7)	-2.92(19)
C(5)-C(6)-C(7)-C(10)	-163.37(15)	C(8)-C(7)-C(10)-C(11)	-131.18(19)
C(5)-C(6)-C(7)-C(8)	-44.97(16)	C(6)-C(7)-C(10)-C(11)	-14.5(3)
C(9)-N(1)-C(8)-C(4)	156.20(12)	C(8)-C(7)-C(10)-O(10)	46.61(15)
C(2)-N(1)-C(8)-C(4)	2.85(13)	C(6)-C(7)-C(10)-O(10)	163.30(14)
C(9)-N(1)-C(8)-C(7)	42.23(17)	C(13)-O(13)-C(12)-O(12)	-6.5(2)
C(2)-N(1)-C(8)-C(7)	-111.13(13)	C(13)-O(13)-C(12)-C(2)	176.38(12)
C(3)-C(4)-C(8)-N(1)	-18.44(14)	N(1)-C(2)-C(12)-O(12)	131.25(15)
C(5)-C(4)-C(8)-N(1)	-141.65(12)	C(3)-C(2)-C(12)-O(12)	-112.12(17)
C(3)-C(4)-C(8)-C(7)	97.56(13)	N(1)-C(2)-C(12)-O(13)	-51.64(16)
C(5)-C(4)-C(8)-C(7)	-25.65(15)	C(3)-C(2)-C(12)-O(13)	64.99(15)
C(10)-C(7)-C(8)-N(1)	-65.94(15)		



ORTEP view of the C₁₂ H₁₅ N O₄ compound with the numbering scheme adopted. Ellipsoids drawn at 30% probability level. Hydrogens represented by sphere of arbitrary size.

Annexe VIII

Rapport cristallographique du composé 2.254



CRYSTAL AND MOLECULAR STRUCTURE OF
C₂₂ H₂₉ N O₇ COMPOUND (HAN335)

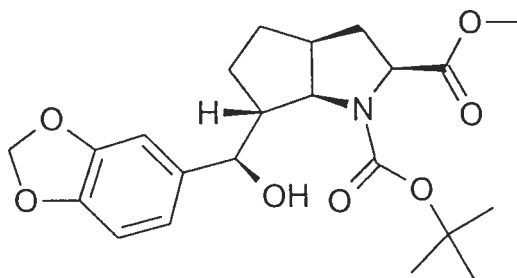
Thursday, October 03, 2002

Equipe HANESSIAN

Département de chimie, Université de Montréal,

C.P. 6128, Succ. Centre-Ville, Montréal, Québec, H3C 3J7 (Canada)

Université 
de Montréal



Structure solved and refined in the laboratory of X-ray diffraction
Université de Montréal by Dr. Michel Simard.

Table 1. Crystal data and structure refinement for C₂₂ H₂₉ N O₇.

Identification code	HAN335
Empirical formula	C ₂₂ H ₂₉ N O ₇
Formula weight	419.46
Temperature	223(2) K
Wavelength	1.54178 Å
Crystal system	Orthorhombic
Space group	P2 ₁ 2 ₁ 2 ₁
Unit cell dimensions	a = 7.85530(10) Å α = 90° b = 12.6178(2) Å β = 90° c = 21.7682(3) Å γ = 90°
Volume	2157.59(5) Å ³
Z	4
Density (calculated)	1.291 Mg/m ³
Absorption coefficient	0.797 mm ⁻¹
F(000)	896
Crystal size	0.43 x 0.14 x 0.10 mm
Theta range for data collection	4.05 to 72.81°
Index ranges	-8 ≤ h ≤ 9, -14 ≤ k ≤ 15, -25 ≤ l ≤ 26
Reflections collected	12799
Independent reflections	4236 [Rint = 0.0267]
Absorption correction	Semi-empirical from equivalents
Max. and min. transmission	0.9246 and 0.7257
Refinement method	Full-matrix least-squares on F ²
Data / restraints / parameters	4236 / 0 / 277
Goodness-of-fit on F ²	0.989
Final R indices [I > 2σ(I)]	R ₁ = 0.0389, wR ₂ = 0.0975

R indices (all data)	$R_1 = 0.0457, wR_2 = 0.1005$
Absolute structure parameter	$-0.04(19)$
Extinction coefficient	$0.00018(19)$
Largest diff. peak and hole	0.159 and $-0.158 \text{ e}/\text{\AA}^3$

Table 2. Atomic coordinates ($\times 10^4$) and equivalent isotropic displacement parameters ($\text{\AA}^2 \times 10^3$) for C₂₂ H₂₉ N O₇.

U_{eq} is defined as one third of the trace of the orthogonalized U_{ij} tensor.

	Occ.	x	y	z	U _{eq}
O(1)	1	-2507(2)	10959(1)	1185(1)	59(1)
O(2)	1	-592(2)	10125(1)	1767(1)	67(1)
O(3)	1	3282(2)	6558(1)	546(1)	52(1)
O(4)	1	2489(2)	8608(1)	303(1)	50(1)
O(5)	1	1014(2)	10152(1)	394(1)	48(1)
O(6)	1	6221(2)	5389(1)	2638(1)	63(1)
O(7)	1	5772(2)	3584(1)	2614(1)	56(1)
N(1)	1	-87(2)	8687(1)	776(1)	35(1)
C(1)	1	-1484(2)	10151(2)	1329(1)	43(1)
C(2)	1	-1666(2)	9289(1)	845(1)	38(1)
C(3)	1	-3023(2)	8450(2)	1003(1)	45(1)
C(3A)	1	-2030(2)	7455(2)	1174(1)	41(1)
C(4)	1	-1545(3)	7333(2)	1849(1)	50(1)
C(5)	1	-45(3)	6566(2)	1818(1)	50(1)
C(6)	1	1023(2)	6988(1)	1280(1)	36(1)
C(6A)	1	-294(2)	7530(1)	850(1)	35(1)
C(7)	1	-2536(4)	11826(2)	1621(1)	70(1)
C(8)	1	1236(2)	9101(1)	475(1)	39(1)
C(9)	1	2321(3)	10822(2)	114(1)	49(1)
C(10)	1	3940(3)	10762(2)	479(2)	86(1)
C(11)	1	1513(3)	11910(2)	154(2)	74(1)
C(12)	1	2569(4)	10508(2)	-547(1)	77(1)
C(13)	1	2071(2)	6124(1)	956(1)	39(1)
C(14)	1	3017(2)	5406(1)	1402(1)	38(1)
C(15)	1	4216(2)	5842(1)	1805(1)	41(1)
C(16)	1	5059(3)	5153(2)	2188(1)	43(1)
C(17)	1	6912(3)	4386(2)	2818(1)	63(1)
C(18)	1	4762(3)	4078(1)	2176(1)	42(1)
C(19)	1	3603(3)	3631(2)	1793(1)	51(1)
C(20)	1	2725(3)	4323(1)	1402(1)	46(1)

Table 3. Hydrogen coordinates ($\times 10^4$) and isotropic displacement parameters ($\text{\AA}^2 \times 10^3$) for C22 H29 N O7.

	Occ.	x	y	z	Ueq
H(3)	1	3079	7197	493	78
H(2)	1	-1957	9621	447	45
H(3A)	1	-3729	8687	1348	54
H(3B)	1	-3761	8315	648	54
H(3A1)	1	-2649	6817	1032	49
H(4A)	1	-2486	7035	2089	60
H(4B)	1	-1206	8013	2029	60
H(5A)	1	-435	5841	1738	60
H(5B)	1	608	6576	2201	60
H(6)	1	1811	7535	1438	43
H(6A)	1	-330	7173	445	41
H(7A)	1	-2914	11567	2018	105
H(7B)	1	-3311	12370	1477	105
H(7C)	1	-1401	12121	1660	105
H(10A)	1	3715	10968	901	129
H(10B)	1	4777	11237	302	129
H(10C)	1	4373	10042	470	129
H(11A)	1	411	11898	-47	111
H(11B)	1	2242	12425	-47	111
H(11C)	1	1368	12104	582	111
H(12A)	1	3099	9814	-566	115
H(12B)	1	3294	11023	-749	115
H(12C)	1	1473	10484	-752	115
H(13)	1	1277	5679	715	46
H(15)	1	4435	6575	1813	50
H(17A)	1	8036	4284	2632	76
H(17B)	1	7035	4356	3266	76
H(19)	1	3402	2896	1789	61
H(20)	1	1909	4043	1131	56

Table 4. Anisotropic parameters ($\text{\AA}^2 \times 10^3$) for C22 H29 N O7.

The anisotropic displacement factor exponent takes the form:

$$-2 \pi^2 [h^2 a^{*2} U_{11} + \dots + 2 h k a^* b^* U_{12}]$$

	U11	U22	U33	U23	U13	U12
O(1)	66(1)	52(1)	58(1)	-13(1)	-11(1)	25(1)
O(2)	78(1)	64(1)	59(1)	-19(1)	-27(1)	23(1)
O(3)	63(1)	48(1)	45(1)	10(1)	14(1)	19(1)
O(4)	43(1)	36(1)	69(1)	9(1)	18(1)	7(1)
O(5)	43(1)	28(1)	72(1)	5(1)	10(1)	4(1)
O(6)	68(1)	47(1)	73(1)	9(1)	-32(1)	-3(1)
O(7)	63(1)	43(1)	61(1)	15(1)	-13(1)	7(1)
N(1)	33(1)	30(1)	41(1)	1(1)	2(1)	3(1)
C(1)	40(1)	45(1)	45(1)	-3(1)	-2(1)	9(1)
C(2)	34(1)	38(1)	40(1)	-1(1)	-2(1)	7(1)
C(3)	31(1)	52(1)	51(1)	1(1)	1(1)	1(1)
C(3A)	34(1)	41(1)	47(1)	-1(1)	2(1)	-4(1)
C(4)	47(1)	57(1)	46(1)	6(1)	10(1)	1(1)
C(5)	53(1)	58(1)	41(1)	13(1)	6(1)	6(1)
C(6)	37(1)	35(1)	36(1)	0(1)	-1(1)	1(1)
C(6A)	37(1)	32(1)	35(1)	-1(1)	-1(1)	-1(1)
C(7)	89(2)	55(1)	65(2)	-16(1)	-3(1)	23(1)
C(8)	40(1)	33(1)	44(1)	1(1)	2(1)	3(1)
C(9)	43(1)	33(1)	71(1)	12(1)	0(1)	0(1)
C(10)	68(2)	59(2)	132(3)	32(2)	-33(2)	-22(1)
C(11)	70(2)	33(1)	118(2)	14(1)	10(2)	5(1)
C(12)	89(2)	60(2)	81(2)	19(1)	21(2)	5(1)
C(13)	43(1)	34(1)	39(1)	-1(1)	-3(1)	4(1)
C(14)	39(1)	34(1)	41(1)	1(1)	1(1)	3(1)
C(15)	45(1)	30(1)	49(1)	6(1)	-3(1)	1(1)
C(16)	42(1)	41(1)	46(1)	4(1)	-5(1)	1(1)
C(17)	63(2)	56(1)	70(2)	16(1)	-20(1)	1(1)
C(18)	47(1)	36(1)	45(1)	9(1)	0(1)	7(1)
C(19)	60(1)	32(1)	61(1)	2(1)	-7(1)	0(1)
C(20)	54(1)	34(1)	51(1)	-2(1)	-8(1)	-1(1)

Table 5. Bond lengths [Å] and angles [°] for C22 H29 N O7

O(1)-C(1)	1.335(2)
O(1)-C(7)	1.448(3)
O(2)-C(1)	1.183(2)
O(3)-C(13)	1.415(2)
O(4)-C(8)	1.223(2)
O(5)-C(8)	1.349(2)
O(5)-C(9)	1.463(2)
O(6)-C(16)	1.372(2)
O(6)-C(17)	1.431(3)
O(7)-C(18)	1.388(2)
O(7)-C(17)	1.423(3)
N(1)-C(8)	1.335(2)
N(1)-C(2)	1.462(2)
N(1)-C(6A)	1.478(2)
C(1)-C(2)	1.521(3)
C(2)-C(3)	1.542(3)
C(3)-C(3A)	1.525(3)
C(3A)-C(4)	1.525(3)
C(3A)-C(6A)	1.539(2)
C(4)-C(5)	1.526(3)
C(5)-C(6)	1.535(2)
C(6)-C(13)	1.537(2)
C(6)-C(6A)	1.555(2)
C(9)-C(10)	1.501(3)
C(9)-C(12)	1.505(4)
C(9)-C(11)	1.516(3)
C(13)-C(14)	1.521(2)
C(14)-C(20)	1.385(2)
C(14)-C(15)	1.400(3)
C(15)-C(16)	1.375(3)
C(16)-C(18)	1.376(3)
C(18)-C(19)	1.358(3)
C(19)-C(20)	1.401(3)
C(1)-O(1)-C(7)	115.62(17)
C(8)-O(5)-C(9)	122.06(14)
C(16)-O(6)-C(17)	104.85(15)
C(18)-O(7)-C(17)	104.72(14)
C(8)-N(1)-C(2)	120.52(14)
C(8)-N(1)-C(6A)	121.69(14)
C(2)-N(1)-C(6A)	114.12(14)
O(2)-C(1)-O(1)	124.49(18)
O(2)-C(1)-C(2)	126.43(18)
O(1)-C(1)-C(2)	109.08(16)
N(1)-C(2)-C(1)	111.31(14)
N(1)-C(2)-C(3)	104.65(13)
C(1)-C(2)-C(3)	113.69(16)
C(3A)-C(3)-C(2)	105.43(14)
C(3)-C(3A)-C(4)	116.50(16)
C(3)-C(3A)-C(6A)	106.86(15)
C(4)-C(3A)-C(6A)	103.17(15)
C(3A)-C(4)-C(5)	102.32(16)

C(4)-C(5)-C(6)	103.67(15)
C(5)-C(6)-C(13)	113.40(15)
C(5)-C(6)-C(6A)	104.40(14)
C(13)-C(6)-C(6A)	113.06(14)
N(1)-C(6A)-C(3A)	102.04(13)
N(1)-C(6A)-C(6)	115.27(14)
C(3A)-C(6A)-C(6)	106.55(14)
O(4)-C(8)-N(1)	125.29(16)
O(4)-C(8)-O(5)	124.38(17)
N(1)-C(8)-O(5)	110.32(15)
O(5)-C(9)-C(10)	110.20(18)
O(5)-C(9)-C(12)	109.69(18)
C(10)-C(9)-C(12)	112.5(2)
O(5)-C(9)-C(11)	101.84(16)
C(10)-C(9)-C(11)	111.7(2)
C(12)-C(9)-C(11)	110.3(2)
O(3)-C(13)-C(14)	107.74(15)
O(3)-C(13)-C(6)	112.11(14)
C(14)-C(13)-C(6)	113.07(15)
C(20)-C(14)-C(15)	119.95(17)
C(20)-C(14)-C(13)	120.50(17)
C(15)-C(14)-C(13)	119.54(15)
C(16)-C(15)-C(14)	117.05(17)
O(6)-C(16)-C(15)	128.06(17)
O(6)-C(16)-C(18)	109.85(16)
C(15)-C(16)-C(18)	122.05(18)
O(7)-C(17)-O(6)	107.75(16)
C(19)-C(18)-C(16)	122.31(18)
C(19)-C(18)-O(7)	128.17(17)
C(16)-C(18)-O(7)	109.50(17)
C(18)-C(19)-C(20)	116.35(17)
C(14)-C(20)-C(19)	122.28(18)

