

Université de Montréal

# Synthèse asymétrique des acides aminés cyclopropanes et application à la synthèse de la coronatine

par

Benoît Moreau

Département de Chimie

Faculté des Arts et Sciences

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

Mai 2006

© Benoît Moreau, 2006



QD

3

U54

2006

v.025

**Direction des bibliothèques**

**AVIS**

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

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

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

**NOTICE**

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

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

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

Université de Montréal  
Faculté des études supérieures

Cette thèse intitulée :

Synthèse asymétrique des acides aminés cyclopropanes et application à la synthèse de la coronatine.

présentée par :  
Benoît Moreau

a été évaluée par un jury composé des personnes suivantes :

Stephen Hanessian, président-rapporteur  
André B. Charette, directeur de recherche  
James D. Wuest, membre du jury  
Paul Müller, examinateur externe  
Stephen Hanessian, représentant du doyen de la FES

## Sommaire

Cette thèse de doctorat porte sur le développement d'une méthode de synthèse asymétrique des acides aminés cyclopropanes ainsi que sur l'application de ces travaux à la synthèse de la coronatine. L'intérêt croissant pour les acides aminés cyclopropanes provient de l'énorme potentiel de ces produits en tant qu'inhibiteurs d'une activité biologique, ou à l'intérieur d'un peptide, ce qui permet de rigidifier la conformation.

Le premier défi consistait à améliorer la méthodologie de cyclopropanation des dérivés nitroester développée précédemment dans notre groupe de recherche. Des conditions ont été développées pour permettre l'utilisation de l'alcène en quantité stoechiométrique, la réactivité de substrats problématiques et l'élimination d'un sous-produit toxique par son immobilisation sur un support insoluble.

La contribution majeure au domaine a été le développement d'une méthodologie de cyclopropanation pour la synthèse diastéréo- et énantiocontrôlée des acides aminés cyclopropanes. La cyclopropanation de l'ylure d'iodonium dérivé du nitroacétate de méthyle catalysée par un complexe de cuivre chiral a été accomplie avec de bons rendements, une bonne diastéréosélectivité et un excès énantiomère allant jusqu'à 98%. Lors du développement de la méthodologie, des effets drastiques de la source de cuivre ainsi que du solvant utilisé ont été observés. Les indices recueillis au cours de ces travaux suggèrent l'implication d'un carbène de cuivre en tant qu'intermédiaire réactif et un modèle, appuyé par des précédents dans la cyclopropanation catalysée au cuivre, a été proposé pour expliquer les sélectivités observées.

La méthode développée est pratique puisque la réaction peut être effectuée à la température de la pièce, elle utilise une faible quantité de catalyseur, elle ne requiert pas

l'utilisation de composés toxiques ou explosifs et elle est complète en moins de trois heures. En raison de son efficacité et de sa rapidité, cette réaction pourrait, dans un avenir rapproché, être utilisée largement en synthèse. La méthodologie a été appliquée à la synthèse de produits d'importance incorporant le motif cyclopropane dont le cyclopropylphénylalanine et la tranlylcipromine. L'acide coronamique, un fragment de la coronatine, a été synthétisé sous forme énanti enrichie dans un rendement global de 37% en quatre étapes à partir du nitroacétate de méthyle et du butadiène.

De plus, une synthèse stéréosélective du second fragment de la coronatine, l'acide coronafacique, a été accomplie en utilisant comme étape clé une réaction de Diels-Alder intramoléculaire. La synthèse stéréosélective d'un triène comportant un diène *Z,E* a été accomplie par une séquence de deux étapes impliquant des réactions sélectives d'aldol et d'élimination. Le triène a été converti en hydrindanone par une cyclisation thermique. L'acide coronafacique a été isolé dans un rendement global de 29% pour la séquence de 7 étapes.

**Mots-clés:**

- Acides aminés cyclopropanes
- Ylures d'iodonium
- Nitroacétate de méthyle
- Cyclopropanation asymétrique
- Coronatine
- Acide coronamique
- Acide coronafacique
- Réaction de Diels-Alder intramoléculaire

## Abstract

This thesis focuses on the development of a new methodology for the asymmetric synthesis of cyclopropane amino acids as well as application of this work to the synthesis of coronatine. The growing interest in cyclopropane amino acids is due to their enormous potential as inhibitors of biological activities or to their incorporation into peptides, so as to rigidify conformation.

The first challenge was to improve our previously developed methodology for cyclopropanation of nitroacetate derivatives. Optimized conditions were developed for use of stoichiometric quantities of the alkene, improving the reactivity of problematic substrates, and removal of an undesired toxic side-product by its immobilisation on an insoluble support.

The major contribution to the field was the development of a methodology for both diastereo- and enantiocontrolled synthesis of cyclopropane amino acids. Cyclopropanation of the iodonium ylide derived from methyl nitroacetate catalyzed by a chiral copper complex was achieved in good yield, with good diastereoselectivity and with enantiomeric excess up to 98%. Drastic copper counter-ion and solvent effects were observed. The information gathered during this work demonstrates that a copper carbene intermediate is involved as a reactive intermediate, and a model supported by precedent in copper-catalyzed cyclopropanation was proposed.

This methodology is highly practical since the reaction can be performed at room temperature, uses small quantities of catalyst, does not require the use of toxic or explosive compounds, and is completed within three hours. Due to its efficiency, this reaction could, in the near future, be used widely in synthesis. The methodology was applied to the

synthesis of important cyclopropane-containing compounds, such as cyclopropylphenylalanine and tranylcipromine. Coronamic acid, a fragment of coronatine, was synthesized in enantioenriched form in 37% overall yield in four steps from methyl nitroacetate and butadiene.

Furthermore, a stereoselective synthesis of coronafacic acid, the second fragment of coronatine, was achieved using an intramolecular Diels-Alder reaction as the key step. The stereoselective synthesis of a triene bearing a *Z,E* diene was accomplished in a two-step sequence involving selective aldol and elimination reactions. The triene was converted into a hydrindanone through thermal cyclization. Coronafacic acid was isolated in a 29% overall yield for the seven step sequence.

**Key words:**

- Cyclopropane amino acids
- Iodonium ylides
- Methyl nitroacetate
- Asymmetric cyclopropanation
- Coronatine
- Coronamic acid
- Coronafacic acid
- Intramolecular Diels-Alder reaction



## Table des matières

Chapitre 1. Les acides aminés cyclopropanes.....	1
1.1. Introduction.....	1
1.2. Importance des acides aminés cyclopropanes.....	4
1.2.1. Produits naturels comportant l'unité acide aminé cyclopropane.....	4
1.2.2. Produits non naturels comportant l'unité acide aminé cyclopropane .....	6
1.2.2.1. Mimiques d'acides aminés naturels .....	7
1.2.2.2. Incorporation dans les peptides.....	10
1.3. Synthèse des acides aminés cyclopropanes .....	17
1.3.1. Dialkylation avec un précurseur d'acide aminé.....	18
1.3.2. Cyclopropanation de déshydroacides aminés .....	22
1.3.3. Cyclopropanation de diazoacétates fonctionnalisés .....	26
1.3.4. Cyclopropanation de Simmons-Smith .....	30
1.3.5. Réaction de Kulinkovich, Strecker et allyl palladium.....	31
1.3.6. Cyclopropanation d'un équivalent acide aminé.....	33
1.4. Travaux sur les $\alpha$ -nitro- $\alpha$ -diazoesters dans le groupe Charette .....	37
1.5. Conclusions.....	41
Chapitre 2. Synthèse de l'acide coronamique : vers la synthèse pratique des acides aminés cyclopropanes .....	42
2.1. Synthèse de l'acide coronamique racémique .....	43
2.1.1. Cyclopropanation d'un composé diazo.....	43
2.1.2. Hydrogénation du vinylcyclopropane.....	44
2.1.3. Aboutissement de la synthèse à partir du butène.....	46
2.2. Les ylures d'iodonium.....	47
2.2.1. Cyclopropanation d'ylures d'iodonium catalysée au rhodium.....	48
2.3. Utilisation de l'oléfine comme réactif limitant.....	49
2.3.1. Étude préliminaire de la réactivité des ylures d'iodonium.....	50

2.3.1.1.	Précédents dans le groupe de recherche.....	50
2.3.1.2.	Impact des conditions utilisées sur la formation de l'ylure d'iodonium... .....	51
2.3.2.	Développement des conditions.....	53
2.4.	Amélioration de la méthodologie pour des alcènes substitués par des groupes alkyles .....	56
2.5.	Élimination du iodobenzène par précipitation sélective d'un sel de phosphonium.. .....	58
2.5.1.	Utilisation d'un support phosphonium.....	58
2.5.2.	Phosphonium contenant un iode hypervalent .....	61
2.6.	Modification du carbène métallique.....	63
2.6.1.	Réactivité des composés de type diazo .....	64
2.6.2.	Modification d'un réactif $\alpha$ -diazooacétate .....	65
2.6.3.	Modification de $\alpha$ -diazoo- $\alpha$ -nitrocétones.....	66
2.6.3.1.	Approche vers la synthèse d'un réactif $\alpha$ -diazoo- $\alpha$ -vinyl nitrométhane	66
2.6.3.2.	Tentatives d'énolisation d'une $\alpha$ -diazoo- $\alpha$ -nitrocétone.....	67
2.6.3.3.	Synthèse de l' $\alpha$ -diazoo- $\alpha$ -vinylnitrométhane 14 par transfert diazo .....	69
2.6.3.4.	Tentative de transfert diazo sur les composés 15 et 18 .....	71
2.7.	Conclusions.....	72
Chapitre 3.	Synthèse catalytique asymétrique des acides aminés cyclopropanes.....	73
3.1.	Précédents de cyclopropanation catalysée par des complexes de cuivre des ylures d'iodonium .....	73
3.2.	Cyclopropanation catalysée au cuivre de dérivés nitroester.....	77
3.2.1.	Cyclopropanation d'un $\alpha$ -diazoo- $\alpha$ -nitroester.....	77
3.2.2.	Cyclopropanation d'un ylure d'iodonium dérivé du nitroacétate de méthyle .. .....	78
3.2.2.1.	Essais initiaux .....	79
3.2.2.2.	Modification de la source de cuivre.....	81

3.2.2.3.	Modification du solvant .....	83
3.2.2.4.	Stoechiométrie du catalyseur .....	85
3.2.2.5.	Ordre d'addition des réactifs .....	86
3.2.2.6.	Optimisation des additifs.....	87
3.2.2.7.	Expériences contrôles.....	89
3.2.2.8.	Preuve de la stéréochimie.....	90
3.3.	Étendue de la méthodologie .....	92
3.3.1.	Styrènes substitués.....	92
3.3.2.	Styrènes encombrés stériquement.....	95
3.3.3.	Cyclopropanation asymétrique de diènes .....	97
3.3.4.	Synthèse sur grande échelle .....	99
3.4.	Optimisation de l'énantiosélectivité par modulation du ligand.....	100
3.5.	Aspects mécanistiques de la cyclopropanation asymétrique.....	104
3.5.1.	Observation de la progression de la réaction en fonction du temps.....	104
3.5.1.1.	Choix du standard interne et de la méthode.....	105
3.5.1.2.	Premier essai.....	105
3.5.1.3.	Deuxième essai.....	106
3.5.2.	Mécanisme proposé .....	108
3.6.	Synthèse asymétrique de l'acide coronamique .....	111
3.7.	Conclusions.....	115
Chapitre 4.	La coronatine et l'acide coronafacique .....	117
4.1.	Structure, activité biologique et biosynthèse de la coronatine .....	117
4.1.1.	Activité biologique .....	119
4.1.2.	Biosynthèse .....	121
4.1.2.1.	Biosynthèse de l'acide coronafacique.....	121
4.1.2.2.	Biosynthèse de l'acide coronamique .....	122
4.1.2.3.	Biosynthèse de la coronatine.....	123
4.2.	Synthèses de l'acide coronafacique.....	125

4.2.1.	Diels-Alder intermoléculaire .....	126
4.2.1.1.	Première synthèse d'Ichihara et coll. ....	126
4.2.1.2.	Synthèse de Liu et coll. ....	127
4.2.2.	Réarrangement d'oxy-Cope anionique .....	130
4.2.3.	Diels-Alder intramoléculaire .....	132
4.2.3.1.	Deuxième synthèse d'Ichihara et coll. ....	132
4.2.3.2.	Deuxième synthèse de Jung et coll. ....	134
4.2.3.3.	Synthèse de Yates et coll. ....	136
4.2.4.	Ouverture de cyclopropane .....	138
4.2.4.1.	Première synthèse d'Ohira et coll. ....	138
4.2.4.2.	Deuxième synthèse d'Ohira et coll. ....	139
4.2.5.	Condensation de Dieckmann .....	141
4.2.6.	Clivage de type Haller-Bauer .....	143
4.2.7.	Métathèse .....	145
4.2.8.	Addition conjuguée .....	146
4.2.8.1.	Première synthèse du produit racémique .....	147
4.2.8.2.	Approche énantiosélective d'Ichihara et coll. ....	148
4.2.9.	Cyclisation radicalaire .....	150
4.3.	Précédents dans le groupe Charette: approche de Mélanie Proulx .....	152
4.3.1.	Approche rétrosynthétique .....	153
4.3.2.	Synthèse du triène précurseur de la cyclisation asymétrique .....	153
4.3.3.	Diels-Alder intramoléculaire catalytique asymétrique .....	154
4.3.4.	Aboutissement de la synthèse .....	156
4.3.5.	Récapitulation de la synthèse de Mélanie Proulx .....	157
4.4.	Conclusions et objectifs .....	157
Chapitre 5.	Synthèse stéréosélective de l'acide coronafacique .....	159
5.1.	Première approche: triène achiral avec oxazolidinone comme diénophile .....	159
5.1.1.	Rétrosynthèse et considérations synthétiques .....	160

5.1.1.1.	Réactions de Diels-Alder intramoléculaires énantiosélectives. ....	160
5.1.1.2.	Nouveau triène.....	162
5.1.2.	Synthèse du diénophile oxazolidinone $\alpha,\beta$ -insaturé.....	163
5.1.2.1.	Insaturation d'un 1,4-dicarbonyle .....	164
5.1.2.2.	Oxydation et oléfination en tandem.....	166
5.1.3.	Synthèse du diène par couplage de Stille.....	167
5.1.3.1.	Méthodes de synthèse des diènes .....	167
5.1.3.2.	Rétrosynthèse du diène.....	170
5.1.3.3.	Synthèse du vinylstannane 50 .....	171
5.1.3.4.	Synthèse du vinyl triflate 51b .....	174
5.1.3.5.	Couplage de Stille.....	179
5.1.4.	Synthèse du diène par des réactions d'aldol et d'élimination sélectives ...	181
5.1.4.1.	Réaction d'aldol des énolates de bore d'esters .....	182
5.1.4.2.	Réaction d'aldol d'un ester $\alpha,\beta$ -insaturé avec un aldéhyde fonctionnalisé .....	186
5.1.4.3.	Élimination sélective <i>syn</i> et <i>anti</i> .....	188
5.1.4.4.	Approche stéréoconvergente vers le diène <i>Z,E</i> .....	190
5.1.5.	Synthèse du triène.....	196
5.1.5.1.	Obtention du diol-1,2 .....	196
5.1.5.2.	Réaction d'oxydation et d'oléfination en tandem sur le diène 73.....	197
5.2.	Deuxième approche: triène achiral avec une vinylcétone comme diénophile ...	199
5.2.1.	Précédents d'induction asymétrique avec une vinylcétone .....	200
5.2.1.1.	Introduction à la catalyse asymétrique avec les vinylcétones .....	200
5.2.1.2.	Organocatalyse avec un sel d'ammonium chiral .....	202
5.2.1.3.	Catalyse avec un organoborane.....	204
5.2.2.	Rétrosynthèse et synthèse du triène .....	207
5.2.2.1.	Rétrosynthèse.....	207
5.2.2.2.	Synthèse de l'aldéhyde 77.....	208

5.2.2.3.	Synthèse du triène.....	209
5.2.2.4.	Récapitulation de la synthèse.....	214
5.3.	Cyclisation du triène achiral.....	216
5.3.1.	Réaction de Diels-Alder intramoléculaire thermique.....	217
5.3.1.1.	Expériences de cyclisation du triène.....	218
5.3.1.2.	Isolement de l'acide coronafacique.....	222
5.3.2.	Réaction de Diels-Alder intramoléculaire catalytique.....	223
5.3.2.1.	Acides de Lewis.....	223
5.3.2.2.	Catalyse via un iminium.....	224
5.3.2.3.	Réactifs de bore.....	226
5.3.2.4.	Hypothèses.....	227
5.3.3.	Utilisation d'un triène modifié dans la réaction de Diels-Alder.....	228
5.3.3.1.	Synthèse du triène modifié.....	229
5.3.3.2.	Expériences de cyclisation du triène modifié.....	230
5.3.3.3.	Aboutissement de la synthèse de l'acide coronafacique racémique ..	232
5.3.3.4.	Essais d'induction asymétrique.....	233
5.4.	Conclusions.....	234
Chapitre 6.	Conclusion et perspective future.....	236
6.1.	Introduction.....	236
6.2.	Synthèse d'acides aminés cyclopropanes: cyclopropanation avec un ylure d'iodonium.....	236
6.3.	Synthèse d'acides aminés cyclopropanes: cyclopropanation catalytique asymétrique.....	238
6.4.	Synthèse de l'acide coronafacique.....	241
6.5.	Conclusion.....	243
Partie expérimentale.....		244
Notes générales.....		245
Partie expérimentale: chapitre 2.....		248

Partie expérimentale: chapitre 3 ..... 261  
Partie expérimentale: chapitre 5 ..... 281  
Annexe ..... I

## Liste des tableaux

<b>Tableau 1.</b> Cyclopropanation de déshydroacides aminés .....	25
<b>Tableau 2.</b> Cyclopropanation asymétrique de Davies.....	29
<b>Tableau 3.</b> Cyclopropanation avec un complexe de Cr(0) par Barluenga et coll. ....	35
<b>Tableau 4.</b> Cyclopropanation avec $\alpha$ -nitro- $\alpha$ -diazoacétate d'éthyle par Dailey et coll.....	36
<b>Tableau 5.</b> Transfert de diazo et cyclopropanation de divers nitrocarbonyles .....	38
<b>Tableau 6.</b> Obtention de divers nitrocyclopropanes .....	39
<b>Tableau 7.</b> Réduction des nitroesters en aminoesters .....	41
<b>Tableau 8.</b> Tentatives d'hydrogénation du vinylcyclopropane <b>3a</b> .....	45
<b>Tableau 9.</b> Cyclopropanation du nitroacétate de méthyle avec le diacétoxyiodobenzène...	50
<b>Tableau 10.</b> Nouvelles conditions pour la cyclopropanation.....	52
<b>Tableau 11.</b> Utilisation stoechiométrique du styrène.....	54
<b>Tableau 12.</b> Étendue de la cyclopropanation d'alcènes en quantité stoechiométrique.....	56
<b>Tableau 13.</b> Cyclopropanation du cyclohexène .....	57
<b>Tableau 14.</b> Cyclopropanation avec l'iode hypervalent <b>12</b> .....	63
<b>Tableau 15.</b> Cyclopropanation du styrène avec différents composés diazo.....	65
<b>Tableau 16.</b> Tentative de formation d'un éther d'énol silylé par énolisation.....	68
<b>Tableau 17.</b> Tentative d'énolisation d'un diazocarbonyle.....	69
<b>Tableau 18.</b> Diénolisation d'une nitrocétone .....	70
<b>Tableau 19.</b> Comparaison directe entre les diazos et les ylures d'iodonium .....	76
<b>Tableau 20.</b> Cyclopropanation du $\alpha$ -diazo- $\alpha$ -nitroacétate de méthyle.....	78
<b>Tableau 21.</b> Essais initiaux de cyclopropanation catalysée au cuivre .....	80
<b>Tableau 22.</b> Modification de la source de cuivre utilisée .....	82
<b>Tableau 23.</b> Modification du solvant utilisé.....	84
<b>Tableau 24.</b> Stoechiométrie du catalyseur.....	85
<b>Tableau 25.</b> Ordre d'addition de réactifs.....	87
<b>Tableau 26.</b> Effets de l'iode hypervalent et du carbonate utilisé.....	88



<b>Tableau 27.</b> Expériences contrôles sur la nature du catalyseur et de la température .....	90
<b>Tableau 28.</b> Cyclopropanation asymétrique de styrènes substitués .....	93
<b>Tableau 29.</b> Cyclopropanation asymétrique d'alcènes encombrés stériquement.....	96
<b>Tableau 30.</b> Cyclopropanation asymétrique de diènes .....	98
<b>Tableau 31.</b> Effet du ligand bis(oxazoline) sur la cyclopropanation asymétrique .....	101
<b>Tableau 32.</b> Nouvelles bis(oxazolines) testées dans la cyclopropanation .....	103
<b>Tableau 33.</b> Réduction du vinylcyclopropane <b>38</b> avec des sources de diazène .....	114
<b>Tableau 34.</b> Étendue de la synthèse photoinduite des organozinciques.....	165
<b>Tableau 35.</b> Hydrostannylation régiosélective par Rossi et coll. ....	169
<b>Tableau 36.</b> Fonctionnalisation de l'alcyne terminal .....	174
<b>Tableau 37.</b> Synthèse d'éther d'énol silylé par addition d'un cuprate sur l'acroléine.....	177
<b>Tableau 38.</b> Synthèse de l'énol triflique à partir d'un éther d'énol silylé .....	178
<b>Tableau 39.</b> Conditions initiales pour le couplage de Stille .....	180
<b>Tableau 40.</b> Énolisation d'esters par un couple amine – triflate de bore .....	184
<b>Tableau 41.</b> Réaction d'aldol du <i>trans</i> -3-hexénoate d'éthyle avec divers aldéhydes .....	187
<b>Tableau 42.</b> Déprotection de l'acétonide du diène <b>63</b> .....	197
<b>Tableau 43.</b> Oxydation et oléfination tandem à partir d'un diol-1,2 .....	198
<b>Tableau 44.</b> Réaction de Diels-Alder asymétrique catalysée par un sel d'ammonium.....	203
<b>Tableau 45.</b> Réaction de Diels-Alder asymétrique catalysée par un organoborane de Corey .....	205
<b>Tableau 46.</b> Réaction de Diels-Alder asymétrique catalysée par un organoborane de Hawkins.....	206
<b>Tableau 47.</b> Conditions initiales pour la déprotection de l'acétate.....	211
<b>Tableau 48.</b> Nouvelles conditions pour la déprotection de l'acétate.....	213
<b>Tableau 49.</b> Oxydation de l'alcool allylique <b>86</b> pour l'obtention du triène <b>76</b> .....	214
<b>Tableau 50.</b> Réaction de différents diènes avec 2-carbométhoxy-1,3-butadiène.....	217
<b>Tableau 51.</b> Cyclisation thermique du triène <b>76</b> .....	218
<b>Tableau 52.</b> Essais de cyclisation du triène avec des sels d'ammonium.....	225

<b>Tableau 53.</b> Essai de cyclisation du triène avec les organoboranes <b>94</b> et <b>97</b> .....	227
<b>Tableau 54.</b> Cyclisation thermique du triène <b>98</b> .....	231
<b>Tableau 55.</b> Comparaison des différentes synthèses de l'acide coronafacique.....	235

## Liste des schémas

<b>Schéma 1.</b> Méthodes de synthèse des acides aminés cyclopropanes.....	18
<b>Schéma 2.</b> Synthèse de l'ACC par Ingold .....	19
<b>Schéma 3.</b> Synthèse convergente de deux isomères d'un acide aminé cyclopropane.....	27
<b>Schéma 4.</b> Dérivatisation d'un $\alpha$ -méthoxycyclopropanol en acide aminé cyclopropane ....	32
<b>Schéma 5.</b> Synthèse d'un cyclopropanol par une réaction de Kulinkovich.....	33
<b>Schéma 6.</b> Approche pour la synthèse d'acides aminés cyclopropanes .....	42
<b>Schéma 7.</b> Synthèse d'un tétraarylposphonium comportant un iode hypervalent.....	61
<b>Schéma 8.</b> Nouvelle approche utilisant le réactif diazo <b>14</b> .....	67
<b>Schéma 9.</b> Nouvelle approche pour la synthèse asymétrique des acides aminés cyclopropanes .....	73
<b>Schéma 10.</b> Mécanismes proposés pour la cyclopropanation d'ylures d'iodonium.....	75
<b>Schéma 11.</b> Dérivatisation du nitrocyclopropane <b>20</b> .....	91
<b>Schéma 12.</b> Progression de la réaction de cyclopropanation asymétrique .....	107
<b>Schéma 13.</b> Mécanisme postulé de la cyclopropanation.....	109
<b>Schéma 14.</b> Mécanismes postulés pour la réaction d'un carbène métallique avec un alcène .....	110
<b>Schéma 15.</b> Approche pour la synthèse asymétrique de l'acide coronamique.....	112
<b>Schéma 16.</b> Formes <i>cis</i> et <i>trans</i> de la coronatine .....	119
<b>Schéma 17.</b> Biosynthèse de l'acide coronafacique et intermédiaire CPE .....	122
<b>Schéma 18.</b> Biosynthèse proposée de l'acide coronamique.....	123
<b>Schéma 19.</b> Routes proposées pour la biosynthèse de la coronatine .....	124
<b>Schéma 20.</b> Synthèse de l'acide coronafacique par Ichihara et coll. ....	126
<b>Schéma 21.</b> Synthèse de l'acide coronafacique par Liu et coll.....	128
<b>Schéma 22.</b> Synthèse de l'acide coronafacique par Jung et coll.....	131
<b>Schéma 23.</b> Deuxième synthèse de l'acide coronafacique par Ichihara et coll. ....	133
<b>Schéma 24.</b> Deuxième synthèse de l'acide coronafacique par Jung et coll.....	135

<b>Schéma 25.</b> Synthèse de l'acide coronafacique par Yates et coll. ....	137
<b>Schéma 26.</b> Synthèse de l'acide coronafacique par Ohira et coll. ....	139
<b>Schéma 27.</b> Deuxième synthèse de l'acide coronafacique par Ohira et coll. ....	140
<b>Schéma 28.</b> Synthèse de l'acide coronafacique par Tsuji .....	142
<b>Schéma 29.</b> Synthèse de l'acide coronafacique par Mehta et coll. ....	144
<b>Schéma 30.</b> Synthèse de l'acide coronafacique de Blechert et coll. ....	145
<b>Schéma 31.</b> Troisième synthèse de l'acide coronafacique par Ichihara et coll. ....	147
<b>Schéma 32.</b> Première synthèse asymétrique d'un intermédiaire clé de la synthèse d'Ichihara et coll. ....	149
<b>Schéma 33.</b> Deuxième synthèse asymétrique d'un intermédiaire clé de la synthèse d'Ichihara et coll. ....	150
<b>Schéma 34.</b> Synthèse de l'acide coronafacique par Sono et coll. ....	151
<b>Schéma 35.</b> Approche rétrosynthétique de Mélanie Proulx. ....	153
<b>Schéma 36.</b> Synthèse du triène par Mélanie Proulx .....	154
<b>Schéma 37.</b> Achèvement de la synthèse de l'acide coronafacique .....	157
<b>Schéma 38.</b> Nouvelle approche de Diels-Alder intramoléculaire .....	159
<b>Schéma 39.</b> Cyclisation <i>endo</i> et <i>exo</i> du nouveau triène .....	160
<b>Schéma 40.</b> Exemples de réaction de Diels-Alder intramoléculaire asymétrique .....	161
<b>Schéma 41.</b> Étape clé dans la synthèse de l'isopulo'upone par Evans et coll. ....	162
<b>Schéma 42.</b> Nouvelle rétrosynthèse envisagée de l'acide coronafacique .....	162
<b>Schéma 43.</b> Approche rétrosynthétique du diénophile .....	163
<b>Schéma 44.</b> Premier découpage rétrosynthétique .....	167
<b>Schéma 45.</b> Approche de couplage pour la synthèse d'un diène .....	168
<b>Schéma 46.</b> Première rétrosynthèse du diène .....	170
<b>Schéma 47.</b> Première voie de synthèse de l'aldéhyde <b>53</b> .....	171
<b>Schéma 48.</b> Deuxième voie de synthèse de l'aldéhyde <b>53e</b> .....	172
<b>Schéma 49.</b> Conditions de couplage du vinylstannane <b>50</b> et du triflate vinylique <b>51b</b> .....	181
<b>Schéma 50.</b> Deuxième rétrosynthèse du diène .....	182

<b>Schéma 51.</b> Modèle proposé pour la formation des énolates de bore <i>E</i> et <i>Z</i> .....	185
<b>Schéma 52.</b> État de transition proposé pour la formation du produit d'aldol <i>syn</i> .....	186
<b>Schéma 53.</b> Mécanisme proposé pour l'élimination <i>syn</i> .....	189
<b>Schéma 54.</b> Obtention du diène <i>Z,E</i> à partir d'un produit d'aldol <i>syn</i> ou <i>anti</i> .....	191
<b>Schéma 55.</b> Deuxième approche rétrosynthétique .....	200
<b>Schéma 56.</b> Conformation <i>syn-anti</i> de l'acide de Lewis et <i>s-cis-s-trans</i> de la vinylcétone. .....	201
<b>Schéma 57.</b> Formes <i>cis</i> et <i>trans</i> de l'iminium chiral.....	203
<b>Schéma 58.</b> Synthèse de l'aldéhyde <b>77</b> , comprenant la fonctionnalité vinylcétone masquée .....	208
<b>Schéma 59.</b> Récapitulation de la synthèse du triène <b>76</b> .....	215
<b>Schéma 60.</b> Essais de cyclisation du triène avec des acides de Lewis .....	224
<b>Schéma 61.</b> Essais de cyclisation du triène avec des acides de Lewis .....	233
<b>Schéma 62.</b> Variations à effectuer pour la synthèse d'acides aminés cyclopropanes énantioenrichis à partir d'alcènes dispendieux .....	237
<b>Schéma 63.</b> Autres voies synthétiques potentielles utilisant le réactif d'iode hypervalent supporté sur un sel de tétraarylphosphonium ( <b>12</b> ).....	237
<b>Schéma 64.</b> Synthèse de dérivés cyclopropane d'importance par dérivatisation des nitrocyclopropanes.....	239
<b>Schéma 65.</b> Fonctionnalisation possible du vinylcyclopropane <b>38</b> .....	240
<b>Schéma 66.</b> Dérivatisations envisageables des nitrocyclopropanes énantioenrichis.....	240
<b>Schéma 67.</b> Synthèse du triène précurseur du squelette hydrindanone de l'acide coronafacique.....	241
<b>Schéma 68.</b> Nouvelle approche proposée vers la synthèse de l'acide coronafacique sous forme énantioenrichie. ....	242

## Liste des figures

<b>Figure 1.</b> Produits naturels d'importance incorporant le motif cyclopropane.....	1
<b>Figure 2.</b> Angles à l'intérieur d'un cyclopropane .....	3
<b>Figure 3.</b> Acides aminés cyclopropanes naturels .....	5
<b>Figure 4.</b> Modification de l'angle par l'incorporation d'un cyclopropane .....	6
<b>Figure 5.</b> Premiers analogues cyclopropane par Burger .....	7
<b>Figure 6.</b> Analogues du méthyl-DOPA .....	8
<b>Figure 7.</b> Analogues cyclopropane de la pénicilline G. ....	9
<b>Figure 8.</b> Analogues cyclopropane testés pour leur activité antibactérienne .....	9
<b>Figure 9.</b> Analogues cyclopropane d'acides aminés naturels .....	10
<b>Figure 10.</b> Analogues de peptides incorporant l'ACC .....	11
<b>Figure 11.</b> Incorporation de la cyclopropylphénylalanine dans les peptides.....	12
<b>Figure 12.</b> Conformation d'analogues de la cyclopropylphénylalanine.....	13
<b>Figure 13.</b> Acides aminés cyclopropanes ayant été incorporés dans des peptides.....	14
<b>Figure 14.</b> Inhibiteurs de la protéase NS3 .....	15
<b>Figure 15.</b> Approches stéréosélectives d'alkylation d'équivalents de glycine.....	20
<b>Figure 16.</b> Déshydroacides aminés chiraux.....	23
<b>Figure 17.</b> Représentation ORTEP du ( <i>trans</i> )-1-nitro-2-phénylcyclopropanecarboxylate de méthyle ( <b>9a</b> ).....	55
<b>Figure 18.</b> Propriétés des sels de tétraarylphosphonium.....	60
<b>Figure 19.</b> Différentes classes de composés diazo .....	64
<b>Figure 20.</b> Représentation ORTEP de ( <i>5Z</i> )-7-benzylidène-3,3,9,9-tétraisopropyl-2,10-diméthyl-4,8-dioxa-5-aza-3,9-disilaundéc-5-ène 5-oxyde ( <b>18</b> ).....	71
<b>Figure 21.</b> Formation d'un carbène métallique .....	74
<b>Figure 22.</b> Sites de modulation possibles sur une bis(oxazoline) .....	100
<b>Figure 23.</b> Structures de transition proposées pour la cyclopropanation.....	111
<b>Figure 24.</b> La coronatine et ses fragments.....	117

<b>Figure 25.</b> Analogie entre la coronatine et le jasmonate de méthyle.....	121
<b>Figure 26.</b> Dérivés coronafacoyles isolés de <i>P. syringae</i> .....	123
<b>Figure 27.</b> Numérotation des atomes de carbone de l'hydrindane de l'acide coronafacique .....	125
<b>Figure 28.</b> Spectres RMN $^1\text{H}$ des diastéréoisomères de <b>70</b> .....	192
<b>Figure 29.</b> Spectres RMN $^1\text{H}$ des diastéréoisomères de <b>65</b> .....	193
<b>Figure 30.</b> Spectres RMN $^1\text{H}$ des diastéréoisomères de <b>64</b> .....	194
<b>Figure 31.</b> Cyclisation thermique du triène dans le $\text{d}_6$ -DMSO .....	219
<b>Figure 32.</b> Formes <i>cis</i> et <i>trans</i> de l'hydrindanone.....	221
<b>Figure 33.</b> Complexation d'un acide de Lewis sur le triène <b>76</b> .....	228
<b>Figure 34.</b> Triènes <b>76</b> et <b>98</b> .....	228

## Abréviations

$[\alpha]_D$	rotation optique
Å	Ångström
Ac	acétyle
ACC	amino cyclopropane carboxylic acid (acide aminé cyclopropane)
A.L.	acide de Lewis
anal.	analyse élémentaire
aq.	aqueux
Ar	groupement aromatique
atm	atmosphère
Aux*	auxiliaire chiral
Bn	benzyle
Boc	<i>tert</i> -butoxycarbone
Bu	butyle
°C	degré Celsius
calc.	calculé
cat.	catalytique
CCM	chromatographie sur couche mince
CDI	carbonyle diimidazole
conv.	Conversion
CPE	acide 2-(1-oxo-2-cyclopentèn-2-ylméthyle) butanoïque
$\delta$	déplacement chimique
d	doublet
DBU	1,8-diazabicyclo[5.4.0]undécène
DCC	dicyclohexylcarbodiimide
dd	doublet de doublet



DEAD	azodicarboxylate de diéthyle
déc.	décomposition
deg	degré
DFT	Density Functional Theory
DIPEA	diisopropyléthylamine (base de Hunig)
DMAP	diméthylaminopyridine
DME	1,2-diméthoxyéthane
DMF	<i>N,N</i> -diméthylformamide
DMSO	diméthyl sufoxyde
DOSP	dodécylbenzènesulfonyl)prolinate
DPPA	azidure de diphénylphosphoryle
DTBMP	2,6-di- <i>tert</i> -butyl-4-méthylpyridine
<i>E</i>	entgegen
EDA	diazoacétate d'éthyle
ee	excès énantiomère ou énantiomérique
équiv	équivalent
Et	éthyle
g	gramme
GC	chromatographie en phase gazeuse
GF	groupement fonctionnel
h	heure(s)
HMPA	hexaméthylphosphoramide
HPLC	chromatographie liquide haute performance ou haute pression
IBX	acide 2-iodoxybenzoïque
IR	infrarouge
<i>i</i> -	iso
<i>J</i>	constante de couplage
L	ligand

LDA	diisopropylamidure de lithium
lit.	littérature
m	multiplet
M	molaire ou molarité
Me	méthyle
MEAZ	azétidinone de méthyle
mg	milligramme
MHz	mégahertz
min	minute(s)
mL	millilitre
μL	microlitre
mm Hg	millimètre de mercure
mmol	millimole
<i>n</i> -	normal
NMO	<i>N</i> -méthyle morpholine <i>N</i> -oxydée
NMP	1-méthyl pyrrolidin-2-one
NTTL	<i>tert</i> -leucine <i>N</i> -naphtylimide
ORTEP	Oak Ridge Thermal Ellipsoid Plot
PCC	chlorochromate de pyridinium
PDC	dichromate de pyridinium
Ph	phényle
ppm	partie par million
PPTS	<i>para</i> -toluènesulfonate de pyridinium
Pr	propyle
<i>p</i> -TsOH	acide <i>para</i> -toluènesulfonique
pyr.	pyridine
q	quadruplet
Red-Al	dihydrobis(2-méthoxyéthoxy)aluminate de sodium

réf.	référence
R <sub>f</sub>	mobilité relative sur CCM
RMN	résonance magnétique nucléaire
s	singulet
SFC	supercritical fluid chromatography
SMHR	spectre de masse haute résolution
t	triplet
<i>t</i> -	tert
T°	température
TBS	<i>t</i> -butyl diméthyl silyle
TEPA	phosphonoacétate de triéthyle
Tf	trifluorométhanesulfonyle (triflyle)
TFA	acide trifluoroacétique
TFPTPA	phénylalanine <i>N</i> -tétrafluorophthalimide
THF	tétrahydrofuranne
THP	tétrahydropyranne
T.M.	tamis moléculaire
TMS	triméthylsilyle
TIPS	triisopropylsilyle
tp	température de la pièce
TPP	tétraphénylporphyrine
t <sub>r</sub>	temps de rétention
Z	zusammen

*“L'imagination est plus importante que le savoir.”*

*-Albert Einstein*

## Remerciements

La réalisation de ces travaux de recherche aurait été impossible sans la contribution et le soutien de mes proches, de mes collègues de travail ainsi que de plusieurs collaborateurs. Ces quelques remerciements se veulent une reconnaissance pour leur apport non seulement dans l'accomplissement de mon projet de recherche, mais également pour les connaissances et la formation que j'ai acquises au cours de mon doctorat.