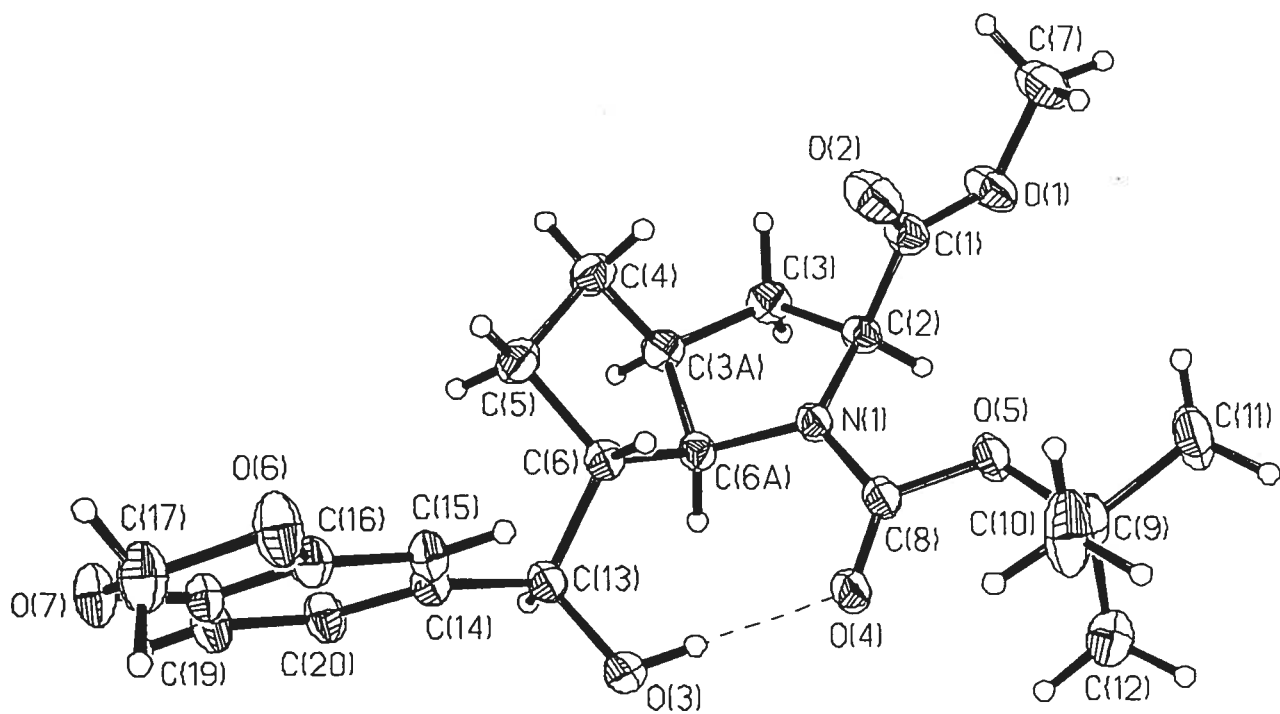
Table 6. Torsion angles [$^{\circ}$] for C22 H29 N O7.

C(7)-O(1)-C(1)-O(2)	-2.5(3)
C(7)-O(1)-C(1)-C(2)	177.23(19)
C(8)-N(1)-C(2)-C(1)	-75.8(2)
C(6A)-N(1)-C(2)-C(1)	125.46(16)
C(8)-N(1)-C(2)-C(3)	161.03(17)
C(6A)-N(1)-C(2)-C(3)	2.25(19)
O(2)-C(1)-C(2)-N(1)	-30.0(3)
O(1)-C(1)-C(2)-N(1)	150.22(16)
O(2)-C(1)-C(2)-C(3)	87.9(3)
O(1)-C(1)-C(2)-C(3)	-91.9(2)
N(1)-C(2)-C(3)-C(3A)	14.23(19)
C(1)-C(2)-C(3)-C(3A)	-107.43(17)
C(2)-C(3)-C(3A)-C(4)	89.5(2)
C(2)-C(3)-C(3A)-C(6A)	-25.17(19)
C(3)-C(3A)-C(4)-C(5)	-158.08(16)
C(6A)-C(3A)-C(4)-C(5)	-41.37(18)
C(3A)-C(4)-C(5)-C(6)	43.97(19)
C(4)-C(5)-C(6)-C(13)	-152.32(16)
C(4)-C(5)-C(6)-C(6A)	-28.8(2)
C(8)-N(1)-C(6A)-C(3A)	-175.87(16)
C(2)-N(1)-C(6A)-C(3A)	-17.36(18)
C(8)-N(1)-C(6A)-C(6)	69.1(2)
C(2)-N(1)-C(6A)-C(6)	-132.37(15)
C(3)-C(3A)-C(6A)-N(1)	25.58(18)
C(4)-C(3A)-C(6A)-N(1)	-97.77(16)
C(3)-C(3A)-C(6A)-C(6)	146.83(15)
C(4)-C(3A)-C(6A)-C(6)	23.48(18)
C(5)-C(6)-C(6A)-N(1)	115.64(17)
C(13)-C(6)-C(6A)-N(1)	-120.65(16)
C(5)-C(6)-C(6A)-C(3A)	3.25(18)
C(13)-C(6)-C(6A)-C(3A)	126.96(15)
C(2)-N(1)-C(8)-O(4)	-166.96(18)
C(6A)-N(1)-C(8)-O(4)	-9.8(3)
C(2)-N(1)-C(8)-O(5)	14.0(2)
C(6A)-N(1)-C(8)-O(5)	171.18(15)
C(9)-O(5)-C(8)-O(4)	-3.2(3)
C(9)-O(5)-C(8)-N(1)	175.79(17)
C(8)-O(5)-C(9)-C(10)	-58.8(3)
C(8)-O(5)-C(9)-C(12)	65.6(2)
C(8)-O(5)-C(9)-C(11)	-177.50(19)
C(5)-C(6)-C(13)-O(3)	-168.55(16)
C(6A)-C(6)-C(13)-O(3)	72.84(18)
C(5)-C(6)-C(13)-C(14)	-46.5(2)
C(6A)-C(6)-C(13)-C(14)	-165.12(15)
O(3)-C(13)-C(14)-C(20)	-114.3(2)
C(6)-C(13)-C(14)-C(20)	121.2(2)
O(3)-C(13)-C(14)-C(15)	64.4(2)
C(6)-C(13)-C(14)-C(15)	-60.1(2)
C(20)-C(14)-C(15)-C(16)	0.0(3)
C(13)-C(14)-C(15)-C(16)	-178.66(17)

C(17)-O(6)-C(16)-C(15)	-170.1(2)
C(17)-O(6)-C(16)-C(18)	12.1(2)
C(14)-C(15)-C(16)-O(6)	-176.80(19)
C(14)-C(15)-C(16)-C(18)	0.7(3)
C(18)-O(7)-C(17)-O(6)	17.3(2)
C(16)-O(6)-C(17)-O(7)	-18.2(2)
O(6)-C(16)-C(18)-C(19)	176.93(19)
C(15)-C(16)-C(18)-C(19)	-1.0(3)
O(6)-C(16)-C(18)-O(7)	-1.5(2)
C(15)-C(16)-C(18)-O(7)	-179.39(19)
C(17)-O(7)-C(18)-C(19)	171.8(2)
C(17)-O(7)-C(18)-C(16)	-9.9(2)
C(16)-C(18)-C(19)-C(20)	0.4(3)
O(7)-C(18)-C(19)-C(20)	178.6(2)
C(15)-C(14)-C(20)-C(19)	-0.5(3)
C(13)-C(14)-C(20)-C(19)	178.16(19)
C(18)-C(19)-C(20)-C(14)	0.3(3)

Table 7. Bond lengths [\AA] and angles [$^\circ$] related to the hydrogen bonding for C22 H29 N O7.

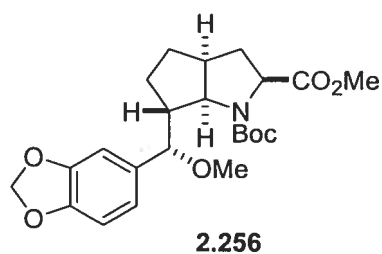
D-H	..A	d(D-H)	d(H..A)	d(D..A)	<DHA
O(3)-H(3)	O(4)	0.83	1.89	2.7130(18)	174.3



ORTEP view of the C₂₂ H₂₉ N O₇ compound with the numbering scheme adopted. Ellipsoids drawn at 30% probability level. Hydrogens represented by sphere of arbitrary size.

Annexe IX

Rapport cristallographique du composé 2.256

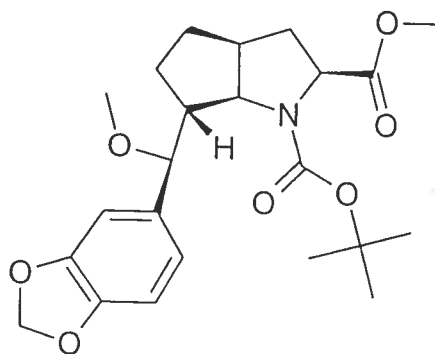


CRYSTAL AND MOLECULAR STRUCTURE OF
C₂₃ H₃₁ N O₇ COMPOUND (HAN346)

Monday, February 24, 2003

Equipe Hanessian

Département de chimie, Université de Montréal,
C.P. 6128, Succ. Centre-Ville, Montréal, Québec, H3C 3J7 (Canada)



Structure solved and refined in the laboratory of X-ray diffraction
Université de Montréal by Dr. Michel Simard.

Table 1. Crystal data and structure refinement for C₂₃ H₃₁ N O₇.

Identification code	HAN346
Empirical formula	C ₂₃ H ₃₁ N O ₇
Formula weight	433.49
Temperature	293(2) K
Wavelength	1.54178 Å
Crystal system	Orthorhombic
Space group	P2 ₁ 2 ₁ 2 ₁
Unit cell dimensions	a = 7.183(3) Å α = 90° b = 12.295(4) Å β = 90° c = 25.615(12) Å γ = 90°
Volume	2262.2(16) Å ³
Z	4
Density (calculated)	1.273 Mg/m ³
Absorption coefficient	0.776 mm ⁻¹
F(000)	928
Crystal size	0.42 x 0.38 x 0.21 mm
Theta range for data collection	3.45 to 70.04°
Index ranges	-8 ≤ h ≤ 8, -14 ≤ k ≤ 14, -30 ≤ l ≤ 31
Reflections collected	22200
Independent reflections	4291 [R _{int} = 0.042]
Absorption correction	None
Max. and min. transmission	0.8500 and 0.7400
Refinement method	Full-matrix least-squares on F ²
Data / restraints / parameters	4291 / 0 / 286
Goodness-of-fit on F ²	0.928
Final R indices [I > 2σ(I)]	R ₁ = 0.0455, wR ₂ = 0.1149
R indices (all data)	R ₁ = 0.0608, wR ₂ = 0.1220
Absolute structure parameter	0.0(3)

Extinction coefficient	0.0029(3)
Largest diff. peak and hole	0.503 and -0.228 e/Å ³

Table 2. Atomic coordinates ($\times 10^4$) and equivalent isotropic displacement parameters ($\text{\AA}^2 \times 10^3$) for C₂₃H₃₁N₀₇.

U_{eq} is defined as one third of the trace of the orthogonalized U_{ij} tensor.

	x	y	z	U_{eq}
O(1)	1794(3)	7004(2)	456(1)	81(1)
O(2)	2430(3)	6177(2)	1201(1)	106(1)
O(3)	-2332(2)	3000(2)	2285(1)	68(1)
O(4)	2541(3)	4067(2)	396(1)	81(1)
O(5)	1524(3)	2893(2)	1026(1)	67(1)
O(6)	405(3)	4172(2)	4084(1)	88(1)
O(7)	3598(3)	4269(2)	4011(1)	91(1)
N(1)	77(3)	4468(2)	905(1)	60(1)
C(1)	1546(4)	6258(2)	816(1)	64(1)
C(2)	-109(4)	5536(2)	676(1)	64(1)
C(3)	-1872(5)	5996(3)	933(2)	104(1)
C(3A)	-2814(4)	5097(2)	1218(1)	67(1)
C(4)	-3635(6)	5330(4)	1754(2)	110(1)
C(5)	-1962(5)	5262(3)	2117(1)	81(1)
C(6)	-620(4)	4414(2)	1878(1)	59(1)
C(6A)	-1300(3)	4252(2)	1315(1)	56(1)
C(7)	3297(5)	7769(3)	570(2)	108(1)
C(8)	1463(4)	3817(2)	748(1)	63(1)
C(9)	2868(4)	2032(2)	906(1)	65(1)
C(10)	2428(5)	1197(2)	1324(1)	85(1)
C(11)	2494(6)	1599(3)	364(1)	99(1)
C(12)	4827(4)	2444(3)	973(1)	88(1)
C(13)	-476(3)	3363(2)	2185(1)	59(1)
C(14)	652(3)	3524(2)	2685(1)	59(1)
C(15)	-201(4)	3709(2)	3161(1)	63(1)
C(16)	935(4)	3949(2)	3579(1)	64(1)
C(17)	2088(5)	4421(4)	4339(1)	102(1)
C(18)	2830(4)	4002(2)	3530(1)	71(1)
C(19)	3691(4)	3795(3)	3071(1)	84(1)
C(20)	2577(4)	3555(3)	2650(1)	75(1)
C(21)	-2487(5)	1871(3)	2393(1)	89(1)

Table 3. Hydrogen coordinates ($\times 10^4$) and isotropic displacement parameters ($\text{\AA}^2 \times 10^3$) for C23 H31 N O7.

	x	y	z	U_{eq}
H(2)	-262	5486	296	77
H(3A)	-1545	6574	1174	124
H(3B)	-2697	6293	669	124
H(3A1)	-3778	4781	993	80
H(4A)	-4568	4793	1845	132
H(4B)	-4196	6047	1765	132
H(5A)	-2350	5036	2463	97
H(5B)	-1356	5965	2144	97
H(6)	624	4740	1863	71
H(6A)	-1813	3518	1273	68
H(7A)	3713	7666	923	162
H(7B)	2852	8500	528	162
H(7C)	4315	7643	335	162
H(10A)	2594	1519	1663	127
H(10B)	3250	586	1288	127
H(10C)	1163	959	1287	127
H(11A)	1187	1459	324	148
H(11B)	3178	937	313	148
H(11C)	2881	2127	110	148
H(12A)	5103	2961	703	131
H(12B)	5682	1846	951	131
H(12C)	4946	2789	1308	131
H(13)	154	2819	1968	70
H(15)	-1488	3672	3198	76
H(17A)	2061	5171	4456	123
H(17B)	2221	3959	4644	123
H(19)	4981	3813	3042	100
H(20)	3136	3409	2330	90
H(21A)	-2108	1462	2091	133
H(21B)	-3755	1698	2476	133
H(21C)	-1701	1688	2683	133

Table 4. Anisotropic parameters ($\text{\AA}^2 \times 10^3$) for C23 H31 N O7.

The anisotropic displacement factor exponent takes the form:

$$-2 \pi^2 [h^2 a^{*2} U_{11} + \dots + 2 h k a^* b^* U_{12}]$$

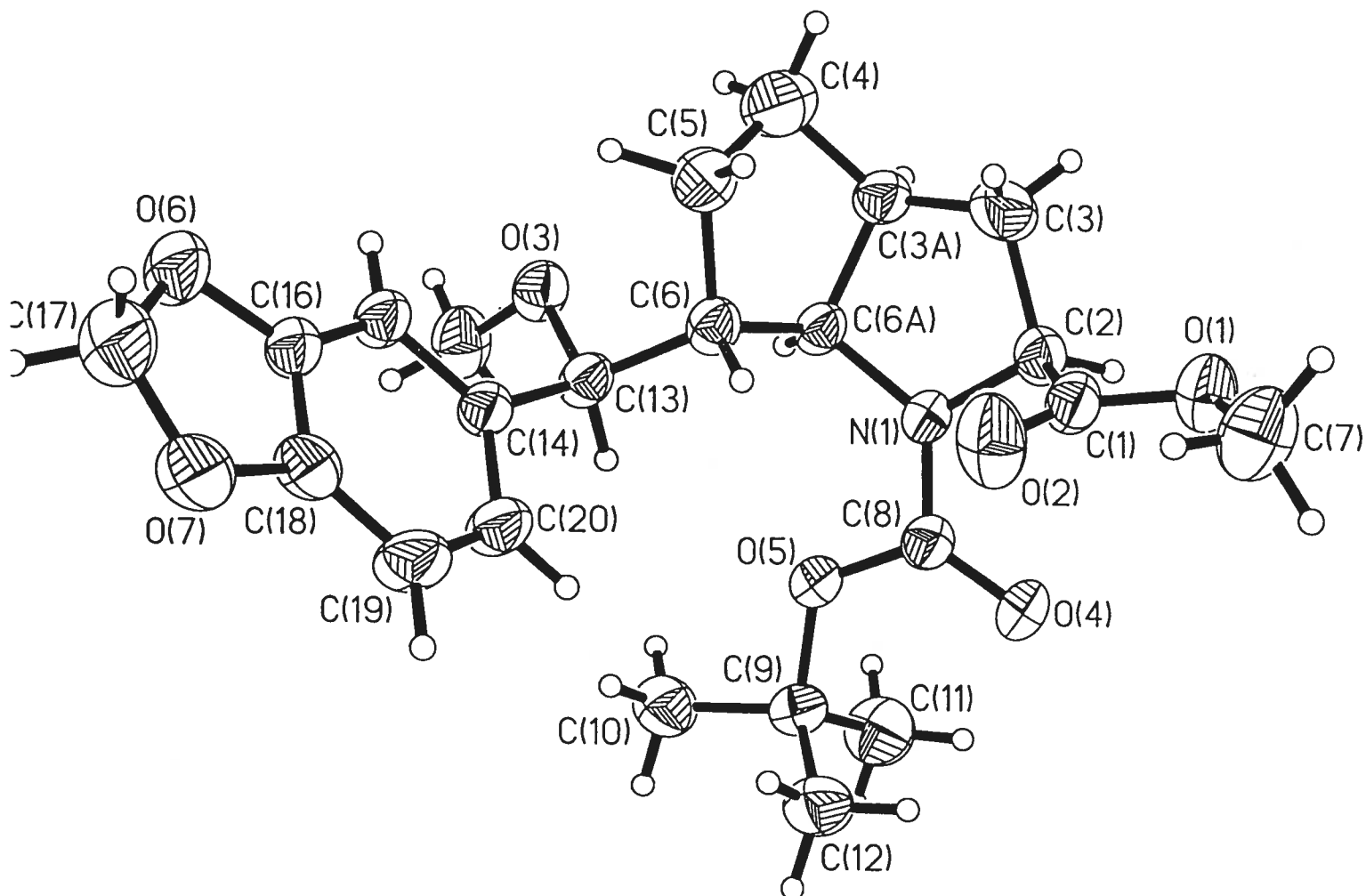
	U11	U22	U33	U23	U13	U12
O(1)	85(1)	86(1)	72(1)	13(1)	1(1)	-20(1)
O(2)	98(2)	133(2)	89(2)	23(1)	-32(1)	-35(2)
O(3)	52(1)	90(1)	62(1)	7(1)	-1(1)	-12(1)
O(4)	82(1)	97(2)	66(1)	17(1)	28(1)	11(1)
O(5)	65(1)	71(1)	63(1)	9(1)	17(1)	12(1)
O(6)	75(1)	139(2)	50(1)	-6(1)	-8(1)	7(1)
O(7)	69(1)	129(2)	75(1)	-11(1)	-26(1)	4(1)
N(1)	55(1)	71(1)	53(1)	11(1)	10(1)	3(1)
C(1)	64(2)	75(2)	52(1)	5(1)	5(1)	-1(1)
C(2)	57(2)	77(2)	58(1)	13(1)	-2(1)	0(1)
C(3)	68(2)	99(3)	144(3)	43(2)	21(2)	17(2)
C(3A)	51(2)	89(2)	60(2)	2(1)	0(1)	10(1)
C(4)	97(3)	137(3)	96(3)	-8(2)	10(2)	25(3)
C(5)	96(3)	83(2)	63(2)	-9(2)	2(2)	14(2)
C(6)	54(1)	72(2)	51(1)	1(1)	-1(1)	-5(1)
C(6A)	45(1)	74(2)	50(1)	3(1)	4(1)	-3(1)
C(7)	94(3)	114(3)	115(3)	6(2)	8(2)	-48(2)
C(8)	60(2)	78(2)	51(1)	5(1)	4(1)	5(2)
C(9)	58(2)	70(2)	66(2)	-6(1)	6(1)	4(1)
C(10)	86(2)	74(2)	95(2)	9(2)	3(2)	8(2)
C(11)	114(3)	103(2)	80(2)	-25(2)	-3(2)	7(2)
C(12)	62(2)	99(2)	102(2)	5(2)	2(2)	1(2)
C(13)	48(1)	76(2)	51(1)	-1(1)	5(1)	-4(1)
C(14)	48(1)	78(2)	51(1)	2(1)	-1(1)	2(1)
C(15)	46(1)	95(2)	50(1)	2(1)	1(1)	0(1)
C(16)	57(2)	84(2)	50(1)	4(1)	-1(1)	5(1)
C(17)	88(3)	149(3)	69(2)	-15(2)	-26(2)	-4(3)
C(18)	57(2)	88(2)	66(2)	-2(2)	-18(1)	2(2)
C(19)	44(2)	125(3)	82(2)	-8(2)	-1(1)	0(2)
C(20)	50(2)	113(2)	63(2)	-5(2)	5(1)	4(2)
C(21)	89(2)	92(2)	86(2)	17(2)	0(2)	-22(2)

Table 5. Bond lengths [Å] and angles [°] for C23 H31 N O7

O(1)-C(1)	1.313(3)	O(2)-C(1)-C(2)	124.6(3)
O(1)-C(7)	1.462(4)	O(1)-C(1)-C(2)	110.3(2)
O(2)-C(1)	1.179(3)	N(1)-C(2)-C(1)	111.1(2)
O(3)-C(21)	1.420(3)	N(1)-C(2)-C(3)	103.7(2)
O(3)-C(13)	1.429(3)	C(1)-C(2)-C(3)	109.1(3)
O(4)-C(8)	1.227(3)	C(3A)-C(3)-C(2)	108.2(3)
O(5)-C(8)	1.342(3)	C(3)-C(3A)-C(4)	118.6(3)
O(5)-C(9)	1.465(3)	C(3)-C(3A)-C(6A)	105.2(2)
O(6)-C(16)	1.376(3)	C(4)-C(3A)-C(6A)	104.9(2)
O(6)-C(17)	1.408(4)	C(3A)-C(4)-C(5)	103.6(3)
O(7)-C(17)	1.384(4)	C(4)-C(5)-C(6)	106.6(2)
O(7)-C(18)	1.391(3)	C(13)-C(6)-C(6A)	113.6(2)
N(1)-C(8)	1.339(3)	C(13)-C(6)-C(5)	114.2(2)
N(1)-C(2)	1.445(3)	C(6A)-C(6)-C(5)	105.2(2)
N(1)-C(6a)	1.467(3)	N(1)-C(6A)-C(3A)	103.9(2)
C(1)-C(2)	1.527(4)	N(1)-C(6A)-C(6)	115.7(2)
C(2)-C(3)	1.536(4)	C(3A)-C(6A)-C(6)	107.0(2)
C(3)-C(3a)	1.487(4)	O(4)-C(8)-N(1)	122.7(3)
C(3a)-C(4)	1.522(5)	O(4)-C(8)-O(5)	125.5(3)
C(3a)-C(6a)	1.524(4)	N(1)-C(8)-O(5)	111.7(2)
C(4)-C(5)	1.523(5)	O(5)-C(9)-C(12)	110.4(2)
C(5)-C(6)	1.548(4)	O(5)-C(9)-C(11)	109.2(2)
C(6)-C(13)	1.516(4)	C(12)-C(9)-C(11)	112.9(3)
C(6)-C(6a)	1.536(3)	O(5)-C(9)-C(10)	101.8(2)
C(9)-C(12)	1.505(4)	C(12)-C(9)-C(10)	110.0(3)
C(9)-C(11)	1.512(4)	C(11)-C(9)-C(10)	112.0(3)
C(9)-C(10)	1.517(4)	O(3)-C(13)-C(6)	107.2(2)
C(13)-C(14)	1.527(3)	O(3)-C(13)-C(14)	112.7(2)
C(14)-C(15)	1.385(3)	C(6)-C(13)-C(14)	111.2(2)
C(14)-C(20)	1.386(4)	C(15)-C(14)-C(20)	119.5(3)
C(15)-C(16)	1.377(4)	C(15)-C(14)-C(13)	121.6(2)
C(16)-C(18)	1.369(4)	C(20)-C(14)-C(13)	118.7(2)
C(18)-C(19)	1.352(4)	C(16)-C(15)-C(14)	117.2(2)
C(19)-C(20)	1.375(4)	C(18)-C(16)-O(6)	110.6(2)
		C(18)-C(16)-C(15)	121.9(3)
C(1)-O(1)-C(7)	114.2(2)	O(6)-C(16)-C(15)	127.5(3)
C(21)-O(3)-C(13)	114.4(2)	O(7)-C(17)-O(6)	111.2(2)
C(8)-O(5)-C(9)	121.5(2)	C(19)-C(18)-C(16)	121.7(3)
C(16)-O(6)-C(17)	104.1(2)	C(19)-C(18)-O(7)	129.3(3)
C(17)-O(7)-C(18)	105.0(2)	C(16)-C(18)-O(7)	109.0(3)
C(8)-N(1)-C(2)	119.3(2)	C(18)-C(19)-C(20)	117.1(3)
C(8)-N(1)-C(6A)	127.5(2)	C(19)-C(20)-C(14)	122.5(3)
C(2)-N(1)-C(6A)	113.1(2)		
O(2)-C(1)-O(1)	125.1(3)		

Table 6. Torsion angles [°] for C23 H31 N O7.

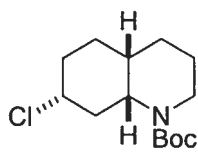
C(7)-O(1)-C(1)-O(2)	-0.4(4)	C(9)-O(5)-C(8)-N(1)	176.9(2)
C(7)-O(1)-C(1)-C(2)	177.2(3)	C(8)-O(5)-C(9)-C(12)	61.9(3)
C(8)-N(1)-C(2)-C(1)	-65.5(3)	C(8)-O(5)-C(9)-C(11)	-62.8(3)
C(6A)-N(1)-C(2)-C(1)	111.9(2)	C(8)-O(5)-C(9)-C(10)	178.7(2)
C(8)-N(1)-C(2)-C(3)	177.5(3)	C(21)-O(3)-C(13)-C(6)	157.9(2)
C(6A)-N(1)-C(2)-C(3)	-5.1(3)	C(21)-O(3)-C(13)-C(14)	-79.4(3)
O(2)-C(1)-C(2)-N(1)	-28.9(4)	C(6A)-C(6)-C(13)-O(3)	-70.8(3)
O(1)-C(1)-C(2)-N(1)	153.5(2)	C(5)-C(6)-C(13)-O(3)	49.8(3)
O(2)-C(1)-C(2)-C(3)	84.8(4)	C(6A)-C(6)-C(13)-C(14)	165.6(2)
O(1)-C(1)-C(2)-C(3)	-92.8(3)	C(5)-C(6)-C(13)-C(14)	-73.8(3)
N(1)-C(2)-C(3)-C(3A)	-10.8(3)	O(3)-C(13)-C(14)-C(15)	-23.3(4)
C(1)-C(2)-C(3)-C(3A)	-129.3(3)	C(6)-C(13)-C(14)-C(15)	97.1(3)
C(2)-C(3)-C(3A)-C(4)	138.8(3)	O(3)-C(13)-C(14)-C(20)	161.1(3)
C(2)-C(3)-C(3A)-C(6A)	21.9(4)	C(6)-C(13)-C(14)-C(20)	-78.5(3)
C(3)-C(3A)-C(4)-C(5)	-81.2(4)	C(20)-C(14)-C(15)-C(16)	1.8(5)
C(6A)-C(3A)-C(4)-C(5)	35.9(4)	C(13)-C(14)-C(15)-C(16)	-173.8(3)
C(3A)-C(4)-C(5)-C(6)	-31.5(4)	C(17)-O(6)-C(16)-C(18)	2.8(4)
C(4)-C(5)-C(6)-C(13)	-110.2(3)	C(17)-O(6)-C(16)-C(15)	-176.6(3)
C(4)-C(5)-C(6)-C(6A)	15.0(3)	C(14)-C(15)-C(16)-C(18)	-0.1(5)
C(8)-N(1)-C(6A)-C(3A)	-164.4(2)	C(14)-C(15)-C(16)-O(6)	179.2(3)
C(2)-N(1)-C(6A)-C(3A)	18.4(3)	C(18)-O(7)-C(17)-O(6)	4.6(4)
C(8)-N(1)-C(6A)-C(6)	78.6(3)	C(16)-O(6)-C(17)-O(7)	-4.6(4)
C(2)-N(1)-C(6A)-C(6)	-98.5(3)	O(6)-C(16)-C(18)-C(19)	178.8(3)
C(3)-C(3A)-C(6A)-N(1)	-24.0(3)	C(15)-C(16)-C(18)-C(19)	-1.7(5)
C(4)-C(3A)-C(6A)-N(1)	-149.9(3)	O(6)-C(16)-C(18)-O(7)	-0.1(4)
C(3)-C(3A)-C(6A)-C(6)	98.9(3)	C(15)-C(16)-C(18)-O(7)	179.4(3)
C(4)-C(3A)-C(6A)-C(6)	-27.0(3)	C(17)-O(7)-C(18)-C(19)	178.5(4)
C(13)-C(6)-C(6A)-N(1)	-111.8(3)	C(17)-O(7)-C(18)-C(16)	-2.7(4)
C(5)-C(6)-C(6A)-N(1)	122.6(3)	C(16)-C(18)-C(19)-C(20)	1.7(5)
C(13)-C(6)-C(6A)-C(3A)	133.0(2)	O(7)-C(18)-C(19)-C(20)	-179.6(3)
C(5)-C(6)-C(6A)-C(3A)	7.4(3)	C(18)-C(19)-C(20)-C(14)	0.0(5)
C(2)-N(1)-C(8)-O(4)	-3.7(4)	C(15)-C(14)-C(20)-C(19)	-1.8(5)
C(6A)-N(1)-C(8)-O(4)	179.3(3)	C(13)-C(14)-C(20)-C(19)	173.9(3)
C(2)-N(1)-C(8)-O(5)	175.3(2)		
C(6A)-N(1)-C(8)-O(5)	-1.7(4)		
C(9)-O(5)-C(8)-O(4)	-4.2(4)		



ORTEP view of the C₂₃ H₃₁ N O₇ compound with the numbering scheme adopted. Ellipsoids drawn at 30% probability level. Hydrogens represented by sphere of arbitrary size.