Je voudrais débiter en remerciant mon directeur de recherche, le professeur André B. Charette, qui m'a tout d'abord accueilli dans son groupe de recherche pour un stage d'été en 1998, puis en tant qu'étudiant gradué en 2000. Son éthique de travail, sa rigueur scientifique et son professionnalisme ont été des modèles depuis mon entrée dans le groupe. Grâce aux discussions stimulantes, à la latitude dans les projets, aux nombreuses idées et aux moyens mis à notre disposition pour les réaliser, j'emporte avec moi un bagage de connaissances et un savoir-faire pour lesquels je lui suis grandement redevable. Je lui suis également reconnaissant pour son enthousiasme à discuter de mon projet, pour les réunions de littérature très instructives et pour m'avoir permis de présenter mes recherches dans de nombreuses conférences.

Je voudrais également remercier tous les membres du groupe de recherche, passé et actuel. L'ambiance toute particulière créée par ceux-ci m'a encouragé et stimulé tout au long de mes études. Un merci tout particulier le Dr. Alexandre Lemire pour tous ses conseils et suggestions et le futur Dr. Alexandre Larivée pour les discussions stimulantes. Je tiens également à remercier le Dr. André Beauchemin qui m'a supervisé lors de mon stage d'été et qui m'a enseigné la manipulation d'organozinciques lors de mon arrivée dans le groupe de recherche, ainsi que ceux que j'ai eu comme collègues de laboratoire: Isabelle Bonnaventure, Jean-Emmanuel Bouchard, Jean-Manuel Cloarec, Sébastien Francoeur, Dr.

Dr. Marie-Christine Lacasse, Claude Legault, Christian Perreault. Merci également à mon ancien colocataire Michel Grenon pour nos discussions hors laboratoire. Je tiens à souligner le travail assidu de mes collègues qui ont bien voulu relire et corriger cet ouvrage, soit à Guillaume Barbe, Alexandre Côté, Jean-Nicolas Desrosiers, Alexandre Larivée, Guillaume Larouche, Nicolas Levaray et Christian Perreault. Mes salutations au Dr. Ryan Wurz, qui m'a légué le projet de cyclopropanation dont il a posé les fondations. Nos nombreuses discussions, même après son départ, ont été très fructueuses.

Je voudrais remercier les gens des services connexes au département: Francine Bélanger-Gariépy (rayons-X), Dr Tan Phan-Viet, Sylvie Bilodeau, Véronique Desjardins et Cédric Malveau (RMN), Julien Del Tesla, Jean-François Myre, Louis Beaumont et Martin Lambert (atelier mécanique et électronique), Cédric (souffleur de verre) ainsi que Lyne Laurin et Kevin Filiatrault. Je remercie également Barbara Bessis, l'adjointe administrative du groupe de recherche, pour être si dévouée et qui ne m'a jamais refusé son aide.

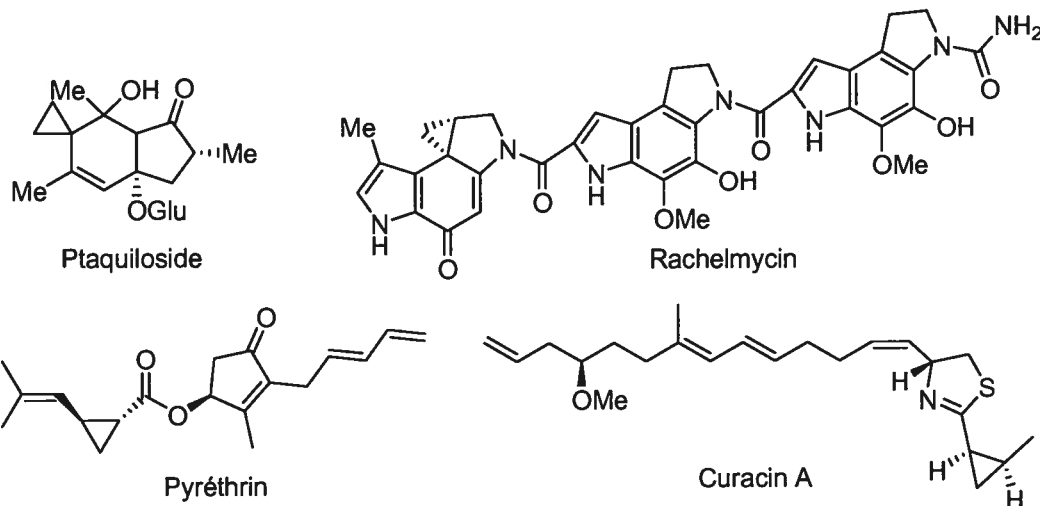
Je remercie également ceux qui m'ont encadré lors de stages: Dr. Erich L. Grimm, mon superviseur chez Merck Frosst, pour avoir vu le chimiste en devenir ainsi que Dr. Mark T. Bilodeau, mon superviseur chez Merck, à West Point en Pennsylvanie, grâce à qui j'ai énormément appris sur la biologie, la biochimie ainsi que la chimie médicinale. Je suis évidemment très reconnaissant envers la compagnie pharmaceutique Boehringer-Ingelheim pour l'aide financière accordée durant l'année 2003-2004.

Finalement, je veux remercier ma famille et mes amis pour leur support, je réalise combien ils sont importants dans ma vie. À ma blonde Anne-Marie, qui a su adapter son horaire à celui d'un étudiant gradué, m'encourager dans les moments difficiles, pour toutes ces fins de semaine à effectuer plus que sa part des tâches ménagères pendant que j'étais au laboratoire.

# Chapitre 1. Les acides aminés cyclopropanes

## 1.1. Introduction

Le motif cyclopropane est la plus petite unité cyclique et constitue depuis sa découverte en 1884 par William Henry Perkin<sup>1</sup> une source d'inspiration pour les chimistes de toutes sphères, incluant les théoriciens, les chimistes médicaux et synthétiques. Tout d'abord considéré comme étant une excentricité, l'unité cyclopropane a par la suite été retrouvée à l'intérieur de multiples produits naturels d'importance (Figure 1).<sup>2</sup>



**Figure 1.** Produits naturels d'importance incorporant le motif cyclopropane

<sup>1</sup> Perkin, W. H. *Ber. Deutsch. Chem. Ges.* **1884**, *17*, 54-59.

<sup>2</sup> Ptaquilosides, voir: a) Castillo, U. F.; Ojika, M.; Alonso-Amelot, M.; Sakagami, Y. *Bioorg. Med. Chem.* **1998**, *6*, 2229-2233. Rachelmycin (aussi connu sous le nom de CC-1065), voir: b) Boger, D. L.; Boyce, C. W.; Garbaccio, R. M.; Goldberg, J. A. *Chem. Rev.* **1997**, *97*, 787-828, ainsi que les références citées à l'intérieur. Isolement et activité de la curacin A, voir: c) Marquez, B.; Verdier-Pinard, P.; Hamel, E.; Gerwick, W. H. *Phytochemistry* **1998**, *49*, 2387-2390. Pour la synthèse et l'évaluation biologique d'analogues, voir: d) Wipf, P.; Reeves, J. T.; Balachandran, R. Day, B. W. *J. Med. Chem.* **2002**, *45*, 1901-1917. Pyrèthrin, voir: e) Atkinson, B. L.; Blackman, A. J.; Faber, H. *J. Agric. Food Chem.* **2004**, *52*, 280-287. De nombreux insecticides non-toxiques pour l'humain sont des analogues de la pyrèthrin, dont les pyrèthroïdes, voir: f) Burr, S. A.; Ray, D. E. *Toxicological Sciences* **2004**, *77*, 341-346.

Parmi ceux-ci, la ptaquiloside,<sup>2a</sup> isolée de la plante *Pteridium aquilinum*, est un composé cancérigène produit par la fougère pour repousser les prédateurs. La rachelmycin,<sup>2b</sup> isolée d'une culture de *Streptomyces zelensis*, possède des propriétés d'alkylation de l'ADN et constituait, au moment de son isolement, le plus puissant antibiotique antitumoral connu. La curacin A,<sup>2c,d</sup> isolée de la cyanobactérie marine *Lyngbya majuscula*, démontre une activité antimittotique et inhibe la polymérisation des tubulines. Des extraits de la plante *Tanacetum cinerariaefolium*, contenant la pyréthrine I,<sup>2e,f</sup> ont été utilisés pour leur activité insecticide depuis plus de 160 ans et de nombreux analogues (les pyréthroïdes) ont été commercialisés depuis pour cette fin. En plus de ces produits, il existe une grande variété de produits naturels contenant l'unité cyclopropane.<sup>3</sup> La chimie des dérivés cyclopropane a depuis longtemps obtenu une importance économique, puisque plus de 200 composés d'importance pharmaceutique incorporent le motif cyclopropane.<sup>4</sup>

Le motif cyclopropane possède des propriétés structurales uniques. Sa tension de cycle élevée, 27,6 kcal/mol,<sup>5</sup> en fait un synthon réactif pouvant être utilisé pour divers procédés.<sup>6</sup> Les cyclopropanes sont cependant plus stables que l'énergie associée à la tension de cycle le suggère. Ceci avait tout d'abord été expliqué par le modèle des liens bananes,<sup>7</sup> incorrect,

---

<sup>3</sup> Pour d'autres exemples de produits naturels contenant l'unité cyclopropane, voir: a) de Meijere, A.; Kozhushkov, S. I.; Fokin, A.A.; Emme, I.; Redlich, S.; Schreiner, P. R. *Pure Appl. Chem.* **2003**, *75*, 549-562. b) Wessjohann, L. A.; Brandt, W. *Chem. Rev.* **2003**, *103*, 1625-1647.

<sup>4</sup> Parmi les composés pharmaceutiques comportant une unité cyclopropane, les plus connus sont Ciprofloxacine, Trovafloxacine et Moxifloxacine. Voir: de Meijere, A. *Chem. Rev.* **2003**, *103*, 931-932.

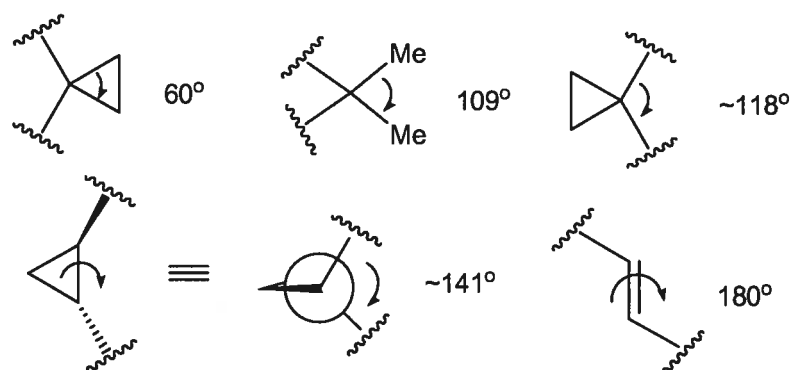
<sup>5</sup> Valeur mesurée par la différence d'enthalpie entre les formes cycliques et linéaires:  $\Delta H_f^\circ(\text{cycloalkane}) - \Delta H_f^\circ(n\text{-alkane})$ . Voir: a) Cox, J. D.; Pilcher, G. *Thermochemistry of Organic and Organometallic Compounds*, Academic Press, Londres, 1970. b) Winnik, M. A. *Chem. Rev.* **1981**, *81*, 491-524.

<sup>6</sup> Pour des revues sur la formation et la réaction des cyclopropanes, voir l'édition d'avril 2003 de *Chemical Reviews*.

<sup>7</sup> Modèle de liaison chimique dans lequel le caractère s est soit diminué ou augmenté afin d'accommoder la géométrie de la molécule. Voir: a) Pauling, L. *J. Am. Chem. Soc.* **1931**, *53*, 1367-1400. b) Carey, F. A.;



puis par les orbitales de Walsh.<sup>8</sup> Selon ce modèle, les liens C-C possèdent un fort caractère  $\pi$  et le cyclopropane a été modélisé comme étant la combinaison des orbitales moléculaires de trois carbènes méthylènes.<sup>9</sup> La rigidité du cyclopropane confère une structure tridimensionnelle unique aux produits dans lesquels ils sont incorporés. Les angles sont également déformés par rapport à un angle tétraédrique standard (Figure 2). Ainsi, si l'angle entre deux substituants d'un carbone tétraédrique typique est d'environ  $109^\circ$ , l'angle à l'intérieur d'un cyclopropane est restreint ( $60^\circ$ ). De plus, l'angle entre les substituants géminaux sur un carbone du cyclopropane est élargi ( $118^\circ$ ). L'angle entre deux substituants vicinaux *trans* sur un cyclopropane est approximativement de  $141^\circ$ , contrairement à  $180^\circ$  pour deux substituants d'un alcène *trans*. Ces différences sont au cœur de l'intérêt et de la fascination des chimistes pour l'unité cyclopropane. En plus de représenter un défi synthétique dû à la tension de cycle élevée, la rigidification de la structure peut être utilisée pour diverses applications.



**Figure 2.** Angles à l'intérieur d'un cyclopropane

---

Sundberg, R. J. *Advanced Organic Chemistry. Part A: Structure and Mechanisms*. Kluwer Academic et Plenum Publishers, New York, 2000.

<sup>8</sup> Walsh, A. D. *Trans. Faraday Soc.* **1949**, *45*, 179-180.

<sup>9</sup> Pour une discussion démontrant que le modèle des liens bananes, proprement dérivé, est équivalent au modèle de Walsh, voir: Bennett, W. A. *J. Chem. Ed.* **1967**, *44*, 17-24.

## 1.2. Importance des acides aminés cyclopropanes

La classe la plus importante de composés contenant l'unité cyclopropane est sans contredit celle regroupant les dérivés de l'acide aminocyclopropane carboxylique (ACC),<sup>10</sup> les acides aminés cyclopropanes. Ces produits représentent des analogues rigides des acides aminés, qui constituent une des classes de composés naturels les plus répandues dans la nature.

### 1.2.1. Produits naturels comportant l'unité acide aminé cyclopropane

Il existe dans la nature un nombre limité de produits comportant l'unité acide aminé cyclopropane,<sup>11</sup> dont l'ACC<sup>10</sup> (acide aminocyclopropane carboxylique) et la coronatine,<sup>12</sup> comportant l'acide coronamique (Figure 3). L'ACC, isolée de cidre de pomme,<sup>10a</sup> est produite en petite quantité par toutes les plantes vertes<sup>13</sup> et est oxydée en éthylène, dioxyde de carbone et acide cyanhydrique par l'ACC oxydase, aussi connue sous le nom d'enzyme responsable de la formation d'éthylène (EFE).<sup>10e,14</sup> L'éthylène est une phytohormone qui contrôle la croissance des plantes, incluant l'élongation de la cellule, la chute des fruits et des feuilles, la guérison des flétrissures et les réponses aux différents stress

---

<sup>10</sup> Isolement: a) Burroughs, L. F. *Nature* **1957**, *179*, 360-361. b) Vähätalo, M. L.; Virtanen, A. I. *Acta Chem. Scand.* **1957**, *11*, 741-743. c) Yang, S. F.; Adams, D. O. *Biochem. Plants* **1980**, *4*, 163-175. d) Subrahmanyam, C.; Rao, C. V. *Indian J. Chem.* **1993**, *32B*, 1090-1092. e) von Lauger, P.; Martin, H.; Muller, P. *Helv. Chim. Acta* **1944**, *27*, 892-928.

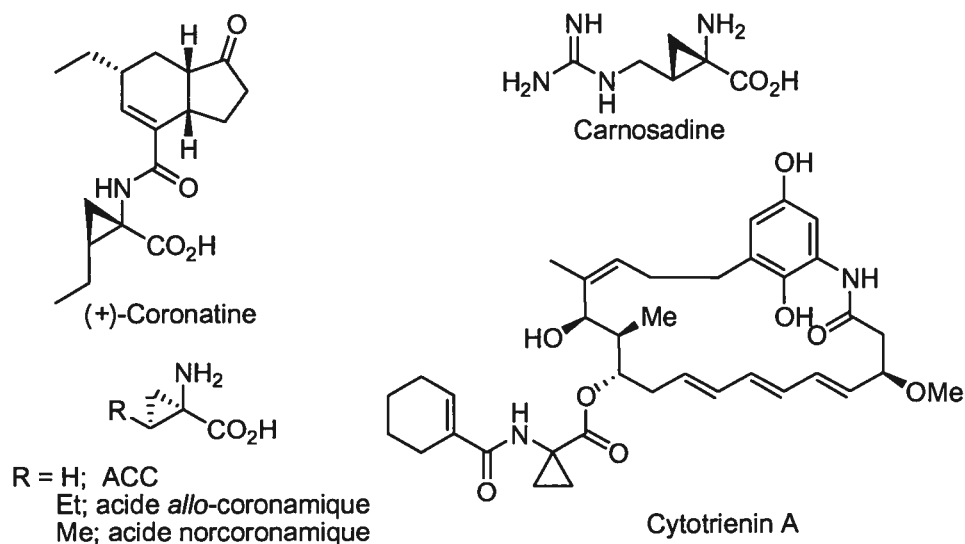
<sup>11</sup> Salaün, J.; Baird, M. S. *Curr. Med. Chem.* **1995**, *2*, 511-542.

<sup>12</sup> Ichihara, A.; Shiraishi, K.; Sakamura, K.; Sato, H.; Nishiyama, K.; Sakai, R.; Furusaki, A.; Matsumoto, T. *J. Am. Chem. Soc.* **1977**, *99*, 636-637.

<sup>13</sup> Yang, S. F.; Hoffman, N. E. *Annu. Rev. Plant Physiol.* **1984**, *35*, 155-189.

<sup>14</sup> a) Tierney, D. L.; Rocklin, A. M.; Lipscomb, J. D.; Que, L. Jr.; Hoffman, B. M. *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 7005-7013. b) Zhou, J.; Rocklin, A. M.; Lipscomb, J. D.; Que, L. Jr.; Solomon, E. I. *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 4602-4609.

environnementaux.<sup>10d</sup> L'acide coronamique est un constituant de la coronatine, un phytotoxine produite par la bactérie *Pseudomonas syringae*,<sup>15</sup> qui infecte une grande variété de plantes. Les propriétés de la coronatine seront discutées plus en détail à la section 4.1. En plus de l'acide coronamique, retrouvée à l'intérieur de la coronatine, plusieurs produits analogues, tels que l'acide norcoronamique et l'acide *allo*-coronamique, sont également produits par la même bactérie. La carnosadine,<sup>16</sup> isolée de l'algue *Grateloupia carmasa*, n'a pas encore été étudiée au niveau de ses activités biologiques. La cytotrienin A,<sup>17</sup> isolée d'un bouillon de culture de *Streptomyces sp.*, est un agent anti tumoral qui induit l'apoptose (mort programmée des cellules).



**Figure 3.** Acides aminés cyclopropanes naturels

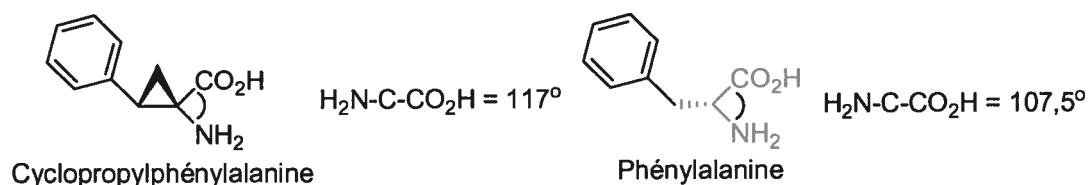
<sup>15</sup> Pour une revue sur *Pseudomonas syringae*, voir: Bender, C. L.; Alarcón-Chaidez, F.; Gross, D. C. *Microbiol. Mol. Biol. Rev.* **1999**, *63*, 266-292.

<sup>16</sup> Wakamiya, T.; Nakamoto, H.; Shiba, T. *Tetrahedron Lett.* **1984**, *25*, 4411-4412.

<sup>17</sup> a) Kakeya, H.; Zhang, H.-P.; Kobinata, K.; Onose, R.; Onozawa, C.; Kudo, T.; Osada, H. *J. Antibiot.* **1997**, *50*, 370-372. b) Zhang, H.-P.; Kakeya, H.; Osada, H. *Tetrahedron Lett.* **1997**, *38*, 1789-1792. c) Watabe, M.; Kakeya, H.; Onose, R.; Osada, H. *J. Chem. Biol.* **2000**, *275*, 8766-8771. d) Kakeya, H.; Onose, R.; Osada, H. *Cancer Res.* **1998**, *58*, 4888-4894.

### 1.2.2. Produits non naturels comportant l'unité acide aminé cyclopropane

Si on retrouve un nombre limité d'acides aminés cyclopropanes dans la nature, on dénote un intérêt grandissant pour les produits non naturels incorporant l'unité acide aminé cyclopropane.<sup>18</sup> L'unité cyclopropane est fréquemment utilisée en chimie médicinale afin de modifier la propriété d'un pharmacophore.<sup>19</sup> Il est possible de rigidifier la structure moléculaire d'un acide aminé. L'incorporation de ces analogues à l'intérieur d'un peptide mène à un changement de la conformation<sup>19b</sup> et peut induire la formation de tours  $\beta$ .<sup>19c</sup> La structure rigide du cyclopropane restreint la rotation du substituant à la position 2 et modifie l'angle  $\text{H}_2\text{N}-\text{C}-\text{CO}_2\text{H}$ , qui passe de  $107,5^\circ$  pour la phénylalanine à  $117^\circ$  pour la cyclopropylphénylalanine (Figure 4).<sup>19c</sup>



**Figure 4.** Modification de l'angle par l'incorporation d'un cyclopropane

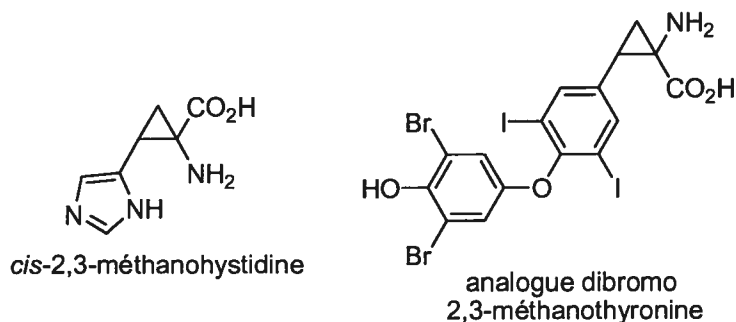
<sup>18</sup> Près de 4000 composés comprenant un motif acide aminé cyclopropane ont été recensés lors d'une recherche dans SciFinder. De ces composés, plus de 1100 ont été évalués pour leur activité biologique (mars 2006).

<sup>19</sup> a) Beaulieu, P. L.; Gillard, J.; Bailey, M. D.; Boucher, C.; Duceppe, J.-S.; Simoneau, B.; Wang, X.-J.; Zhang, L.; Grozinger, K.; Houpis, I.; Farina, V.; Heimroth, H.; Krueger, T.; Schnaubelt, J. *J. Org. Chem.* **2005**, *70*, 5869-5879. b) Cativiela, C.; Diaz-de-Villegas, M. D. *Tetrahedron: Asymmetry* **1998**, *9*, 3517-599. c) Jiménez, A. I.; Cativiela, C.; Aubry, A.; Marraud, M. *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, *120*, 9452-9459. d) Burgess, K.; Ke, C.-Y. *J. Org. Chem.* **1996**, *61*, 8627-8631. e) Hillier, M. C.; Davidson, J. P.; Martin, S. F. *J. Org. Chem.* **2001**, *66*, 1657-1671. f) Martin, S. F.; Dwyer, M. P.; Hartmann, B.; Knight, K. S. *J. Org. Chem.* **2000**, *65*, 1305-1318. g) Gademann, K.; Häne, A.; Rueping, M.; Jaun, B.; Seebach, D. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2003**, *42*, 1534-1537. h) Bednarek, M. A.; MacNeil, T.; Kalyani, R. N.; Tang, R.; Van der Ploeg, L. H. T.; Weinberg, D. H. *J. Med. Chem.* **2001**, *44*, 3665-3672.

### 1.2.2.1. Mimiques d'acides aminés naturels

On remarque un intérêt croissant pour la synthèse d'analogues cyclopropane des acides aminés, puisque ceux-ci peuvent avoir une activité biologique accrue et être plus résistants vis-à-vis l'hydrolyse enzymatique lorsque incorporés dans les peptides.

Le groupe de recherche de Burger a synthétisé les premiers analogues cyclopropane d'acides aminés ayant été étudiés pour leur activité biologique.<sup>20a</sup> La *cis*-2,3-méthanohistidine possède un faible effet d'inhibition sur la décarboxylase histidine.<sup>20</sup> La dibromo 2,3-méthanothyronine,<sup>20b</sup> un analogue de la thyroxine, augmente la consommation d'oxygène chez les rats ayant subi une thyroïdectomie, mais son activité biologique est faible (Figure 5).

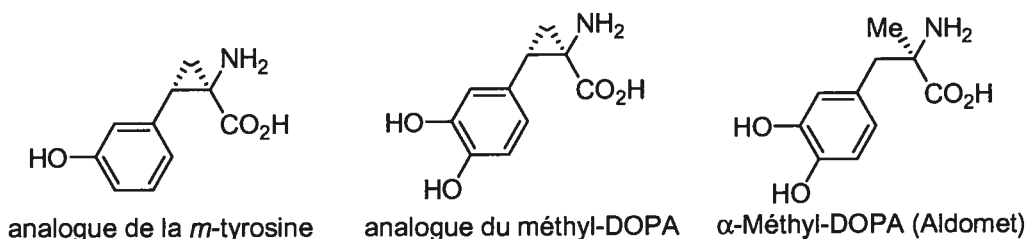


**Figure 5.** Premiers analogues cyclopropane par Burger

Le groupe de recherche de Stammer s'est intéressé à la synthèse d'acides aminés cyclopropanes, dont l'activité biologique a été testée en tant qu'inhibiteurs de la DOPA

<sup>20</sup> a) Pages, R. A.; Burger, A. *J. Med. Chem.* **1966**, *9*, 766-768. b) Pages, R. A.; Burger, A. *J. Med. Chem.* **1967**, *10*, 435-440. Pour une étude similaire utilisant les aminocyclopropanes, voir: c) Zirkle, C. L.; Kaiser, C.; Tedeschi, D. H.; Tedeschi, R. E.; Burger A. *J. Med. Pharm. Chem.* **1962**, *5*, 1265-1284.

carboxylase.<sup>21</sup> Des catécholamines, tel que le  $\alpha$ -méthyl-DOPA (Aldomet, hypertension) et la DOPA hydrazide (Carbidopa, maladie de Parkinson),<sup>22</sup> sont utilisées dans le traitement de désordres cliniques et il était espéré que des analogues cyclopropane pourraient avoir des activités biologiques similaires sur la DOPA carboxylase (Figure 6). Les quatre isomères ont été synthétisés et l'analogue cyclopropane (+)-(E) de la *m*-tyrosine s'est avéré comme étant un puissant inhibiteur de la DOPA carboxylase ( $K_i = 22 \mu\text{M}$ ), possédant une activité 45 fois plus élevée que celle de la *D-m*-tyrosine. L'analogue 2-(3,4-dihydroxyphényl)-cyclopropane est également un inhibiteur de la DOPA carboxylase et de la tyrosine aminotransférase.



**Figure 6.** Analogues du méthyl-DOPA

En plus d'être présente dans des analogues d'acides aminés 2-aryle substitués, l'unité cyclopropane a été incorporée pour l'étude d'analogues de la pénicilline G, un inhibiteur de la  $\beta$ -lactamase.<sup>23</sup> Différents analogues ont été synthétisés, mais aucun de ces produits ne possède une activité antibactérienne supérieure à la pénicilline G (Figure 7). Des isomères de l'acide 2,3-méthano-2,6-diaminopimélique ont également été synthétisés puis testés pour leur activité antibactérienne (Figure 8).<sup>24</sup> Bien que cette activité se soit révélée comme étant faible, ces composés permettent l'inhibition de la biosynthèse de la peptidoglycane, aussi

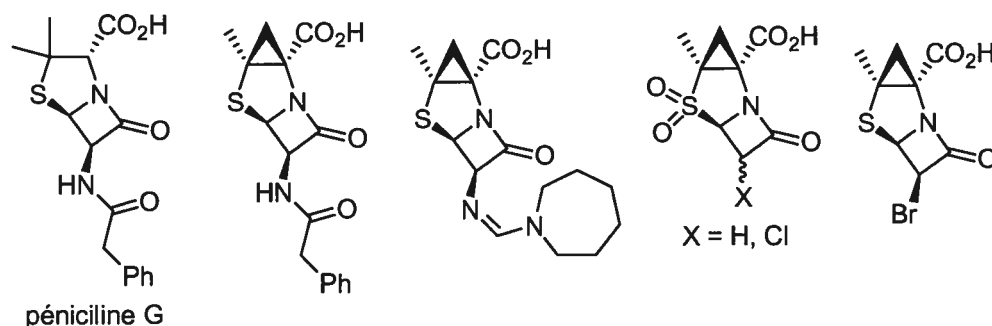
<sup>21</sup> a) Hines, J. W., Jr.; Breitholle, E. G.; Sato, M.; Stammer, C. H. *J. Org. Chem.* **1976**, *41*, 1466-1469. b) Ahmad, S.; Phillips, R. S.; Stammer, C. H. *J. Med. Chem.* **1992**, *35*, 1410-1417.

<sup>22</sup> Oleary, M. H.; Baughn, R. L. *J. Biol. Chem.* **1977**, *252*, 7168-7173.

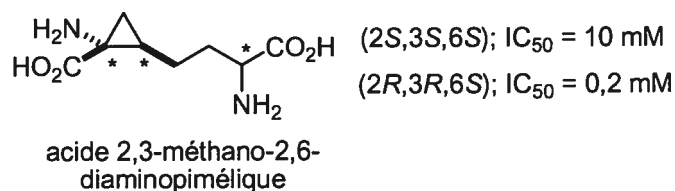
<sup>23</sup> Keith, D. D.; Teng, J.; Rossman, P.; Tobar, L.; Weigle, M. *Tetrahedron* **1983**, *39*, 2445-2458.

<sup>24</sup> Williams, R. M.; Fegley, G. J.; Gallegos, R.; Shaefer, F.; Pruess, D. L. *Tetrahedron* **1996**, *52*, 1149-1164.

connue sous le nom de muréine, qui consiste en une couche homogène de polymères possédant un rôle structurel important dans la paroi des cellules bactériennes.



**Figure 7.** Analogues cyclopropane de la pénicilline G.

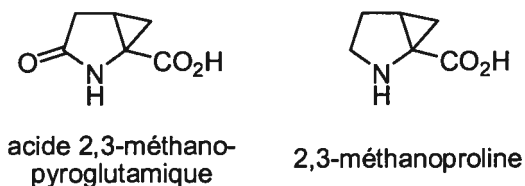


**Figure 8.** Analogues cyclopropane testés pour leur activité antibactérienne

D'autres analogues cyclopropane d'acides aminés naturels ont été synthétisés,<sup>25</sup> mais afin d'éviter une énumération exhaustive, seuls ceux ayant été testés pour une activité biologique seront mentionnés (Figure 9). La 2,3-méthanoproline permet une faible inhibition de l'enzyme responsable de la formation d'éthylène (EFE) dans les cotylédons de concombre et dans les graines de courge alors que l'acide 2,3-méthanopyroglutamique est stable à l'hydrolyse enzymatique *in vitro* par la pyroglutamate aminopeptidase.<sup>26</sup>

<sup>25</sup> Pour des exemples récents, voir: a) Frick, J. A.; Klassen, J. B.; Rapoport, H. *Synthesis* **2005**, 1751-1756. b) Jiménez, A. I.; López, P.; Cativiela, C. *Chirality* **2004**, *17*, 22-29. c) Adams, L. A.; Charmant, J. P. H.; Cox, R. J.; Walter, M.; Whittingham, W. G. *Org. Biomol. Chem.* **2004**, *2*, 542-553. d) Muray, E.; Rifé, J.; Branchadell, V.; Ortuño, R. M. *J. Org. Chem.* **2002**, *67*, 4520-4525.

<sup>26</sup> Elrod, L. F. III; Holt, E. M.; Mapelli, C.; Stammer, C. H. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1988**, 252-253.



**Figure 9.** Analogues cyclopropane d'acides aminés naturels

### 1.2.2.2. Incorporation dans les peptides

L'application la plus étudiée des acides aminés cyclopropanes est leur incorporation à l'intérieur de peptides. Cette approche est celle qui représente le plus grand potentiel pour la découverte de médicaments.<sup>19b</sup> L'incorporation dans les peptides influence la conformation tridimensionnelle du peptide, menant à des structures plus rigides et compactes. Ceci a pour effet de réduire la vitesse d'hydrolyse et ainsi d'augmenter la biodisponibilité.<sup>27</sup> De plus, puisque cette modification pourrait être effectuée sur virtuellement n'importe quel peptide actif biologiquement, l'étendue de cette approche est quasi-illimitée.

Le groupe de recherche de Stewart<sup>28</sup> a synthétisé le premier peptide incorporant un acide aminé cyclopropane, soit le Tyr-ACC-Gly-Phe-Leu-OH, un analogue de la Leu<sup>5</sup>-enkephalin (Tyr-Ala-Gly-Phe-Leu-OH), un peptide agissant sur les récepteurs opiacés (Figure 10).<sup>29</sup>

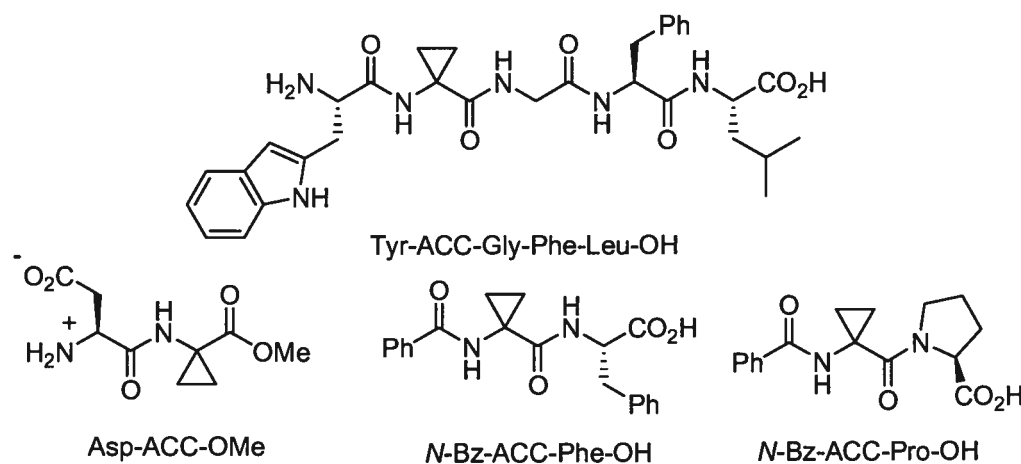
<sup>27</sup> Pour des études sur les effets de l'incorporation d'acides aminés cyclopropanes dans les peptides, voir les réf. <sup>19d-f</sup>.