Annexe X

Rapport cristallographique du composé 3.16



rac-3.16

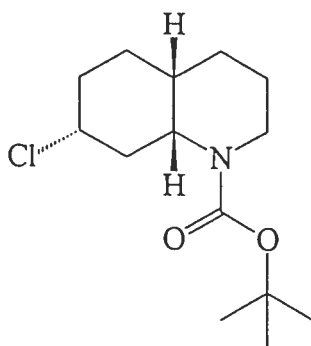
CRYSTAL AND MOLECULAR STRUCTURE OF
C₂₈ H₄₈ Cl₂ N₂ O₄ COMPOUND (HAN367)

Friday, October 03, 2003

Equipe Hanessian

Département de chimie, Université de Montréal,

C.P. 6128, Succ. Centre-Ville, Montréal, Québec, H3C 3J7 (Canada)



Structure solved and refined in the laboratory of X-ray diffraction
Université de Montréal by Dr. Michel Simard.

Table 1. Crystal data and structure refinement for C₂₈ H₄₈ Cl₂ N₂ O₄.

Identification code	HAN367
Empirical formula	C ₂₈ H ₄₈ Cl ₂ N ₂ O ₄
Formula weight	547.58
Temperature	220(2) K
Wavelength	1.54178 Å
Crystal system	Monoclinic
Space group	P2 ₁ /n
Unit cell dimensions	a = 11.299(2) Å α = 90° b = 19.885(5) Å β = 99.45(2)° c = 13.960(4) Å γ = 90°
Volume	3094.0(13) Å ³
Z	4
Density (calculated)	1.176 Mg/m ³
Absorption coefficient	2.145 mm ⁻¹
F(000)	1184
Crystal size	0.53 x 0.19 x 0.08 mm
Theta range for data collection	3.90 to 72.77°
Index ranges	-13 ≤ h ≤ 13, -24 ≤ k ≤ 24, -17 ≤ l ≤ 16
Reflections collected	25017
Independent reflections	6042 [R _{int} = 0.027]
Absorption correction	Semi-empirical from equivalents
Max. and min. transmission	0.8800 and 0.6700
Refinement method	Full-matrix least-squares on F ²
Data / restraints / parameters	6042 / 0 / 331
Goodness-of-fit on F ²	0.772
Final R indices [I > 2σ(I)]	R ₁ = 0.0599, wR ₂ = 0.1317
R indices (all data)	R ₁ = 0.1488, wR ₂ = 0.1604
Largest diff. peak and hole	0.358 and -0.338 e/Å ³

Table 2. Atomic coordinates ($\times 10^4$) and equivalent isotropic displacement parameters ($\text{\AA}^2 \times 10^3$) for C₂₈ H₄₈ Cl₂ N₂ O₄.

U_{eq} is defined as one third of the trace of the orthogonalized U_{ij} tensor.

	x	y	z	U_{eq}
Cl(18)	2834 (1)	2747 (1)	4151 (1)	113 (1)
O(111)	7262 (2)	1124 (1)	4932 (2)	52 (1)
O(112)	7987 (2)	1167 (1)	6547 (2)	57 (1)
N(11)	6010 (2)	1132 (1)	6047 (2)	52 (1)
C(12)	5800 (3)	1213 (2)	7052 (2)	64 (1)
C(13)	4863 (3)	709 (2)	7271 (2)	67 (1)
C(14)	3720 (3)	761 (2)	6534 (2)	58 (1)
C(15)	3978 (3)	667 (2)	5503 (2)	47 (1)
C(16)	2883 (3)	716 (2)	4723 (3)	65 (1)
C(17)	2412 (3)	1435 (2)	4567 (3)	68 (1)
C(18)	3386 (3)	1894 (2)	4333 (2)	59 (1)
C(19)	4477 (3)	1884 (2)	5120 (2)	47 (1)
C(110)	4940 (2)	1159 (2)	5282 (2)	40 (1)
C(111)	7097 (3)	1146 (2)	5773 (2)	43 (1)
C(112)	9245 (3)	1241 (2)	6413 (3)	52 (1)
C(113)	9648 (3)	638 (2)	5886 (3)	71 (1)
C(114)	9878 (3)	1248 (2)	7466 (3)	81 (1)
C(115)	9410 (3)	1904 (2)	5917 (3)	69 (1)
Cl(28)	8241 (1)	2799 (1)	3197 (1)	104 (1)
O(211)	4020 (2)	1082 (1)	2436 (2)	55 (1)
O(212)	3273 (2)	1101 (1)	823 (2)	55 (1)
N(21)	5258 (2)	1079 (1)	1315 (2)	50 (1)
C(22)	5436 (3)	1185 (2)	300 (2)	60 (1)
C(23)	6436 (3)	735 (2)	67 (2)	66 (1)
C(24)	7575 (3)	820 (2)	792 (2)	64 (1)
C(25)	7341 (3)	692 (2)	1827 (3)	57 (1)
C(26)	8445 (3)	782 (2)	2613 (3)	69 (1)
C(27)	8827 (3)	1514 (2)	2767 (3)	72 (1)
C(28)	7799 (3)	1924 (2)	3023 (2)	60 (1)
C(29)	6701 (3)	1878 (2)	2242 (2)	52 (1)
C(210)	6325 (3)	1138 (2)	2067 (2)	46 (1)
C(211)	4165 (3)	1092 (2)	1593 (3)	44 (1)
C(212)	2015 (3)	1138 (2)	962 (3)	58 (1)
C(213)	1685 (3)	511 (2)	1496 (3)	79 (1)
C(214)	1352 (3)	1140 (2)	-80 (3)	85 (1)
C(215)	1790 (3)	1787 (2)	1478 (3)	76 (1)

Table 3. Hydrogen coordinates ($\times 10^4$) and isotropic displacement parameters ($\text{\AA}^2 \times 10^3$) for C28 H48 Cl2 N2 O4.

	x	y	z	U_{eq}
H(12A)	5523	1671	7147	76
H(12B)	6553	1142	7501	76
H(13A)	5187	252	7260	80
H(13B)	4681	793	7923	80
H(14A)	3352	1203	6590	70
H(14B)	3150	417	6672	70
H(15)	4308	208	5467	57
H(16A)	2247	430	4903	78
H(16B)	3083	544	4112	78
H(17A)	1731	1443	4032	81
H(17B)	2131	1594	5155	81
H(18)	3630	1736	3721	71
H(19A)	4266	2062	5725	56
H(19B)	5106	2169	4931	56
H(110)	5192	1008	4670	48
H(11A)	9422	229	6187	106
H(11B)	10512	651	5923	106
H(11C)	9267	649	5211	106
H(11D)	9591	1626	7803	121
H(11E)	10736	1290	7484	121
H(11F)	9707	833	7782	121
H(11G)	8958	1898	5264	104
H(11H)	10254	1971	5890	104
H(11I)	9123	2268	6282	104
H(22A)	5641	1657	207	72
H(22B)	4691	1084	-142	72
H(23A)	6176	264	66	79
H(23B)	6598	842	-585	79
H(24A)	7885	1277	747	77
H(24B)	8184	504	640	77
H(25)	7075	219	1857	68
H(26A)	8271	599	3226	83
H(26B)	9113	524	2431	83
H(27A)	9517	1545	3292	86
H(27B)	9069	1692	2173	86
H(28)	7590	1749	3638	72
H(29A)	6879	2074	1638	63
H(29B)	6041	2133	2441	63
H(210)	6103	967	2680	55
H(21A)	1942	113	1185	118
H(21B)	823	496	1474	118
H(21C)	2081	527	2167	118
H(21D)	1574	1538	-412	127
H(21E)	494	1143	-79	127
H(21F)	1567	741	-413	127
H(21G)	2180	1764	2150	113
H(21H)	933	1849	1453	113
H(21I)	2111	2164	1161	113

Table 4. Anisotropic parameters ($\text{\AA}^2 \times 10^3$) for C28 H48 Cl2 N2 O4.

The anisotropic displacement factor exponent takes the form:

$$-2 \pi^2 [h^2 a^{*2} U_{11} + \dots + 2 h k a^* b^* U_{12}]$$

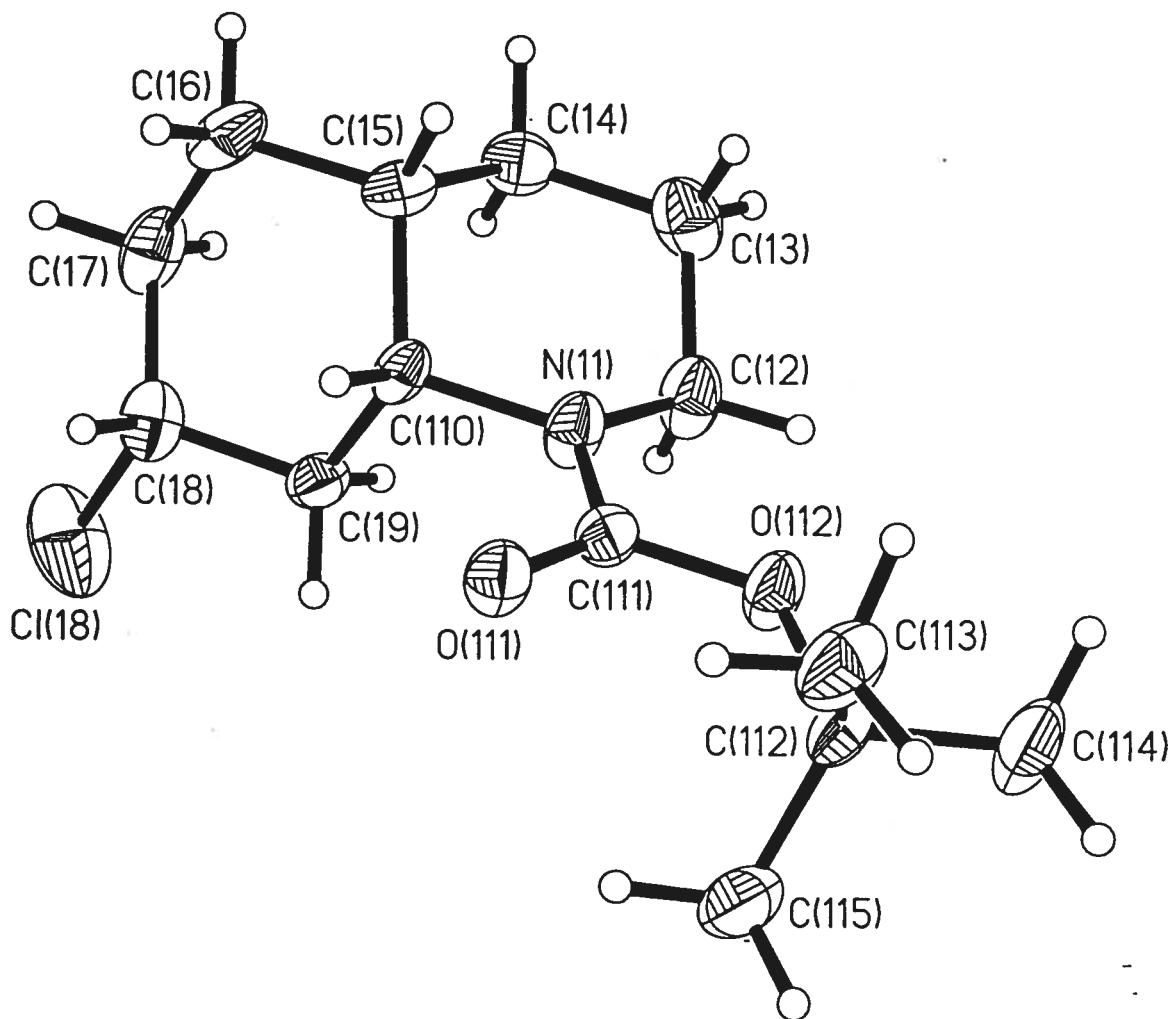
	U11	U22	U33	U23	U13	U12
Cl(18)	153(1)	87(1)	95(1)	11(1)	11(1)	62(1)
O(111)	36(1)	79(2)	43(1)	3(1)	9(1)	-3(1)
O(112)	32(1)	90(2)	48(2)	5(1)	2(1)	-3(1)
N(11)	30(2)	86(2)	41(2)	0(2)	7(1)	1(2)
C(12)	46(2)	107(3)	38(2)	3(2)	10(2)	0(2)
C(13)	66(3)	87(3)	53(2)	16(2)	23(2)	9(2)
C(14)	49(2)	67(3)	62(3)	5(2)	20(2)	-10(2)
C(15)	44(2)	39(2)	61(2)	-9(2)	15(2)	-5(2)
C(16)	44(2)	81(3)	71(3)	-19(2)	11(2)	-23(2)
C(17)	33(2)	105(3)	63(3)	-12(2)	3(2)	8(2)
C(18)	55(2)	67(3)	55(2)	-7(2)	4(2)	17(2)
C(19)	48(2)	44(2)	48(2)	-5(2)	6(2)	-10(2)
C(110)	26(2)	56(2)	38(2)	-8(2)	5(1)	-2(2)
C(111)	33(2)	50(2)	46(2)	4(2)	6(2)	-3(2)
C(112)	27(2)	65(2)	62(2)	-4(2)	-2(2)	-2(2)
C(113)	40(2)	69(3)	100(3)	-11(2)	1(2)	4(2)
C(114)	45(2)	121(4)	67(3)	-3(3)	-14(2)	-8(2)
C(115)	51(2)	62(3)	91(3)	-5(2)	0(2)	-14(2)
Cl(28)	117(1)	88(1)	101(1)	3(1)	-3(1)	-35(1)
O(211)	41(1)	87(2)	40(1)	1(1)	14(1)	7(1)
O(212)	33(1)	85(2)	49(2)	2(1)	8(1)	6(1)
N(21)	35(2)	71(2)	47(2)	7(2)	14(1)	5(1)
C(22)	50(2)	88(3)	43(2)	8(2)	14(2)	2(2)
C(23)	65(3)	83(3)	55(3)	-4(2)	24(2)	-1(2)
C(24)	50(2)	81(3)	67(3)	9(2)	27(2)	20(2)
C(25)	45(2)	57(2)	71(3)	16(2)	16(2)	11(2)
C(26)	38(2)	98(3)	72(3)	30(2)	13(2)	25(2)
C(27)	36(2)	111(4)	65(3)	23(2)	-2(2)	-7(2)
C(28)	51(2)	73(3)	55(2)	15(2)	5(2)	-8(2)
C(29)	49(2)	58(2)	50(2)	8(2)	8(2)	10(2)
C(210)	37(2)	62(2)	39(2)	15(2)	9(2)	8(2)
C(211)	34(2)	48(2)	52(2)	3(2)	12(2)	7(2)
C(212)	31(2)	81(3)	62(3)	2(2)	3(2)	4(2)
C(213)	48(2)	97(3)	93(3)	10(3)	16(2)	-13(2)
C(214)	46(2)	132(4)	70(3)	5(3)	-7(2)	3(2)
C(215)	46(2)	97(3)	84(3)	1(3)	12(2)	21(2)

Table 5. Bond lengths [Å] and angles [°] for C28 H48 Cl2 N2 O4

Cl(18)-C(18)	1.811(3)	C(14)-C(15)-C(110)	111.3(3)
O(111)-C(111)	1.219(3)	C(15)-C(16)-C(17)	112.8(3)
O(112)-C(111)	1.351(3)	C(18)-C(17)-C(16)	110.3(3)
O(112)-C(112)	1.471(3)	C(17)-C(18)-C(19)	111.9(3)
N(11)-C(111)	1.345(3)	C(17)-C(18)-CL18	110.5(2)
N(11)-C(12)	1.470(3)	C(19)-C(18)-CL18	109.6(2)
N(11)-C(110)	1.476(3)	C(18)-C(19)-C(110)	109.7(2)
C(12)-C(13)	1.524(4)	N(11)-C(110)-C(15)	110.8(3)
C(13)-C(14)	1.516(4)	N(11)-C(110)-C(19)	111.0(2)
C(14)-C(15)	1.527(4)	C(15)-C(110)-C(19)	113.1(2)
C(15)-C(16)	1.511(4)	O(111)-C(111)-N(11)	124.4(3)
C(15)-C(110)	1.531(4)	O(111)-C(111)-O(112)	124.0(3)
C(16)-C(17)	1.529(4)	N(11)-C(111)-O(112)	111.6(3)
C(17)-C(18)	1.506(4)	O(112)-C(112)-C(115)	109.8(3)
C(18)-C(19)	1.511(4)	O(112)-C(112)-C(113)	110.8(3)
C(19)-C(110)	1.538(4)	C(115)-C(112)-C(113)	113.5(3)
C(112)-C(115)	1.514(4)	O(112)-C(112)-C(114)	100.8(3)
C(112)-C(113)	1.515(4)	C(115)-C(112)-C(114)	111.1(3)
C(112)-C(114)	1.526(4)	C(113)-C(112)-C(114)	110.2(3)
Cl(28)-C(28)	1.817(4)	C(211)-O(212)-C(212)	120.7(3)
O(211)-C(211)	1.215(3)	C(211)-N(21)-C(210)	118.2(3)
O(212)-C(211)	1.348(3)	C(211)-N(21)-C(22)	123.1(3)
O(212)-C(212)	1.467(3)	C(210)-N(21)-C(22)	116.7(2)
N(21)-C(211)	1.354(3)	N(21)-C(22)-C(23)	110.1(3)
N(21)-C(210)	1.469(3)	C(24)-C(23)-C(22)	111.9(3)
N(21)-C(22)	1.478(3)	C(23)-C(24)-C(25)	110.7(3)
C(22)-C(23)	1.519(4)	C(26)-C(25)-C(210)	109.1(3)
C(23)-C(24)	1.511(4)	C(26)-C(25)-C(24)	114.2(3)
C(24)-C(25)	1.532(4)	C(210)-C(25)-C(24)	111.2(3)
C(25)-C(26)	1.531(4)	C(27)-C(26)-C(25)	113.1(3)
C(25)-C(210)	1.531(4)	C(28)-C(27)-C(26)	109.7(3)
C(26)-C(27)	1.524(5)	C(27)-C(28)-C(29)	111.6(3)
C(27)-C(28)	1.509(4)	C(27)-C(28)-CL28	110.1(2)
C(28)-C(29)	1.514(4)	C(29)-C(28)-CL28	109.2(2)
C(29)-C(210)	1.539(4)	C(28)-C(29)-C(210)	110.1(3)
C(212)-C(215)	1.520(4)	N(21)-C(210)-C(25)	110.7(3)
C(212)-C(214)	1.522(4)	N(21)-C(210)-C(29)	111.3(2)
C(212)-C(213)	1.530(4)	C(25)-C(210)-C(29)	113.0(3)
C(111)-O(112)-C(112)	120.6(2)	O(211)-C(211)-O(212)	124.7(3)
C(111)-N(11)-C(12)	124.5(3)	O(211)-C(211)-N(21)	123.6(3)
C(111)-N(11)-C(110)	118.1(3)	O(212)-C(211)-N(21)	111.7(3)
C(12)-N(11)-C(110)	116.5(2)	O(212)-C(212)-C(215)	110.3(3)
N(11)-C(12)-C(13)	110.2(3)	O(212)-C(212)-C(214)	102.1(3)
C(14)-C(13)-C(12)	111.2(3)	C(215)-C(212)-C(214)	110.9(3)
C(13)-C(14)-C(15)	110.9(3)	O(212)-C(212)-C(213)	110.0(3)
C(16)-C(15)-C(14)	114.2(3)	C(215)-C(212)-C(213)	112.8(3)
C(16)-C(15)-C(110)	109.8(3)	C(214)-C(212)-C(213)	110.3(3)

Table 6. Torsion angles [°] for C28 H48 Cl2 N2 O4.

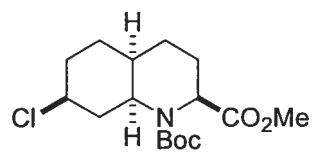
C(111)-N(11)-C(12)-C(13)	-137.6(3)	C(210)-N(21)-C(22)-C(23)	52.9(4)
C(110)-N(11)-C(12)-C(13)	53.6(4)	N(21)-C(22)-C(23)-C(24)	-53.4(4)
N(11)-C(12)-C(13)-C(14)	-54.2(4)	C(22)-C(23)-C(24)-C(25)	56.0(4)
C(12)-C(13)-C(14)-C(15)	56.3(4)	C(23)-C(24)-C(25)-C(26)	-178.8(3)
C(13)-C(14)-C(15)-C(16)	-179.7(3)	C(23)-C(24)-C(25)-C(210)	-54.8(4)
C(13)-C(14)-C(15)-C(110)	-54.6(4)	C(210)-C(25)-C(26)-C(27)	-54.2(4)
C(14)-C(15)-C(16)-C(17)	72.3(4)	C(24)-C(25)-C(26)-C(27)	70.9(4)
C(110)-C(15)-C(16)-C(17)	-53.6(4)	C(25)-C(26)-C(27)-C(28)	57.3(4)
C(15)-C(16)-C(17)-C(18)	56.2(4)	C(26)-C(27)-C(28)-C(29)	-58.0(4)
C(16)-C(17)-C(18)-C(19)	-57.4(4)	C(26)-C(27)-C(28)-CL28	-179.5(2)
C(16)-C(17)-C(18)-CL18	-179.8(2)	C(27)-C(28)-C(29)-C(210)	56.9(4)
C(17)-C(18)-C(19)-C(110)	56.6(4)	CL28-C(28)-C(29)-C(210)	178.9(2)
CL18-C(18)-C(19)-C(110)	179.5(2)	C(211)-N(21)-C(210)-C(25)	143.0(3)
C(111)-N(11)-C(110)-C(15)	138.2(3)	C(22)-N(21)-C(210)-C(25)	-52.3(4)
C(12)-N(11)-C(110)-C(15)	-52.3(4)	C(211)-N(21)-C(210)-C(29)	-90.4(3)
C(111)-N(11)-C(110)-C(19)	-95.3(3)	C(22)-N(21)-C(210)-C(29)	74.3(3)
C(12)-N(11)-C(110)-C(19)	74.3(3)	C(26)-C(25)-C(210)-N(21)	178.5(3)
C(16)-C(15)-C(110)-N(11)	178.6(3)	C(24)-C(25)-C(210)-N(21)	51.7(4)
C(14)-C(15)-C(110)-N(11)	51.1(3)	C(26)-C(25)-C(210)-C(29)	52.9(4)
C(16)-C(15)-C(110)-C(19)	53.3(3)	C(24)-C(25)-C(210)-C(29)	-73.9(4)
C(14)-C(15)-C(110)-C(19)	-74.2(3)	C(28)-C(29)-C(210)-N(21)	179.8(3)
C(18)-C(19)-C(110)-N(11)	179.9(3)	C(28)-C(29)-C(210)-C(25)	-54.9(4)
C(18)-C(19)-C(110)-C(15)	-54.9(3)	C(212)-O(212)-C(211)-O(211)	3.4(5)
C(12)-N(11)-C(111)-O(111)	-174.8(3)	C(212)-O(212)-C(211)-N(2)	-178.0(3)
C(110)-N(11)-C(111)-O(111)	-6.2(5)	C(210)-N(21)-C(211)-O(211)	-7.7(5)
C(12)-N(11)-C(111)-O(112)	7.0(4)	C(22)-N(21)-C(211)-O(211)	-171.3(3)
C(110)-N(11)-C(111)-O(112)	175.6(3)	C(210)-N(21)-C(211)-O(212)	173.7(3)
C(112)-O(112)-C(111)-O(111)	6.8(5)	C(22)-N(21)-C(211)-O(212)	10.1(4)
C(112)-O(112)-C(111)-N(1)	-174.9(3)	C(211)-O(212)-C(212)-C(215)	1561.8(4)
C(111)-O(112)-C(112)-C(11)	562.0(4)	C(211)-O(212)-C(212)-C(211)	179.7(3)
C(111)-O(112)-C(112)-C(11)	-64.1(4)	C(211)-O(212)-C(212)-C(21)	-63.2(4)
C(111)-O(112)-C(112)-C(11)	179.3(3)		
C(211)-N(21)-C(22)-C(23)	-143.3(3)		



ORTEP view of the C₂₈ H₄₈ Cl₂ N₂ O₄ compound with the numbering scheme adopted. Ellipsoids drawn at 30% probability level. Hydrogens represented by sphere of arbitrary size.

Annexe XI

Rapport cristallographique du composé 3.23



3.23

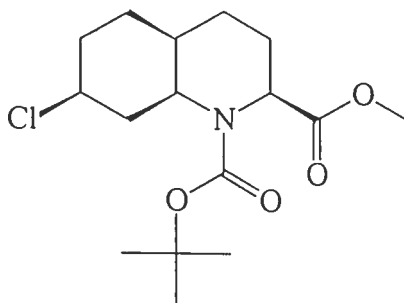
CRYSTAL AND MOLECULAR STRUCTURE OF
C16 H26 Cl N O4 COMPOUND (HAN344)

Tuesday, April 08, 2003

Equipe Hanessian

Département de chimie, Université de Montréal,

C.P. 6128, Succ. Centre-Ville, Montréal, Québec, H3C 3J7 (Canada)



Structure solved and refined in the laboratory of X-ray diffraction
Université de Montréal by Dr. Michel Simard.

Table 1. Crystal data and structure refinement for C₁₆ H₂₆ Cl N O₄.

Identification code	HAN344
Empirical formula	C ₁₆ H ₂₆ Cl N O ₄
Formula weight	331.83
Temperature	293 (2) K
Wavelength	1.54178 Å
Crystal system	Orthorhombic
Space group	P2 ₁ 2 ₁ 2 ₁
Unit cell dimensions	a = 7.527 (3) Å α = 90° b = 12.890 (6) Å β = 90° c = 18.219 (7) Å γ = 90°
Volume	1767.7 (13) Å ³
Z	4
Density (calculated)	1.247 Mg/m ³
Absorption coefficient	2.056 mm ⁻¹
F(000)	712
Crystal size	0.70 x 0.42 x 0.42 mm
Theta range for data collection	4.20 to 70.01°
Index ranges	-9 ≤ h ≤ 9, -15 ≤ k ≤ 15, -22 ≤ l ≤ 22
Reflections collected	15076
Independent reflections	3353 [R _{int} = 0.051]
Absorption correction	Gaussian
Max. and min. transmission	0.5600 and 0.3500
Refinement method	Full-matrix least-squares on F ²
Data / restraints / parameters	3353 / 0 / 204
Goodness-of-fit on F ²	1.015
Final R indices [I > 2σ(I)]	R ₁ = 0.0358, wR ₂ = 0.0935
R indices (all data)	R ₁ = 0.0399, wR ₂ = 0.0957
Absolute structure parameter	-0.013 (15)

Extinction coefficient	0.0146(7)
Largest diff. peak and hole	0.202 and -0.153 e/Å ³

Table 2. Atomic coordinates ($\times 10^4$) and equivalent isotropic displacement parameters ($\text{\AA}^2 \times 10^3$) for C16 H26 Cl N O4.

U_{eq} is defined as one third of the trace of the orthogonalized U_{ij} tensor.

	x	y	z	U_{eq}
Cl	-1071(1)	-2738(1)	4730(1)	77(1)
O(11)	-1523(2)	1107(1)	3492(1)	73(1)
O(12)	975(2)	2075(1)	3438(1)	65(1)
O(16)	4806(3)	404(2)	4836(1)	113(1)
O(17)	3204(2)	243(1)	3832(1)	74(1)
N	346(2)	1196(1)	4469(1)	55(1)
C(2)	-756(3)	437(1)	4862(1)	54(1)
C(3)	-294(3)	-681(1)	4633(1)	57(1)
C(4)	-1514(3)	-1425(2)	5032(1)	61(1)
C(5)	-1289(3)	-1347(2)	5852(1)	68(1)
C(6)	-1745(3)	-240(2)	6089(1)	73(1)
C(7)	-660(3)	599(2)	5694(1)	63(1)
C(8)	1243(4)	684(2)	5956(1)	71(1)
C(9)	2176(4)	1567(2)	5564(1)	74(1)
C(10)	2133(3)	1416(2)	4733(1)	62(1)
C(11)	-173(3)	1424(1)	3768(1)	58(1)
C(12)	856(3)	2247(2)	2641(1)	69(1)
C(13)	2522(5)	2866(3)	2495(1)	112(1)
C(14)	923(5)	1221(2)	2241(1)	93(1)
C(15)	-789(5)	2866(2)	2461(1)	99(1)
C(16)	3522(3)	639(2)	4486(1)	68(1)
C(17)	4572(4)	-443(2)	3536(2)	90(1)

Table 3. Hydrogen coordinates ($\times 10^4$) and isotropic displacement parameters ($\text{\AA}^2 \times 10^3$) for C16 H26 Cl N O4.

	x	y	z	U_{eq}
H(2)	-1990	561	4714	65
H(3A)	-439	-760	4107	68
H(3B)	933	-831	4756	68
H(4)	-2745	-1251	4909	73
H(5A)	-74	-1509	5987	82
H(5B)	-2071	-1836	6096	82
H(6A)	-1548	-177	6613	87
H(6B)	-2997	-117	5998	87
H(7)	-1234	1265	5798	76
H(8A)	1863	38	5860	85
H(8B)	1259	807	6482	85
H(9A)	3401	1605	5728	88
H(9B)	1602	2218	5688	88
H(10)	2474	2084	4517	74
H(13A)	2482	3502	2769	167
H(13B)	2602	3021	1980	167
H(13C)	3542	2471	2642	167
H(14A)	1880	810	2433	139
H(14B)	1112	1342	1727	139
H(14C)	-180	860	2309	139
H(15A)	-1825	2455	2561	148
H(15B)	-773	3054	1951	148
H(15C)	-816	3482	2756	148
H(17A)	5683	-78	3514	136
H(17B)	4238	-663	3052	136
H(17C)	4695	-1039	3849	136

Table 4. Anisotropic parameters ($\text{\AA}^2 \times 10^3$) for C16 H26 Cl N O4.