<sup>28</sup> Stewart, F. H. C. *Aust. J. Chem.* **1981**, *34*, 2431-2438.

<sup>29</sup> a) Kimura, H.; Stammer, C. H.; Shimohigashi, Y.; Ren-Lin, C.; Stewart, J. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* **1983**, *115*, 112-115. b) Shimohigashi, Y.; Costa, T.; Pfeiffer, A.; Herz, A.; Kimura, H.; Stammer, C. H.; *FEBS Letters* **1987**, *222*, 71-74.



Par la suite, le groupe de recherche de Goodman<sup>30</sup> a découvert qu'un analogue de l'aspartame (Asp-Phe-OMe)<sup>31</sup> incorporant l'ACC (Asp-ACC-O<sup>n</sup>Pr) était de 250 à 300 fois plus doux que le sucre. Fait à noter, lorsque n'importe quel des quatre stéréoisomères de la cyclopropylphénylalanine est incorporé en remplacement de la phénylalanine, les dipeptides obtenus sont sans goût, laissant supposer que le positionnement du groupement phényle est essentiel et que les analogues cyclopropane ne sont pas reconnus par le récepteur. L'ACC a aussi été incorporé dans des peptides étant actif dans l'inhibition variable en fonction du temps de la carboxypeptidase A, dont le *N*-Bz-ACC-Phe-OH ( $t_{1/2} = 4,5$  min;  $K_i = 0,84$  mM) et le *N*-Bz-ACC-Pro-OH ( $t_{1/2} = 3$  min;  $K_i = 0,55$  mM).<sup>32</sup>



**Figure 10.** Analogues de peptides incorporant l'ACC

Plusieurs groupes de recherche se sont intéressés aux propriétés de la cyclopropylphénylalanine (Figure 11).<sup>33</sup> La cyclopropylphénylalanine a été incorporée dans

<sup>30</sup> a) Tsang, J. W.; Schmeid, B.; Nyfeler, R.; Goodman, M. *J. Med. Chem.* **1984**, *27*, 1663-1668. b) Zhu, Y. F.; Yamazaki, T.; Tsang, J. W.; Lok, S.; Goodman, M. *J. Org. Chem.* **1992**, *57*, 1074. c) Mapelli, C.; Newton, M. G.; Ringold, C. E.; Stammer, C. H. *Int. J. Peptide Protein Res.* **1987**, *30*, 498-510.

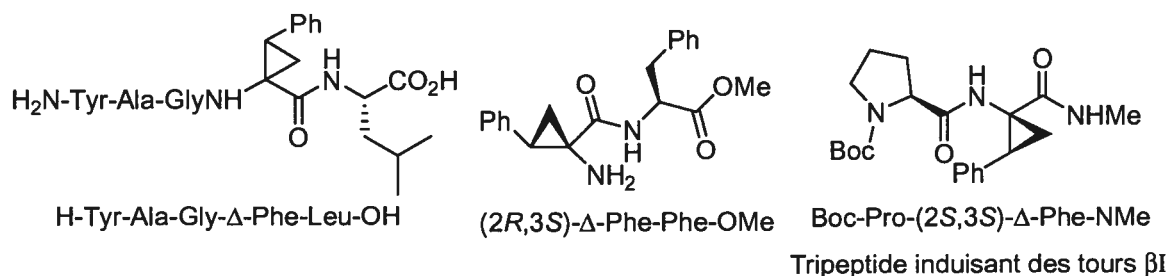
<sup>31</sup> Mazur, R. H.; Schlatter, J. M.; Goldkamp, A.H. *J. Am. Chem. Soc.* **1969**, *91*, 2684-2691.

<sup>32</sup> Ner, S. K.; Suckling, C. J.; Bell, A. R.; Wrigglesworth, R. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1987**, 480-482.

b) Breckenridge, R. J.; Suckling, C. J. *Tetrahedron* **1986**, *42*, 5665-5677.

<sup>33</sup> Aussi connue sous de multiples appellations, dont 2,3-méthanophénylalanine, c<sub>3</sub>-Phe et Δ-Phe.

la Leu<sup>5</sup>-enkephalin.<sup>29</sup> Il a été découvert que l'isomère (2*R*,3*S*) possède une grande affinité ( $K_i = 13$  nM) pour le récepteur opiacé  $\delta$  ainsi qu'une grande sélectivité par rapport au récepteur  $\mu$  ( $K_i = 3290$  nM) dans le cerveau du rat. L'isomère (2*S*,3*R*) est quant à lui moins sélectif, puisqu'il possède une faible affinité avec les récepteurs  $\delta$  ( $K_i = 2560$  nM) et  $\mu$  ( $K_i = 1960$  nM). Le groupe de Kodama a découvert que des dipeptides contenant soit l'isomère (2*R*,3*S*) ou (2*S*,3*R*) de la cyclopropylphénylalanine permettent l'inhibition efficace de l'hydrolyse de l'acétyl tyrosine éthylique (Ac-Tyr-OEt) par la chymotrypsine de manière compétitive.<sup>34</sup> La configuration de la cyclopropylphénylalanine est importante pour l'inhibition et le peptide le plus actif est (2*R*,3*S*)- $\Delta$ -Phe-Phe-OMe ( $K_i = 160$   $\mu$ M).



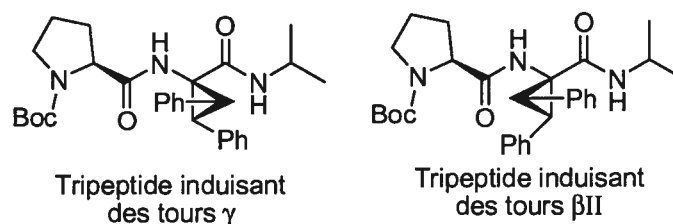
**Figure 11.** Incorporation de la cyclopropylphénylalanine dans les peptides

D'autres groupes de recherche ont pour leur part étudié l'induction de tours  $\beta$  par la cyclopropylphénylalanine.<sup>35,19c</sup> La géométrie restreinte du cyclopropane ainsi que l'interaction stérique et électronique du substituant aryle avec le peptide ont une influence marquée sur la conformation. Lorsque associé à la proline, une tendance marquée pour le

<sup>34</sup> Ogawa, T.; Yoshitomi, H.; Kodama, H.; Waki, M.; Stammer, C. H.; Shimohigashi, Y. *FEBS Letters* **1989**, *250*, 227-230.

<sup>35</sup> a) Jiménez, A. I.; Vanderesse, R.; Marraud, M.; Aubry, A.; Cativiela, C. *Tetrahedron Lett.* **1997**, *38*, 7559-7562. b) Alemán, C.; Jiménez, A. I.; Cativiela, C.; Pérez, J. J.; Casanovas, J. *J. Phys. Chem. B* **2002**, *106*, 11849-11858. c) Royo, S. D.; De Borggraeve, W. M.; Peggion, C.; Formaggio, F.; Crisma, M.; Jiménez, A. I.; Cativiela, C.; Toniolo, C. *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 2036-2037. d) Moye-Sherman, D.; Jin, S.; Ham, I.; Lim, D.; Scholtz, J. M.; Burgess, K. *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, *120*, 9435-9443.

repliement  $\beta$  a été observée. Depuis, de nombreuses études expérimentales et théoriques ont démontré que l'ajout d'un groupement phényle vicinal<sup>36</sup> ou géminale<sup>37</sup> à la cyclopropylphénylalanine permet également d'induire des tours  $\beta$  et  $\gamma$  (Figure 12).



**Figure 12.** Conformation d'analogues de la cyclopropylphénylalanine

On retrouve plusieurs autres exemples d'analogues cyclopropane de différents acides aminés présents dans les peptides, dont l'analogue cyclopropane de la méthionine,<sup>38</sup> qui a été incorporé à l'intérieur du peptide Phe-Met-Arg-Phe-NH<sub>2</sub><sup>39</sup> et qui possède des propriétés anti-opiacées (Figure 13). Ce peptide joue un rôle important dans la tolérance et la dépendance à la morphine et l'incorporation d'un des quatre isomères augmente les signes de sevrage à la morphine.<sup>38b</sup> Lorsque l'acide 2,3-méthanopyroglutamique a été incorporé dans la thyrolibérine (TRH), l'analogue obtenu est plus stable vis-à-vis l'hydrolyse par la pyroglutamyl peptidase. Cette modification augmente aussi de façon remarquable l'activité dans le système nerveux central des rats (3-20 fois plus que la TRH).<sup>40</sup> L'analogue cyclopropane de la leucine a été incorporé dans des inhibiteurs de la calpain I, une enzyme

<sup>36</sup> a) Jiménez, A. I.; Cativiela, C.; Marraud, M. *Tetrahedron Lett.* **2000**, *41*, 5353-5356. b) Casanovas, J.; Jiménez, A. I.; Cativiela, C.; Pérez, J. J.; Alemán, C. *J. Org. Chem.* **2003**, *68*, 7088-7091.

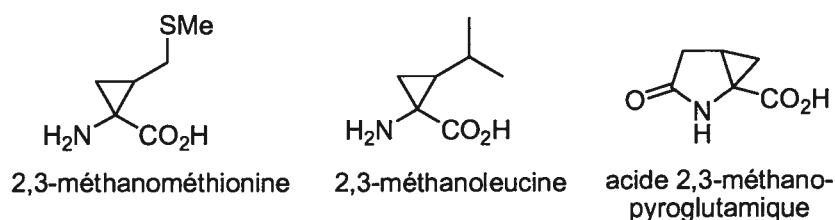
<sup>37</sup> a) Casanovas, J.; Jiménez, A. I.; Cativiela, C.; Pérez, J. J.; Alemán, C. *J. Phys. Chem. B* **2006**, *110*, 5762-5766. b) Jiménez, A. I.; Ballano, G.; Cativiela, C. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2005**, *44*, 396.

<sup>38</sup> a) Burgess, K.; Ho, K.-K.; Pettitt, B. M. *J. Am. Chem. Soc.* **1994**, *116*, 799-800. b) Burgess, K.; Ho, K.-K.; Pettitt, B. M. *J. Am. Chem. Soc.* **1995**, *117*, 54-65.

<sup>39</sup> Tang, J.; Yang, H.-Y. T.; Costa, E. *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.* **1984**, *81*, 5002-5005.

<sup>40</sup> Stammer, C. H. *Tetrahedron* **1990**, *46*, 2231-2254.

impliquée dans de multiples pathologies dont les désordres neurologiques, les cataractes, l'ischémie cardiaque (débit sanguin inadéquat) et l'agrégation de plaquettes thrombotiques.<sup>41</sup> Tel qu'attendu, la configuration du résidu méthano-leucine est importante, puisqu'une activité plus de 50 fois supérieure est observée pour l'isomère (2*S*,3*S*) par rapport à l'isomère (2*R*,3*S*).<sup>42</sup>



**Figure 13.** Acides aminés cyclopropanes ayant été incorporés dans des peptides

Des chercheurs chez Boehringer Ingelheim<sup>19a, 43</sup> ont récemment travaillé sur une approche nouvelle dans le traitement de l'hépatite C,<sup>44</sup> consistant en la synthèse d'inhibiteurs de la protéase NS3 (Figure 14). On estime qu'il y a 170 millions de personnes atteintes de façon chronique par le HCV (hépatite C) et que 3-4 millions de personnes de plus sont infectées chaque année. De plus, les traitements actuels sont peu efficaces et possèdent des effets secondaires sévères.<sup>45</sup>

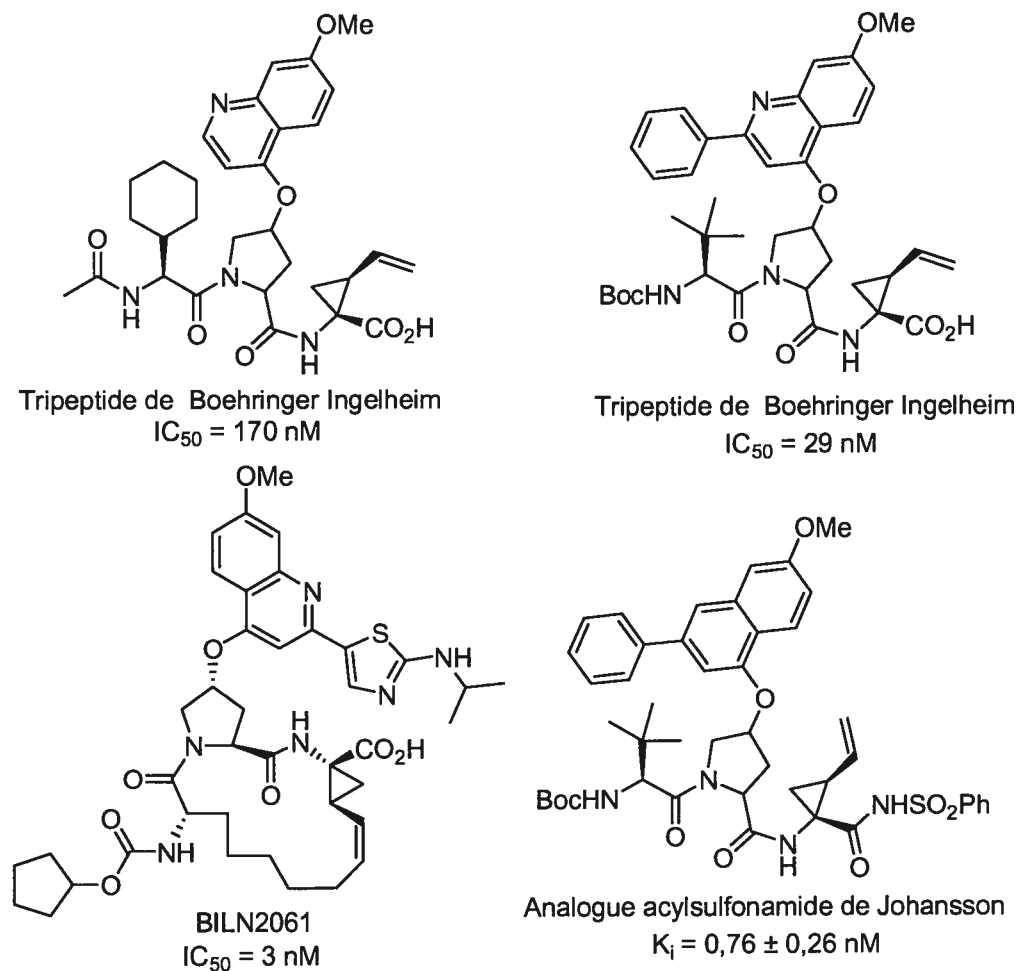
<sup>41</sup> Otto, H.-H.; Schirmeister, T. *Chem. Rev.* **1997**, *97*, 133-171.

<sup>42</sup> Donkor, I. O.; Zheng, X.; Miller, D. D. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2000**, *10*, 2497-2500.

<sup>43</sup> a) Steinkühler, C.; Biasiol, G.; Brunetti, M.; Urbani, A.; Koch, U.; Cortese, R.; Pessi, A.; De Francesco, R. *Biochemistry* **1998**, *37*, 8899-8905. b) Llinàs-Brunet, M.; Bailey, M.; Fazal, G.; Goulet, S.; Halmos, T.; Laplante, S.; Maurice, R.; Poirier, M.; Poupart, M.-A.; Thibeault, D.; Wernic, D.; Lamarre, D. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **1998**, *8*, 1713-1718.

<sup>44</sup> Gordon, C. P.; Keller, P. A. *J. Med. Chem.* **2005**, *48*, 1-20.

<sup>45</sup> Source: Organisation Mondiale de la Santé: [www.who.int/mediacentre/factsheets/fs164/en/print.html](http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs164/en/print.html) (mars 2006)



**Figure 14.** Inhibiteurs de la protéase NS3

Un premier pharmacophore constitué d'un tripeptide<sup>46a</sup> incorporant un acide aminé 2-vinylcyclopropane a été découvert pour l'inhibition de l'activité de la protéase NS3 (IC<sub>50</sub> = 170 nM) et a été suivi rapidement par un second inhibiteur plus actif<sup>46b</sup> (IC<sub>50</sub> = 29 nM). Il a été démontré que la présence de l'acide carboxylique est cruciale pour l'activité

<sup>46</sup> a) Goudreau, N.; Cameron, D. R.; Bonneau, P.; Gorys, V.; Plouffe, C.; Poirier, M.; Lamarre, D.; Llinàs-Brunet, M. *J. Med. Chem.* **2004**, *47*, 123-132. b) Llinàs-Brunet, M.; Bailey, M. D.; Ghiron, E.; Gorys, V.; Halmos, T.; Poirier, M.; Rancourt, J.; Goudreau, N. *J. Med. Chem.* **2004**, *47*, 6584-6594.

biologique.<sup>47</sup> Le peptide cyclique BILN2061,<sup>48</sup> qui possède une activité accrue ( $IC_{50} = 3$  nM), a été découvert suite à des études de la relation structure-activité (SAR). La stéréochimie du cyclopropane est également importante puisque l'isomère *trans* (2*R*,3*S*) est 200 fois plus actif que l'isomère *cis* (2*S*,3*S*). Dans les essais cliniques, ce composé est toléré pour des doses allant jusqu'à 2000 mg. Il permet de réduire la quantité d'ARN de l'hépatite C détectable dans le plasma et est le premier composé d'une nouvelle classe d'inhibiteurs de la protéase NS3.

Plus récemment, le groupe de recherche de Johansson a étudié le remplacement de la fonctionnalité acide carboxylique par divers groupements fonctionnels.<sup>49</sup> Il a été démontré qu'une activité supérieure ( $K_i = 0,76 \pm 0,26$  nM) pouvait être obtenue par l'utilisation d'acétylsulfonamide.<sup>50</sup> Depuis les travaux initiaux conduits chez Boehringer Ingelheim, d'autres compagnies pharmaceutiques se sont intéressées à l'utilisation de l'acide aminé 2-

---

<sup>47</sup> a) Llinàs-Brunet, M.; Bailey, M.; Ddziel, R.; Fazal, G.; Gorys, V.; Goulet, S.; Halmos, T.; Maurice, R.; Poirier, M.; Poupart, M.-A.; Rancourt, A.; Thibeault, J.; Wernic, D.; Lamarre, D. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **1998**, *8*, 2719-2724. b) Ingallinella, P.; Altamura, S.; Bianchi, E.; Taliani, M.; Ingenito, R.; Cortese, R.; De Francesco, R.; Steinkühler, C.; Pessi, A. *Biochemistry* **1998**, *37*, 8906-8914.

<sup>48</sup> Lamarre, D.; Anderson, P. C.; Bailey, M.; Beaulieu, P.; Bolger, G.; Bonneau, P.; Boes, M.; Cameron, D. R.; Cartier, M.; Cordingley, M. G.; Faucher, A.-M.; Goudreau, N.; Kawai, S. H.; Kukolj, G.; Lagace, L.; LaPlante, S. R.; Narjes, H.; Poupart, M.-A.; Rancourt, J.; Sentjens, R. E.; St. George, R.; Simoneau, B.; Steinmann, G.; Thibeault, D.; Tsantrizos, Y. S.; Weldon, S. M.; Yong, C.-L.; Llinàs-Brunet, M. *Nature* **2003**, *426*, 186-189.

<sup>49</sup> Johansson, A.; Poliakov, A.; Åkerblom, E.; Wiklund, K.; Lindeberg, G.; Winiwarter, S.; Danielson, U. H.; Samuelsson, B.; Hallberg, A. *Bioorg. Med. Chem.* **2003**, *11*, 2551-2568. b) Poliakov, A.; Johansson, A.; Åkerblom, E.; Oscarsson, K.; Samuelsson, B.; Hallberg, A.; Danielson, U. H. *Biochim. Biophys. Acta* **2004**, *1672*, 51-59.

<sup>50</sup> Rönn, R.; Sabnis, Y. A.; Gossas, T.; Åkerblom, E.; Danielson, U. H.; Hallberg, A.; Johansson, A. *Bioorg. Med. Chem.* **2006**, *14*, 544-559.

vinylcyclopropane comme précurseur d'un peptide cyclique dans le développement d'inhibiteurs de la protéase NS3.<sup>51</sup>

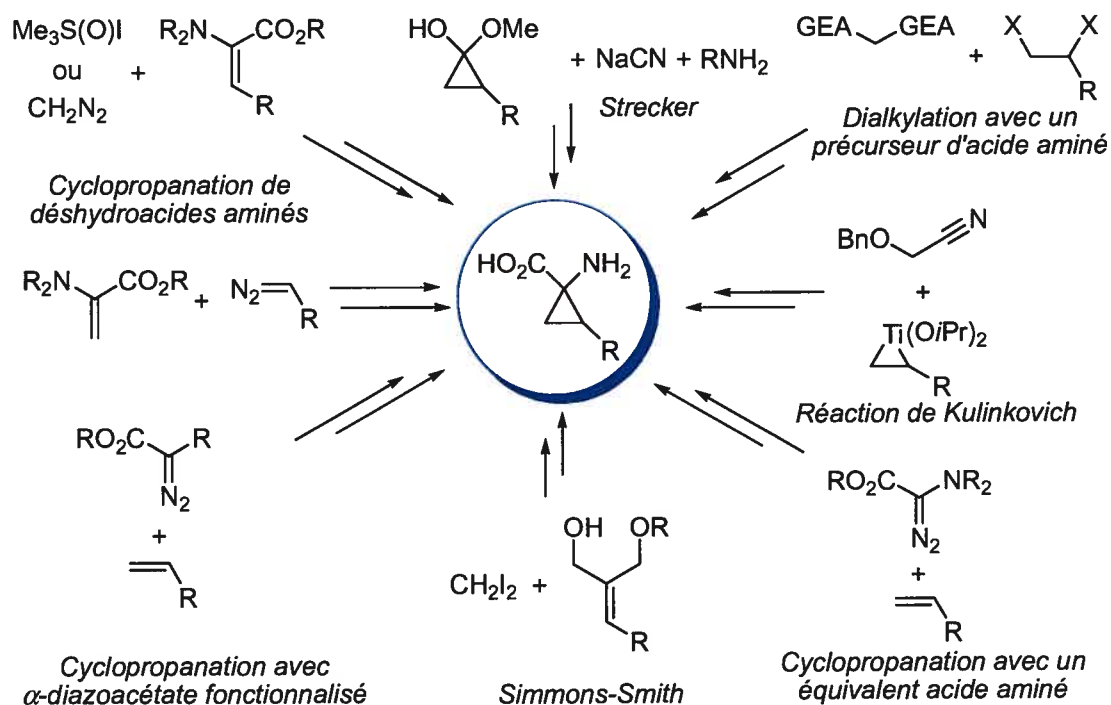
### 1.3. Synthèse des acides aminés cyclopropanes

La synthèse des acides aminés cyclopropanes a attiré la curiosité de plusieurs groupes de recherche.<sup>52</sup> Les méthodes permettant d'accéder aux cyclopropanes substitués (autres que ACC) peuvent être regroupées de différentes manières selon les étapes clés de la synthèse, en donnant priorité à la formation soit du cyclopropane ou de l'acide aminé. Dans la prochaine section, les approches utilisées ont été divisées en sept catégories, soit la double alkylation d'un équivalent de la glycine, la cyclopropanation d'un déshydroacide aminé, la cyclopropanation de Simmons-Smith, la cyclopropanation d'un diazoacétate fonctionnalisé, la réaction de Strecker, la réaction de Kulinkovich et la cyclopropanation d'un équivalent acide aminé (Schéma 1). Afin d'éviter une énumération exhaustive, le premier exemple rapporté pour chaque approche sera présenté, en plus des variations menant à des produits énantiomériques.

---

<sup>51</sup> a) Campbell, J. A.; Good, A. *PCT Int. Appl.* **2002**, WO 02/060926 A2. b) Wang, X.-D. A.; Sun, L.-Q.; Sit, S.-Y.; Sin, N.; Scola, P. M.; Hewawasam, P.; Good, A. C.; Chen, Y.; Campbell, J. A. *PCT Int. Appl.* **2003**, WO 03/099274 A1. c) Miao, Z.; Sun, Y.; Wu, F.; Nakajima, S.; Xu, G.; Or, Y. S.; Wang, Z. *PCT Int. Appl.* **2004**, WO 04/072243 A2.

<sup>52</sup> Pour des revues sur la synthèse des acides aminés cyclopropanes: a) Stammer, C. H. *Tetrahedron* **1990**, *46*, 2231-2254. b) Burgess, K.; Ho, K. K.; Moyesherman, D. *Synlett* **1994**, 575-583. c) Cativiela, C.; Diaz-de-Villegas, M. D. *Tetrahedron: Asymmetry* **2000**, *11*, 645-732. d) Duthaler, R. O. *Tetrahedron* **1994**, *50*, 1539-1650. Pour une revue sur la cyclopropanation, voir: e) Lebel, H.; Marcoux, J.-F.; Molinaro, C.; Charette, A. B. *Chem. Rev.* **2003**, *103*, 977-1050.



**Schéma 1.** Méthodes de synthèse des acides aminés cyclopropanes

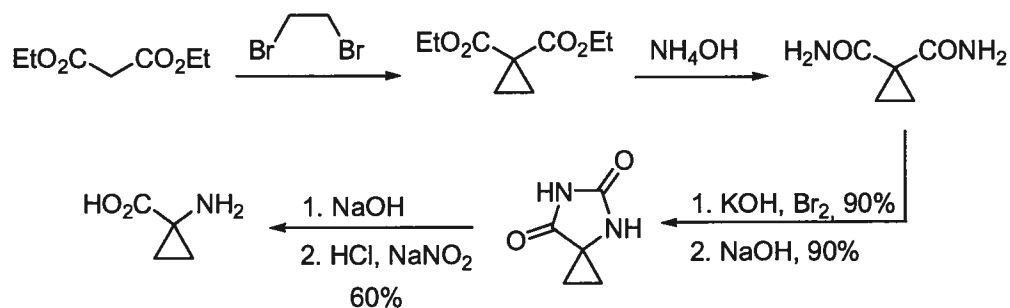
### 1.3.1. Dialkylation avec un précurseur d'acide aminé

Une des deux principales méthodes ayant été utilisée abondamment pour la synthèse d'acides aminés cyclopropanes est la dialkylation d'un composé comportant les fonctionnalités acide et amine sous une forme masquée à l'aide d'un 1,2-diélectrophile (Schéma 1). Une fois la formation du cyclopropane effectuée, la fonctionnalité acide aminé est libérée, typiquement par déprotection ou par un réarrangement de Curtius ou Hofmann. La première synthèse d'un acide aminé cyclopropane par Ingold en 1922 utilise le malonate d'éthyle comme précurseur de la fonctionnalité acide aminé (Schéma 2).<sup>53</sup> Suite à la

<sup>53</sup> Ingold, C. K.; Sako, S.; Thorpe, J. F. *J. Chem. Soc.* **1922**, 121, 1177-1198.



dialkylation du malonate avec le 1,2-dibromoéthane, le diester obtenu est transformé en diamide. Par un traitement avec le brome, une *N*-acylurée est obtenue suite à un réarrangement de Hofmann du *N*-bromoamide. Suite à l'hydrolyse, l'ACC est obtenu. Cette approche a depuis été reproduite par d'autres auteurs avec de légères modifications.<sup>54</sup>



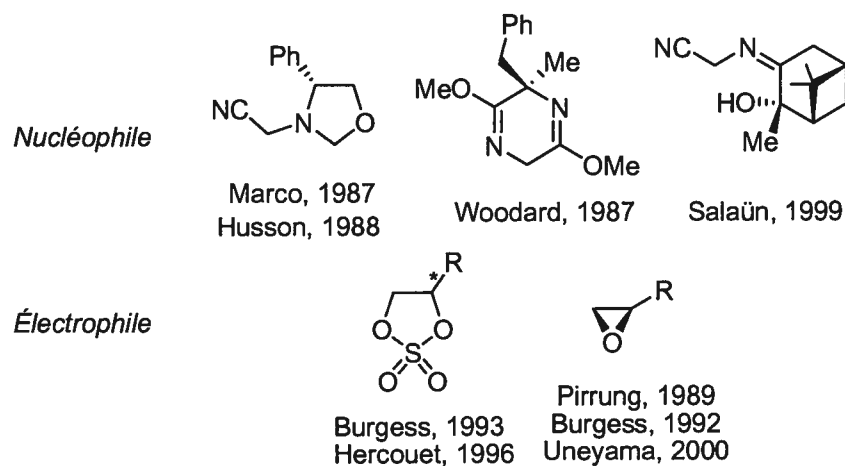
**Schéma 2.** Synthèse de l'ACC par Ingold

Plusieurs versions diastéréosélectives ont été rapportées en utilisant un partenaire chiral (Figure 15). Des auxiliaires chiraux ont été utilisés,<sup>55</sup> mais ces méthodes nécessitent des étapes supplémentaires et utilisent une quantité stoechiométrique de la source chirale qui ne peut pas être récupérée dans l'ensemble des cas. Des électrophiles chiraux ont également été utilisés.<sup>56</sup> L'inconvénient majeur consiste en la synthèse de l'électrophile chiral, qui nécessite plusieurs étapes et dont la synthèse d'analogues n'est pas convergente.

<sup>54</sup> a) Connors, T. A.; Ross, W. C. *J. Chem. Soc.* **1960**, 2119-2132. b) Cremly, R. J. W. *J. Chem. Soc.* **1962**, 3977-3980. c) Wheeler, T. N.; Ray, J. A. *Synth. Commun.* **1988**, *18*, 141-149.

<sup>55</sup> a) Marco, J. *Heterocycles* **1987**, *26*, 2579-2581. b) Aitken, D. J.; Royer, J.; Husson, H.-P. *Tetrahedron Lett.* **1988**, *29*, 3315-3318. c) Aitken, D. J.; Royer, J.; Husson, H.-P. *J. Org. Chem.* **1990**, *55*, 2814-2820. d) Subramanian, P. K.; Woodard, R. W. *J. Org. Chem.* **1987**, *52*, 15-1. e) Dorizon, P.; Su, G.; Ludvig, G.; Nikitina, L.; Paugam, R.; Ollivier, J. Salaün, J. *Synlett* **1998**, 483-486. f) Dorizon, P.; Su, G.; Ludvig, G.; Nikitina, L.; Paugam, R.; Ollivier, J. Salaün, J. *J. Org. Chem.* **1999**, *64*, 4712-4724.

<sup>56</sup> a) Pirrung, M. C.; Dunlap, S. E.; Trinks, U. P. *Helv. Chim. Acta* **1989**, *72*, 1301-1310. b) Burgess, K.; Ho, K.-K. *J. Org. Chem.* **1992**, *57*, 5931-5936. c) Burgess, K.; Ho, K.-K.; Ke, C.-Y. *J. Org. Chem.* **1993**, *58*, 3767-3768. d) Hercouet, A.; Bessières, B.; Le Corre, M. *Tetrahedron Asymmetry* **1996**, *7*, 283-284. e) Katagiri, T.; Irie, M.; Uneyama, K. *Org. Lett.* **2000**, *2*, 2423-2425.

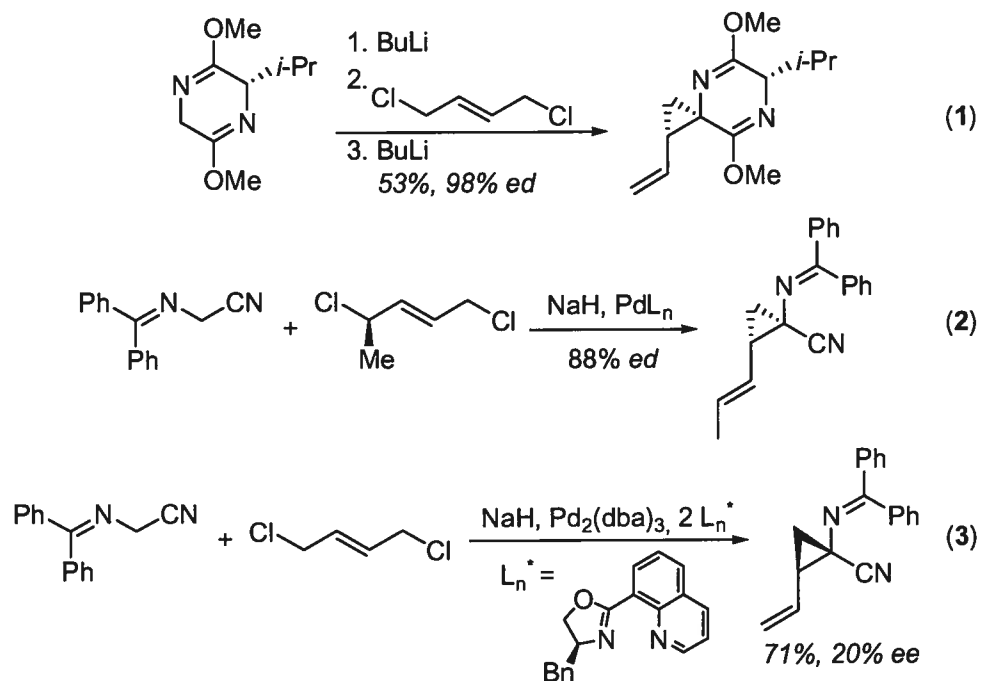


**Figure 15.** Approches stéréosélectives d'alkylation d'équivalents de glycine

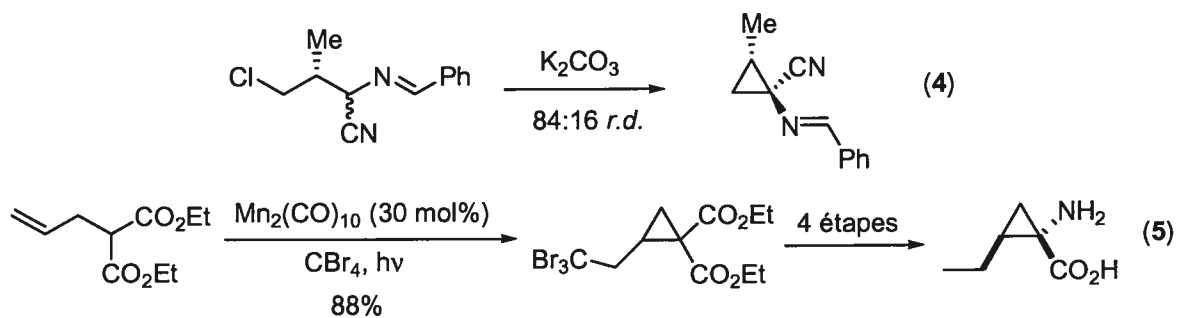
Une variante de cette approche utilise un 1,4-dichlorobut-2-ène comme électrophile, en présence de palladium. L'intermédiaire réactionnel est un complexe  $\pi$ -allyle de palladium, qui joue le rôle d'électrophile. Des versions diastéréosélectives<sup>57</sup> et asymétriques<sup>58</sup> de cette réaction ont été développées. L'auxiliaire de Schöllkopf donne 83% de rendement du stéréoisomère désiré en plus de 17% des autres stéréoisomères, mais un faible rendement (53%) est obtenu puisque la séparation des stéréoisomères doit être effectuée sur gel de silice (équation 1). En présence d'un dichlorobutène chiral, une bonne diastéréosélectivité est obtenue, mais puisque la synthèse de l'électrophile nécessite plusieurs étapes, ceci ne permet pas un accès convergent à des analogues (équation 2). Finalement l'induction asymétrique à partir d'un catalyseur chiral mène à un faible excès énantiomère (équation 3).

<sup>57</sup> a) Dorizon, P.; Ollivier, J.; Salaün, J. *Synlett* **1996**, 1071-1075. b) Groth, U.; Halfbrodt, W.; Schöllkopf, U. *Liebigs Ann. Chem.* **1992**, 351-355.

<sup>58</sup> Zhou, Y. B.; Ma, J. A.; Wang, L. X.; Zhou, Q. L. *Chin. Chem. Lett.* **2002**, 13, 939-941.



L'étape finale de cyclisation par déplacement d'un électrophile a également été effectuée sur des substrats énantiométriques pour amener à des produits avec un excès diastéromère allant jusqu'à 75% (équation 4).<sup>59</sup> La cyclisation a également été effectuée de manière radicalaire par l'utilisation de  $\text{Mn}_2(\text{CO})_{10}$  (équation 5).<sup>60</sup> Des étapes supplémentaires sont nécessaires pour introduire la fonctionnalité amine par un réarrangement de Curtius.