The anisotropic displacement factor exponent takes the form:

$$-2 \pi^2 [h^2 a^{*2} U_{11} + \dots + 2 h k a^* b^* U_{12}]$$

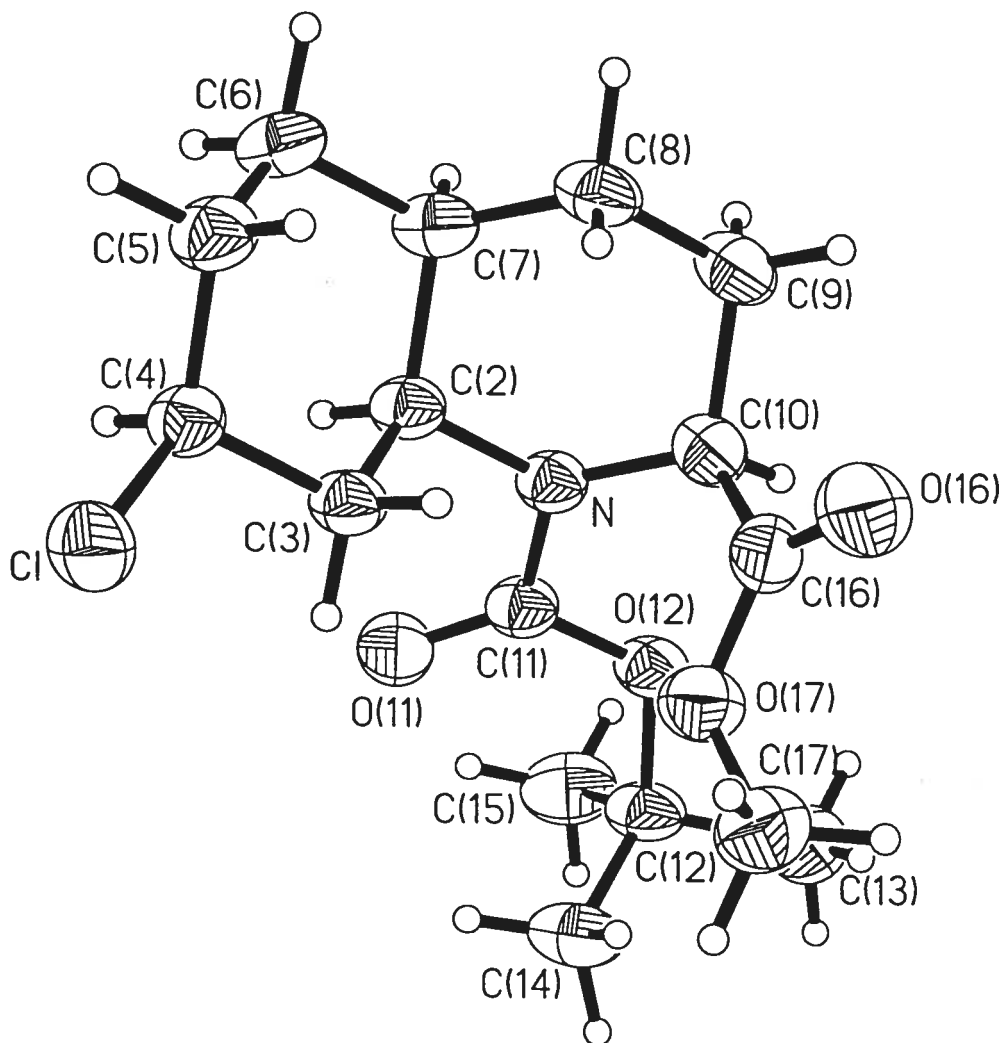
	U11	U22	U33	U23	U13	U12
C1	92 (1)	53 (1)	86 (1)	-1 (1)	3 (1)	-7 (1)
O (11)	78 (1)	83 (1)	59 (1)	14 (1)	-9 (1)	-12 (1)
O (12)	88 (1)	58 (1)	49 (1)	6 (1)	0 (1)	-11 (1)
O (16)	76 (1)	170 (2)	94 (1)	-8 (1)	-17 (1)	24 (1)
O (17)	72 (1)	77 (1)	75 (1)	-10 (1)	-1 (1)	8 (1)
N	67 (1)	50 (1)	49 (1)	5 (1)	-1 (1)	-2 (1)
C (2)	64 (1)	50 (1)	50 (1)	6 (1)	2 (1)	3 (1)
C (3)	71 (1)	51 (1)	49 (1)	1 (1)	2 (1)	-2 (1)
C (4)	70 (1)	51 (1)	61 (1)	6 (1)	3 (1)	-3 (1)
C (5)	85 (2)	61 (1)	59 (1)	13 (1)	7 (1)	-2 (1)
C (6)	94 (2)	71 (1)	54 (1)	4 (1)	15 (1)	4 (1)
C (7)	82 (1)	56 (1)	51 (1)	0 (1)	6 (1)	8 (1)
C (8)	98 (2)	67 (1)	48 (1)	0 (1)	-9 (1)	-4 (1)
C (9)	96 (2)	63 (1)	62 (1)	-4 (1)	-12 (1)	-12 (1)
C (10)	74 (1)	53 (1)	60 (1)	3 (1)	-6 (1)	-10 (1)
C (11)	71 (1)	50 (1)	51 (1)	6 (1)	2 (1)	0 (1)
C (12)	101 (2)	61 (1)	46 (1)	5 (1)	5 (1)	-7 (1)
C (13)	141 (3)	124 (2)	70 (2)	16 (2)	10 (2)	-54 (2)
C (14)	145 (3)	73 (1)	61 (1)	-10 (1)	8 (2)	-1 (2)
C (15)	136 (3)	95 (2)	66 (1)	23 (1)	-1 (2)	23 (2)
C (16)	64 (1)	75 (1)	64 (1)	10 (1)	-3 (1)	-11 (1)
C (17)	89 (2)	93 (2)	89 (2)	-5 (1)	13 (1)	14 (2)

Table 5. Bond lengths [Å] and angles [°] for C16 H26 Cl N O4

Cl-C(4)	1.811(2)	N-C(2)-C(3)	111.40(15)
O(11)-C(11)	1.205(2)	C(7)-C(2)-C(3)	112.63(15)
O(12)-C(11)	1.346(2)	C(4)-C(3)-C(2)	109.03(16)
O(12)-C(12)	1.473(2)	C(5)-C(4)-C(3)	111.46(18)
O(16)-C(16)	1.197(3)	C(5)-C(4)-CL	110.06(14)
O(17)-C(16)	1.318(3)	C(3)-C(4)-CL	109.57(14)
O(17)-C(17)	1.460(3)	C(4)-C(5)-C(6)	108.48(18)
N-C(11)	1.368(2)	C(5)-C(6)-C(7)	113.93(18)
N-C(10)	1.456(3)	C(8)-C(7)-C(2)	111.54(18)
N-C(2)	1.469(2)	C(8)-C(7)-C(6)	113.95(18)
C(2)-C(7)	1.532(3)	C(2)-C(7)-C(6)	110.08(17)
C(2)-C(3)	1.539(2)	C(7)-C(8)-C(9)	110.10(19)
C(3)-C(4)	1.513(3)	C(8)-C(9)-C(10)	111.20(17)
C(4)-C(5)	1.507(3)	N-C(10)-C(16)	114.24(16)
C(5)-C(6)	1.529(3)	N-C(10)-C(9)	111.80(19)
C(6)-C(7)	1.534(3)	C(16)-C(10)-C(9)	111.28(19)
C(7)-C(8)	1.514(3)	O(11)-C(11)-O(12)	124.57(18)
C(8)-C(9)	1.518(3)	O(11)-C(11)-N	123.88(18)
C(9)-C(10)	1.527(3)	O(12)-C(11)-N	111.51(18)
C(10)-C(16)	1.516(3)	O(12)-C(12)-C(15)	110.10(18)
C(12)-C(15)	1.509(4)	O(12)-C(12)-C(14)	110.02(17)
C(12)-C(14)	1.510(3)	C(15)-C(12)-C(14)	112.7(2)
C(12)-C(13)	1.511(4)	O(12)-C(12)-C(13)	101.69(19)
		C(15)-C(12)-C(13)	111.3(2)
C(11)-O(12)-C(12)	119.64(16)	C(14)-C(12)-C(13)	110.5(2)
C(16)-O(17)-C(17)	116.10(19)	O(16)-C(16)-O(17)	122.0(2)
C(11)-N-C(10)	122.00(16)	O(16)-C(16)-C(10)	124.5(2)
C(11)-N-C(2)	115.87(16)	O(17)-C(16)-C(10)	113.46(19)
C(10)-N-C(2)	119.41(16)		
N-C(2)-C(7)	111.35(16)		

Table 6. Torsion angles [°] for C16 H26 Cl N O4.

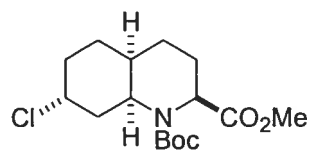
C(11)-N-C(2)-C(7)	-153.41(18)	C(2)-N-C(10)-C(16)	82.1(2)
C(10)-N-C(2)-C(7)	44.9(2)	C(11)-N-C(10)-C(9)	154.05(18)
C(11)-N-C(2)-C(3)	79.9(2)	C(2)-N-C(10)-C(9)	-45.4(2)
C(10)-N-C(2)-C(3)	-81.8(2)	C(8)-C(9)-C(10)-N	50.3(3)
N-C(2)-C(3)-C(4)	-177.89(16)	C(8)-C(9)-C(10)-C(16)	-78.8(3)
C(7)-C(2)-C(3)-C(4)	56.2(2)	C(12)-O(12)-C(11)-O(11)	-14.6(3)
C(2)-C(3)-C(4)-C(5)	-61.1(2)	C(12)-O(12)-C(11)-N	167.64(17)
C(2)-C(3)-C(4)-CL	176.82(13)	C(10)-N-C(11)-O(11)	167.34(19)
C(3)-C(4)-C(5)-C(6)	60.4(3)	C(2)-N-C(11)-O(11)	6.2(3)
CL-C(4)-C(5)-C(6)	-177.79(16)	C(10)-N-C(11)-O(12)	-14.9(3)
C(4)-C(5)-C(6)-C(7)	-55.8(3)	C(2)-N-C(11)-O(12)	-176.11(15)
N-C(2)-C(7)-C(8)	-49.5(2)	C(11)-O(12)-C(12)-C(15)	70.6(2)
C(3)-C(2)-C(7)-C(8)	76.4(2)	C(11)-O(12)-C(12)-C(14)	-54.2(3)
N-C(2)-C(7)-C(6)	-177.06(17)	C(11)-O(12)-C(12)-C(13)	-171.3(2)
C(3)-C(2)-C(7)-C(6)	-51.1(2)	C(17)-O(17)-C(16)-O(16)	-4.1(3)
C(5)-C(6)-C(7)-C(8)	-74.7(2)	C(17)-O(17)-C(16)-C(10)	174.90(18)
C(5)-C(6)-C(7)-C(2)	51.4(3)	N-C(10)-C(16)-O(16)	-148.4(2)
C(2)-C(7)-C(8)-C(9)	57.6(2)	C(9)-C(10)-C(16)-O(16)	-20.6(3)
C(6)-C(7)-C(8)-C(9)	-177.01(17)	N-C(10)-C(16)-O(17)	32.6(2)
C(7)-C(8)-C(9)-C(10)	-57.7(3)	C(9)-C(10)-C(16)-O(17)	160.41(18)
C(11)-N-C(10)-C(16)	-78.4(2)		



ORTEP view of the C₁₆H₂₆ClNO₄ compound with the numbering scheme adopted. Ellipsoids drawn at 30% probability level. Hydrogens represented by sphere of arbitrary size.

Annexe XII

Rapport cristallographique du composé 3.24



3.24

CRYSTAL AND MOLECULAR STRUCTURE OF
C₁₆ H₂₆ Cl N O₄ COMPOUND (HAN348)

Equipe Hanessian

Département de chimie, Université de Montréal,

C.P. 6128, Succ. Centre-Ville, Montréal, Québec, H3C 3J7 (Canada)

Structure solved and refined in the laboratory of X-ray diffraction
Université de Montréal by Dr. Michel Simard.

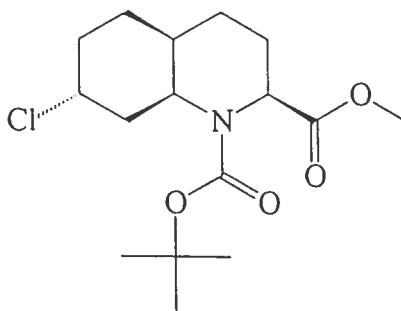


Table 1. Crystal data and structure refinement for C₁₆ H₂₆ Cl N O₄.

Identification code	HAN348
Empirical formula	C ₁₆ H ₂₆ Cl N O ₄
Formula weight	331.83
Temperature	293 (2) K
Wavelength	1.54178 Å
Crystal system	Orthorhombic
Space group	P2 ₁ 2 ₁ 2 ₁
Unit cell dimensions	a = 6.540 (3) Å α = 90° b = 13.811 (5) Å β = 90° c = 19.763 (7) Å γ = 90°
Volume	1785.1 (12) Å ³
Z	4
Density (calculated)	1.235 Mg/m ³
Absorption coefficient	2.036 mm ⁻¹
F(000)	712
Crystal size	0.65 x 0.22 x 0.21 mm
Theta range for data collection	3.90 to 70.02°
Index ranges	-7 ≤ h ≤ 7, -16 ≤ k ≤ 16, -23 ≤ l ≤ 24
Reflections collected	16847
Independent reflections	3377 [R _{int} = 0.045]
Absorption correction	Gaussian
Max. and min. transmission	0.7000 and 0.5100
Refinement method	Full-matrix least-squares on F ²
Data / restraints / parameters	3377 / 0 / 204
Goodness-of-fit on F ²	0.802
Final R indices [I > 2σ(I)]	R ₁ = 0.0350, wR ₂ = 0.0777
R indices (all data)	R ₁ = 0.0519, wR ₂ = 0.0832
Absolute structure parameter	0.002 (19)

Extinction coefficient

0.0045(3)

430

Largest diff. peak and hole

0.118 and -0.133 e/Å³

Table 2. Atomic coordinates ($\times 10^4$) and equivalent isotropic displacement parameters ($\text{\AA}^2 \times 10^3$) for C₁₆H₂₆ClN₂O₄.

U_{eq} is defined as one third of the trace of the orthogonalized U_{ij} tensor.

	x	y	z	U_{eq}
Cl	136(1)	-68(1)	9441(1)	92(1)
O(11)	1444(3)	3660(1)	7782(1)	92(1)
O(12)	751(3)	2827(1)	8746(1)	83(1)
O(16)	526(4)	1769(2)	6781(1)	105(1)
O(17)	3034(3)	2296(2)	6145(1)	105(1)
N	2791(3)	2169(1)	7966(1)	66(1)
C(2)	2700(4)	1254(2)	8359(1)	62(1)
C(3)	824(4)	658(2)	8174(1)	65(1)
C(4)	696(4)	-297(2)	8558(1)	72(1)
C(5)	2682(4)	-860(2)	8493(1)	82(1)
C(6)	4535(4)	-264(2)	8681(1)	81(1)
C(7)	4696(4)	695(2)	8288(1)	71(1)
C(8)	5267(5)	576(2)	7550(1)	81(1)
C(9)	5613(4)	1577(2)	7245(1)	85(1)
C(10)	3727(4)	2223(2)	7296(1)	72(1)
C(11)	1624(4)	2948(2)	8139(1)	74(1)
C(12)	-482(5)	3595(2)	9060(1)	86(1)
C(13)	844(7)	4477(2)	9163(2)	152(2)
C(14)	-1023(6)	3156(2)	9730(1)	132(2)
C(15)	-2316(6)	3795(3)	8648(2)	149(2)
C(16)	2232(5)	2049(2)	6737(1)	74(1)
C(17)	1755(6)	2202(2)	5550(1)	120(1)

Table 3. Hydrogen coordinates ($\times 10^4$) and isotropic displacement parameters ($\text{\AA}^2 \times 10^3$) for C16 H26 Cl N O4.

	x	y	z	U_{eq}
H(2)	2563	1433	8837	75
H(3A)	850	524	7693	78
H(3B)	-394	1035	8269	78
H(4)	-414	-685	8365	86
H(5A)	2620	-1425	8783	99
H(5B)	2828	-1083	8030	99
H(6A)	5756	-645	8597	97
H(6B)	4485	-123	9161	97
H(7)	5772	1081	8503	86
H(8A)	4178	246	7309	97
H(8B)	6502	191	7510	97
H(9A)	5989	1507	6773	102
H(9B)	6743	1887	7478	102
H(10)	4211	2890	7243	86
H(13A)	2088	4291	9386	228
H(13B)	128	4940	9436	228
H(13C)	1161	4760	8732	228
H(14A)	-1718	2553	9659	199
H(14B)	-1900	3590	9974	199
H(14C)	202	3045	9986	199
H(15A)	-1908	4029	8211	223
H(15B)	-3139	4275	8870	223
H(15C)	-3093	3210	8595	223
H(17A)	2060	1603	5325	179
H(17B)	2017	2732	5248	179
H(17C)	343	2208	5682	179

Table 4. Anisotropic parameters ($\text{\AA}^2 \times 10^3$) for C16 H26 Cl N O4.

The anisotropic displacement factor exponent takes the form:

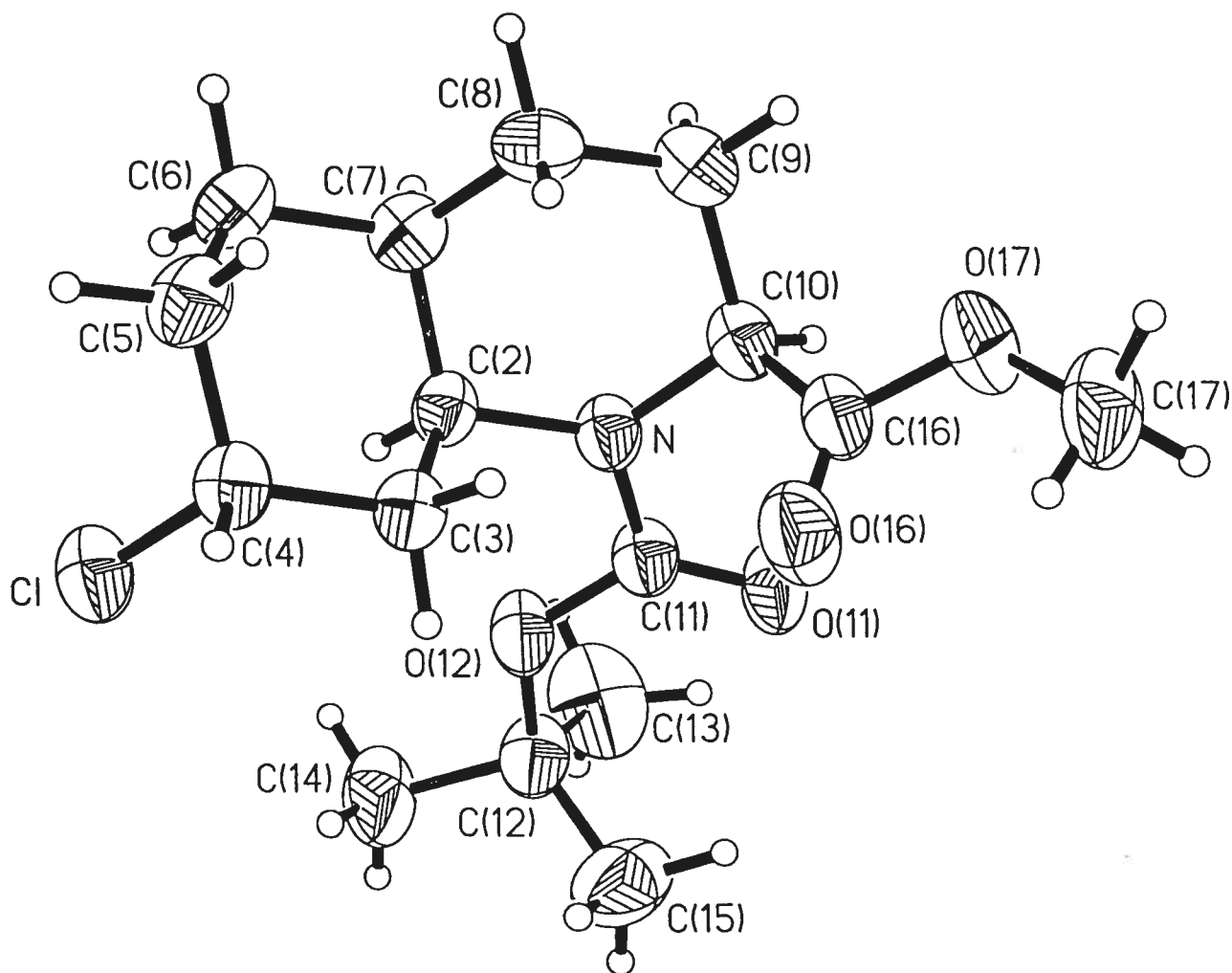
$$-2 \pi^2 [h^2 a^{*2} U_{11} + \dots + 2 h k a^* b^* U_{12}]$$

	U11	U22	U33	U23	U13	U12
Cl	123 (1)	79 (1)	74 (1)	3 (1)	11 (1)	-5 (1)
O (11)	138 (2)	63 (1)	76 (1)	14 (1)	15 (1)	14 (1)
O (12)	126 (2)	60 (1)	63 (1)	5 (1)	22 (1)	23 (1)
O (16)	101 (2)	138 (2)	75 (1)	14 (1)	-3 (1)	-21 (1)
O (17)	122 (2)	128 (2)	64 (1)	6 (1)	15 (1)	-13 (1)
N	83 (2)	53 (1)	60 (1)	0 (1)	9 (1)	2 (1)
C (2)	75 (2)	53 (1)	59 (1)	1 (1)	0 (1)	3 (1)
C (3)	74 (2)	58 (1)	64 (1)	-1 (1)	-2 (1)	-1 (1)
C (4)	90 (2)	59 (1)	67 (1)	-2 (1)	-3 (1)	-4 (1)
C (5)	108 (2)	56 (1)	84 (2)	-3 (1)	-8 (2)	5 (2)
C (6)	89 (2)	64 (1)	91 (2)	0 (1)	-8 (2)	10 (2)
C (7)	74 (2)	64 (1)	76 (2)	-6 (1)	-5 (1)	3 (1)
C (8)	76 (2)	79 (2)	87 (2)	-12 (1)	7 (2)	12 (2)
C (9)	82 (2)	94 (2)	79 (2)	-2 (1)	14 (2)	-5 (2)
C (10)	86 (2)	65 (1)	64 (1)	0 (1)	11 (1)	-2 (1)
C (11)	100 (2)	57 (1)	64 (1)	-2 (1)	7 (1)	3 (1)
C (12)	122 (2)	68 (2)	69 (2)	-6 (1)	14 (2)	26 (2)
C (13)	235 (5)	95 (2)	127 (3)	-44 (2)	23 (3)	-15 (3)
C (14)	198 (4)	120 (2)	79 (2)	19 (2)	49 (2)	63 (3)
C (15)	140 (4)	204 (4)	101 (3)	-9 (3)	-9 (3)	79 (3)
C (16)	96 (2)	64 (2)	62 (2)	4 (1)	12 (2)	0 (2)
C (17)	172 (3)	131 (3)	56 (2)	0 (2)	-4 (2)	9 (3)

Table 5. Bond lengths [Å] and angles [°] for C16 H26 Cl N O4

Cl-C(4)	1.812(2)	N-C(2)-C(7)	110.42(19)
O(11)-C(11)	1.217(3)	C(3)-C(2)-C(7)	113.22(18)
O(12)-C(11)	1.339(3)	C(2)-C(3)-C(4)	113.2(2)
O(12)-C(12)	1.470(3)	C(5)-C(4)-C(3)	110.7(2)
O(16)-C(16)	1.184(3)	C(5)-C(4)-CL	110.09(17)
O(17)-C(16)	1.326(3)	C(3)-C(4)-CL	109.85(16)
O(17)-C(17)	1.450(3)	C(6)-C(5)-C(4)	112.74(19)
N-C(11)	1.363(3)	C(5)-C(6)-C(7)	113.5(2)
N-C(10)	1.459(3)	C(8)-C(7)-C(2)	110.8(2)
N-C(2)	1.485(2)	C(8)-C(7)-C(6)	114.2(2)
C(2)-C(3)	1.522(3)	C(2)-C(7)-C(6)	109.4(2)
C(2)-C(7)	1.523(3)	C(7)-C(8)-C(9)	108.6(2)
C(3)-C(4)	1.522(3)	C(8)-C(9)-C(10)	112.6(2)
C(4)-C(5)	1.519(3)	N-C(10)-C(16)	112.8(2)
C(5)-C(6)	1.511(3)	N-C(10)-C(9)	111.7(2)
C(6)-C(7)	1.539(3)	C(16)-C(10)-C(9)	112.7(2)
C(7)-C(8)	1.516(3)	O(11)-C(11)-O(12)	125.4(2)
C(8)-C(9)	1.525(3)	O(11)-C(11)-N	123.1(2)
C(9)-C(10)	1.525(3)	O(12)-C(11)-N	111.5(2)
C(10)-C(16)	1.496(4)	O(12)-C(12)-C(15)	110.4(2)
C(12)-C(15)	1.475(4)	O(12)-C(12)-C(14)	102.1(2)
C(12)-C(14)	1.499(3)	C(15)-C(12)-C(14)	111.8(3)
C(12)-C(13)	1.509(5)	O(12)-C(12)-C(13)	108.9(3)
		C(15)-C(12)-C(13)	113.0(3)
C(11)-O(12)-C(12)	121.46(18)	C(14)-C(12)-C(13)	110.0(3)
C(16)-O(17)-C(17)	117.7(3)	O(16)-C(16)-O(17)	121.5(3)
C(11)-N-C(10)	115.03(19)	O(16)-C(16)-C(10)	127.8(2)
C(11)-N-C(2)	121.13(19)	O(17)-C(16)-C(10)	110.7(3)
C(10)-N-C(2)	122.35(18)		
N-C(2)-C(3)	111.54(18)		

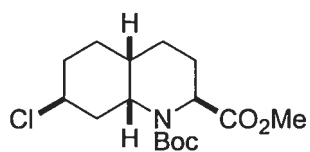
C(11)-N-C(2)-C(3)	78.9(3)	C(2)-N-C(10)-C(16)	91.3(3)
C(10)-N-C(2)-C(3)	-86.5(3)	C(11)-N-C(10)-C(9)	156.9(2)
C(11)-N-C(2)-C(7)	-154.3(2)	C(2)-N-C(10)-C(9)	-36.9(3)
C(10)-N-C(2)-C(7)	40.3(3)	C(8)-C(9)-C(10)-N	44.9(3)
N-C(2)-C(3)-C(4)	178.88(18)	C(8)-C(9)-C(10)-C(16)	-83.4(3)
C(7)-C(2)-C(3)-C(4)	53.6(3)	C(12)-O(12)-C(11)-O(11)	-2.8(4)
C(2)-C(3)-C(4)-C(5)	-51.9(3)	C(12)-O(12)-C(11)-N	176.4(2)
C(2)-C(3)-C(4)-CL	70.0(2)	C(10)-N-C(11)-O(11)	-3.4(4)
C(3)-C(4)-C(5)-C(6)	52.1(3)	C(2)-N-C(11)-O(11)	-169.8(2)
CL-C(4)-C(5)-C(6)	-69.5(2)	C(10)-N-C(11)-O(12)	177.4(2)
C(4)-C(5)-C(6)-C(7)	-54.3(3)	C(2)-N-C(11)-O(12)	11.0(3)
N-C(2)-C(7)-C(8)	-51.5(2)	C(11)-O(12)-C(12)-C(15)	63.8(4)
C(3)-C(2)-C(7)-C(8)	74.4(3)	C(11)-O(12)-C(12)-C(14)	-177.2(3)
N-C(2)-C(7)-C(6)	-178.13(18)	C(11)-O(12)-C(12)-C(13)	-60.8(3)
C(3)-C(2)-C(7)-C(6)	-52.3(3)	C(17)-O(17)-C(16)-O(16)	-0.6(4)
C(5)-C(6)-C(7)-C(8)	-71.8(3)	C(17)-O(17)-C(16)-C(10)	-178.1(2)
C(5)-C(6)-C(7)-C(2)	53.0(3)	N-C(10)-C(16)-O(16)	-9.9(4)
C(2)-C(7)-C(8)-C(9)	62.5(3)	C(9)-C(10)-C(16)-O(16)	117.7(3)
C(6)-C(7)-C(8)-C(9)	-173.5(2)	N-C(10)-C(16)-O(17)	167.3(2)
C(7)-C(8)-C(9)-C(10)	-59.2(3)	C(9)-C(10)-C(16)-O(17)	-65.0(3)
C(11)-N-C(10)-C(16)	-74.9(3)		



ORTEP view of the C₁₆H₂₆ClNO₄ compound with the numbering scheme adopted. Ellipsoids drawn at 30% probability level. Hydrogens represented by sphere of arbitrary size.

Annexe XIII

Rapport cristallographique du composé 3.27



3.27

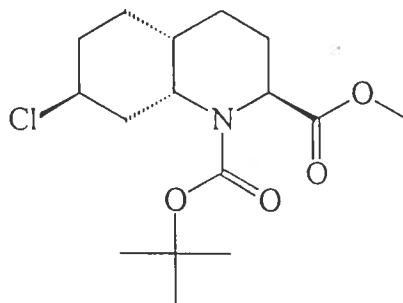
CRYSTAL AND MOLECULAR STRUCTURE OF
C₁₆ H₂₆ Cl N O₄ COMPOUND (HAN351)

Tuesday, April 08, 2003

Equipe Hanessian

Département de chimie, Université de Montréal,

C.P. 6128, Succ. Centre-Ville, Montréal, Québec, H3C 3J7 (Canada)



Structure solved and refined in the laboratory of X-ray diffraction
Université de Montréal by Dr. Michel Simard.

Table 1. Crystal data and structure refinement for C₁₆H₂₆ClN₄O₄.

Identification code	HAN351
Empirical formula	C ₁₆ H ₂₆ ClN ₄ O ₄
Formula weight	331.83
Temperature	293(2)K
Wavelength	1.54178 Å
Crystal system	Monoclinic
Space group	P2 ₁
Unit cell dimensions	a = 6.593(2) Å α = 90° b = 7.093(2) Å β = 91.36(2)° c = 18.765(5) Å γ = 90°
Volume	877.3(4) Å ³
Z	2
Density (calculated)	1.256 Mg/m ³
Absorption coefficient	2.071 mm ⁻¹
F(000)	356
Crystal size	0.60 x 0.42 x 0.11 mm
Theta range for data collection	2.36 to 69.97°
Index ranges	-7 ≤ h ≤ 8, -8 ≤ k ≤ 8, -22 ≤ l ≤ 22
Reflections collected	6541
Independent reflections	3325 [R _{int} = 0.051]
Absorption correction	Gaussian
Max. and min. transmission	0.8200 and 0.4400
Refinement method	Full-matrix least-squares on F ²
Data / restraints / parameters	3325 / 1 / 204
Goodness-of-fit on F ²	0.935
Final R indices [I > 2σ(I)]	R ₁ = 0.0467, wR ₂ = 0.1135
R indices (all data)	R ₁ = 0.0593, wR ₂ = 0.1224
Absolute structure parameter	-0.017(19)

Extinction coefficient	0.0060(9)
Largest diff. peak and hole	0.214 and -0.143 e/Å ³

Table 4. Anisotropic parameters ($\text{\AA}^2 \times 10^3$) for C16 H26 Cl N O4.