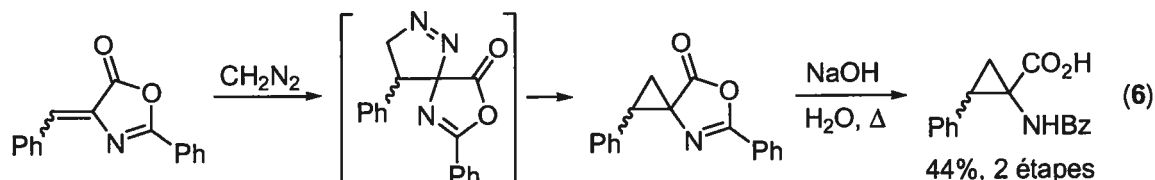


<sup>59</sup> a) Gaucher, A.; Ollivier, J.; Marguerite, J.; Paugam, R.; Salaün, J. *Can. J. Chem.* **1994**, *72*, 1312-1327. b) Katagiri, T. Irie, M.; Uneyama, K. *Org. Lett.* **2000**, *2*, 2423-2425.

<sup>60</sup> Huther, N.; McGrail, P. T.; Parsons, A. F. *Eur. J. Org. Chem.* **2004**, 1740-1749.

### 1.3.2. Cyclopropanation de déshydroacides aminés

La deuxième méthode principale ayant été utilisée pour la synthèse d'acides aminés cyclopropanes consiste à effectuer la cyclopropanation d'un alcène possédant les fonctionnalités acide et amine sous forme masquée à l'aide d'un composé diazo, d'un ylure de soufre, d'un ylure de phosphore ou d'un ylure d'ammonium. Le premier exemple de cette approche remonte à 1964, alors que Awad et coll.<sup>61</sup> ont traité le 4-benzylidène-2-phényloxazolone avec le diazométhane. La réaction procède *via* un intermédiaire dihydropyrazole, qui effectue l'extrusion d'azote pour former le cyclopropane (équation 6).



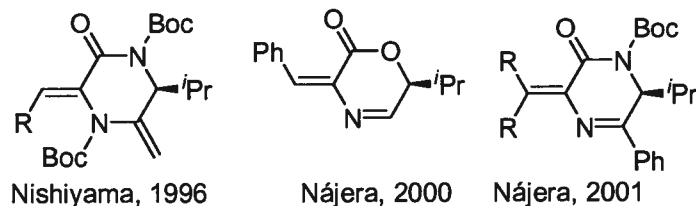
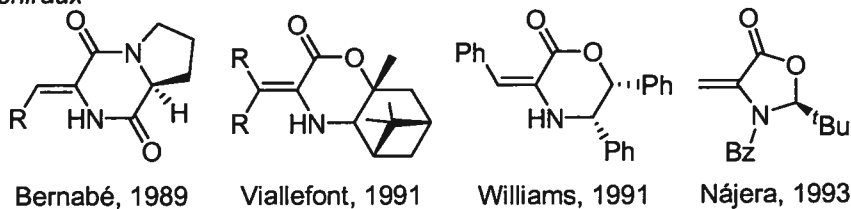
Afin d'obtenir des substrats énantiométriques, différents auxiliaires chiraux (Figure 16)<sup>62</sup> ont été utilisés. Puisque cette approche nécessite une quantité stoechiométrique de précurseur chiral, les auxiliaires provenant de sources de chiralité dispendieuses sont donc peu avantageuses. Des substrats chiraux ont également été utilisés,<sup>63</sup> mais leur emploi ne permet pas d'accéder directement à une série d'analogues.

<sup>61</sup> Awad, W. I.; Fateen, A. K.; Zayed, M. A. *Tetrahedron* **1964**, *20*, 891-896.

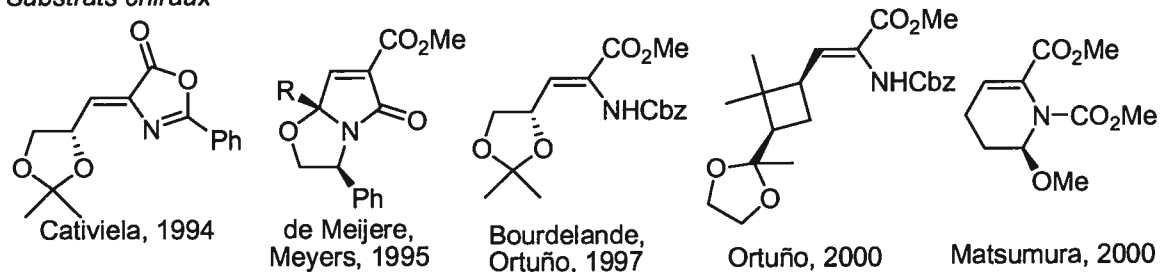
<sup>62</sup> a) Fernandez, M. D.; de Frutos, M. P.; Marco, J. L.; Fernández-Alvarez, E.; Bernabé, M. *Tetrahedron Lett.* **1989**, *30*, 3101-3104. b) Alami, A.; Calmes, M.; Daunis, J.; Escalé, F.; Jacquier, R.; Roumestant, M.-L.; Viallefont, P. *Tetrahedron Asymmetry* **1991**, *2*, 175-178. c) Williams, R. M.; Figley, G. J. *J. Am. Chem. Soc.* **1991**, *113*, 8796-8806. d) Chinchilla, R.; Nácera, C.; García-Granda, S.; Menéndez-Velázquez, A. *Tetrahedron Lett.* **1993**, *34*, 5799-5802. e) Oba, M.; Nakajima, S.; Nishiyama, K. *Chem. Commun.* **1996**, 1875-1876. f) Chinchilla, R.; Falvello, L. R.; Galindo, N.; Nájera, C. *J. Org. Chem.* **2000**, *65*, 3034-3041. g) Abellan, T.; Mancheno, B.; Nájera, C.; Sansano, J. M. *Tetrahedron* **2001**, *57*, 6627-6640.

<sup>63</sup> a) Cativiela, C.; Díaz-de-Villegas, M. D.; Jiménez, A. I.; Lahoz, F. *Tetrahedron Lett.* **1994**, *35*, 617-620. b) Es-Sayed, M.; Devine, P.; Burgess, L. E.; de Meijere, A.; Meyers, A. I. *Chem. Commun.* **1995**, 141-142. c) Jiménez, J. M.; Bourdelande, J. L.; Ortuño, R. M. *Tetrahedron* **1997**, *53*, 3777-3786. d) Moglioni, A. G.;

## Auxiliaires chiraux



## Substrats chiraux



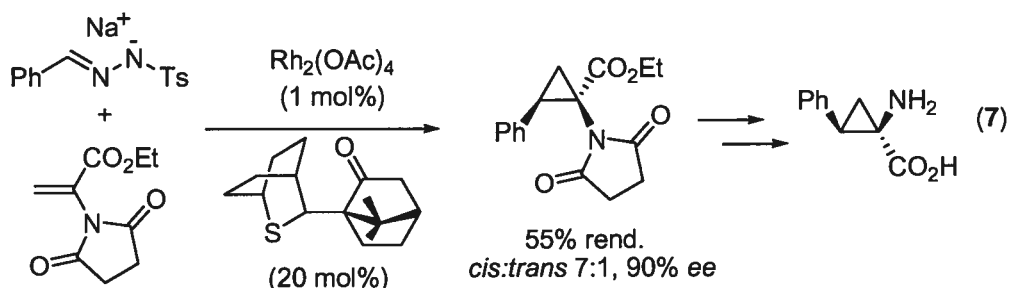
**Figure 16.** Déshydroacides aminés chiraux

Aggarwal et coll.<sup>64a</sup> ont développé une version catalytique asymétrique de la cyclopropanation d'un déshydroacide aminé avec un ylure de soufre (équation 7). Le  $\text{Rh}_2(\text{OAc})_4$  catalyse la transformation d'un diazoalkane, généré *in situ* à partir d'un sel de tosylhydrazone, en ylure de soufre. L'addition de Michael sur le déshydroacide aminé procède dans un rendement modéré (55%) avec une bonne diastéréosélectivité (7:1) et un

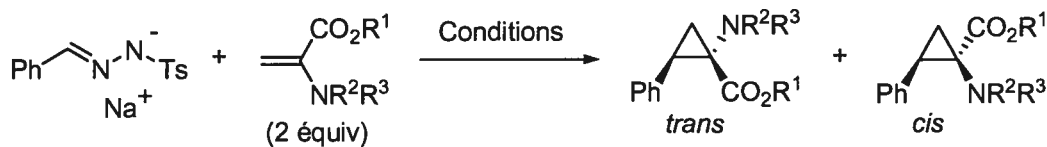
Garcia-Exposito, E.; Alvarez-Larena, A.; Branchadell, V.; Moltrasio, G. Y.; Ortuño, R. M. *Tetrahedron Asymmetry* **2000**, *11*, 4903-4914. e) Matsumura, Y.; Inoue, M.; Nakamura, Y.; Talib, I. L.; Maki, T.; Onomura, O. *Tetrahedron Lett.* **2000**, *41*, 4619-4622.

<sup>64</sup> a) Aggarwal, V. K.; Alonso, E.; Fang, G.; Ferrara, M.; Hynd, G.; Porcelloni, M. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2001**, *40*, 1433-1436. b) Adams, L. A.; Aggarwal, V. K.; Bonnert, R. V.; Bressel B.; Cox, R. J.; Shepherd, J.; de Vicente, J.; Walter, M.; Whittingham, W. G.; Winn, C. L. *J. Org. Chem.* **2003**, *68*, 9433-9440.

haut excès énantiomère (90%). Cependant, 20 mol% de cétosulfure doit être utilisé et seul le diastéréoisomère *cis* est accessible.



Des conditions racémiques donnant accès aux deux diastéréoisomères sous forme racémique des acides aminés cyclopropanes ont ensuite été développées (Tableau 1).<sup>64b</sup> Dans ces conditions, puisqu'il n'y a pas de cétosulfure, le mécanisme de la réaction est différent. En absence de catalyseur, le diazoalcane généré *in situ* effectue une cyclisation [3+2] avec le déshydroacide aminé (condition A). Suite à l'extrusion d'azote, le cyclopropane est formé. Parallèlement, des catalyseurs de rhodium et de fer ont permis l'obtention du cyclopropane *via* la formation d'un carbène. Le chlorure de tétraphénylporphyrine de fer(III) (ClFeTPP) est plus efficace que le  $\text{Rh}_2(\text{OAc})_4$  et permet d'obtenir l'isomère *cis* avec une sélectivité allant jusqu'à 84:16. La modification du déshydroacide aminé et le choix des conditions (mécanisme passant par une cyclisation [3+2] ou par un carbène) permettent d'obtenir sélectivement un des deux diastéréoisomères. Par contre, les temps réactionnels sont longs (60 h) et les rendements demeurent modestes pour la plupart des substrats. De plus, une version énantiosélective reste à être développée et la synthèse des dérivés 2,2 et 2,3-disubstitués n'a pas été envisagée.

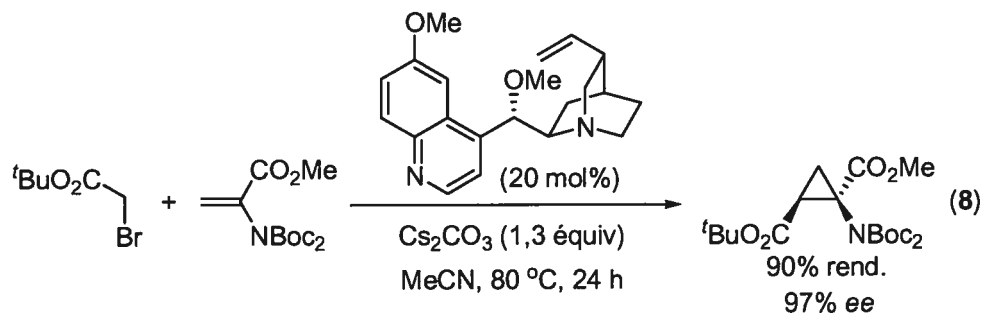
**Tableau 1.** Cyclopropanation de déshydroacides aminés

entrée	déshydroacide aminé	conditions	catalyseur (mol%)	rendement (%)	<i>trans:cis</i>
1		A	-	68	94:6
2		B	Rh <sub>2</sub> (OAc) <sub>4</sub> (1)	12	49:51
3		B	Rh <sub>2</sub> (OAc) <sub>4</sub> (10)	35	17:83
4		A	ClFeTPP (1)	79	36:64
5		A	ClFeTPP (10)	53	36:64
6		A	-	50	95:5
7		A	ClFeTPP (1)	73	43:57
8		A	-	48	85:15
9		A	ClFeTPP (1)	84	19:81
10		A	ClFeTPP (10)	84	16:84

Conditions: A: BnEt<sub>3</sub>NCl (5 mol%), toluène, 40 °C, 60h. B: BnEt<sub>3</sub>NCl (10 mol%), dioxane, 30 °C, 60h

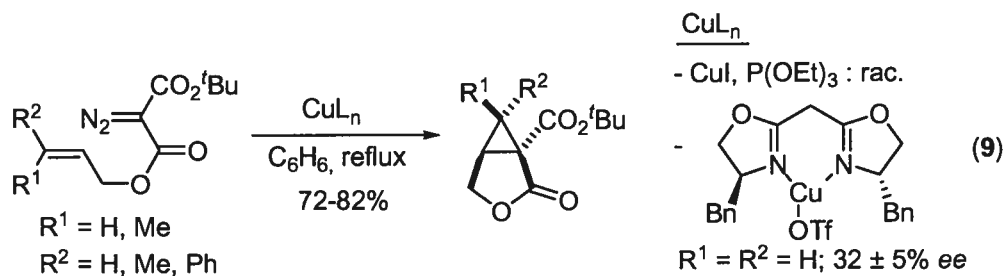
Le groupe de recherche de Gaunt<sup>65</sup> a récemment rapporté un exemple de cyclopropanation d'un dérivé déshydroacide aminé avec un ylure d'ammonium généré de manière catalytique (équation 8). L'alkylation d'une amine chirale par un  $\alpha$ -bromoester, suivie par la déprotonation en  $\alpha$  de l'ester, génère un ylure d'ammonium. Après une addition de Michael, le cyclopropane est formé dans un excellent rendement (90%) et un excellent excès énantiomère (97%). Cependant, ceci constitue le seul exemple rapporté pour cette approche.

<sup>65</sup> Papageorgiou, C. D.; Cubillo de Dios, M. A.; Ley, S. V.; Gaunt, M. J. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2004**, *43*, 4641-4644.



### 1.3.3. Cyclopropanation de diazoacétates fonctionnalisés

Une approche intéressante consiste à effectuer la cyclopropanation d'un alcène avec un précurseur de carbène comportant deux groupements fonctionnels différenciés. Cette approche a l'avantage de permettre la synthèse d'une grande variété d'analogues à partir de substrats aisément disponibles, les alcènes. Cependant cette approche nécessite des étapes supplémentaires pour l'introduction de l'amine par réarrangement de Curtius ou de Hofmann.<sup>66</sup>

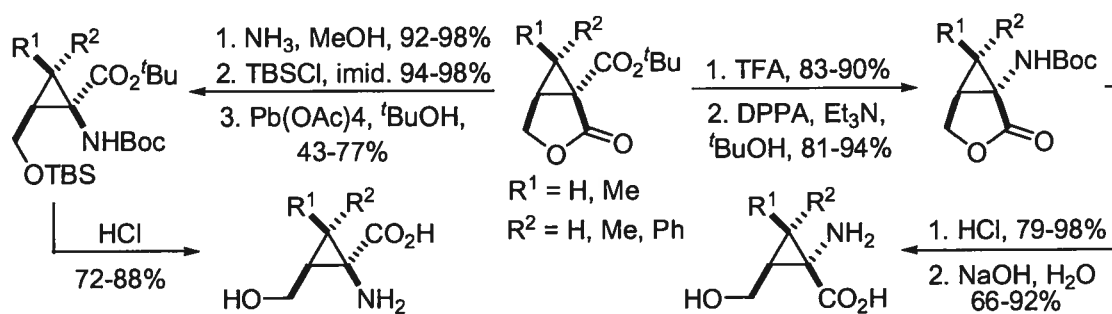


Koskinen et coll.<sup>67</sup> ont réalisé le potentiel de cette approche par la cyclopropanation intramoléculaire d'un composé  $\alpha$ -diazoacétoester (équation 9). L'adduit de cyclopropanation peut être obtenu de manière racémique avec un complexe d'iodure de cuivre(I) et de triéthylphosphite. Des essais d'induction asymétrique avec un complexe chiral de cuivre

<sup>66</sup> Haefliger, W.; Klöppner, E. *Helv. Chim. Acta* **1982**, *65*, 1837-1852.



ont été peu fructueux, permettant d'obtenir seulement un faible excès énantiomère ( $32\pm 5\%$  *ee*). Ces résultats ne sont pas surprenants, car la difficulté à obtenir de hautes énantiosélectivités avec ces types de composés diazo est bien connue.<sup>68</sup> Les auteurs ont cependant tiré avantage de cette réaction pour effectuer la synthèse des deux diastéréoisomères d'un acide aminé cyclopropane (Schéma 3). La dérivatisation est effectuée par la différenciation du diester et un réarrangement de Curtius ou de Hofmann pour introduire la fonctionnalité amine.



**Schéma 3.** Synthèse convergente de deux isomères d'un acide aminé cyclopropane

Suite aux efforts d'induction asymétrique infructueux sur les dérivés  $\alpha$ -diazodicarbonyle, le groupe de recherche de Davies a découvert que l'utilisation de vinyl diazoacétates permettait d'obtenir un haut excès diastéréoisomère en faveur du diastéréoisomère *trans*.<sup>69</sup> Une première version diastéréosélective utilisant un auxiliaire chiral a été développée.<sup>70</sup> La

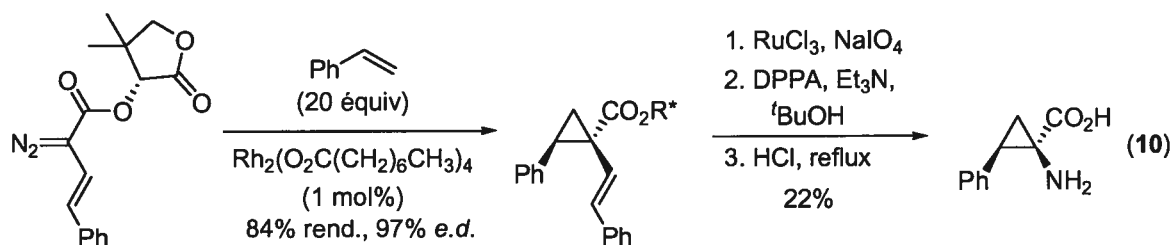
<sup>67</sup> a) Koskinen, A. M. P.; Muñoz, L. *J. Org. Chem.* **1993**, *58*, 879-886. b) Koskinen, A. M. P.; Hassila, H. *J. Org. Chem.* **1993**, *58*, 4479-4480.

<sup>68</sup> Pour des exemples d'induction asymétrique avec des diazos dicarbonyles, voir: a) Piqué, C.; Fährdrich, B.; Pfaltz, A. *Synlett* **1995**, 491-492. ( $35\text{-}40\%$  *ee*) b) Davies, H. M. L.; Bruzinski, P. R.; Fall, M. J. *Tetrahedron Lett.* **1996**, *37*, 4133-4136. ( $<7\%$  *ee*) c) Doyle, M. P.; Davies, S. B.; Hu, W. *Org. Lett.* **2000**, *2*, 1145-1147. ( $<50\%$  *ee*) d) Doyle, M. P.; Hu, W. *ARKIVOC* **2003**, *7*, 15-22. ( $<57\%$  *ee*)

<sup>69</sup> Davies, H. M. L.; Clark, J.; Church, L. A. *Tetrahedron Lett.* **1989**, *30*, 5057-5060.

<sup>70</sup> a) Davies, H. M. L.; Cantrell, W. R. Jr *Tetrahedron Lett.* **1991**, *32*, 6509-6512. b) Davies, H. M. L.; Huby, N. J. S.; Cantrell, W. R.; Olive, J. L. *J. Am. Chem. Soc.* **1993**, *115*, 9468-9479.

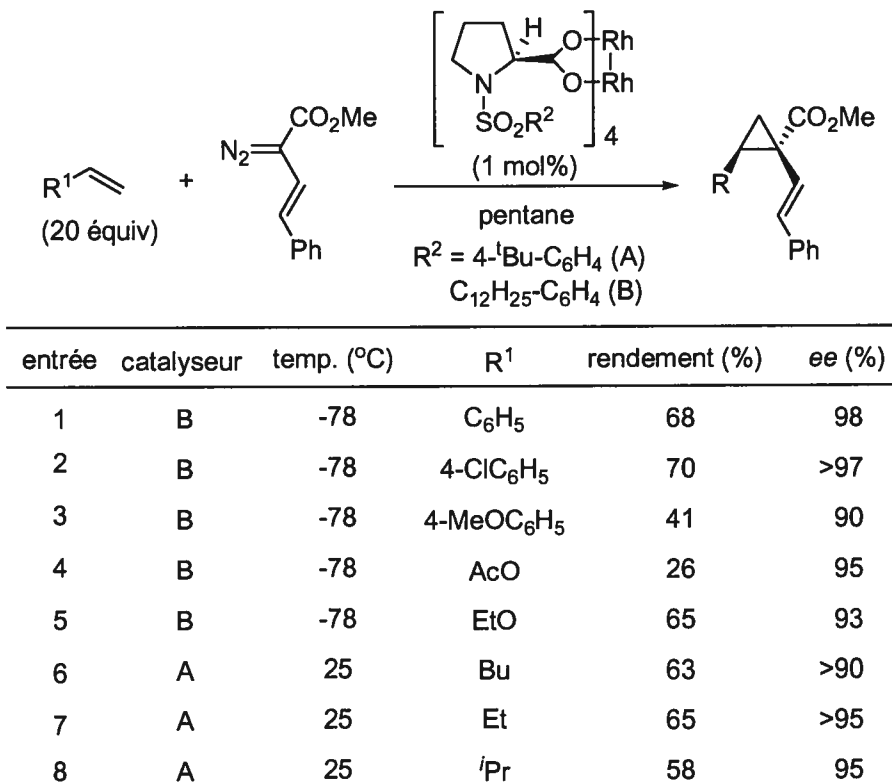
pantolactone a été jugée optimale pour le contrôle de la diastéréosélectivité relativement au cyclopropane formé (équation 10). Le clivage oxydatif de l'alcène mène à l'acide, qui est ensuite transformé en amine par un réarrangement de Curtius pour générer le diastéréoisomère *cis*.



Une version catalytique asymétrique avec un carboxylate de rhodium chiral a ensuite été développée.<sup>71</sup> Des excès énantiomères au-delà de 90% ont été obtenus avec une grande variété de substrats (Tableau 2). Par la différenciation entre les deux carbonyles obtenus suite au clivage oxydatif, cette méthode donne accès aux deux diastéréoisomères énantioenrichis. Les quatre stéréoisomères de la cyclopropylphénylalanine ont ainsi été synthétisés, par l'utilisation des deux énantiomères du catalyseur. Cependant les rendements obtenus pour la cyclopropanation demeurent modestes (26-70%) et le processus global comporte plusieurs étapes puisque la dérivatisation implique des étapes supplémentaires, alors que le composé diazo doit également être synthétisé.<sup>72</sup>

<sup>71</sup> a) Davies, H. M. L.; Hutcheson, D. K. *Tetrahedron Lett.* **1993**, *34*, 7243-7246. b) Davies, H. M. L.; Bruzinski, P. R.; Lake, D. H.; Kong, N.; Fall, M. *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, *118*, 6897-6907.

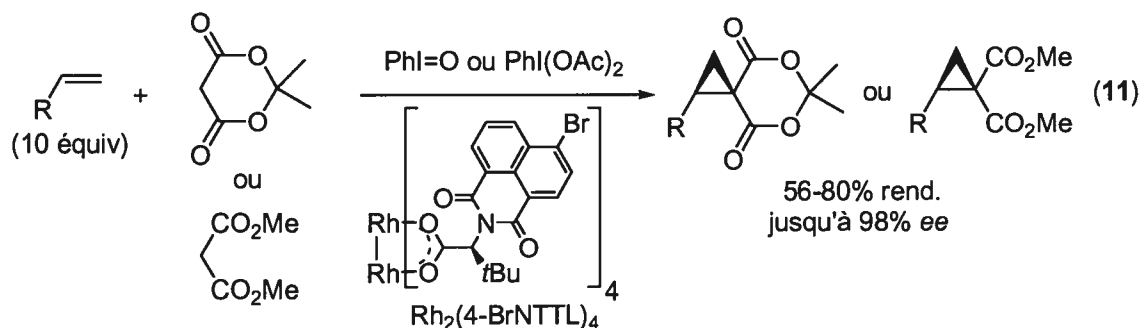
<sup>72</sup> Le composé diazo est synthétisé en deux étapes dans un rendement global de 26%. Voir: Gerkin, R. M.; Rickborn, B. *J. Am. Chem. Soc.* **1967**, *89*, 5850-5855. b) Davies, H. M. L.; Clark, T. J.; Smith, H. D. *J. Org. Chem.* **1991**, *56*, 3817-3824.

**Tableau 2.** Cyclopropanation asymétrique de Davies

Le groupe de Müller a développé une méthode de cyclopropanation d'alcènes catalysée au rhodium avec des ylures d'iodonium dérivés de  $\beta$ -dicarbonyles (équation 11).<sup>73</sup> L'acide de Meldrum et le malonate de méthyle ont été utilisés. Les ylures d'iodonium présentent l'avantage d'être générés *in situ* et peuvent servir en remplacement des composés diazo. Des catalyseurs chiraux de rhodium ont permis d'obtenir de hauts excès énantiomères (jusqu'à 98% *ee*), mais l'énantiosélectivité est hautement dépendante du substrat. Le cyclopropane comportant un diester méthylique est un substrat intéressant, puisque par

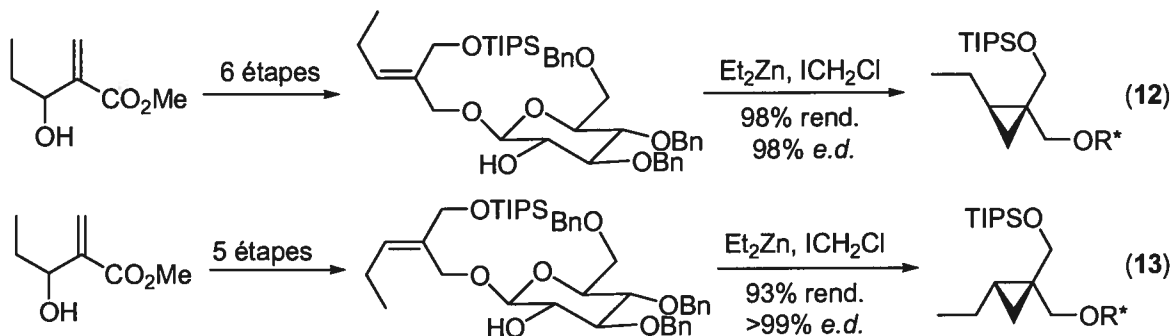
<sup>73</sup> a) Müller, P.; Fernandez, D. *Helv. Chim. Acta* **1995**, *78*, 947-958. b) Müller, P.; Ghanem, B. *Synlett* **2003**, 1830-1833. c) Müller, P.; Ghanem, B. *Org. Lett.* **2004**, *6*, 4347-4350.

l'hydrolyse sélective de l'ester *trans*,<sup>74</sup> les deux carbonyles sont différenciés. On obtient ainsi des intermédiaires communs à ceux de Koskinen<sup>67</sup> et de Davies.<sup>71</sup>



### 1.3.4. Cyclopropanation de Simmons-Smith

La méthodologie de cyclopropanation diastéréosélective de Simmons-Smith développée dans le groupe de Charette<sup>75</sup> a été appliquée à la synthèse des quatre stéréoisomères de l'acide coronamique.<sup>76</sup> Dans un premier temps, les deux isomères d'un alcool allylique trisubstitué ont été synthétisés, puis un auxiliaire chiral dérivé du D-glucose a été installé (équations 12 et 13). L'étape clé de cyclopropanation a été effectuée avec un excellent excès diastéréoisomère (>98%) et donne d'excellents rendements (93 et 98%).

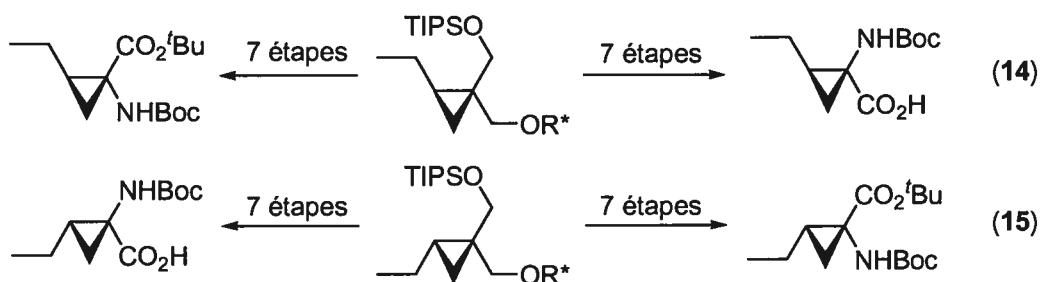


<sup>74</sup> De Kimpe, N.; Boeykens, M.; Tehrani, K. A. *J. Org. Chem.* **1994**, *59*, 8215-8219.

<sup>75</sup> Charette, A. B.; Côté, B.; Marcoux, J.-F. *J. Am. Chem. Soc.* **1991**, *113*, 8166-8167.

<sup>76</sup> Charette, A. B.; Côté, B. *J. Am. Chem. Soc.* **1995**, *117*, 12721-12732.

La synthèse des quatre stéréoisomères a été effectuée à partir des deux dérivés cyclopropane chiraux obtenus (équations 14 et 15). Dans chaque synthèse, on tire avantage de la différenciation entre les deux alcools pour effectuer sélectivement l'introduction des fonctionnalités amines et acides. Cependant, puisqu'on doit effectuer un réarrangement de Curtius et oxyder l'alcool résiduel en acide, sept étapes sont nécessaires pour obtenir chaque stéréoisomère. De plus la longue séquence linéaire (14 ou 15 étapes selon le stéréoisomère désiré) ne permet pas un accès à plus d'un analogue à la fois.

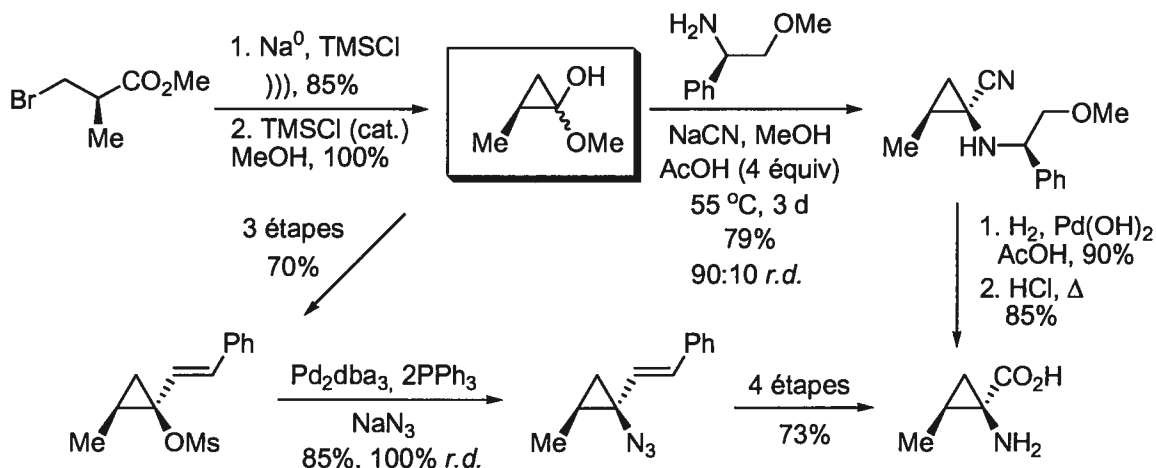


### 1.3.5. Réaction de Kulinkovich, Strecker et allyl palladium

Des dérivés cyclopropane ont été obtenus par l'addition d'un composé organométallique sur un ester. Suite à une dérivatisation du substrat obtenu, les acides aminés cyclopropanes correspondants peuvent être obtenus. Un premier exemple intramoléculaire à partir d'un  $\beta$ -bromoester chiral a permis d'obtenir un dérivé  $\alpha$ -méthoxycyclopropanol (Schéma 4).<sup>77</sup> Le dérivé cyclopropane a ensuite été transformé en acide aminé cyclopropane par deux voies différentes. Par une réaction de Strecker utilisant une amine  $\alpha$ -chirale, un rapport de diastéréoisomères allant jusqu'à 90:10 a été obtenu. L'acide aminé cyclopropane est ensuite généré par la déprotection de l'amine et l'hydrolyse du nitrile.<sup>77a</sup> Alternativement, le  $\alpha$ -méthoxycyclopropanol peut être dérivatisé en mésylate allylique par une séquence de trois

<sup>77</sup> a) Fadel, A.; Khesrani, A. *Tetrahedron Asymmetry* **1998**, *9*, 305-320. b) Atlan, V.; Racouchot, S.; Rubin, M.; Bremer, C.; Ollivier, J.; de Meijere, A.; Salaün, J. *Tetrahedron Asymmetry* **1998**, *9*, 1131-1135.

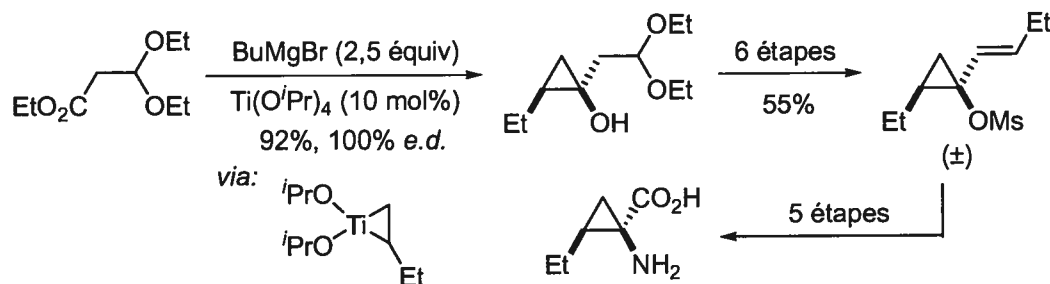
étapes. Lorsque traité avec l'azoture de sodium en présence de palladium, l'intermédiaire allyle palladium est piégé par l'azoture avec une diastéréosélectivité complète. Suite à la dérivatisation du composé obtenu par une séquence de quatre étapes, l'acide aminé cyclopropane est obtenu.<sup>77b</sup> Cette approche nécessite la synthèse d'un substrat chiral et la séquence linéaire ne permet pas un accès rapide à des analogues.



**Schéma 4.** Dérivatisation d'un α-méthoxycyclopropanol en acide aminé cyclopropane

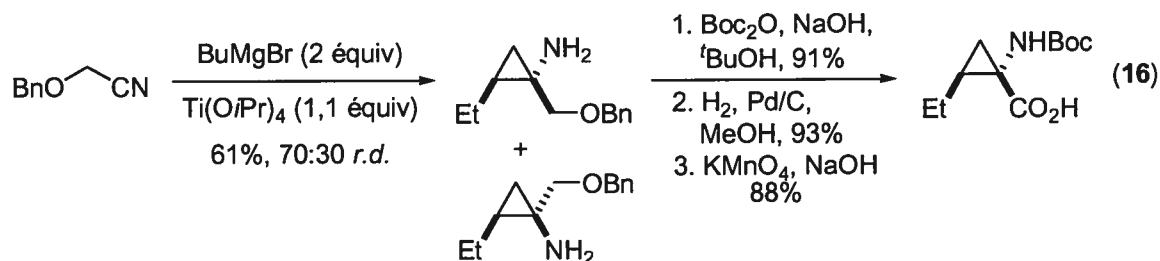
La double addition d'un cyclopropanatitane sur un ester (réaction de Kulinkovich) mène également à la formation de dérivés cyclopropanol (Schéma 5). Similairement, ces dérivés peuvent être convertis jusqu'à un intermédiaire mésylate allylique par une séquence de six étapes.<sup>78</sup> Par l'approche utilisant un allyle palladium, l'acide aminé cyclopropane est obtenu en 5 étapes. L'autre diastéréoisomère est également accessible par la version intramoléculaire de la réaction de Kulinkovich.<sup>78b</sup> Cette version conduit cependant au produit racémique en douze étapes linéaires.