The anisotropic displacement factor exponent takes the form:

$$-2 \pi^2 [h^2 a^{*2} U_{11} + \dots + 2 h k a^* b^* U_{12}]$$

	U11	U22	U33	U23	U13	U12
C1	123(1)	90(1)	72(1)	15(1)	10(1)	-9(1)
O(11)	107(2)	66(1)	64(1)	-1(1)	3(1)	-17(1)
O(12)	96(2)	78(1)	47(1)	-4(1)	2(1)	-13(1)
O(16)	86(2)	98(2)	76(1)	12(1)	12(1)	5(1)
O(17)	96(2)	74(1)	62(1)	9(1)	8(1)	-2(1)
N	79(2)	59(1)	49(1)	-1(1)	5(1)	-3(1)
C(2)	75(2)	59(2)	51(1)	1(1)	2(1)	0(1)
C(3)	80(2)	62(2)	63(2)	-2(1)	6(1)	5(2)
C(4)	79(2)	76(2)	69(2)	6(2)	3(1)	-1(2)
C(5)	87(2)	76(2)	87(2)	2(2)	-2(2)	-15(2)
C(6)	102(3)	59(2)	82(2)	-5(2)	-7(2)	-5(2)
C(7)	83(2)	63(2)	66(2)	-9(1)	0(1)	-1(2)
C(8)	104(2)	82(2)	57(2)	-13(1)	-4(2)	-6(2)
C(9)	103(2)	87(2)	49(2)	-8(1)	4(1)	-4(2)
C(10)	81(2)	71(2)	47(1)	-2(1)	6(1)	6(2)
C(11)	74(2)	70(2)	50(1)	-5(1)	5(1)	2(2)
C(12)	101(2)	93(2)	51(1)	-16(2)	1(1)	-1(2)
C(13)	107(3)	100(3)	85(2)	-15(2)	-16(2)	-15(2)
C(14)	141(4)	138(4)	100(3)	-47(3)	-5(3)	42(3)
C(15)	179(4)	176(5)	44(2)	3(2)	2(2)	-55(4)
C(16)	88(2)	75(2)	48(1)	1(1)	5(1)	2(2)
C(17)	125(3)	87(2)	72(2)	6(2)	17(2)	-25(2)

Table 3. Hydrogen coordinates ($\times 10^4$) and isotropic displacement parameters ($\text{\AA}^2 \times 10^3$) for C16 H26 Cl N O4.

	x	y	z	U _{eq}
H(2)	9544	7806	7203	74
H(3A)	12683	5741	7902	82
H(3B)	11937	5421	7112	82
H(4)	14984	7136	7196	89
H(5A)	14807	10343	7544	100
H(5B)	14565	8950	8186	100
H(6A)	11357	10934	7495	97
H(6B)	12121	11272	8282	97
H(7)	9033	9550	8198	84
H(8A)	12122	7520	8928	97
H(8B)	10918	9211	9256	97
H(9A)	7911	7508	9174	95
H(9B)	9517	6345	9619	95
H(10)	10084	4318	8669	80
H(13A)	4941	2892	6531	146
H(13B)	4935	2831	5696	146
H(13C)	4534	4737	6090	146
H(14A)	10178	2537	6205	190
H(14B)	8626	1607	5665	190
H(14C)	8332	1388	6487	190
H(15A)	7279	6457	5561	200
H(15B)	7760	4727	5073	200
H(15C)	9478	5615	5557	200
H(17A)	5072	2409	9795	141
H(17B)	6485	646	9891	141
H(17C)	5170	889	9190	141

Table 2. Atomic coordinates ($\times 10^4$) and equivalent isotropic displacement parameters ($\text{\AA}^2 \times 10^3$) for C16 H26 Cl N O4.

U_{eq} is defined as one third of the trace of the orthogonalized U_{ij} tensor.

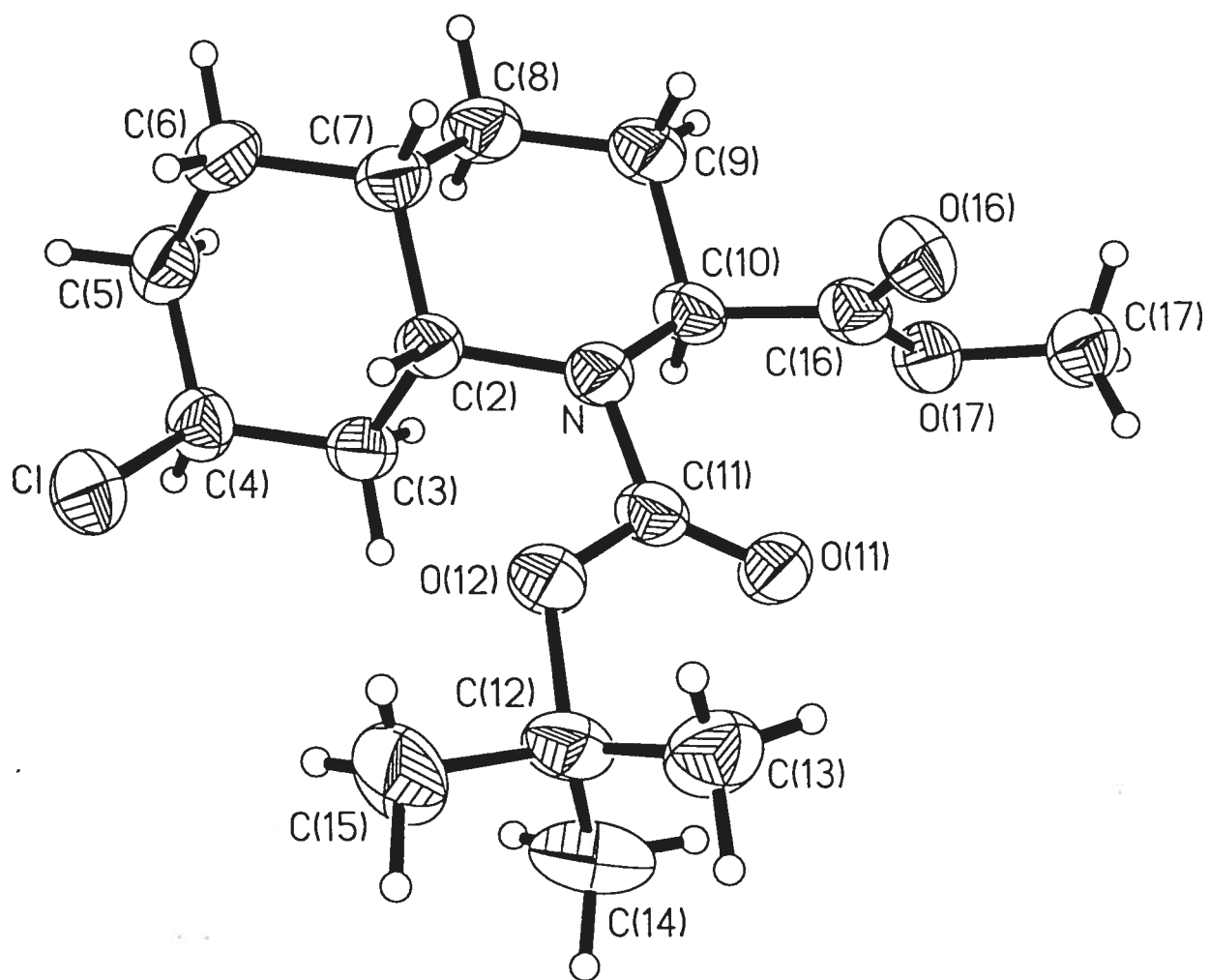
	x	y	z	U_{eq}
Cl	12953(2)	8655(1)	6357(1)	95(1)
O(11)	7382(4)	2957(3)	7593(1)	79(1)
O(12)	8038(3)	5156(3)	6753(1)	74(1)
O(16)	5326(4)	4699(4)	8823(1)	86(1)
O(17)	7570(3)	2559(3)	9235(1)	77(1)
N	8662(4)	5835(3)	7898(1)	62(1)
C(2)	10107(4)	7278(4)	7648(1)	62(1)
C(3)	12148(5)	6369(4)	7479(2)	68(1)
C(4)	13673(5)	7775(5)	7231(2)	75(1)
C(5)	13923(5)	9403(5)	7748(2)	84(1)
C(6)	11898(5)	10315(5)	7919(2)	81(1)
C(7)	10342(5)	8899(5)	8182(2)	70(1)
C(8)	10825(5)	8166(5)	8923(2)	81(1)
C(9)	9182(6)	6825(5)	9147(2)	80(1)
C(10)	8904(5)	5156(4)	8630(1)	66(1)
C(11)	7978(4)	4506(5)	7418(1)	65(1)
C(12)	7517(5)	3991(5)	6121(2)	82(1)
C(13)	5279(5)	3575(6)	6108(2)	98(1)
C(14)	8778(7)	2220(8)	6119(2)	127(2)
C(15)	8058(8)	5319(8)	5523(2)	133(2)
C(16)	7038(5)	4133(5)	8870(1)	70(1)
C(17)	5939(6)	1541(6)	9554(2)	94(1)

Table 5. Bond lengths [Å] and angles [°] for C16 H26 Cl N O4

C1-C(4)	1.807(3)	N-C(2)-C(3)	110.5(2)
O(11)-C(11)	1.215(4)	C(7)-C(2)-C(3)	112.1(2)
O(12)-C(11)	1.332(3)	C(4)-C(3)-C(2)	112.6(2)
O(12)-C(12)	1.480(3)	C(3)-C(4)-C(5)	111.8(3)
O(16)-C(16)	1.199(3)	C(3)-C(4)-CL	110.4(2)
O(17)-C(16)	1.352(4)	C(5)-C(4)-CL	109.9(2)
O(17)-C(17)	1.438(4)	C(4)-C(5)-C(6)	112.1(3)
N-C(11)	1.373(4)	C(5)-C(6)-C(7)	112.8(3)
N-C(10)	1.461(3)	C(8)-C(7)-C(6)	113.3(3)
N-C(2)	1.481(4)	C(8)-C(7)-C(2)	111.1(3)
C(2)-C(7)	1.530(4)	C(6)-C(7)-C(2)	110.0(2)
C(2)-C(3)	1.532(4)	C(9)-C(8)-C(7)	109.6(3)
C(3)-C(4)	1.498(4)	C(8)-C(9)-C(10)	112.7(2)
C(4)-C(5)	1.515(4)	N-C(10)-C(16)	111.6(2)
C(5)-C(6)	1.524(5)	N-C(10)-C(9)	110.3(2)
C(6)-C(7)	1.526(4)	C(16)-C(10)-C(9)	105.5(2)
C(7)-C(8)	1.512(4)	O(11)-C(11)-O(12)	125.7(3)
C(8)-C(9)	1.508(5)	O(11)-C(11)-N	123.2(3)
C(9)-C(10)	1.539(4)	O(12)-C(11)-N	111.1(3)
C(10)-C(16)	1.507(4)	O(12)-C(12)-C(13)	109.3(3)
C(12)-C(13)	1.504(5)	O(12)-C(12)-C(14)	110.4(3)
C(12)-C(14)	1.506(6)	C(13)-C(12)-C(14)	112.2(4)
C(12)-C(15)	1.513(5)	O(12)-C(12)-C(15)	101.1(3)
		C(13)-C(12)-C(15)	111.0(3)
C(11)-O(12)-C(12)	123.2(3)	C(14)-C(12)-C(15)	112.2(4)
C(16)-O(17)-C(17)	116.0(3)	O(16)-C(16)-O(17)	123.2(3)
C(11)-N-C(10)	114.6(2)	O(16)-C(16)-C(10)	126.2(3)
C(11)-N-C(2)	118.1(2)	O(17)-C(16)-C(10)	110.2(3)
C(10)-N-C(2)	117.9(2)		
N-C(2)-C(7)	111.6(2)		

Table 6. Torsion angles [°] for C16 H26 Cl N O4.

C(11)-N-C(2)-C(7)	166.9(2)	C(2)-N-C(10)-C(16)	164.2(2)
C(10)-N-C(2)-C(7)	-48.2(3)	C(11)-N-C(10)-C(9)	-166.7(3)
C(11)-N-C(2)-C(3)	-67.8(3)	C(2)-N-C(10)-C(9)	47.2(3)
C(10)-N-C(2)-C(3)	77.1(3)	C(8)-C(9)-C(10)-N	-51.3(4)
N-C(2)-C(3)-C(4)	-179.4(2)	C(8)-C(9)-C(10)-C(16)	-172.1(3)
C(7)-C(2)-C(3)-C(4)	-54.3(3)	C(12)-O(12)-C(11)-O(11)	-4.9(5)
C(2)-C(3)-C(4)-C(5)	53.2(3)	C(12)-O(12)-C(11)-N	175.9(3)
C(2)-C(3)-C(4)-CL	-69.5(3)	C(10)-N-C(11)-O(11)	8.6(4)
C(3)-C(4)-C(5)-C(6)	-52.8(4)	C(2)-N-C(11)-O(11)	154.6(3)
CL-C(4)-C(5)-C(6)	70.2(3)	C(10)-N-C(11)-O(12)	-172.2(2)
C(4)-C(5)-C(6)-C(7)	53.8(4)	C(2)-N-C(11)-O(12)	-26.2(3)
C(5)-C(6)-C(7)-C(8)	71.3(4)	C(11)-O(12)-C(12)-C(13)	68.8(4)
C(5)-C(6)-C(7)-C(2)	-53.7(3)	C(11)-O(12)-C(12)-C(14)	-55.0(4)
N-C(2)-C(7)-C(8)	51.7(3)	C(11)-O(12)-C(12)-C(15)	-174.0(3)
C(3)-C(2)-C(7)-C(8)	-72.8(3)	C(17)-O(17)-C(16)-O(16)	1.7(4)
N-C(2)-C(7)-C(6)	177.9(2)	C(17)-O(17)-C(16)-C(10)	174.3(2)
C(3)-C(2)-C(7)-C(6)	53.4(3)	N-C(10)-C(16)-O(16)	-50.2(4)
C(6)-C(7)-C(8)-C(9)	178.3(3)	C(9)-C(10)-C(16)-O(16)	69.6(4)
C(2)-C(7)-C(8)-C(9)	-57.3(3)	N-C(10)-C(16)-O(17)	137.4(2)
C(7)-C(8)-C(9)-C(10)	57.7(4)	C(9)-C(10)-C(16)-O(17)	-102.7(3)
C(11)-N-C(10)-C(16)	-49.7(3)		



ORTEP view of the C₁₆H₂₆ClNO₄ compound with the numbering scheme adopted. Ellipsoids drawn at 30% probability level. Hydrogens represented by sphere of arbitrary size.



Faint, illegible text or markings in the bottom right corner.