<sup>78</sup> a) Kozyrkov, Y. Y.; Pukin, A.; Kulinkovich, O. G.; Ollivier, J.; Salaün, J. *Tetrahedron Lett.* **2000**, *41*, 6399-6402. b) Racouchot, S.; Sylvestre, I.; Ollivier, J.; Kozyrkov, Y. Y.; Pukin, A.; Kulinkovich, O. G.; Salaün, J.; *Eur. J. Org. Chem.* **2002**, 2160-2176.



**Schéma 5.** Synthèse d'un cyclopropanol par une réaction de Kulinkovich

Une méthode alternative consiste à effectuer l'addition d'un cyclopropanatitane sur un nitrile, une variante de la réaction de Kulinkovich.<sup>79a</sup> En utilisant un composé nitrile fonctionnalisé, il est possible d'avoir accès aux acides aminés cyclopropanes suite à une dérivatisation (équation 16). Cependant la diastéréosélectivité est faible (70:30) et une version asymétrique reste à être développée.<sup>79b</sup>

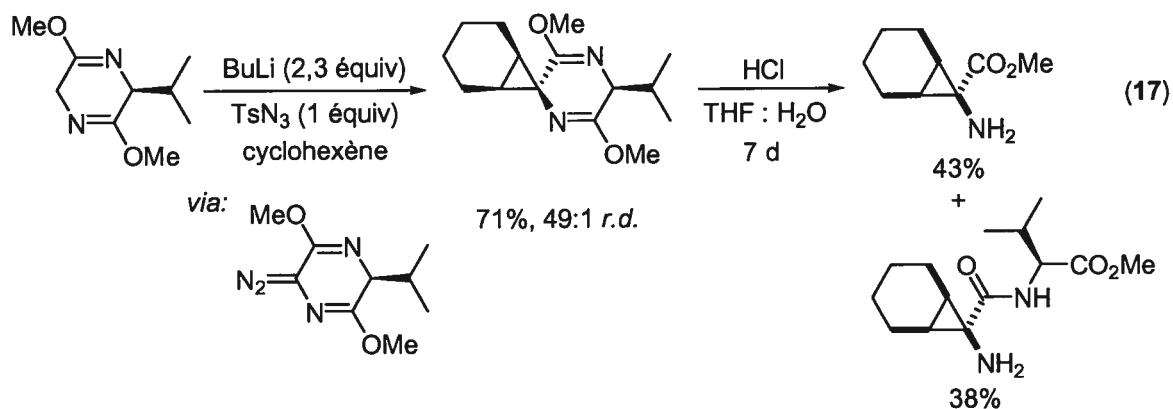


### 1.3.6. Cyclopropanation d'un équivalent acide aminé

Une approche directe pour la formation d'une variété d'analogues d'acides aminés cyclopropanes consiste en l'utilisation d'un précurseur de carbène possédant des substituants acide et amine masqués. Contrairement aux précurseurs diazoacétates fonctionnalisés, les étapes nécessaires pour l'introduction de la fonctionnalité amine sont évitées, permettant ainsi un accès expéditif. De plus, puisque l'étape de clivage oxydatif

<sup>79</sup> a) Bertus, P.; Szymoniak, J. *Chem. Commun.* **2001**, 1792-1793. b) Bertus, P.; Szymoniak, J. *J. Org. Chem.* **2002**, *67*, 3965-3968.

d'un alcène est éliminée, l'étendue des substrats pouvant être utilisés est plus grande. Schöllkopf et coll.<sup>80</sup> ont rapporté le premier exemple de cyclopropanation impliquant un aminocarboxycarbène (équation 17). Suivant la lithiation d'une bislactime avec le butyllithium, une réaction de transfert de diazo est effectuée avec l'azoture de tosyloyle. Le composé diazo a été observé à -70 °C, mais il décompose en carbène libre à la température de la pièce. Le composé diazo n'a donc pas été isolé, mais plutôt utilisé directement dans la réaction avec le cyclohexène pour former un cyclopropane avec une excellente diastéréosélectivité (49:1). L'hydrolyse a été effectuée en milieu acide pour générer après 7 jours un mélange de l'ester méthylique (43%) et du dipeptide (38%) de l'aminocyclopropane *endo*. Bien qu'expéditive et hautement sélective, cette méthode n'a pas été étendue à l'utilisation d'autres alcènes, à l'exception du cyclopentène et du cycloheptène. De plus, l'instabilité du composé diazo et la difficulté de clivage de l'auxiliaire limitent sérieusement l'utilisation de cette méthode.



Barluenga et coll.<sup>81</sup> ont récemment rapporté l'utilisation d'un complexe de chrome(0) précurseur d'aminocarboxycarbène (Tableau 3). La cyclopropanation procède avec une diastéréosélectivité excellente dans la plupart des cas (>95:5) et avec des rendements

<sup>80</sup> Schöllkopf, U.; Hauptreif, J. D.; Nieger, M.; Egert, E. *Angew. Chem., Int. Ed.* **1986**, *25*, 192-193.

<sup>81</sup> Barluenga, J.; Aznar, F.; Gutiérrez, I.; Garcia-Granda, S.; Llorca-Baragaño, M. A. *Org. Lett.* **2002**, *4*, 4273-4276.



modestes (35-91%). Ce pendant, cette méthodologie nécessite la synthèse et l'utilisation stoechiométrique d'un complexe de chrome toxique.

**Tableau 3.** Cyclopropanation avec un complexe de Cr(0) par Barluenga et coll.

entrée	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	NR <sub>2</sub>	t(h)	rendement (%)	trans:cis
1	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	<sup>t</sup> Bu	NMe <sub>2</sub>	24	79	>95:5
2	C <sub>6</sub> H <sub>13</sub>	<sup>t</sup> Bu	NMe <sub>2</sub>	50	68	>95:5
3	CH <sub>2</sub> OTBS	<sup>t</sup> Bu	NMe <sub>2</sub>	30	91	1:1
4		<sup>t</sup> Bu	NMe <sub>2</sub>	48	70	70:30
5	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	Me	NBn <sub>2</sub>	24	35	>95:5
6	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	Me	morpholine	30	70	>95:5
7		Me	morpholine	20	69	>95:5

Les dérivés  $\alpha$ -nitro- $\alpha$ -diazoester peuvent également servir de précurseurs aminocarboxy-carbènes. Suite aux travaux de Schöllkopf et coll. portant sur la synthèse des  $\alpha$ -nitro- $\alpha$ -diazoesters,<sup>82</sup> le groupe de recherche de Dailey<sup>83</sup> a exploré la cyclopropanation de ces composés avec différents alcènes en présence de Rh(II) (Tableau 4). Les alcènes riches en électrons donnent généralement de bons rendements (65-75%) et une diastéréosélectivité modérée alors que les alcènes moins riches tels que l'hexène mènent à des rendements plus

<sup>82</sup> a) Schöllkopf, U.; Tonne, P. *Ann. Chem.* **1971**, *753*, 135-142. b) Schöllkopf, U.; Tonne, P.; Schäfer, H.; Markusch, P. *Ann. Chem.* **1969**, *722*, 45-51.

<sup>83</sup> a) O'Bannon, P. E.; Dailey, W. P. *J. Org. Chem.* **1989**, *54*, 3096-3101. b) O'Bannon, P. E.; Dailey, W. P. *Tetrahedron* **1990**, *46*, 7341-7358.

faibles et à un mélange de diastéréoisomères. Cette méthodologie permet un accès aux dérivés 2,2 et 2,3-disubstitués, ce qui n'est pas le cas de la plupart des méthodologies. La réduction de la fonctionnalité nitro en amine<sup>84</sup> a été effectuée par Seebach et coll. sur un nitrocyclopropane non substitué, mais n'a pas été rapporté pour des substrats fonctionnalisés.

**Tableau 4.** Cyclopropanation avec  $\alpha$ -nitro- $\alpha$ -diazoacétate d'éthyle par Dailey et coll.

$$R^1-CH=CH_2 + N_2=C(NO_2)CO_2Et \xrightarrow{Rh_2(OAc)_4} R^1-CH_2-CH_2-NO_2$$

entrée	alcène	produit	rendement (%)	<i>trans:cis</i>
1	styrène		75	8:1
2	2-méthylpropène		75	n/a
3	1-hexène		35	1:1
4	<i>cis</i> -2-butène		65	4:1
5	cyclohexène		35	4:1 <sup>a</sup>

<sup>a</sup>Rapport *endo:exo*

<sup>84</sup> Häner, R.; Seebach, D. *Chimia* 1985, 39, 356-357.

#### 1.4. Travaux sur les $\alpha$ -nitro- $\alpha$ -diazooesters dans le groupe Charette

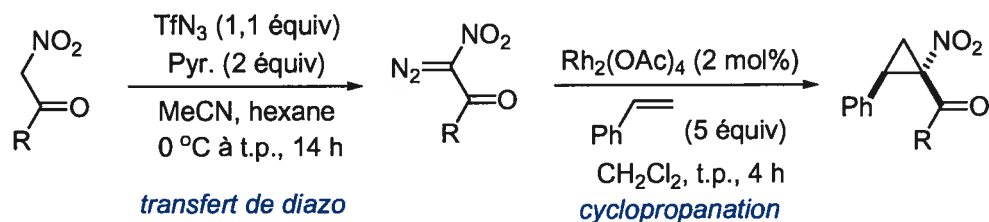
Notre groupe de recherche s'est intéressé aux composés  $\alpha$ -nitro- $\alpha$ -diazooester comme précurseurs potentiels d'acides aminés cyclopropanes. Très peu de travaux ont suivi les précédents de O'Bannon et Dailey,<sup>85</sup> ce qui peut être expliqué par les faibles rendements obtenus pour la synthèse des composés diazo ainsi que par l'aspect non sécuritaire de ces derniers. Une des premières tâches nécessaires pour une utilisation plus générale des composés  $\alpha$ -nitro- $\alpha$ -diazooester était donc de développer des conditions optimisées pour la réaction de transfert de diazo (Tableau 5).

Il a été découvert que l'azoture de triflyle était le réactif optimal pour effectuer cette réaction avec une vaste gamme de dérivés nitrocarbonyle dans de bons rendements (80-92%).<sup>86</sup> Les composés diazo ainsi obtenus ont ensuite servi dans la cyclopropanation du styrène catalysée au Rh(II).<sup>86b</sup> Les  $\alpha$ -nitro- $\alpha$ -diazooesters fournissent majoritairement le diastéréoisomère *trans*, avec une sélectivité supérieure lorsque le groupement est peu encombré (entrées 1-4). Avec les  $\alpha$ -nitro- $\alpha$ -diazocétones, il est possible d'obtenir le diastéréoisomère *cis* majoritairement en utilisant des groupements encombrants, le substituant phényle étant optimal (entrée 5-7).

---

<sup>85</sup> a) Ivanova, O. A.; Yashin, N. V.; Averina, E. B.; Grishin, Y. K.; Kuznetsova, T. S.; Zefirov, N. S. *Russ. Chem. Bull., Int. Ed.* **2001**, *50*, 2101-2105. b) Snider, B. B.; Che, Q. *Tetrahedron* **2002**, *58*, 7821-7827. c) Yashin, N. V.; Averina, E. B.; Gerdov, S. M.; Kuznetsova, T. S.; Zefirov, N. S. *Tetrahedron Lett.* **2003**, *44*, 8241-8244.

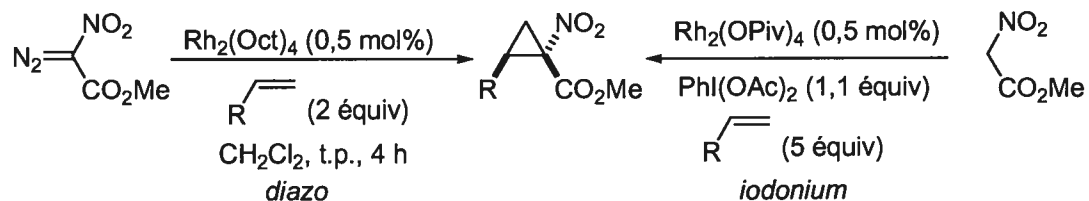
<sup>86</sup> a) Charette, A. B.; Wurz, R. P.; Ollevier, T. *J. Org. Chem.* **2000**, *65*, 9252-9254. b) Charette, A. B.; Wurz, R. P.; Ollevier, T. *Helv. Chim. Acta* **2002**, *85*, 4468-4484. c) Wurz, R. P.; Lin, W.; Charette, A. B. *Tetrahedron Lett.* **2003**, *44*, 8845-8848.

**Tableau 5.** Transfert de diazo et cyclopropanation de divers nitrocarbonyles

entrée	R	<i>transfert de diazo</i>		
		rendement (%)	rendement (%)	<i>trans:cis</i>
1	OMe	90	78	91:9
2	OEt	92	80	88:12
3	O <sup>i</sup> Pr	86	78	75:25
4	O <sup>t</sup> Bu	90	81	55:45
5	Me	83	77	78:22
6	Ph	90	74	16:84
7	<sup>t</sup> Bu	80	55	20:80

L'étendue de cette méthodologie a ensuite été étudiée avec différents alcènes (Tableau 6).<sup>86,87</sup> Parallèlement, il a été possible d'éviter l'utilisation des composés diazo en utilisant une source d'iode hypervalente.<sup>87a</sup> L'ylure d'iodonium ainsi formé possède une réactivité semblable à celle du composé diazo, tout en étant généré *in situ*, ce qui épargne une étape synthétique. Les différents dérivés du styrène fournissent les dérivés cyclopropane avec de bons rendements (80-90%) par les deux méthodes (diazo et iodonium) et mènent aux produits *trans* avec une bonne diastéréosélectivité (>91:9) (entrées 1-3). Les alcènes moins réactifs, tel que le 4-phényl-1-butène (entrée 4), mènent à un mélange de diastéréoisomères et ne réagissent pas avec l'iodonium. Finalement, les alcènes 1,1 et 1,2-*cis* disubstitués mènent aux dérivés cyclopropane disubstitués dans de bons rendements (entrées 5-7).

<sup>87</sup> a) Wurz, R. P.; Charette, A. B. *Org. Lett.* **2003**, *5*, 2327-2329. b) Wurz, R. P.; Charette, A. B. *J. Org. Chem.* **2004**, *69*, 1262-1269.

**Tableau 6.** Obtention de divers nitrocyclopropanes

entrée	alcène	<i>diazo</i> rendement (%)	<i>iodonium</i> rendement (%)	<i>trans:cis</i> <sup>a</sup>
1		90	84	93:7
2		87	80	91:9
3		86	87	95:5
4		70	0	53:47
5		79	83	97:3 <sup>b</sup>
6		91	80	97:3
7		97	63	-

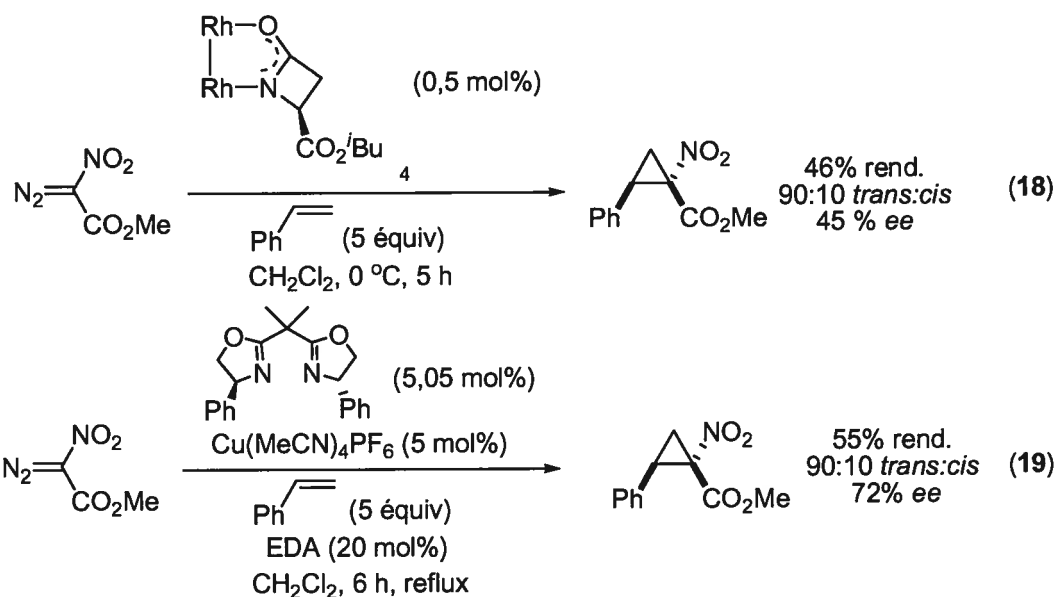
<sup>a</sup>La diastéréosélectivité observée est similaire pour les deux méthodes.

<sup>b</sup>Rapport *exo:endo*.

Des efforts considérables ont été investis sur la synthèse de complexes de rhodium chiraux afin d'obtenir une réaction asymétrique.<sup>88</sup> Il n'a pas été possible d'obtenir une induction asymétrique supérieure à 50% *ee* et le catalyseur optimal était Rh<sub>2</sub>(IBAZ)<sub>4</sub> (équation 18). L'utilisation de complexes de cuivre chiraux a permis d'obtenir des excès énantiomères légèrement supérieures (72%), mais au détriment du rendement (55%) (équation 19). De plus, pour la cyclopropanation catalysée au cuivre, il est nécessaire d'ajouter un activateur

<sup>88</sup> Charette, A. B.; Wurz, R. P. *J. Mol. Cat. A: Chem.* **2003**, *196*, 83-91.

(ici diazoacétate d'éthyle (EDA)) afin que la réaction se produise. Malgré la variation des conditions réactionnelles, il a été impossible d'augmenter le niveau d'induction asymétrique. L'induction asymétrique n'a pas été explorée avec d'autres substrats que le styrène et le sens de l'induction n'a pas été déterminé.



Finalement, nous avons développé une procédure pour la réduction des nitrocyclopropanes (Tableau 7). Les aminoesters correspondants pouvant être obtenus avec de bons rendements (74-93%) tout en conservant la stéréochimie du produit de départ. Cette méthode de réduction au zinc n'hydrolyse pas un ester benzylique et tolère la présence d'un alcène. Plus de quinze substrats ont été dérivatisés grâce à cette méthodologie. Il est ainsi possible d'obtenir une vaste gamme d'acides aminés cyclopropanes à partir des  $\alpha$ -nitroesters par une méthode expéditive. Cette méthode comporte l'avantage de permettre un accès à une vaste gamme d'analogues en trois étapes seulement. Il est également possible d'obtenir sélectivement les deux diastéréoisomères par la modification du nitrocarbonyle, ce qui donne accès aux cyclopropanes acides aminés *cis* et *trans*.<sup>89</sup>

<sup>89</sup> On peut accéder au diastéréoisomère *cis* suite à une réaction de Baeyer-Villiger sur les dérivés 1-arylcétones 1-nitrocyclopropane (Charette, A. B.; Lin, W., *résultats non-publiés*).

**Tableau 7.** Réduction des nitroesters en aminoesters

entrée	produit	rendement (%)	entrée	produit	rendement (%)
1		77	4		93
2		75	5		74
3		79	6		80

### 1.5. Conclusions

La synthèse des acides aminés cyclopropanes a fait l'objet de plusieurs travaux ces dernières années. Cet intérêt provient de l'énorme potentiel de ces produits à exprimer une activité biologique, en étant utilisés en tant qu'inhibiteurs ou à l'intérieur d'un peptide dont la conformation est ainsi rigidifiée. Les méthodes de synthèse sont nombreuses mais il reste une place à l'amélioration pour le développement d'une méthode asymétrique efficace. Peu de méthodes permettent un accès rapide en termes de nombre d'étapes et encore moins permettent la synthèse rapide d'une vaste gamme d'analogues. Les approches développées ne permettent pas de contrôler simultanément la diastéréo- et l'énantiosélectivité, ou requièrent des étapes supplémentaires pour l'obtention de l'acide aminé cyclopropane. Ces faiblesses augmentent le nombre d'étapes nécessaires et mènent à un plus faible rendement global. Le développement d'une méthodologie de synthèse asymétrique tenant compte de ces considérations sera le sujet de cette thèse et sera présentée dans les chapitres suivants.

## Chapitre 2. Synthèse de l'acide coronamique : vers la synthèse pratique des acides aminés cyclopropanes

L'approche développée à l'intérieur de notre groupe de recherche utilisant la cyclopropanation d'un  $\alpha$ -nitro- $\alpha$ -diazooester permet d'obtenir des nitrocyclopropanes (section 1.4). La fonctionnalité nitro peut ensuite être réduite en présence de zinc pour générer un aminoester qui, une fois hydrolysé, mène à la formation d'un acide aminé cyclopropane (Schéma 6).

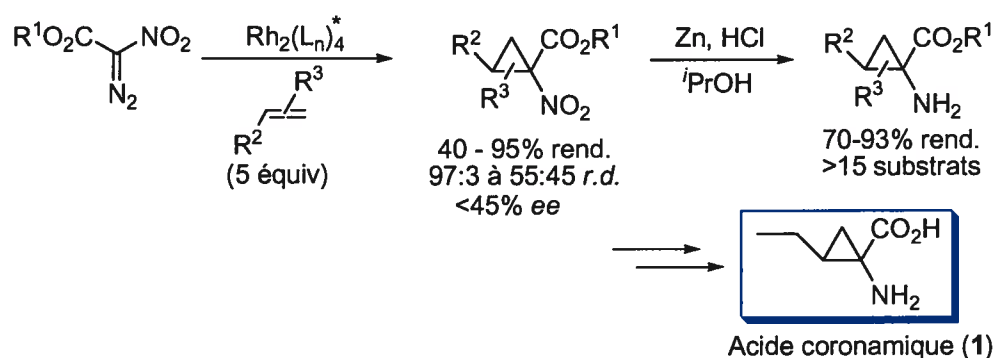


Schéma 6. Approche pour la synthèse d'acides aminés cyclopropanes

L'objectif principal de ce projet de recherche est d'effectuer une synthèse asymétrique de l'acide coronamique *via* l'approche expéditive utilisant la fonctionnalité nitroester comme précurseur du motif acide aminé. Cette approche est l'une des plus directes pour la synthèse d'acides aminés cyclopropanes. Des excès énantiomères décevants ont été obtenus pour la cyclopropanation,<sup>88</sup> allant jusqu'à 45% et 72% avec des catalyseurs chiraux de rhodium et de cuivre, respectivement (section 1.4). Dans le présent chapitre, les travaux sur la cyclopropanation au rhodium seront présentés, alors que le prochain chapitre se penchera sur des travaux dans la cyclopropanation catalysée au cuivre.

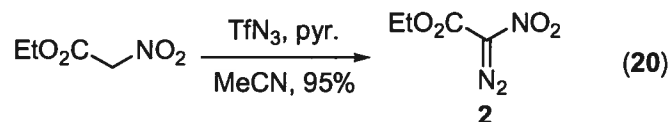


## 2.1. Synthèse de l'acide coronamique racémique

L'acide coronamique, produit par la bactérie *Pseudomonas syringae*, est un composant de la coronatine (section 1.2.1).<sup>12</sup> Ce produit naturel a été la cible synthétique principale des groupes de recherche travaillant sur la synthèse d'acides aminés cyclopropanes. Étant donné l'avancement des travaux dans notre groupe de recherche sur la synthèse asymétrique des acides aminés cyclopropanes au moment de la réalisation de ces travaux,<sup>88</sup> une première synthèse racémique de l'acide coronamique a été envisagée.

### 2.1.1. Cyclopropanation d'un composé diazo

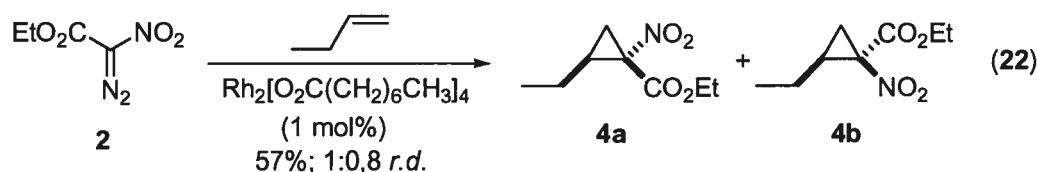
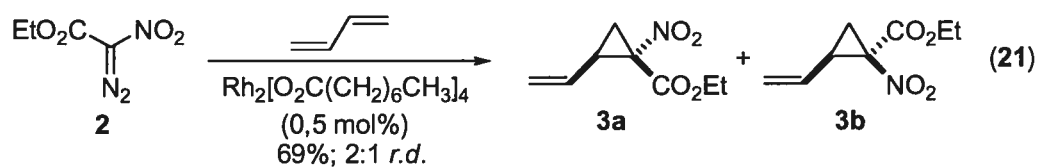
Deux voies synthétiques ont été envisagées pour effectuer la synthèse de l'acide coronamique. Le composé diazo **2**<sup>90</sup> peut réagir soit avec le butadiène ou soit avec le butène. L'avantage de l'utilisation du butadiène réside dans sa plus grande réactivité. Cependant, le vinylcyclopropane obtenu suite à la réaction avec le composé diazo doit par la suite être hydrogéné pour obtenir le substituant éthyle, ce qui implique une étape supplémentaire. En utilisant le butène, on obtient une voie de synthèse plus directe, car suite à la cyclopropanation, l'acide aminé peut être obtenu par la réduction de la fonctionnalité nitro et l'hydrolyse de l'ester.



Tout d'abord, le  $\alpha$ -nitro- $\alpha$ -diazoacétate d'éthyle a été synthétisé par la réaction de transfert de diazo à partir du nitroacétate d'éthyle dans un rendement de 95% (équation 20).<sup>86</sup> Le traitement du  $\alpha$ -diazo- $\alpha$ -nitroacétate d'éthyle avec le  $\text{Rh}_2[\text{O}_2\text{C}(\text{CH}_2)_6\text{CH}_3]_4$  (0,5 mol%)

<sup>90</sup> Ce composé diazo a été préféré à son analogue ester méthylique, puisque ce dernier est explosif.

dans le butadiène a généré le vinylcyclopropane **3** dans un rendement de 69%, avec une diastéréosélectivité *trans:cis* de 2:1 (équation 21). Les diastéréoisomères **3a** et **3b** ont pu être séparés par chromatographie sur gel de silice. Il est à noter qu'une conversion complète est observée et que le rendement isolé modéré est attribuable à la grande volatilité du produit. Il est également à noter que l'addition du composé diazo **2** doit être effectuée sur une période de 3 h pour éviter la dimérisation.



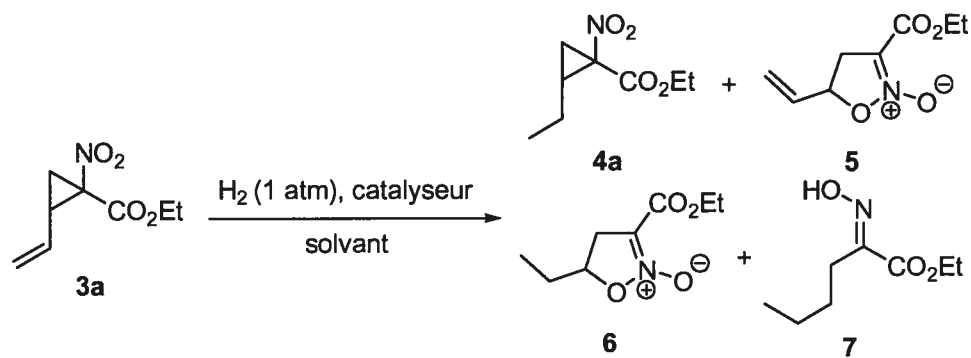
Ensuite, lorsque la réaction du  $\alpha$ -diazo- $\alpha$ -nitroacétate d'éthyle est effectuée avec le butène, un mélange *trans:cis* de 1:0,8 du cyclopropane **4** est obtenu, dans un rendement de 57% (équation 22). Dans ce cas, une conversion de 73% est observée. L'utilisation d'une quantité plus élevée de  $\text{Rh}_2[\text{O}_2\text{C}(\text{CH}_2)_6\text{CH}_3]_4$  est requise, puisque le butène est moins réactif. Étant donné que la réaction du butène est moins efficace en termes de diastéréosélectivité et de rendement, l'aboutissement de la synthèse à partir du butadiène a tout d'abord été explorée.

### 2.1.2. Hydrogénation du vinylcyclopropane

Le diastéréoisomère majeur *trans* **3a**, possédant la stéréochimie désirée pour la synthèse de l'acide coronamique, a ensuite été soumis à diverses conditions d'hydrogénation de l'insaturation. L'utilisation de catalyseurs à base de palladium mène à l'hydrogénation complète de l'alcène, mais aucune trace du produit désiré **4a** n'est observée (Tableau 8, entrées 1-4). Dans ces conditions, le nitrocyclopropane **3a** mène à la formation de

l'isooxazoline *N*-oxydée **5**, accompagné du produit d'hydrogénation subséquente de l'alcène, **6**. Lorsque la réaction est effectuée dans le méthanol, une plus grande proportion du produit d'hydrogénation de l'alcène **6** est observée. En présence du catalyseur de Wilkinson ( $\text{Rh}(\text{PPh}_3)_3\text{Cl}$ ), l'hydrogénation n'est pas effectuée, mais le produit de réarrangement du cyclopropane **5** est observé. Lorsque la réaction est effectuée dans l'acétate d'éthyle, la conversion est complète et l'isooxazoline *N*-oxydée a été isolée dans un bon rendement (entrées 5-6).

**Tableau 8.** Tentatives d'hydrogénation du vinylcyclopropane **3a**



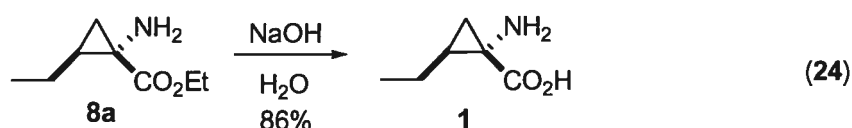
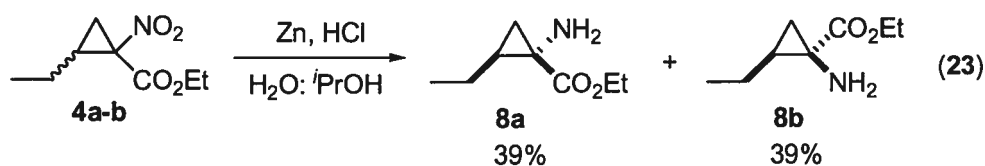
entrée	catalyseur (10 mol%)	solvant	produits observés <sup>a</sup>
1	Pd/C	EtOAc	<b>5:6</b> (45:55; 42%)
2		MeOH	<b>5:6</b> (15:85; 61%)
3	Pd(OH) <sub>2</sub>	EtOAc	<b>5:6</b> (45:55; 43%)
4		MeOH	<b>5:6</b> (30:70; 55%)
5	Rh(PPh <sub>3</sub> ) <sub>3</sub> Cl	EtOAc	<b>5</b> (100; 87%)
6		THF	<b>3a:5</b> (30:70; 56%)
7	PtO <sub>2</sub>	EtOAc	<b>7</b> (100; 38%)
8		MeOH	<b>7</b> (100; 81%)

<sup>a</sup>Ratio des produits observés par RMN <sup>1</sup>H du brut. <sup>b</sup>Rendement isolé du produit majoritaire.

Finalement, l'utilisation de l'oxyde de platine mène à l'hydrogénation du cyclopropane (entrées 7-8). Lorsque la réaction est effectuée dans le méthanol, l'ester **7** est isolé dans un rendement de 81% (entrée 8). Ces catalyseurs sont donc inappropriés pour effectuer l'hydrogénation de l'alcène du vinylcyclopropane, et ce puisqu'ils peuvent potentiellement agir en tant qu'acide de Lewis pour ouvrir le cyclopropane et générer les produits **5**, **6** et **7**. Lorsque la réduction du groupe nitro est tentée sur le vinylcyclopropane **3a**, seul la décomposition est observée due à l'ouverture du cyclopropane dans les conditions acides de la réaction. Tel qu'il sera abordé à la section 3.6, l'hydrogénation du groupe vinyle peut être effectuée dans un excellent rendement grâce à l'utilisation de précurseurs de diazène (HN=NH).

### 2.1.3. Aboutissement de la synthèse à partir du butène

Les diastéréoisomères du nitrocyclopropane **4** ne pouvant être séparés sur gel de silice, la réduction a été effectuée sur le mélange des nitrocyclopropanes. La réduction au Zn dans un mélange formé d'isopropanol et d'une solution HCl (10% aq.) mène aux aminoesters *trans* **8a** et *cis* **8b**, qui sont séparés sur gel de silice pour donner chaque diastéréoisomère dans un rendement de 39% (équation 23). L'ester éthylique est ensuite hydrolysé en conditions basiques pour donner l'acide coronamique (**1**) dans un rendement de 86% (équation 24). La synthèse du produit racémique a donc été effectuée en quatre étapes dans un rendement global de 18% à partir du nitroacétate d'éthyle.



Cette courte synthèse de l'acide coronamique illustre bien l'état de cette méthodologie à ce point et les améliorations qui restent à y être apportées. Si l'approche employée est très directe pour former un acide aminé cyclopropane, le contrôle de la diastéréosélectivité est problématique avec les alcènes substitués par des chaînes alkyles et vinyliques. L'hydrogénation du vinylcyclopropane ne peut être effectuée avec des catalyseurs couramment utilisés sans générer des produits secondaires de façon majoritaire. L'utilisation d'un composé diazo comporte son lot de désavantages, puisque son addition doit être effectuée sur une période de temps prolongée pour éviter sa dimérisation. De plus, le composé diazo, dont certains analogues sont explosifs, est obtenu à partir de l'azidure de triflyle, devant lui-même être synthétisé en utilisant l'anhydride trifluorométhanesulfonique. Nous chercherons donc dans un premier temps à utiliser les ylures d'iodonium en remplacement des composés diazo.

## 2.2. Les ylures d'iodonium

Depuis la fin des années 1990, le nombre de réactions utilisant l'iode hypervalent s'est augmenté exponentiellement.<sup>91</sup> Cet intérêt accru envers l'utilisation de composés d'iode hypervalent provient de leur propriétés d'oxydation sélective, de leurs caractères bénins envers l'environnement par rapport aux métaux lourds ainsi que de leurs disponibilités commerciales. Deux types de réactifs ont été utilisés plus couramment en synthèse organique dans les dix dernières années. Les réactifs d'iode(V), tel que le periodinane de Dess-Martin, ont été utilisés dans divers processus d'oxydation, alors que les dérivés de l'iodosobenzène, une espèce d'iode(III), ont été utilisés principalement pour des réactions catalysées par des métaux de transition ainsi que pour l'oxydation de phénols. Une

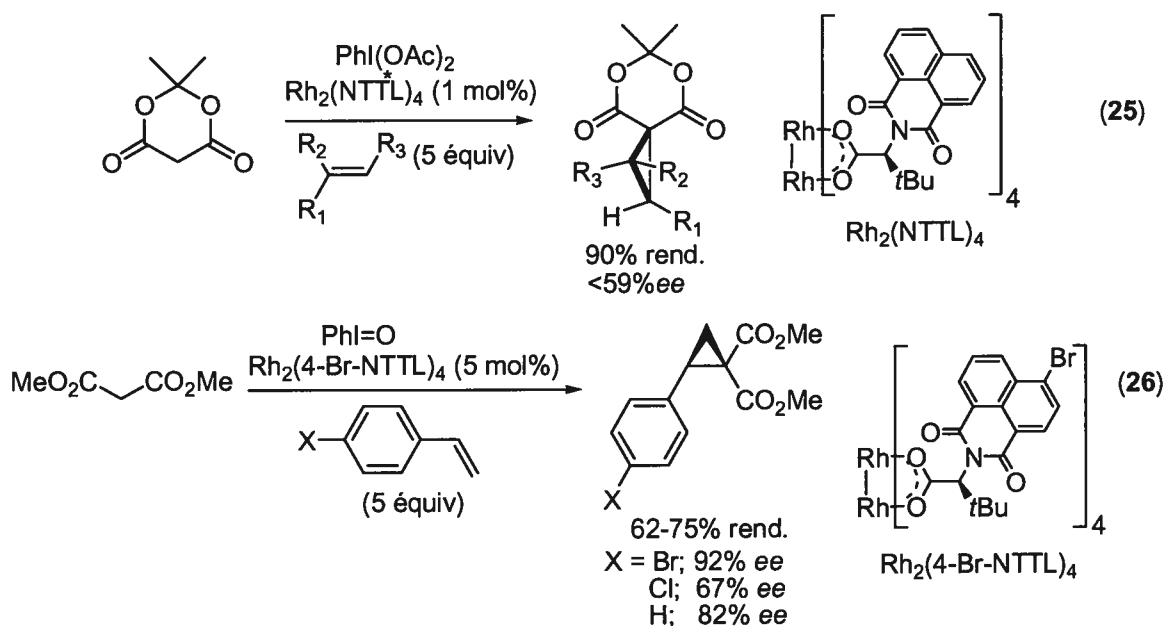
---

<sup>91</sup> Pour des revues sur l'utilisation de l'iode hypervalent, voir: a) Zhdankin, V. V.; Stang, P. J. *Chem. Rev.* **2002**, *102*, 2523-2584. b) Stang, P. J.; Zhdankin, V. V. *Chem. Rev.* **1996**, *96*, 1123-1178. c) Wirth, T. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2005**, *44*, 2-11.

application particulièrement intéressante des réactifs d'iode(III) est leur utilisation dans la formation d'imidoiodinanes<sup>92</sup> et d'ylures d'iodonium, précurseurs de nitrènes et de carbènes.

### 2.2.1. Cyclopropanation d'ylures d'iodonium catalysée au rhodium

La cyclopropanation d'ylures d'iodonium avec des complexes de rhodium(II) chiraux a été effectuée sur des dicarbonyles par le groupe de recherche de Müller.<sup>93</sup> L'acide de Meldrum a été utilisé avec le diacétoxyiodosobenzène pour former un ylure d'iodonium.<sup>73a,b</sup> Cet ylure généré *in situ* a été mis en présence de différents alcènes et d'une quantité catalytique de Rh(II). L'utilisation de carboxylates de rhodium chiraux a permis d'obtenir des énantiosélectivités modérées (équation 25).



<sup>92</sup> a) Evans, D. A.; Faul, M. M.; Bilodeau, M. *J. Org. Chem.* **1991**, *56*, 6744-6746. b) Evans, D. A.; Faul, M. M.; Bilodeau, M. *J. Am. Chem. Soc.* **1994**, *116*, 2742-2753. c) Dauban, P.; Sanière, L.; Tarrade, A.; Dodd, R. H. *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, *123*, 7707-7708. d) Espino, C. G.; Du Bois, J. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2001**, *40*, 598-600. e) Fiori, K. W.; Fleming, J. J.; Du Bois, J. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2004**, *43*, 4349-4352

<sup>93</sup> Müller, P.; Allenbach, Y.; Robert, E. *Tetrahedron Asymmetry* **2003**, *14*, 779-785.

Plus récemment, l'ylure d'iodonium provenant de la réaction du malonate de méthyle avec l'iodosobenzène a également été utilisé dans la cyclopropanation d'alcènes.<sup>73c</sup> Dans ce cas, un excès énantiomère de 92% a été obtenu avec le bromostyrène (équation 26). Grâce à un remarquable effet de l'introduction d'un bromure sur le naphtylimide du carboxylate de rhodium, l'énantiosélectivité est augmentée substantiellement. Avec le styrène, un excès énantiomère de 82% est obtenu, ce qui représentait au moment de sa parution le niveau d'énantiosélectivité le plus élevé observé pour la cyclopropanation d'un ylure d'iodonium avec le styrène. Par comparaison, un excès énantiomère de 37% est obtenu avec le  $\text{Rh}_2(\text{NTTL})_4$ . Cependant, l'énantiosélectivité est hautement dépendante du substrat puisque le chlorostyrène mène à un excès énantiomère de 67%.

### 2.3. Utilisation de l'oléfine comme réactif limitant

La méthodologie de cyclopropanation développée à l'intérieur de notre groupe de recherche a permis d'effectuer la synthèse d'acides aminés cyclopropanes substitués par des groupements aryles avec une grande efficacité. Cependant, un excès d'alcène (5 équiv) est nécessaire pour parvenir à de hauts rendements.<sup>94</sup> Il pourrait devenir donc souhaitable de développer des conditions utilisant l'alcène comme réactif limitant pour permettre l'emploi d'alcènes complexes dans la réaction de cyclopropanation. Avant de rechercher des conditions pour la cyclopropanation d'un alcène en quantité stoechiométrique, il importe de comprendre les facteurs qui influencent la réaction de cyclopropanation des ylures d'iodonium.

---

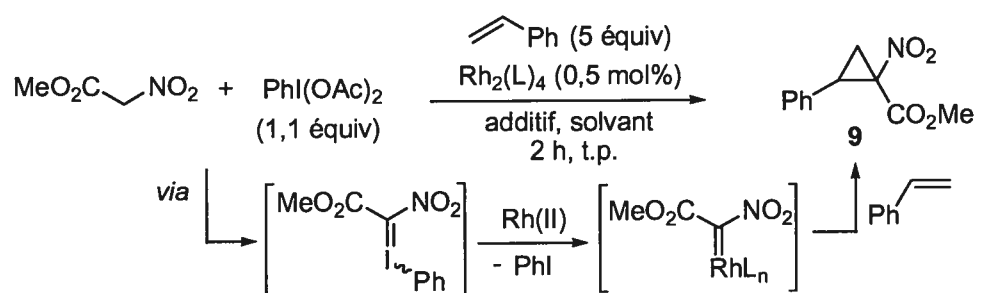
<sup>94</sup> L'utilisation requise d'un excès d'alcène dans la cyclopropanation intermoléculaire est générale pour les composés diazos et les ylures d'iodoniums.

### 2.3.1. Étude préliminaire de la réactivité des ylures d'iodonium

#### 2.3.1.1. Précédents dans le groupe de recherche

Dans la méthode développée dans notre groupe de recherche pour effectuer la cyclopropanation des nitroesters en utilisant le diacétoxyiodobenzène, deux conditions drastiquement différentes ont permis d'obtenir le dérivé nitrocyclopropane dans des rendements avoisinants 80% (Tableau 9).<sup>95</sup>

**Tableau 9.** Cyclopropanation du nitroacétate de méthyle avec le diacétoxyiodobenzène



entrée	catalyseur	additif (équiv), solvant	rendement(%)	<i>trans:cis</i>
1	Rh <sub>2</sub> (OAc) <sub>4</sub>	T. M., CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub>	20 <sup>a,b</sup>	92:8
2	Rh <sub>2</sub> (OAc) <sub>4</sub>	MgO (5), CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub>	52 <sup>b</sup>	92:8
3	Rh <sub>2</sub> (OAc) <sub>4</sub>	Na <sub>2</sub> CO <sub>3</sub> (2), CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub>	32 <sup>b</sup>	90:10
4	Rh <sub>2</sub> (OPiv) <sub>4</sub>	Na <sub>2</sub> CO <sub>3</sub> (2), H <sub>2</sub> O	86	93:7
5	Rh <sub>2</sub> (OAc) <sub>4</sub>	aucun	41	90:10
6	Rh <sub>2</sub> (C <sub>7</sub> H <sub>15</sub> CO <sub>2</sub> ) <sub>4</sub>	aucun	71	91:9
7	Rh <sub>2</sub> (OPiv) <sub>4</sub>	aucun	83	92:8
8	Rh <sub>2</sub> (OPiv) <sub>4</sub>	aucun	67 <sup>c</sup>	92:8

<sup>a</sup>PhI=O utilisé. <sup>b</sup>Réaction effectuée pendant 6h à reflux. <sup>c</sup>2 équiv de styrène utilisé.

L'utilisation de conditions aqueuses basiques permet l'obtention du cyclopropane **9** dans un rendement de 86%, alors que la réaction effectuée en absence de solvant et de base donne



un rendement de 83% (entrées 4 et 7). En ce qui concerne la source du catalyseur, la présence de ligands plus encombrés augmente le rendement, probablement dû à la plus grande stabilité du catalyseur. Il semble au premier abord assez surprenant que des conditions si différentes génèrent le cyclopropane **9** avec des rendements similaires. Des conditions aqueuses basiques permettent la déprotonation du nitroester en plus de neutraliser l'acide acétique généré par la formation de l'ylure d'iodonium, alors que la réaction procède même lorsque l'acide acétique généré n'est pas neutralisé. De plus, l'absence de solvant ne semble pas nuisible pour la solubilisation du diacétoxyiodobenzène.

### **2.3.1.2. Impact des conditions utilisées sur la formation de l'ylure d'iodonium**

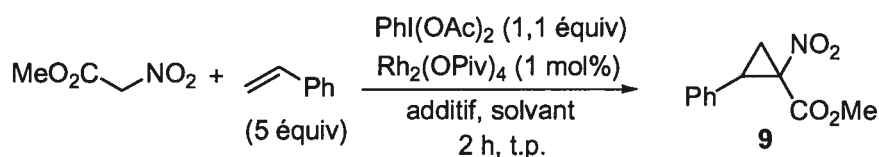
Afin de mieux comprendre les facteurs influençant la réactivité, les conditions utilisées ont été explorées plus en profondeur (Tableau 10). Dans des conditions anhydres basiques, par l'utilisation combinée de tamis moléculaire et d'une base faible, de faibles rendements sont obtenus (entrée 1-3). Il est cependant à noter que la balance de la masse récupérée est le nitroacétate de méthyle. Dans les conditions développées précédemment, des résultats similaires ont été observés. L'utilisation du toluène permet d'augmenter le rendement à 91%, une augmentation de 9% par rapport aux conditions en absence de solvant (entrée 6). Des résultats similaires sont obtenus avec le benzène. Plusieurs facteurs peuvent influencer le rendement obtenu. Cette réaction comporte deux transformations distinctes, soit la formation d'un ylure d'iodonium et la cyclopropanation catalysée par le rhodium. La réaction de formation de l'ylure d'iodonium est influencée par la solubilité des réactifs. La présence d'eau augmente la solubilité de la base, alors que la présence de toluène permet de solubiliser la source d'iode hypervalent. Il est cependant difficile de mesurer

---

<sup>95</sup> Wurz, R. P. Thèse de Doctorat, Université de Montréal, 2004.

quantitativement l'effet de la solubilité des espèces sur le rendement, puisque la stabilité de l'intermédiaire réactionnel est inconnue.

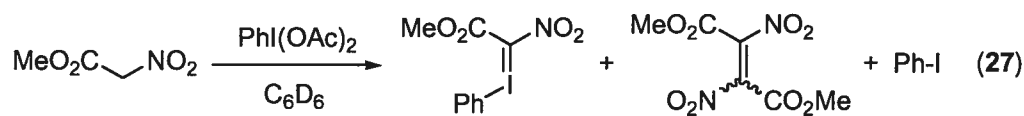
**Tableau 10.** Nouvelles conditions pour la cyclopropanation



entrée	additif (équiv), solvant	<i>trans:cis</i>	rendement(%) <sup>a</sup>
1	MgO (2,3), M.S., CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub>	92:8	52 <sup>b</sup>
2	Al <sub>2</sub> O <sub>3</sub> (2,3), M.S., CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub>	90:10	35 <sup>b</sup>
3	Na <sub>2</sub> CO <sub>3</sub> (2,3), M.S., CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub>	91:9	43 <sup>b</sup>
4	Na <sub>2</sub> CO <sub>3</sub> (2,3), H <sub>2</sub> O	92:8	84
5	aucun	91:9	82
6	toluène	92:8	91

<sup>a</sup>Rendement isolé. <sup>b</sup>Le produit de départ représente la balance de la masse récupérée

Afin d'avoir une meilleure idée de la vitesse de formation de l'ylure d'iodonium dans les différentes conditions, la réaction de formation de l'ylure a été suivie par RMN <sup>1</sup>H. Le nitroacétate de méthyle a tout d'abord été mis en présence de l'acétoxyiodobenzène dans le benzène deutéré (équation 27). Dans ces conditions, en présence de styrène et de Rh<sub>2</sub>(OPiv)<sub>4</sub>, un rendement de 91% est obtenu après 3 h de réaction. La disparition du nitroacétate de méthyle ainsi que l'apparition d'iodobenzène sont observées, alors que l'ylure d'iodonium n'a pu être observée. Ceci implique que l'ylure d'iodonium est soit très peu soluble, soit instable. La disparition du nitroacétate de méthyle est accompagnée par la formation de multiples produits contenant un ester méthylique, qui n'ont pu être identifiés.



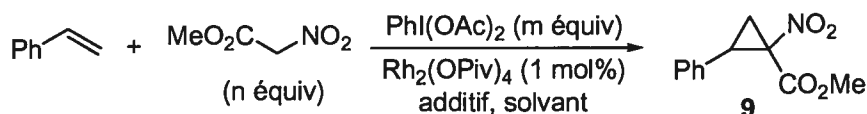
Suite à cette courte étude RMN, nous pouvons conclure que l'étape de formation de l'ylure d'iodonium est l'étape limitante de la réaction, puisque l'étape de cyclopropanation doit être plus rapide pour éviter la décomposition de l'ylure. Ainsi, la vitesse de la réaction serait reliée avec la vitesse de formation de l'ylure, qui est affectée par la solubilité de la base et de la source d'iode hypervalent.

### 2.3.2. Développement des conditions

Suite à notre étude sur la réactivité des ylures d'iodonium, les conditions permettant d'obtenir les meilleurs rendements ont été appliquées dans la cyclopropanation d'un alcène en quantité stoechiométrique (Tableau 11). Dans un premier temps, 1,5 équivalents de nitroacétate de méthyle ont été utilisés en présence de 1,6 équivalents de diacétoxyiodobenzène. Lorsque la réaction est effectuée dans l'eau en présence de carbonate de sodium (conditions aqueuses basiques), un appréciable rendement de 75% a été obtenu (entrée 1). La réduction du nombre d'équivalents de nitroacétate de méthyle à 1,2 permet d'obtenir dans des conditions similaires un rendement modéré de 64% (entrée 2). La réaction a été effectuée en absence de solvant et de base, générant un faible rendement de 10% (entrée 3). Ce rendement peut être expliqué par la trop faible quantité de styrène, qui ne permet pas de solubiliser efficacement le diacétoxyiodobenzène. Tout comme précédemment, l'utilisation de conditions anhydres basiques (entrée 4) mène à un rendement plus faible. Afin de remédier au problème de solubilité du diacétoxyiodobenzène, du toluène (4 équivalents) a été ajouté à la réaction, ce qui a permis d'obtenir un rendement de 59%. Suite à l'impressionnante augmentation de rendement obtenue par l'ajout de toluène (entrée 5), cette modification a été tentée sur les conditions aqueuses basiques. Lorsque 1,5 équivalents de nitroacétate de méthyle sont utilisés, un bon rendement de 75% est observé (entrée 7), ce qui est comparable au rendement observé précédemment. Lorsque 1,2 équivalents de nitroacétate de méthyle sont utilisés, le

rendement obtenu est de 72% (entrée 8). Ceci permet d'utiliser un alcène comme réactif limitant dans un rendement acceptable.

**Tableau 11.** Utilisation stoechiométrique du styrène



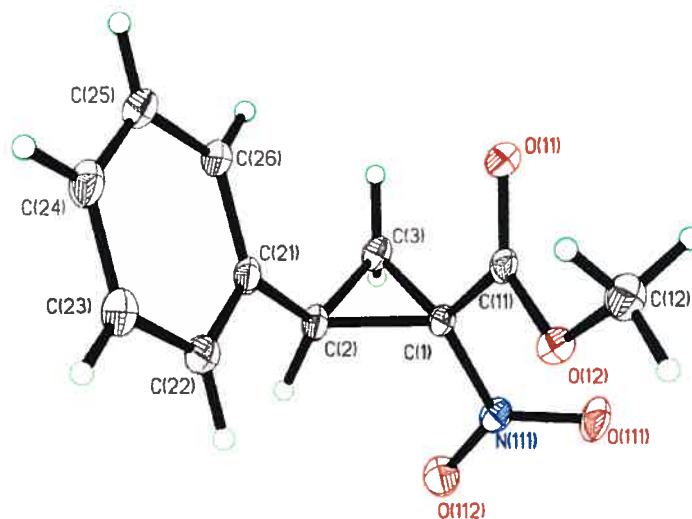
entrée	(n équiv)	(m équiv)	additif, solvant	rendement(%)	<i>trans:cis</i>
1	1,5	1,6	Na <sub>2</sub> CO <sub>3</sub> (3), H <sub>2</sub> O	72	91:9
2	1,2	1,3	Na <sub>2</sub> CO <sub>3</sub> (2,4), H <sub>2</sub> O	64	91:9
3	1,2	1,3	aucun	10	92:8
4	1,2	1,3	Na <sub>2</sub> CO <sub>3</sub> (2,4), CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub> , T.M.	28	90:10
5	1,2	1,3	toluène	59	92:8
6 <sup>a</sup>	1,2	1,3	toluène	25	92:8
7	1,5	1,6	Na <sub>2</sub> CO <sub>3</sub> (3), H <sub>2</sub> O:toluène	75	91:9
8	1,2	1,3	Na <sub>2</sub> CO <sub>3</sub> (2,4), H <sub>2</sub> O:toluène	72	91:9

<sup>a</sup>PhI=O utilisé au lieu de PhI(OAc)<sub>2</sub>

Il a été possible d'obtenir des cristaux du nitrocyclopropane **9**. La cristallisation de ce produit s'est avérée très difficile dû au point de fusion peu élevé (34 °C). La preuve de la stéréochimie relative du produit a été appuyée<sup>96</sup> par la structure obtenue par diffraction des rayons X (Figure 17). Cette structure a permis non seulement de confirmer avec plus de certitude la stéréochimie relative, mais également de comparer les angles et les longueurs de liaisons avec les valeurs attendues. La représentation ORTEP du nitrocyclopropane **9** établit clairement la relation *trans* entre les groupes phényle et nitro. L'angle N(111)-C(1)-

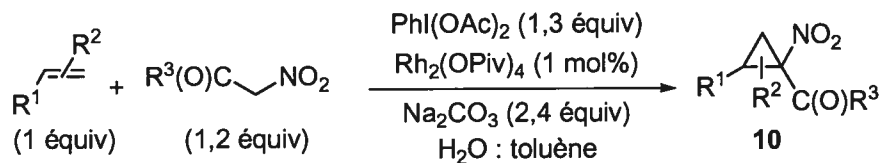
<sup>96</sup> La stéréochimie relative avait été prouvée par la structure obtenue par diffraction des rayons X du produit de cyclopropanation de l'indène et du 4-fluorostyrène. Voir: Wurz, R. P. Thèse de Doctorat, Université de Montréal, 2004.

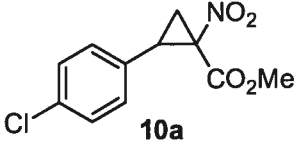
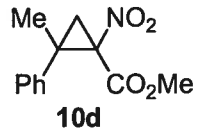
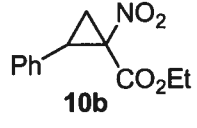
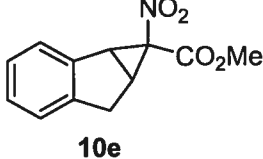
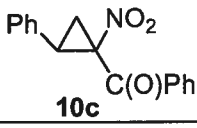
C(11) est de  $116,5^\circ$ , illustrant l'effet du cyclopropane par rapport à l'angle tétraédrique optimal de  $109,5^\circ$ .



**Figure 17.** Représentation ORTEP du (*trans*)-1-nitro-2-phénylcyclopropanecarboxylate de méthyle (**9a**)

Afin de vérifier la généralité de cette nouvelle approche, nous avons exploré l'étendue de la réaction (Tableau 12). Le 4-chlorostyrène peut être utilisé dans les conditions optimisées pour obtenir le dérivé nitrocyclopropane **10a** dans un rendement de 57%. Des alcènes 1,1- et 1,2-substitués peuvent également être utilisés. Le  $\alpha$ -méthylstyrène est transformé en nitrocyclopropane **10d** dans un rendement de 66%, alors que nitrocyclopropane **10e** est obtenu dans un rendement de 61% à partir de l'indène. On peut également utiliser d'autres dérivés nitrocarbonyle avec des rendements acceptables. Dans chaque cas, la diastéréosélectivité n'est pas affectée par rapport à la méthodologie utilisant 5 équivalents d'alcène.

**Tableau 12.** Étendue de la cyclopropanation d'alcènes en quantité stoechiométrique

entrée	produit	résultat <sup>a,b</sup>	entrée	produit	résultat <sup>a,b</sup>
1		57% 90:10	4		66% 97:3
2		73% 87:13	5		61% 97:3 <sup>c</sup>
3		71% 11:89			

<sup>a</sup>Rendement isolé. <sup>b</sup>Ratio *trans:cis* par RMN <sup>1</sup>H du brut. <sup>c</sup>Rapport *endo:exo*.

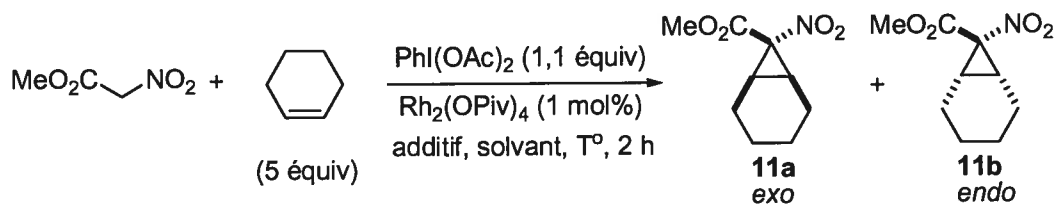
#### 2.4. Amélioration de la méthodologie pour des alcènes substitués par des groupes alkyles

Une des difficultés principales rencontrées lors du développement de la méthodologie de cyclopropanation est la réaction des alcènes substitués par des groupes alkyles. En effet, les dérivés styrène peuvent être transformés en dérivés nitrocyclopropane dans des rendements avoisinant 80%, alors que la cyclopropanation d'alcènes aliphatiques est moins efficace. La cyclopropanation d'un composé  $\alpha$ -nitro- $\alpha$ -diazooester en présence de 4-phényl-1-butène mène à un rendement de 70%. Cependant, lorsqu'un ylore d'iodonium est utilisé, aucune conversion n'est observée. Ceci est problématique pour la synthèse des acides aminés cyclopropanes comportant un substituant alkyle, tel que l'acide coronamique. Il

serait donc important d'adapter les conditions réactionnelles utilisant l'iode hypervalent pour maximiser le rendement avec ces substrats. Les plus faibles rendements obtenus avec les alcènes non dérivés du styrène peuvent être expliqués par le fait que ces derniers sont moins réactifs vis-à-vis le carbène formé, étant moins riches électroniquement.

Le cyclohexène, dont l'analyse du produit obtenu est plus simple,<sup>97</sup> a été choisi comme substrat test pour développer de nouvelles conditions réactionnelles (Tableau 13). Dans un premier temps, le cyclohexène et le nitroacétate de méthyle ont été soumis aux conditions de cyclopropanation aqueuses basiques et en absence de solvant (entrées 1 et 2). Dans les conditions aqueuses basiques, le nitroacétate de méthyle est complètement consommé et un faible rendement de 15% du cyclopropane 11 est obtenu. En absence de solvant, un rendement de 41% est obtenu, mais une grande quantité de nitroacétate de méthyle est récupéré. Il semble donc que, dans les conditions aqueuses, l'ylure d'iodonium soit formé quantitativement mais qu'il décompose principalement dû à la faible réactivité de l'alcène.

**Tableau 13.** Cyclopropanation du cyclohexène



entr\u00e9e	additif, solvant	T\u00b0	exo:endo	rendement(%)
1	Na <sub>2</sub> CO <sub>3</sub> (2,3), H <sub>2</sub> O	t.p.	85:15	15
2	aucun	t.p.	87:13	41
3	aucun	50 \u00b0C	87:13	35
4	tolu\u00e8ne	50 \u00b0C	88:12	57
5	tolu\u00e8ne <sup>a</sup>	50 \u00b0C	87:13	17

<sup>a</sup>PhI=O utilis\u00e9 au lieu de PhI(OAc)<sub>2</sub>

<sup>97</sup> La cyclopropanation du 4-ph\u00e9nyl-1-but\u00e8ne m\u00e8ne \u00e0 un m\u00e9lange 1:1 de diast\u00e9roisom\u00e8res qui ne sont pas s\u00e9parables par chromatographie et dont les signaux RMN <sup>1</sup>H se superposent.

En absence de solvant, il semble qu'après 2 h, la conversion du nitroacétate de méthyle en ylure d'iodonium soit incomplète et que le rendement soit faible pour cette raison. Ceci peut être attribuable à la plus faible solvation du diacétoxyiodobenzène dans le cyclohexène que dans le styrène. Suite à cette observation, la solution a été chauffée, ce qui n'a pas permis d'augmenter le rendement, cependant la consommation complète du nitroacétate de méthyle est observée (entrée 3). Lorsque le toluène est ajouté pour solubiliser les espèces, le rendement augmente substantiellement à 57% pour la formation du cyclopropane 11 (entrée 4). Il est donc possible d'effectuer la cyclopropanation du cyclohexène à l'aide d'un ylure d'iodonium dans un rendement similaire à celui obtenu avec un composé diazo.

## **2.5. Élimination du iodobenzène par précipitation sélective d'un sel de phosphonium**

Contrairement à leurs analogues diazo, qui libèrent de l'azote, les ylures d'iodonium libèrent de l'iodobenzène qui doit être ensuite éliminé. Évidemment, pour une utilisation sur large échelle, l'élimination de l'iodobenzène peut être problématique. Il serait donc utile d'élaborer une méthode permettant de l'éliminer par un autre moyen que la chromatographie.

### **2.5.1. Utilisation d'un support phosphonium**

Les supports sont utilisés pour éliminer des sous-produits réactionnels, mais également pour fixer des catalyseurs et des réactifs. Ils sont utilisés pour faciliter la purification d'un



produit ou pour récupérer un produit dispendieux ou toxique.<sup>98</sup> Une approche très répandue est l'immobilisation d'un réactif sur un support solide tel qu'un polymère insoluble.<sup>99</sup> Cette approche consiste à filtrer le polymère suite à la réaction pour éliminer les produits secondaires dérivés des réactifs. Par contre, cette approche comporte le désavantage que le réactif doit souvent être utilisé en excès pour contrer l'hétérogénéité des réactions qui conduit à une moins grande disponibilité du réactif. Une amélioration notable à cette technologie fut apportée par l'utilisation de supports solubles.<sup>100</sup> L'avantage principal de ces approches est que le support possède une faible masse moléculaire, les rendant plus faciles à purifier et à caractériser.

Notre groupe de recherche s'est intéressé aux tétraarylposphoniums comme supports pouvant contrôler la solubilité de réactifs et de catalyseurs (Figure 18).<sup>101</sup> L'objectif était de développer des réactifs stables, de faibles masses moléculaires et solubles dans certains solvants mais complètement insolubles lorsqu'une faible quantité d'un second solvant est ajoutée. Une propriété qui a été exploitée dans cette optique est la quasi insolubilité des

---

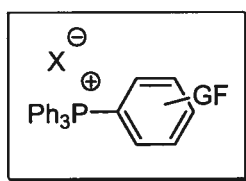
<sup>98</sup> Pour des revues récentes, voir: a) Kirschning, A.; Monenschein, H.; Wittenberg, R. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2001**, *40*, 650-679. b) Tzschucke, C. C.; Markert, C.; Bannwarth, W.; Roller, S.; Hebel, A.; Haag, R. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2002**, *41*, 3964-4000.

<sup>99</sup> a) McNamara, C. A.; Dixon, M. J.; Bradley, M. *Chem. Rev.* **2002**, *102*, 3275-3300. b) Benaglia, M.; Puglisi, A.; Cozzi, F. *Chem. Rev.* **2003**, *103*, 3401-3429.

<sup>100</sup> Polymères solubles: a) Dickerson, T. J.; Reed, N. N.; Janda, K. D. *Chem. Rev.* **2002**, *102*, 3325-3344. b) Bergbreiter, D. E. *Chem. Rev.* **2002**, *102*, 3345-3384. Fixation de réactifs sur la silice c) Song, C. E.; Lee, S.-G. *Chem. Rev.* **2002**, *102*, 3495-3524. d) Lu, Z.-L. L.; Lindner, E.; Mayer, H. A. *Chem. Rev.* **2002**, *102*, 3543-3578. Liquides ioniques et phase fluorée: e) Curran, D. P. *Angew. Chem. Int. Ed.* **1998**, *37*, 1174-1196. f) Zhang, W. *Chem. Rev.* **2004**, *104*, 2531-2556. Motifs acides ou basiques, attaches polyaromatiques: g) Yoakim, C.; Guse, I.; O'Meara, J. A.; Thavonekham, B. *Synlett* **2003**, 473-476. h) Warmus, J. S.; da Silva, M. *I. Org. Lett.* **2000**, *2*, 1807-1809. i) Bosanac, T.; Wilcox, C. S. *Org. Lett.* **2004**, *6*, 2321-2324.

<sup>101</sup> a) Poupon, J.-C.; Boezio, A. A.; Charette, A. B. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2006**, *45*, 1415-1420. b) Poupon, J.-C.; Charette, A. B. *article en préparation.*

tétraarylphosphoniums dans l'éther<sup>102</sup> ainsi que leur bonne solubilité dans le dichlorométhane. Comme la plupart des produits organiques sont solubles dans l'éther, une précipitation sélective du composé tétraarylphosphonium permet d'éliminer un sous-produit lié au sel de phosphonium. De plus, les produits organiques n'ont pas tendance à être piégés lors de la précipitation du sel de tétraarylphosphonium, ce qui est important pour le rendement.<sup>101a</sup>



X: ClO<sub>4</sub>, SbF<sub>6</sub>, PF<sub>6</sub>  
GF: groupement fonctionnel

Soluble dans CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>; insoluble dans Et<sub>2</sub>O  
~100% précipité avec 2:1 Et<sub>2</sub>O:CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>

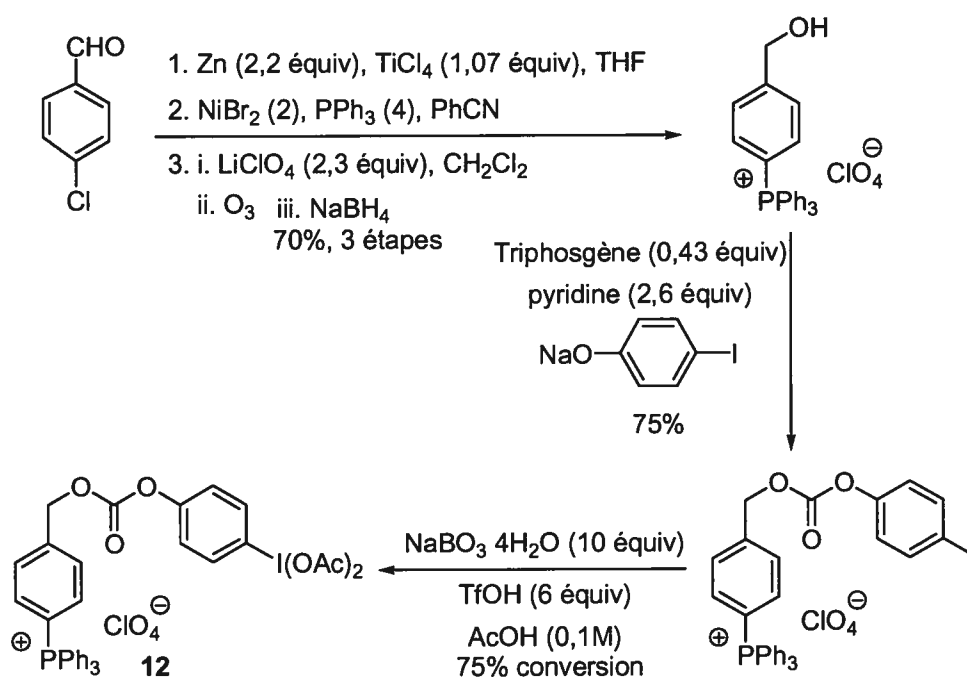
**Figure 18.** Propriétés des sels de tétraarylphosphonium

Les propriétés uniques de précipitation des sels de tétraarylphosphonium ont été utilisées afin d'immobiliser plusieurs réactifs où l'élimination des sous-produits de réaction peut être problématique. Un réactif triphénylphosphine lié au tétraarylphosphonium a été synthétisé et utilisé pour des réactions de Corey-Fuchs et de Mitsunobu. Un second sel de tétraarylphosphonium possédant l'unité azodicarboxylate a également été synthétisé et utilisé pour la réaction de Mitsunobu.<sup>101a</sup> Le développement de plusieurs autres composés supportés par des sels de tétraarylphosphonium est présentement en cours dans nos laboratoires.

<sup>102</sup> Maercker, A. *Org. React.* **1965**, *14*, 389-490.

## 2.5.2. Phosphonium contenant un iode hypervalent

La synthèse d'un sel de tétraarylphosphonium comportant un iode hypervalent a été envisagée comme solution pour éliminer l'iodobenzène résiduel dans la réaction de cyclopropanation. La synthèse a été effectuée en 5 étapes<sup>103</sup> à partir du perchlorate de [4-(hydroxyméthyl)phényl] (triphényl)phosphonium<sup>104</sup> (Schéma 7).



**Schéma 7.** Synthèse d'un tétraarylphosphonium comportant un iode hypervalent

Suite à un couplage de McMurry, le dimère du 4-chlorobenzaldéhyde est obtenu. La fonctionnalité tétraarylphosphonium est installée par une réaction de Horner, puis une

<sup>103</sup> Charette, A. B.; Roy, M. N.; résultats non-publiés. La partie expérimentale sera décrite dans le mémoire de maîtrise de Marie-Noëlle Roy.

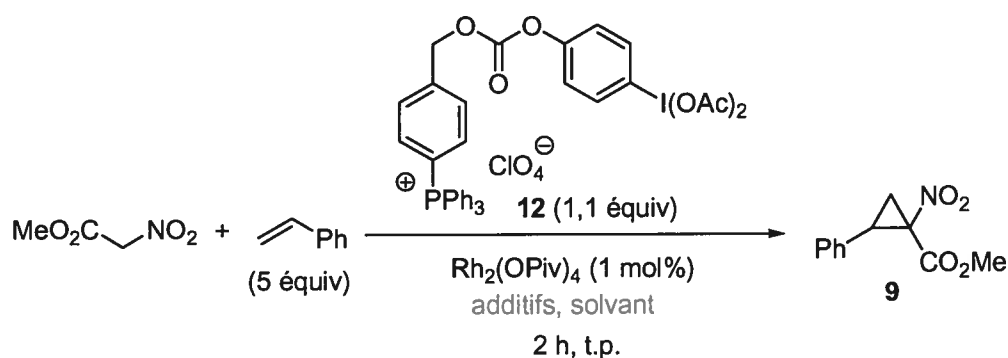
<sup>104</sup> Ce composé sert de précurseur pour l'ancrage de différentes fonctionnalités et avait déjà été synthétisé. Pour les détails, voir la partie expérimentale de la réf. 101a.

ozonolyse avec un traitement réductif produit l'alcool correspondant. Les fonctionnalités tétraarylphosphonium et iode hypervalent ont été introduites sur le même composé par la formation d'un carbonate, dont l'iodoarène est finalement oxydé pour générer l'espèce d'iode hypervalente.

La solubilité particulière des sels de tétraarylphosphonium permettra non seulement de se débarrasser aisément de l'iodoarène résiduel par précipitation sélective (et de le recycler par réoxydation si nécessaire), mais également d'optimiser la cyclopropanation par une formation plus lente (à cause de la faible solubilité) de l'ylure d'iodonium. Dans un premier temps, le diacétoxyiodoarène **12** a été testé dans la cyclopropanation catalysée au rhodium (Tableau 14). Les conditions initiales qui ont été utilisées sont celles qui génèrent un rendement optimal lorsque le diacétoxyiodobenzène est utilisé (Tableau 10). Lorsque la réaction est effectuée dans le toluène en absence de base, le cyclopropane **9** est obtenu dans un faible rendement de 25% (entrée 1). Curieusement, le composé **12** est complètement consommé et seul l'iodoarène est observé. Puisqu'une importante quantité de nitroacétate de méthyle est récupérée, il semble qu'une réaction compétitive mène à la consommation du composé **12**. Dans des conditions utilisant le carbonate de sodium comme base ainsi qu'un mélange d'eau et de toluène comme solvants, un rendement de 10% est observé (entrée 2). Il semble donc que l'utilisation d'un sel de tétraarylphosphonium affecte drastiquement la réactivité du composé d'iode hypervalent **12**. Lorsque la réaction est effectuée à plus grande concentration, un rendement similaire est observé. Finalement, un rendement acceptable (70%) a pu être obtenu en absence de solvant et de base (entrée 4). Ce résultat est surprenant quand on considère la quantité de liquide disponible pour solubiliser le sel de tétraarylphosphonium. En effet, on introduit dans la réaction une masse environ deux fois plus grande de sel de tétraarylphosphonium que la masse combinée du styrène et du nitroacétate de méthyle. Ces conditions sont compatibles avec l'élimination de l'iodoarène, puisque l'ajout d'éther à la fin de la réaction permet de précipiter

quantitativement les sels de phosphonium et de récupérer le cyclopropane **9** sans trace de composé iodoarène.<sup>105</sup>

**Tableau 14.** Cyclopropanation avec l'iode hypervalent **12**



entrée	additif (équiv), solvant	rendement (%) <sup>a</sup>
1	toluène (0,1M)	25
2	Na <sub>2</sub> CO <sub>3</sub> (2,3), H <sub>2</sub> O: toluène	10
3	toluène (0,5 M)	35
4	aucun	70

<sup>a</sup>Dans chaque cas, le diacétoxyiodoarène est totalement consommé

## 2.6. Modification du carbène métallique

L'induction asymétrique dans la cyclopropanation des composés  $\alpha$ -nitro- $\alpha$ -diazoester en utilisant de multiples catalyseurs chiraux dérivés du Rh(II) et du Cu(I) est jusqu'à présent plutôt modeste (<70% *ee*). Ces résultats sont décevants puisque certains des catalyseurs utilisés permettent d'obtenir des excès énantiomères supérieurs à 90% dans la cyclopropanation du diazoacétate. Ceci est attribuable aux différences électroniques entre les différents composés diazo d'esters.

<sup>105</sup> Le rendement isolé correspond au rendement déterminé avec un standard interne. De plus, le solide obtenu après filtration ne contient pas le cyclopropane **9**.

### 2.6.1. Réactivité des composés de type diazo

La cyclopropanation d'alcènes avec des composés diazo d'esters en présence d'une quantité catalytique d'un complexe métallique est une réaction ayant été très étudiée et le procédé est bien décrit. Une différence notable de réactivité est observée dépendant du composé diazo utilisé (Figure 19).<sup>106</sup>



**Figure 19.** Différentes classes de composés diazo

Les composés diazo possédant un seul groupement électroattracteur, incluant les  $\alpha$ -diazoacétates<sup>52d</sup> et les vinyldiazoesters,<sup>71</sup> permettent l'obtention de hauts excès énantiomères (Tableau 15, entrées 1-2). Cependant les composés diazo comportant deux groupements électroattracteurs sont moins réactifs et à ce jour des niveaux d'induction asymétrique modestes ont été observés (entrées 3-5). Avec un  $\alpha$ -diazo- $\alpha$ -nitroester, un excès énantiomère modéré (<45% *ee*) est observé,<sup>88</sup> ce qui est également le cas avec le composé diazo provenant du malonate de diméthyle (<50% *ee*).<sup>107</sup> À la lumière de ces résultats, il semble qu'il soit critique que le composé diazo ne comporte qu'un seul groupement électroattracteur pour avoir des bonnes énantiosélectivités avec les catalyseurs couramment utilisés.

<sup>106</sup> a) Davies, H. M. L.; Antoulinakis, E. *Org. React.* **2001**, *57*, 1-326. b) Rovis, T.; Evans, D. A. *Prog. Inorg. Chem.* **2001**, *50*, 1-150. c) Nishiyama, H. *Enantiomer* **1999**, *4*, 569-574. d) Doyle, M. P.; Forbes, D. C. *Chem. Rev.* **1998**, *98*, 911-936. e) Singh, V. K.; DattaGupta, A.; Sekar, G. *Synthesis* **1997**, 137-149. f) Calter, M. A. *Curr. Org. Chem.* **1997**, *1*, 37-70.

<sup>107</sup> Doyle, M. P.; Davies, S. B.; Hu, W. *Org. Lett.* **2000**, *2*, 1145-1147.

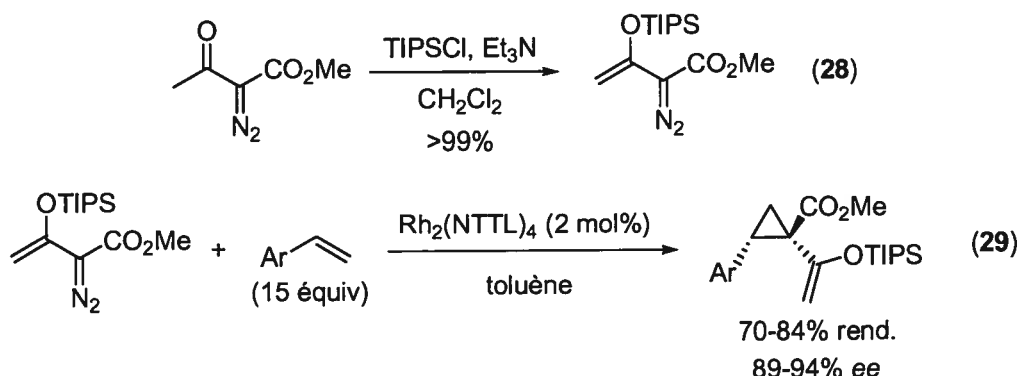
**Tableau 15.** Cyclopropanation du styrène avec différents composés diazo

entrée	diazo	catalyseur	produit	ee (%)	réf.
1		CuL <sub>n</sub> , RhL <sub>n</sub> , RuL <sub>n</sub>		>99	52e
2		Rh <sub>2</sub> (DOSP) <sub>4</sub>		90	71b
3		Rh <sub>2</sub> (MEAZ) <sub>4</sub>		50	107
4		CuL <sub>n</sub>		<72	88
5		Rh <sub>2</sub> (TFPTPA) <sub>4</sub>		45	88

### 2.6.2. Modification d'un réactif $\alpha$ -diazoacétoacétate

Dans le but de masquer un groupe électroattracteur sur le réactif diazo de départ, le groupe de recherche de Müller<sup>108</sup> a synthétisé un analogue éther d'énol silylé provenant de l'énolisation d'un  $\alpha$ -diazo- $\alpha$ -cétoester. L'énolisation a été effectuée avec succès directement sur le composé diazo en utilisant le triflate de triisopropylsilyle et la triéthylamine (équation 28). La cyclopropanation d'alcènes avec ce composé diazo en présence d'un catalyseur de Rh(II) chiral a permis d'obtenir des excès énantiomères allant jusqu'à 94% *ee* (équation 29). Il est à noter que dans des conditions similaires, la cyclopropanation de l' $\alpha$ -diazoacétoester donne un faible excès énantiomère (<15% *ee*).

<sup>108</sup> Müller, P.; Bernardinelli, G.; Allenbach, Y. F.; Ferri, M.; Flack, H. D. *Org. Lett.* **2004**, *6*, 1725-1728.



### 2.6.3. Modification de $\alpha$ -diazo- $\alpha$ -nitrocétones

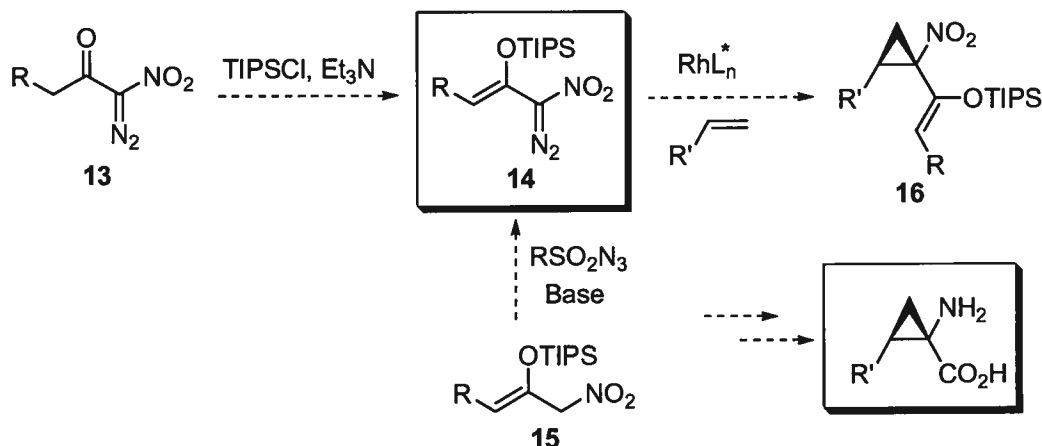
Afin de solutionner les problèmes d'induction asymétrique observés avec les  $\alpha$ -diazo- $\alpha$ -nitrocarbonylés, il a été envisagé de synthétiser un composé diazo comportant un seul groupement électroattracteur. Étant donné que la méthodologie développée dans nos laboratoires emploie la fonctionnalité nitro comme précurseur de la fonctionnalité amine, son remplacement impliquerait d'apporter plusieurs modifications de la méthodologie. Il a donc été décidé de substituer le groupe carbonyle par un groupe donneur afin d'obtenir un composé diazo dont le seul groupement électroattracteur serait le groupe nitro.

#### 2.6.3.1. Approche vers la synthèse d'un réactif $\alpha$ -diazo- $\alpha$ -vinyle nitrométhane

Le réactif diazo envisagé comporte les fonctionnalités nitro et 1-silyloxyvinyle (Schéma 8). Ce composé pourrait être synthétisé par deux routes, soit par l'énolisation du composé  $\alpha$ -nitro- $\alpha$ -diazocétone ou par le transfert de diazo d'un composé nitro éther d'énol silylé. L'avantage de cette modification est qu'elle n'implique pas de changement majeur dans la préparation des acides aminés cyclopropanes. Suite à la cyclopropanation, une déprotection



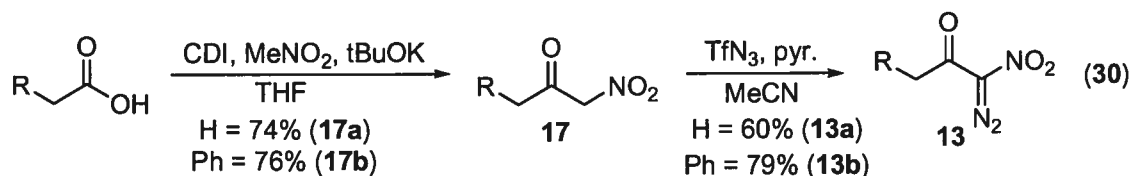
de l'éther d'énol silylé permettrait de récupérer la fonctionnalité cétone. Alternativement, l'éther d'énol silylé pourrait être ozonolysé afin d'obtenir un ester.



**Schéma 8.** Nouvelle approche utilisant le réactif diazo 14

### 2.6.3.2. Tentatives d'énolisation d'une $\alpha$ -diazo- $\alpha$ -nitrocétone

La synthèse du composé diazo 14 a été envisagée par l'énolisation d'une  $\alpha$ -diazo- $\alpha$ -nitrocétone. Les nitrocétones 13a et 13b sont obtenues par addition du carbanion du nitrométhane sur le chlorure d'acide correspondant. D'autre part, les  $\alpha$ -diazo- $\alpha$ -nitrocétones correspondantes ont été synthétisées en utilisant un transfert de diazo avec l'azidure de triflyle (équation 30).<sup>86</sup>



Le composé diazo 13a, comportant une cétone méthylique, a été soumis aux conditions d'énolisation rapportées dans la littérature avec un  $\alpha$ -diazocétoester (Tableau 16).<sup>108</sup> Malheureusement, la formation de l'éther d'énol silylé n'a pu être observée. Une faible quantité de produit de départ résiduel ainsi que beaucoup de décomposition ont été

observés (entrée 1). L'hypothèse émise suite à ce résultat était que le composé diazo était sensible. Il a donc été décidé d'éviter d'effectuer un parachèvement, sans succès (entrée 2). La modification de l'ordre d'addition n'affecte pas le comportement de la réaction et la décomposition du produit de départ est observée (entrée 3).

**Tableau 16.** Tentative de formation d'un éther d'énol silylé par énolisation

$$\text{R-CH}_2\text{-C(=O)-C(NO}_2\text{)=N}_2 \xrightarrow[\text{CH}_2\text{Cl}_2, 0\text{ }^\circ\text{C}]{\text{iPr}_3\text{SiOTf, base}} \text{R-CH=C(OTIPS)-C(NO}_2\text{)=N}_2$$

entrée	R	base	ordre d'addition	résultat <sup>a</sup>
1	Ph	Et <sub>3</sub> N	i) base; ii) TIPSOTf	déc. <sup>b</sup>
2	Ph	Et <sub>3</sub> N	i) base; ii) TIPSOTf	déc.
3	Ph	Et <sub>3</sub> N	i) TIPSOTf; ii) base	déc.
4	H	Et <sub>3</sub> N	i) TIPSOTf; ii) base	déc.
5	H	DTBMP	i) TIPSOTf; ii) base	<b>13</b>
6	H	DIPEA	i) TIPSOTf; ii) base	déc.
7	H	Pyridine	i) TIPSOTf; ii) base	<b>13</b>

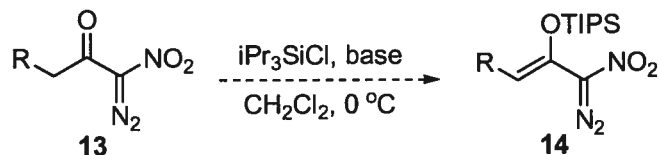
<sup>a</sup>Observé par RMN <sup>1</sup>H du brut réactionnel. <sup>b</sup>Un parachèvement avec NaHCO<sub>3</sub> (aq.) a été effectué.

La nature de la base utilisée a été modifiée. Lorsqu'une autre trialkylamine est utilisée, telle que la base de Hunig, la décomposition du composé diazo **13a** est observée (entrée 5). Des bases telles que la 2,6-di-*tert*-butyl-4-méthylpyridine ou la pyridine résultent en la récupération du produit de départ (entrée 6 et 7).

Le remplacement du triflate de triisopropylsilyle, plus réactif, par le chlorure de triisopropylsilyle a été effectué. L'utilisation de diverses bases mène encore une fois à la décomposition du diazo **13**. Lorsque la diisopropylamine est ajoutée sur le composé diazo **13b** dans le dichlorométhane à 0 °C, la décomposition du produit est observée. Il semble

donc que la différence de réactivité provient de l'incompatibilité des bases avec le composé  $\alpha$ -diazoo- $\alpha$ -nitrocétone.

**Tableau 17.** Tentative d'énolisation d'un diazocarbonyle

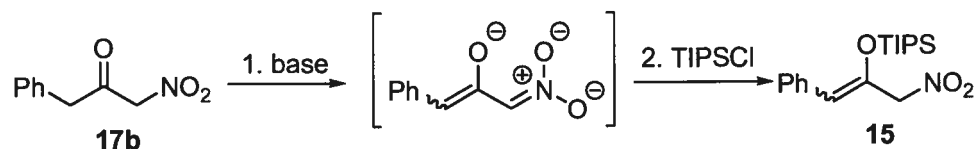


entrée	R	base	ordre d'addition	résultat <sup>a</sup>
1	H	Pyridine	i) TIPSCl; ii) base	<b>14</b>
2	H	NaH	i) base; ii) TIPSCl	déc.
3	H	iPrMgCl	i) TIPSCl; ii) base	déc.
4	Ph	DBU	i) TIPSCl; ii) base	déc.

<sup>a</sup>Observé par RMN <sup>1</sup>H du brut réactionnel. <sup>b</sup>Un parachèvement avec NaHCO<sub>3</sub> (aq.) a été effectué.

### 2.6.3.3. Synthèse de l' $\alpha$ -diazoo- $\alpha$ -vinylnitrométhane **14** par transfert diazo

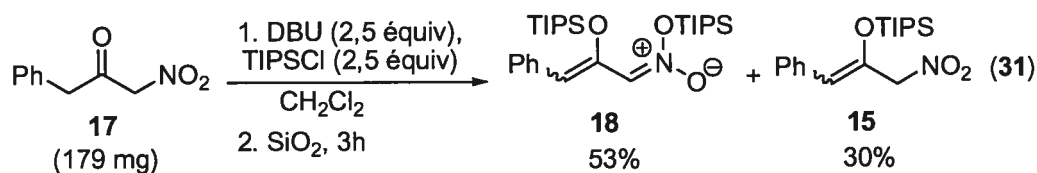
Suite aux difficultés rencontrées dans l'énolisation des  $\alpha$ -diazoo- $\alpha$ -nitrocétones, la stratégie synthétique a été révisée et il a été envisagé d'effectuer la synthèse d'un composé comportant les fonctionnalités nitro et éther d'énol silylé. Ce composé pourrait par la suite être traité par l'azoture de triflyle afin d'effectuer le transfert de diazo. La nitrocétone **17b** a été choisie, puisque la présence d'un groupement phényle augmente l'acidité des atomes d'hydrogènes, ce qui facilitera la diénolisation de la nitrocétone. La présence de la fonctionnalité nitro vient compliquer la diénolisation sous deux aspects. L'utilisation d'un seul équivalent de base mène à la formation de l'éther d'énol silylé avec la mauvaise chimiosélectivité, alors que l'utilisation d'une base forte est incompatible avec la fonctionnalité nitro.

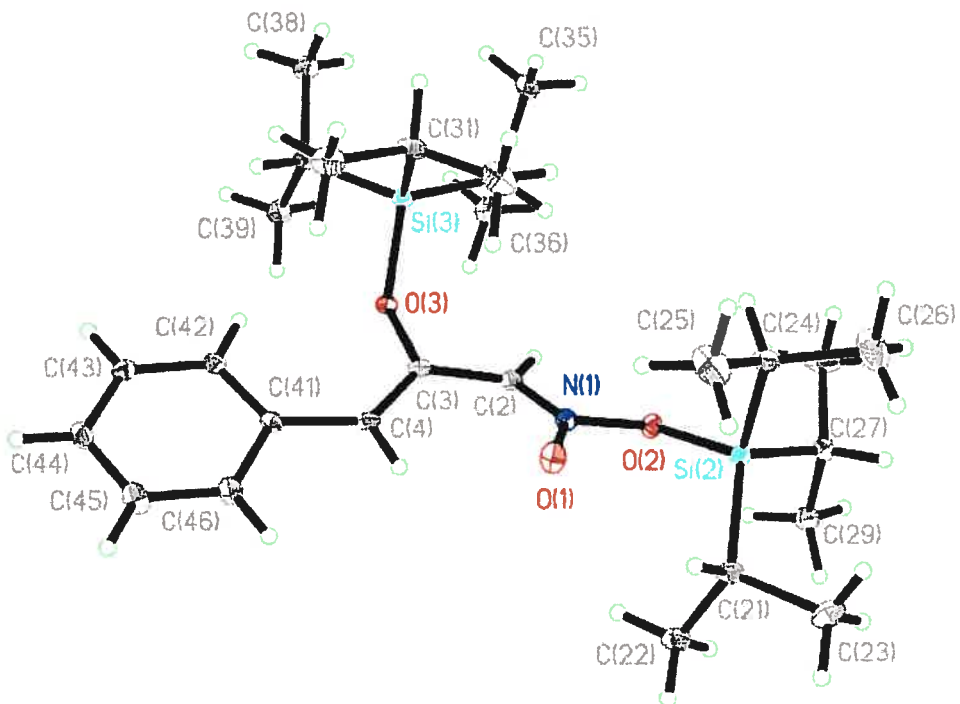
**Tableau 18.** Diénolisation d'une nitrocétone

entrée	base (équiv)	TIPSCI (équiv)	Résultat
1	NaHMDS (2) <sup>b</sup>	1,2	déc.
2	BuLi (2,2) <sup>b</sup>	2,5	déc.
3	DBU (2,5)	1,2	Mélange de produits
4	DBU (2,5)	2,5	2 produits

<sup>a</sup>Analyse RMN <sup>1</sup>H du brut réactionnel. <sup>b</sup>Base ajoutée à -78 °C.

Lorsque l'énolisation est tentée avec une base forte, telle un amidure ou un alkylolithien, la décomposition de la nitrocétone est observée (Tableau 18, entrées 1 et 2). L'utilisation d'une amidine telle que DBU avec un seul équivalent de chlorure de triisopropylsilyle mène à un mélange complexe de produits. Cependant, l'utilisation d'un excès de chlorure de triisopropylsilyle (2,5 équiv.) mène à la formation exclusive de deux produits : le composé nitro **15**, ainsi qu'un autre jusqu'alors non identifiable. Lorsque ces conditions réactionnelles ont été reproduites sur plus grande échelle, les deux produits ont été isolés (équation 31). Le nitro **15** est isolé dans un rendement de 30% sous forme d'un seul isomère, non déterminé à ce point. Un deuxième produit cristallin a été obtenu dans un rendement de 53% et sa structure a été établie sans ambiguïté par diffraction des rayons X comme étant le produit de disilylation **18** (Figure 20). L'isomère Z de l'éther d'énol silylé est obtenu sélectivement. La stéréochimie du composé nitro **15** a été assignée à la fois par analogie avec la stéréochimie obtenue pour le produit **18** ainsi que par le clivage du groupement silyle pour libérer la fonctionnalité nitro.

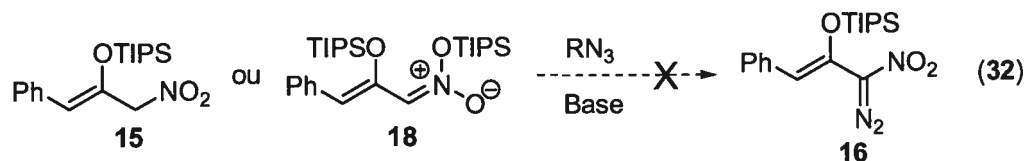




**Figure 20.** Représentation ORTEP de (5Z)-7-benzylidène-3,3,9,9-tétraisopropyl-2,10-diméthyl-4,8-dioxa-5-aza-3,9-disilaundéc-5-ène 5-oxyde (**18**)

#### 2.6.3.4. Tentative de transfert diazo sur les composés **15** et **18**

La synthèse du composé diazo **16** a été tentée par un transfert de diazo à partir des composés **15** et **18**. Malgré les nombreuses conditions réactionnelles testées, la formation du composé diazo n'a jamais été observée, ce qui semble dû à la différence d'acidité des protons à abstraire (équation 32). L'utilisation de bases plus fortes mène à la formation de produits de décomposition.



## 2.7. Conclusions

La synthèse de l'acide coronamique racémique a été effectuée en quatre étapes à partir du nitroacétate d'éthyle avec le butène. Notre voie d'accès aux acides aminés est directe et nécessite moins d'étapes que la majorité des méthodologies existantes. Cependant notre méthodologie est limitée par l'utilisation d'un composé diazo et par le manque de contrôle de la diastéréo- et de l'énantiosélectivité.

Il a été possible d'améliorer la méthodologie de cyclopropanation d'ylures d'iodonium en développant des conditions permettant l'utilisation de l'alcène comme réactif limitant. De plus, il a été possible d'améliorer les conditions réactionnelles pour la cyclopropanation du cyclohexène en augmentant substantiellement le rendement obtenu. Finalement, un réactif d'iode hypervalent sur un support phosphonium a pu être utilisé pour se débarrasser aisément du iodobenzène, qui est le sous-produit de la réaction.

Dans le but d'obtenir une énantiosélectivité plus élevée, des efforts ont été investis dans la modulation d'une nitrocétone en composé diazo comportant un seul groupement électroattracteur. Ces efforts ont été infructueux dû à l'incapacité d'effectuer l'énolisation des  $\alpha$ -diazo- $\alpha$ -nitrocétones ainsi que d'effectuer le transfert de diazo sur le composé nitro comportant un éther d'énol silylé.

### Chapitre 3. Synthèse catalytique asymétrique des acides aminés cyclopropanes

Bien que la méthode de synthèse expéditive du motif acide aminé cyclopropane développée dans notre groupe de recherche soit attirante, le développement d'une version asymétrique est nécessaire afin de réaliser pleinement le potentiel de l'approche utilisant un composé  $\alpha$ -nitroester comme précurseur (section 1.4 et 0). Le développement d'une méthode catalytique asymétrique permettrait d'accéder aux acides aminés cyclopropanes énanti enrichis ainsi qu'aux aminocyclopropanes chiraux. De plus, la recherche d'une réaction énantiosélective devra être effectuée simultanément avec le contrôle de la diastéréosélectivité. Le présent chapitre portera sur le développement d'une version asymétrique à l'aide de catalyseurs chiraux de cuivre (Schéma 9).<sup>109</sup>

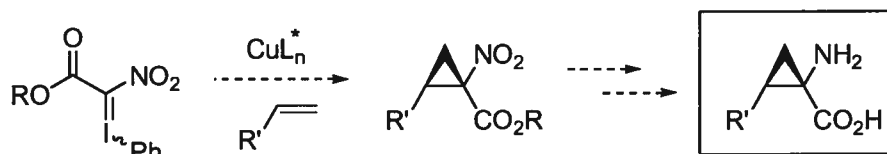


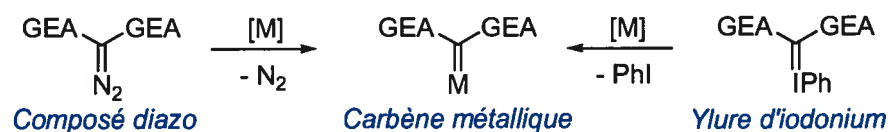
Schéma 9. Nouvelle approche pour la synthèse asymétrique des acides aminés cyclopropanes

#### 3.1. Précédents de cyclopropanation catalysée par des complexes de cuivre des ylures d'iodonium

La cyclopropanation des composés diazo catalysée par des complexes chiraux de cuivre(I) est un procédé bien décrit qui a été utilisé avec succès (section 2.6.1). Parmi tous

<sup>109</sup> Une partie de ces travaux a été publiée, voir: Moreau, B.; Charette, A. B. *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 18014-18015.

les exemples décrits dans la littérature,<sup>110</sup> on dénote que la cyclopropanation de composés diazo comportant deux groupements électroattracteurs mène à des énantiosélectivités faibles à modérées (section 1.3.3).<sup>68</sup> La cyclopropanation asymétrique des ylures d'iodonium par des complexes chiraux de cuivre(I) est cependant moins documentée puisqu'une analogie directe peut être effectuée entre la réactivité de ces derniers et les composés diazo comportant deux groupements électroattracteurs. En effet, il est postulé que suite à la décomposition d'un composé diazo ou d'un ylure d'iodonium par le cuivre (ou un autre métal de transition), le même intermédiaire carbène métallique est formé (Figure 21).



**Figure 21.** Formation d'un carbène métallique

La réactivité des ylures d'iodonium a été comparée avec celle des composés diazo à maintes reprises.<sup>111</sup> Moriarty a ainsi été un des pionniers dans l'utilisation de l'iode hypervalent en remplacement des composés diazo, trop hasardeux pour être utilisés sur grande échelle.<sup>112</sup> La réaction de cyclopropanation intramoléculaire d'un ylure d'iodonium avec un alcène procède en présence d'une quantité stoechiométrique de CuCl (équations 33

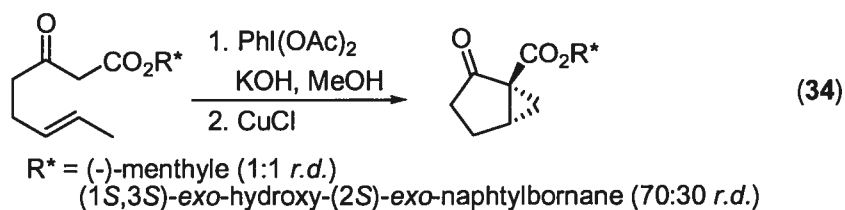
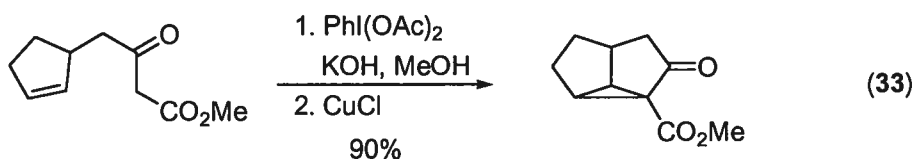
<sup>110</sup> Pour un des premiers exemples utilisant un complexe chiral de bis(oxazoline) de cuivre: Evans, D. A.; Woerpel, K. A.; Hinman, M. M.; Faul, M. M. *J. Am. Chem. Soc.* **1991**, *113*, 726-728.

<sup>111</sup> a) Moriarty, R. M.; Bailey, B. R. III; Prakash, O.; Prakash, I. *J. Am. Chem. Soc.* **1985**, *107*, 1375-1378. b) Moriarty, R. M.; Prakash, O.; Vaid, R. K.; Zhao, L. *J. Am. Chem. Soc.* **1989**, *111*, 6443-6444. c) Moriarty, R. M. *J. Org. Chem.* **2005**, *70*, 2893-2903. d) Moriarty, R. M.; Kim, J.; Guo, L. *Tetrahedron Lett.* **1993**, *34*, 4129-4132.

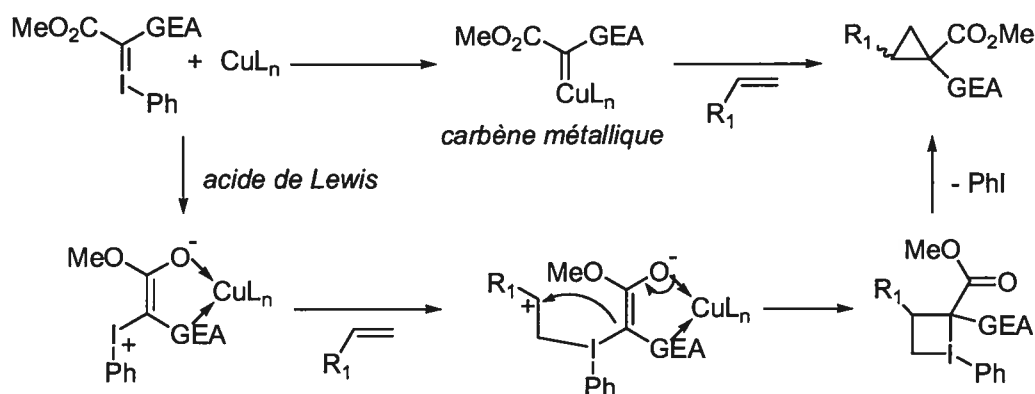
<sup>112</sup> La décomposition de composés diazos dans le transfert asymétrique de carbènes est presque exclusivement limitée à la recherche en laboratoire et très peu de procédés sur grande échelle sont connus. Voir: a) Aratani, T. *Pure Appl. Chem.* **1985**, *57*, 1839-1844. b) Noyori, R. *Science* **1990**, *248*, 1194-1199. c) Salzmann, T. N.; Ratcliff, R. W.; Christensen, B. G.; Bouffard, F. A. *J. Am. Chem. Soc.* **1980**, *102*, 6161-6163.



et 34). Lorsqu'un auxiliaire chiral est utilisé, de faibles diastéréosélectivités sont obtenues (équation 34). Il a été observé que malgré l'effet catalytique du CuCl, la réaction pouvait également être effectuée en absence de catalyseur, en chauffant le milieu réactionnel. La formation d'un intermédiaire carbène métallique a ainsi été remise en question pour la réaction impliquant des ylures d'iodonium.



Pour expliquer ces résultats surprenants, Moriarty a proposé un mécanisme dans lequel l'ylure agit comme dipolarophile avec l'alcène, générant un intermédiaire zwitterionique, qui cyclise par la suite (Schéma 10).<sup>11b</sup> L'extrusion d'iodobenzène génère finalement le cyclopropane. Alternativement, Müller a proposé un mécanisme impliquant un carbène libre (radical ou biradical) pour expliquer la réaction en absence de catalyseur.

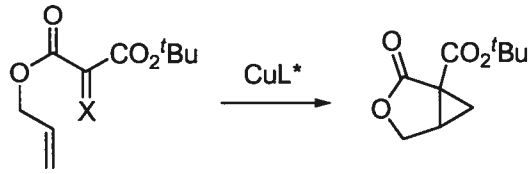


**Schéma 10.** Mécanismes proposés pour la cyclopropanation d'ylures d'iodonium

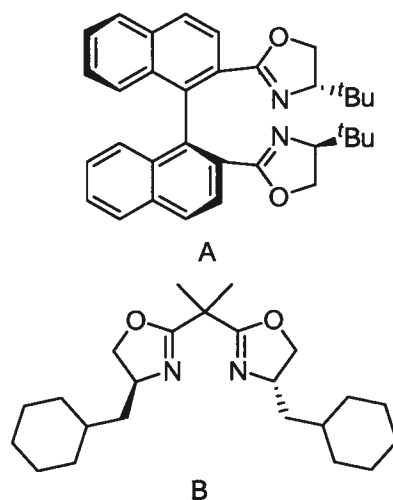
Un haut niveau d'induction asymétrique serait peu probable avec le mécanisme proposé par Moriarty, puisque ceci impliquerait une réaction se déroulant hors la sphère de coordination

du métal. Müller a testé différents catalyseurs chiraux de cuivre dans la cyclopropanation de composés de type diazo et d'ylures d'iodonium (Tableau 19). Cette comparaison directe a permis d'obtenir des excès énantiomères faibles à modérés dans les deux cas. Étonnamment, des excès énantiomères très variables sont observés dans la réaction de cyclopropanation d'un diazo et d'un ylure d'iodonium issu du même précurseur dicarbonyle.

**Tableau 19.** Comparaison directe entre les diazos et les ylures d'iodonium



entrée	X	ligand	rendement (%)	ee (%)
1	I=Ph	A	34	30
2	N <sub>2</sub>	A	21	74
3	I=Ph	B	46	42
4	N <sub>2</sub>	B	81	35



Cette étude visait à démontrer que tout comme dans le cas des composés diazo, un intermédiaire carbène métallique est impliqué dans la cyclopropanation des ylures d'iodonium. Suite à la publication, Moriarty a suggéré que la faible induction asymétrique obtenue par l'utilisation de catalyseurs chiraux de cuivre pourrait s'expliquer par une catalyse de type acide de Lewis. Il semble donc que le mécanisme de cyclopropanation des ylures d'iodonium demeure, jusqu'à ce jour, un sujet de discussion. L'obtention de hautes énantiosélectivités seraient en désaccord avec le mécanisme de Moriarty et viendrait confirmer la présence d'un carbène métallique comme intermédiaire. Les ylures d'iodonium peuvent être générés à partir de précurseurs possédant un groupement

méthylène et dont les protons sont acides, tels que les malonates,<sup>113</sup> les  $\beta$ -cétoesters, les  $\beta$ -cétosulfones, les nitroesters, etc.

## 3.2. Cyclopropanation catalysée au cuivre de dérivés nitroester

### 3.2.1. Cyclopropanation d'un $\alpha$ -dialzo- $\alpha$ -nitroester

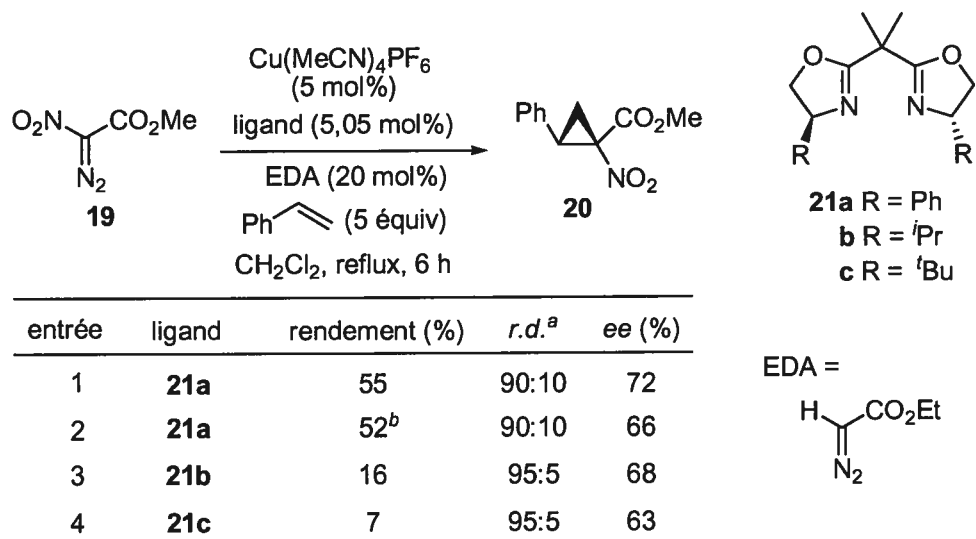
Dans le cadre de l'investigation sur l'induction asymétrique dans la réaction de cyclopropanation avec des  $\alpha$ -dialzo- $\alpha$ -nitroesters,<sup>88</sup> des complexes de bis(oxazolines) chirales de cuivre(I) ont été utilisés (Tableau 20). Des tests initiaux ont permis de conclure que la décomposition de l' $\alpha$ -dialzo- $\alpha$ -nitroacétate de méthyle en carbène de cuivre ne peut être effectuée qu'en présence d'un additif (dialzoacétate d'éthyle), utilisé pour activer le complexe de cuivre. Bien que des rendements modestes du cyclopropane ont été obtenus, le composé dialzo de départ a pu être récupéré dans un excellent rendement. Un excès énantiomère allant jusqu'à 72% a été obtenu, mais la variation du ligand bis(oxazoline) **21** ainsi que l'utilisation de différentes sources de cuivre n'ont pas permis d'obtenir une plus grande énantiosélectivité ni une meilleure réactivité. Il est à noter que la réaction doit être effectuée à reflux et que l'addition du composé dialzo **19** doit être exécutée sur une période de 2 h à l'aide d'une pompe seringue. Étant donné les niveaux d'induction asymétrique décevants et la faible réactivité, le potentiel de la réaction n'a pas été exploité et la stéréochimie absolue des produits énantioenrichis n'a pas été déterminée.<sup>114</sup>

---

<sup>113</sup> a) Camacho, M. B.; Clark, A. E.; Liebrecht, T. A.; DeLuca, J. P. *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 5210-5211.

b) Dauban, P.; Sanière, L.; Tarrade, A.; Dodd, R. H. *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, *123*, 7707-7708.

<sup>114</sup> O'Bannon et Dailey avaient également constaté que la réactivité des  $\alpha$ -dialzo- $\alpha$ -nitrocarbonyles était réduit, avant d'abandonner leurs travaux en synthèse asymétrique: O'Bannon, P. E.; Dailey, W. P.; *Tetrahedron* **1990**, *46*, 7341-7358.

**Tableau 20.** Cyclopropanation du  $\alpha$ -diazoo- $\alpha$ -nitroacétate de méthyle

<sup>a</sup>Le diastéréoisomère *trans* est obtenu majoritairement dans tous les cas. <sup>b</sup>10 mol% d'EDA utilisés.

### 3.2.2. Cyclopropanation d'un ylure d'iodonium dérivé du nitroacétate de méthyle

Suite à ces travaux, il a été tenté d'adapter la cyclopropanation de l' $\alpha$ -diazoo- $\alpha$ -nitroacétate de méthyle catalysée par un complexe de cuivre à la réaction de son ylure d'iodonium analogue. Tout comme pour la cyclopropanation catalysée au rhodium,<sup>87a</sup> il était attendu que le niveau d'induction asymétrique de la réaction catalysée au cuivre soit similaire pour le composé diazo et l'ylure d'iodonium. Cependant, il est plus pratique d'utiliser les ylures d'iodonium, tant au niveau des étapes synthétiques requises qu'au point de vue de la sécurité.

### 3.2.2.1. Essais initiaux

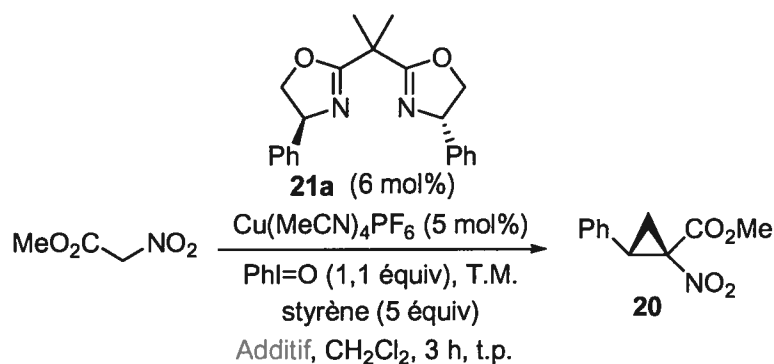
Les travaux précédents utilisant l' $\alpha$ -dialzo- $\alpha$ -nitroacétate de méthyle avaient démontré la nécessité d'utiliser un additif tel que le diazoacétate d'éthyle pour activer le complexe de cuivre, par le déplacement des ligands acétonitrile. L'inconvénient principal de l'ajout de cet additif est la formation d'une quantité non négligeable (0,2 équivalent en théorie) d'un sous-produit devant être séparé par chromatographie. L'iodosobenzène a été choisi comme source d'iode hypervalent, alors que du tamis moléculaire a été utilisé afin de piéger l'eau formée suite à la génération de l'ylure (Tableau 21).

Finalelement, pour fins de comparaison, les paramètres optimisés précédemment dans la réaction du composé diazo ont été conservés. Ainsi, le  $\text{Cu}(\text{MeCN})_4\text{PF}_6$  a été employé comme source de cuivre en présence de la bis(oxazoline) **21a**. Le nitroacétate de méthyle et le styrène ont été choisis comme substrats tests et la réaction a été réalisée dans le dichlorométhane. La réaction a été effectuée dans un premier temps à la température ambiante. Pour ces premières expériences, la solution de catalyseur a été filtrée et un léger excès de bis(oxazoline) a été utilisée afin d'éviter la réaction catalysée par une espèce de cuivre libre. Dans ces conditions (entrée 1), un faible rendement (13%) du cyclopropane **20** est accompagné d'une diastéréosélectivité modeste (85:15) et d'un excès énantiomère similaire (75% *ee*) à celui observé précédemment pour le composé diazo analogue (72% *ee*). Tel qu'observé précédemment avec des catalyseurs à base de rhodium, le diastéréoisomère *trans* est obtenu majoritairement. La détermination de la configuration absolue représentée sera discutée plus tard (section 3.2.2.8).

Malgré le rendement réduit, le résultat obtenu peut être analysé d'un oeil optimiste. En effet, il a été possible d'accomplir la cyclopropanation asymétrique sans avoir recours à l'addition lente d'un composé explosif. Ceci représente une amélioration notable puisque la

synthèse du composé diazo nécessite deux étapes synthétiques additionnelles, soit la formation de l'azoture de triflyle et la réaction de transfert de diazo. De plus, la majorité du matériel récupéré est le nitroacétate de méthyle. Cette observation indique que la première étape, qui consiste en la formation de l'ylure d'iodonium, est incomplète.

**Tableau 21.** Essais initiaux de cyclopropanation catalysée au cuivre



entrée	additif (équiv)	rendement (%) <sup>a</sup>	<i>r.d.</i> <sup>b,c</sup>	<i>ee</i> (%) <sup>d</sup>
1	EDA (0,2)	13	85:15	75
2	aucun	10	85:15	75
3	Na <sub>2</sub> CO <sub>3</sub> (2,3)	11 <sup>e</sup>	92:8	74

<sup>a</sup>Rendement isolé. <sup>b</sup>Le diastéréoisomère *trans* est majoritaire. <sup>c</sup>Déterminé par RMN <sup>1</sup>H du brut. <sup>d</sup>Déterminé par SFC. <sup>e</sup>Le nitroacétate de méthyle est totalement consommé.

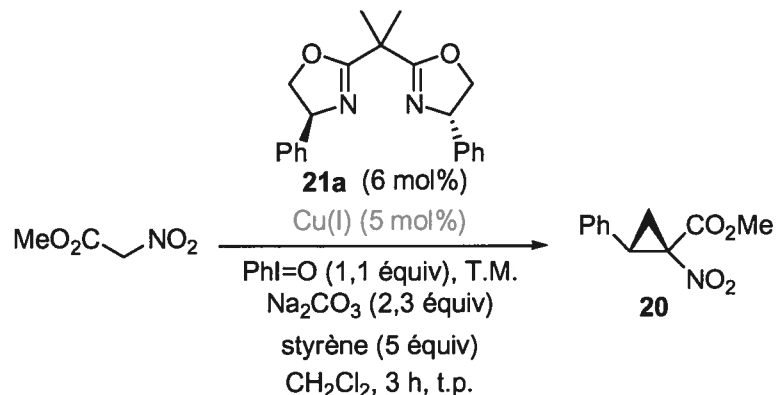
La réaction a aussi été effectuée en absence de diazoacétate d'éthyle afin de vérifier si son utilisation est nécessaire au déroulement de la réaction (entrée 2). Étonnamment, la réaction procède pour générer le nitrocyclopropane **20** dans un rendement similaire (10%). Dans le but de favoriser la conversion totale du nitroacétate de méthyle, le carbonate de sodium a été utilisé comme base (entrée 3). Un rendement similaire aux essais précédents est observé (11%). Cependant, la consommation complète du produit de départ et la formation d'iodobenzène indique que l'ajout du carbonate de sodium a permis la formation quantitative de l'ylure d'iodonium. Le faible rendement obtenu doit provenir d'un problème associé au catalyseur de cuivre, soit sa destruction en début de la réaction ou sa trop faible

réactivité. Afin de trouver des conditions permettant d'augmenter le rendement de la réaction, plusieurs paramètres ont été modifiés, tels que la source d'iode hypervalent, la stoechiométrie du catalyseur, la température et le temps réactionnel. L'utilisation du diacétoxyiodobenzène [ $\text{PhI}(\text{OAc})_2$ ] en remplacement de l'iodosobenzène ( $\text{PhI}=\text{O}$ ), l'utilisation de 25 mol% de catalyseur ainsi que la filtration préalable du catalyseur n'ont pas eu d'impact notable sur le rendement ni sur l'excès énantiomère. Des temps réactionnels plus longs ainsi que le chauffage de la réaction à reflux n'améliorent pas le rendement davantage.

Suite à ces premiers essais, il semble que la destruction du catalyseur ne soit pas la cause des faibles rendements observés, puisque l'utilisation de 25 mol% de catalyseur mène au même rendement qu'avec 5 mol%. De plus, la consommation totale du produit de départ indique que l'étape de formation de l'ylure d'iodonium n'est probablement pas le problème.

### 3.2.2.2. Modification de la source de cuivre

Le faible rendement obtenu semble attribuable à la faible réactivité du complexe de cuivre(I) utilisé. La présence d'acétonitrile peut nuire à la réactivité du cuivre(I) en occupant des sites de coordination. Le contre-ion hexafluorophosphate, très dissocié du cuivre, rend l'espèce catalytique plus sensible. Différentes sources de cuivre ont alors été utilisées pour la cyclopropanation du nitroacétate de méthyle (Tableau 22). L'utilisation du triflate de cuivre (I) ainsi que des halogénures de cuivre(I) ( $\text{CuCl}$ ,  $\text{CuBr}$  et  $\text{CuI}$ ) ne mène pas à la formation du nitrocyclopropane (entrée 2-5). Il semble donc qu'une source de cuivre avec un contre-ion plus dissocié soit nécessaire pour obtenir une bonne réactivité.

**Tableau 22.** Modification de la source de cuivre utilisée

entrée	Cu(I)	rendement (%) <sup>a</sup>	r.d. <sup>b,c</sup>	ee (%) <sup>d</sup>
1	Cu(MeCN) <sub>4</sub> PF <sub>6</sub>	11	92:8	74
2	(CuOTf) <sub>2</sub> .toluène	0	-	-
3	CuCl	0	-	-
4	CuBr	0	-	-
5	CuI	0	-	-
6	CuPF <sub>6</sub> <sup>e</sup>	15	92:8	nd
7	CuBF <sub>4</sub> <sup>e</sup>	26	91:9	nd
8	CuB(ArF) <sub>4</sub> <sup>e</sup>	37	90:10	nd
9	CuClO <sub>4</sub> <sup>e</sup>	25	91:9	nd
10	CuSbF <sub>6</sub> <sup>e</sup>	58	92:8	82

<sup>a</sup>Rendement isolé. <sup>b</sup>Le diastéréoisomère *trans* est majoritaire.

<sup>c</sup>Déterminé par RMN <sup>1</sup>H du brut. <sup>d</sup>Déterminé par SFC.

<sup>e</sup>Préparés en mélangeant CuCl et un sel du contre-ion correspondant.

Différentes sources de cuivre(I) contenant un contre-ion dissocié ont ensuite été employées. L'utilisation de l'hexafluorophosphate de cuivre, généré par le mélange de chlorure de cuivre et d'hexafluorophosphate d'argent, mène à un rendement légèrement amélioré (15%) (entrée 6). D'autres sources de cuivre, telles que le tétrafluoroborate, le tétrakis(3,5-bis(trifluorométhyl)phényl)borate (B(ArF)<sub>4</sub>) et le perchlorate de cuivre, ont généré le produit attendu avec de faibles rendements (25-37%) (entrées 7-9). L'utilisation de l'hexafluoroantimonate de cuivre, généré en mélangeant le chlorure de cuivre et



l'hexafluoroantimonate d'argent, permet d'obtenir un rendement de 58% (entrée 10). Cependant, la formation de quantités importantes de produits secondaires est observée, tels que l'oxyde de styrène (20%)<sup>115</sup> et l'isooxazoline issue de l'ouverture du cyclopropane (15%).<sup>116</sup> L'énantiosélectivité de cette réaction est affectée substantiellement par la source de cuivre utilisée, puisqu'un excès énantiomère de 82% est obtenu, ce qui représente une augmentation significative par rapport à ce qui avait été obtenu précédemment (74% *ee*). La présence d'acétonitrile est nuisible aux énantiosélectivités, puisque l'ajout de cet agent complexant (20 mol%) lors de la réaction impliquant l'hexafluoroantimonate de cuivre mène à un excès énantiomère réduit (52%).

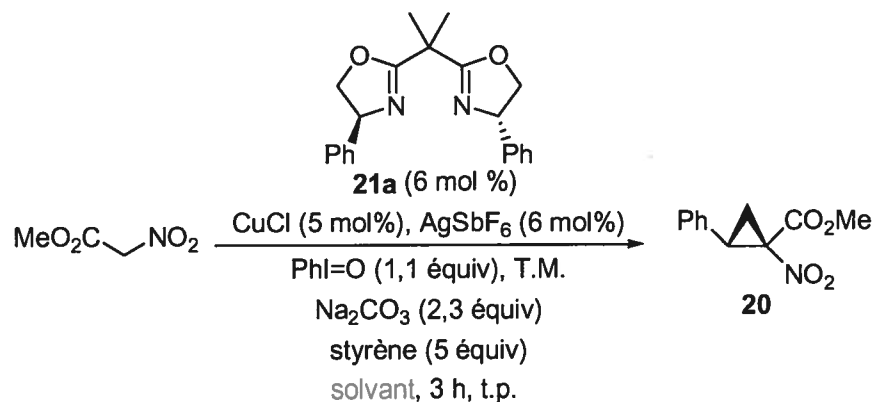
### 3.2.2.3. Modification du solvant

Une étude de l'effet du solvant a été effectuée suite à l'observation clé concernant l'impact négatif de l'acétonitrile sur l'énantiosélectivité (Tableau 23). À des fins de comparaison, la réaction a été effectuée à une concentration fixe de 0,2 M. L'utilisation de solvants aromatiques, tels que le toluène et le benzène, permet d'augmenter substantiellement l'excès énantiomère de 85 à 89%, tout comme le rendement de 65 à 72% (entrées 2 et 3). De plus, la formation de sous-produits, qui était problématique dans le dichlorométhane, est à toutes fins pratiques supprimée dans ces solvants. L'utilisation du chlorobenzène, plus polaire, mène à un excès énantiomère réduit (entrée 4) alors que le chloroforme, l'éther et le *o*-xylène mènent à de plus faibles rendements (entrées 5-7). Ces rendements plus faibles peuvent être expliqués par une différence de solubilité des espèces dans ces solvants (voir section 3.5).

---

<sup>115</sup> Pour l'époxydation d'alcènes avec  $\text{PhI=O}$  et un complexe métallique, voir réf. 91a.

<sup>116</sup> Pour l'ouverture de cyclopropanes avec un acide de Lewis, voir: Reissig, H.-U.; Zimmer, R. *Chem. Rev.* **2003**, *103*, 1151-1196.

**Tableau 23.** Modification du solvant utilisé

entr\u00e9e	solvant (M)	rendement (%) <sup>a</sup>	<i>r.d.</i> <sup>b,c</sup>	<i>ee</i> (%) <sup>d</sup>
1	CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub> (0,2)	58	92 : 8	82
2	tolu\u00e8ne (0,2)	65	92 : 8	85
3	benz\u00e8ne (0,2)	72	93 : 7	89
4	Cl-C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> (0,2)	54	91 : 9	81
5	CHCl <sub>3</sub> (0,2)	26	94 : 6	89
6	Et <sub>2</sub> O (0,2)	38	>95 : 5	89
7	<i>o</i> -xyl\u00e8ne (0,2)	36	95 : 5	90
8	tolu\u00e8ne (0,04)	58	92 : 8	91
9	benz\u00e8ne (0,1)	73	93 : 7	91

<sup>a</sup>Rendement isol\u00e9. <sup>b</sup>Le diast\u00e9roisom\u00e8re *trans* est majoritaire.

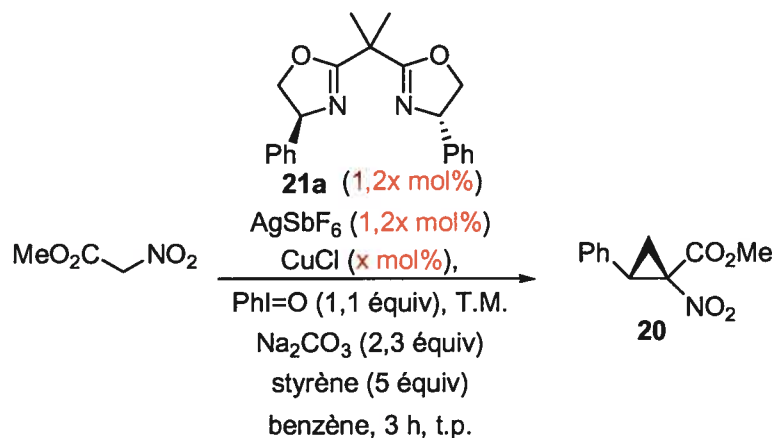
<sup>c</sup>D\u00e9termin\u00e9 par RMN <sup>1</sup>H du brut. <sup>d</sup>D\u00e9termin\u00e9 par SFC.

Finalement, il a \u00e9t\u00e9 possible d'obtenir un exc\u00e8s \u00e9nantiom\u00e8re d\u00e9passant 90% en effectuant la r\u00e9action plus dilu\u00e9e. Lorsque la r\u00e9action est effectu\u00e9e dans le tolu\u00e8ne \u00e0 une concentration de 0,04 M, un rendement de 58% est obtenu avec un exc\u00e8s \u00e9nantiom\u00e8re de 91%. L'utilisation du benz\u00e8ne \u00e0 une concentration de 0,1 M permet d'obtenir un rendement optimal (79%) ainsi qu'un exc\u00e8s \u00e9nantiom\u00e8re de 91%.

### 3.2.2.4. Stoechiométrie du catalyseur

La source de cuivre et le solvant réactionnel utilisés ayant été optimisés, l'effet de la stoechiométrie du catalyseur sur le rendement et l'énantiosélectivité a été étudié (Tableau 24). La réduction de la stoechiométrie à 2 mol% de catalyseur n'entraîne pas de chute de rendement, mais plutôt une légère augmentation (79%) et aucune différence d'énantiosélectivité (entrée 2). Lorsque 1 mol% de catalyseur est utilisé, une baisse significative du rendement est observée mais l'excès énantiomère est maintenu (entrée 3).

**Tableau 24.** Stoechiométrie du catalyseur



entr\u00e9e	Cu(I) (mol%)	rendement (%) <sup>a</sup>	<i>r.d.</i> <sup>b,c</sup>	<i>ee</i> (%) <sup>d</sup>
1	5	73	94:6	91
2	2	79	94:6	91
3	1	52	93:7	91

<sup>a</sup>Rendement isol\u00e9. <sup>b</sup>Le diast\u00e9reoisom\u00e8re *trans* est majoritaire.

<sup>c</sup>D\u00e9termin\u00e9 par RMN <sup>1</sup>H du brut. <sup>d</sup>D\u00e9termin\u00e9 par SFC.

### 3.2.2.5. Ordre d'addition des réactifs

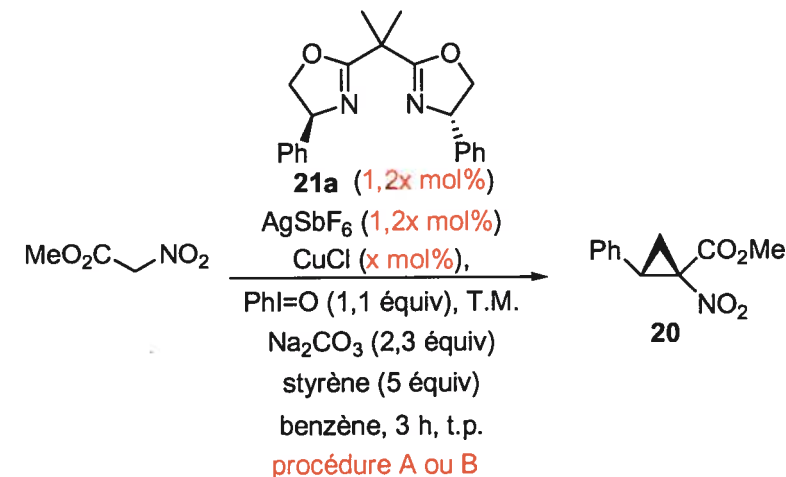
Originellement, des résultats non reproductibles ont été obtenus lorsque la stoechiométrie du catalyseur est diminuée en deçà de 5 mol% (Tableau 25). Cette difficulté provient d'un problème relié au protocole utilisé, dans lequel la solution du catalyseur est transférée sur les réactifs (procédure A, entrée 1). Lorsqu'une faible quantité de catalyseur est utilisée, le transfert de la solution de catalyseur semble moins efficace, dû à la faible solubilité du complexe de cuivre dans le benzène.<sup>117</sup> Ce protocole avait originellement été développé afin minimiser la présence de chlorure d'argent, produit résiduel de la formation du catalyseur, dans le milieu réactionnel. De plus, ceci permettait de minimiser les contacts avec l'oxygène, puisque les solides (l'iodosobenzène, le carbonate de sodium et le tamis moléculaire) pouvaient être préalablement purgés sous atmosphère inerte.

Un deuxième protocole a alors été mis au point, dans lequel le catalyseur est précomplexé dans le ballon réactionnel. Les solides sont pesés dans un ballon qui est ensuite purgé vigoureusement sous argon. Le transfert des solides au milieu réactionnel est effectué rapidement, minimisant ainsi l'entrée d'oxygène dans la réaction (procédure B).<sup>118</sup> Lorsque la réaction est effectuée selon la procédure B en présence de 1 mol% de catalyseur, un rendement reproductible avoisinant 50% est obtenu (entrée 2). Finalement, en suivant la procédure B en présence de 2 mol% de complexe de cuivre, un rendement reproductible aux alentours de 80% est obtenu.

---

<sup>117</sup> Un spectre RMN <sup>1</sup>H du catalyseur formé dans le benzène deutéré a été effectué. Une seule espèce de bis(oxazoline) peut être observée, soit le léger excès de ligand. Il semble donc que le catalyseur soit très peu soluble.

<sup>118</sup> Voir la partie expérimentale pour plus de détails.

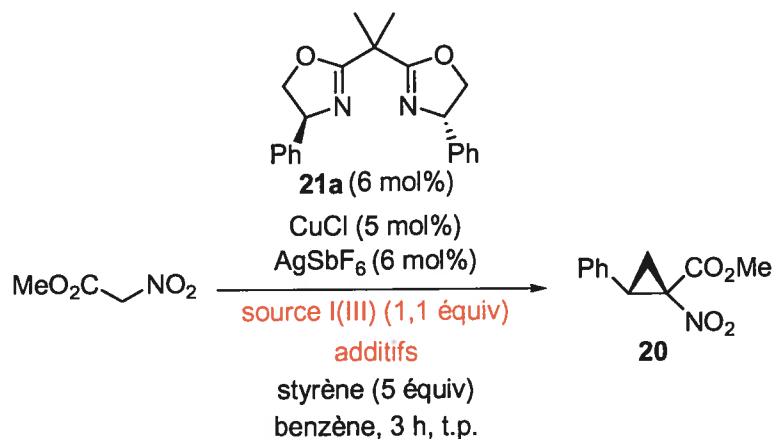
**Tableau 25.** Ordre d'addition de réactifs

entr\u00e9e	proc\u00e9dure	x mol%	rendement (%) <sup>a</sup>	r.d. <sup>b,c</sup>	ee (%) <sup>d</sup>
1	A	1	20- 73	94:6	90
2	B	1	51; 52	94:6	91
3	B	2	79; 78, 81	93:7	91,4

proc\u00e9dure A: catalyseur transf\u00e9r\u00e9 sur les r\u00e9actifs; proc\u00e9dure B: r\u00e9actifs ajout\u00e9s au catalyseur pr\u00e9complex\u00e9 dans le ballon r\u00e9actionnel. <sup>a</sup>Rendement isol\u00e9. <sup>b</sup>Le diast\u00e9roisom\u00e8re *trans* est majoritaire. <sup>c</sup>D\u00e9termin\u00e9 par RMN <sup>1</sup>H du brut. <sup>d</sup>D\u00e9termin\u00e9 par SFC.

### 3.2.2.6. Optimisation des additifs

Des exp\u00e9riences contr\u00f4les ont ensuite \u00e9t\u00e9 effectu\u00e9es afin de s'assurer que les conditions utilis\u00e9es soient optimales avant de v\u00e9rifier l'\u00e9tendue de la m\u00e9thodologie. Ayant optimis\u00e9 la source de cuivre et le solvant utilis\u00e9s, la source d'iode hypervalent et du carbonate utilis\u00e9 ont \u00e9t\u00e9 \u00e9tudi\u00e9s (Tableau 26). Lorsque le diac\u00e9toxyiodobenz\u00e8ne est utilis\u00e9, le nitroac\u00e9tate de m\u00e9thyle est compl\u00e8tement consomm\u00e9, mais un faible rendement de 9% est obtenu (entr\u00e9e 2). Puisque l'impact du contre-ion est si important pour la r\u00e9activit\u00e9 (section 3.2.2.2), deux facteurs peuvent expliquer ce r\u00e9sultat.

**Tableau 26.** Effets de l'iode hypervalent et du carbonate utilisé

entrée	source I(III)	additifs (équiv)	consommation (%) <sup>a,b</sup>	ee (%) <sup>c</sup>
1	PhI=O	Na <sub>2</sub> CO <sub>3</sub> (2,3), T.M.	>95(73)	91
2	PhI(OAc) <sub>2</sub>	Na <sub>2</sub> CO <sub>3</sub> (2,3), T.M.	>95(9)	nd
3	PhI=O	Na <sub>2</sub> CO <sub>3</sub> (2,3)	>95(25)	nd
4	PhI=O	Li <sub>2</sub> CO <sub>3</sub> (2,3), T.M.	>95(44)	91
5	PhI=O	K <sub>2</sub> CO <sub>3</sub> (2,3), T.M.	>95(65)	91
6	PhI=O	Cs <sub>2</sub> CO <sub>3</sub> (2,3), T.M.	28	nd

<sup>a</sup>Consommation du nitroacétate de méthyle par RMN <sup>1</sup>H avec standard interne. <sup>b</sup>Rendement isolé entre parenthèses. <sup>c</sup>Déterminé par SFC.

Premièrement, le diacétoxyiodobenzène est beaucoup plus soluble que l'iodosobenzène, permettant une formation plus rapide de l'ylure qui décompose avant de réagir avec le cuivre. Cet argument implique que la cyclopropanation est l'étape limitante.<sup>119</sup> Deuxièmement, la présence du contre-ion acétate, qui peut être échangé avec l'hexafluoroantimonate, peut mener à la formation d'une espèce catalytique moins ou peu réactive. En absence de tamis moléculaire, un faible rendement de 25% est observé, ce qui n'est pas surprenant puisque l'eau formée peut réagir avec le cuivre(I) pour bloquer les sites

<sup>119</sup> Aucune étude n'a été effectuée sur la vitesse relative de formation de l'ylure et de la cyclopropanation puisque l'ylure ne peut pas être observé celui-ci décomposant trop rapidement. Voir la section 2.3.1 pour les détails.

de coordination du catalyseur. Les différents carbonates de la famille des métaux alcalins ont été testés (entrées 1, 4, 5 et 6). Il a été trouvé que le carbonate de sodium est optimal pour la réaction. Cependant, il n'est pas clair si la différence dans les rendements obtenus est due à un effet de la solubilité ou à la différence de basicité des carbonates.

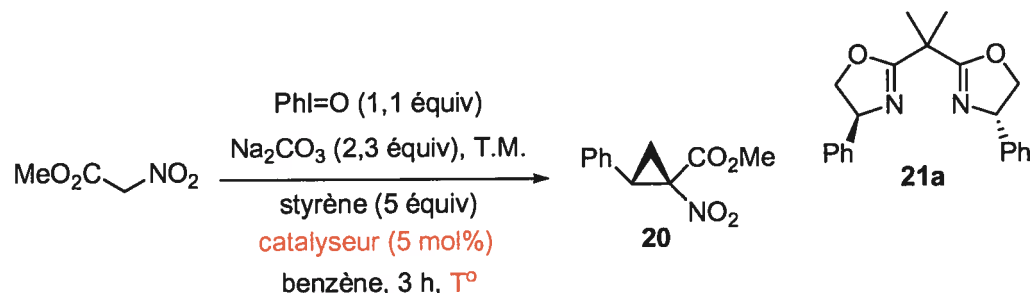
### 3.2.2.7. Expériences contrôles

Afin de déterminer si une réaction compétitrice conduisant au produit racémique est en opération durant la catalyse asymétrique, quelques expériences contrôles ont été effectuées sur la nature du catalyseur pour vérifier la vitesse de la réaction catalysée par une espèce de cuivre non-ligantée et sur la température de la réaction (Tableau 27). Ceci a permis de savoir si l'induction asymétrique observée pouvait être augmentée par la modulation du ligand ou si une réaction d'arrière-plan limite l'énantiosélectivité de la réaction.

Lorsque la réaction est réalisée en absence du ligand **21a**, aucune formation de cyclopropane n'est observée (entrée 1). Également, la réaction ne procède pas en absence de cuivre ni en présence d'un contre-ion moins dissocié (entrées 2 et 3). L'utilisation d'une source de cuivre(II) mène également à la formation du produit désiré, mais dans un rendement plus faible (63%) (entrée 4). L'espèce active étant le cuivre(I), on peut proposer que la réduction partielle du cuivre(II) en cuivre(I) soit nécessaire préalablement à la cyclopropanation.<sup>120</sup> Finalement, lorsque la réaction est effectuée à 0 °C, une baisse significative du rendement est observée, et ce, même si on laisse la réaction se poursuivre sur une plus longue période de temps. De plus, l'excès énantiomère qui est observé est le même que lorsque la réaction est engagée à la température de la pièce.

---

<sup>120</sup> Il est démontré que l'espèce active de la cyclopropanation du diazoacétate d'éthyle est le Cu(I), voir: Fritschi, H.; Leutenegger, U.; Pfaltz, A. *Helv. Chim. Acta* **1988**, *71*, 1553-1565.

**Tableau 27.** Expériences contrôles sur la nature du catalyseur et de la température

entr\u00e9e	catalyseur	T\u00b0 (\u00b0C)	rendement (%) <sup>a</sup>	ee (%) <sup>b</sup>
1	CuCl, AgSbF <sub>6</sub>	t.p.	0	-
2	AgSbF <sub>6</sub> , <b>21a</b>	t.p.	0	-
3	CuCl, <b>21a</b>	t.p.	0	-
4	CuCl <sub>2</sub> , 2 AgSbF <sub>6</sub> , <b>21a</b>	t.p.	63	90
5	CuCl, AgSbF <sub>6</sub> , <b>21a</b>	0 \u00b0C	25	90
6	CuCl, AgSbF <sub>6</sub> , <b>21a</b>	t.p.	73	91

<sup>a</sup>Rendement isol\u00e9. <sup>b</sup>D\u00e9termin\u00e9 par SFC.

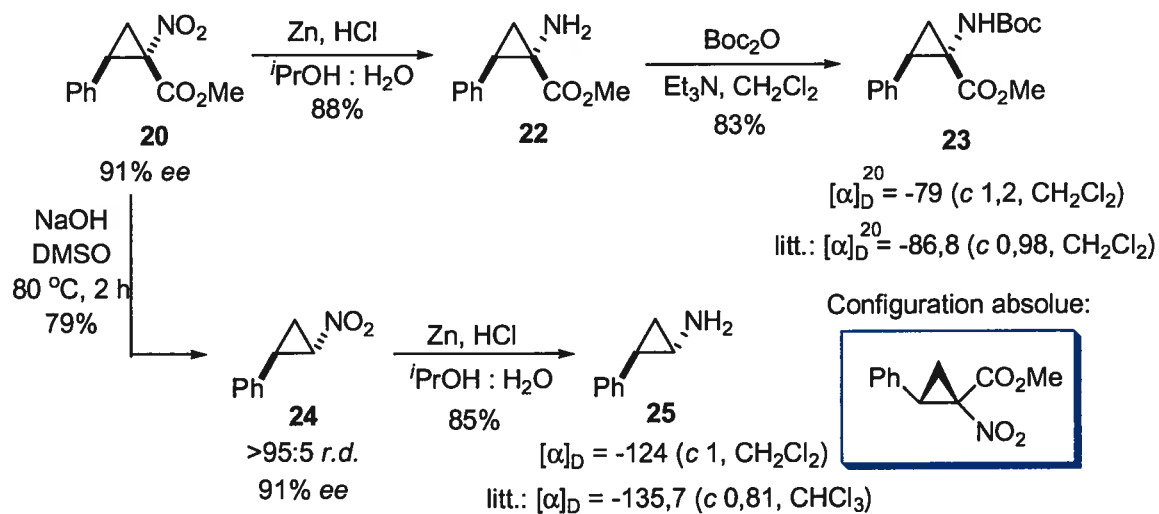
### 3.2.2.8. Preuve de la st\u00e9r\u00e9ochimie

La st\u00e9r\u00e9ochimie absolue du nitrocyclopropane **20** a \u00e9t\u00e9 d\u00e9termin\u00e9e par sa d\u00e9rivatisation vers les produits **23** et **25**, puis par la comparaison du sens du pouvoir rotatoire avec ceux pr\u00e9alablement rapport\u00e9s. Le nitrocyclopropane **20** est obtenu dans un rendement de 79% et avec un exc\u00e8s \u00e9nantiom\u00e8re de 91%. L'ainoester *N*-prot\u00e9g\u00e9 **23** est obtenu en deux \u00e9tapes par la r\u00e9duction du groupe nitro en pr\u00e9sence de zinc pour donner l'ainoester cyclopropyle **22** dans un rendement de 88%,<sup>121</sup> puis par protection de l'amine ainsi obtenue sous forme de *tert*-butoxycarbamate dans un rendement de 83%. Le pouvoir rotatoire du compos\u00e9 obtenu est de -79, alors que les valeurs rapport\u00e9es par Davies sont de -79,6 (c 0,95, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>)

<sup>121</sup> Cette transformation avait d\u00e9j\u00e0 \u00e9t\u00e9 effectu\u00e9e sur le m\u00e9lange rac\u00e9mique. Voir la r\u00e9f. 87.



pour l'énantiomère (1*R*,2*S*) et de +88,6 (*c* 1,2, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>) pour l'énantiomère (1*S*,2*R*).<sup>71b</sup> La stéréochimie absolue du nitrocyclopropane **20** a donc été assignée comme étant (1*R*,2*S*).



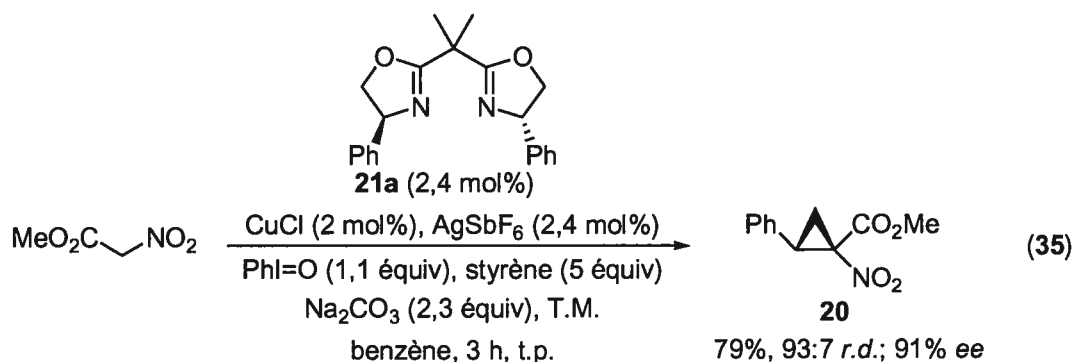
**Schéma 11.** Dérivatisation du nitrocyclopropane **20**

Afin d'obtenir une preuve supplémentaire, l'aminocyclopropane **25** a été synthétisé en deux étapes. La décarboxylation du nitroester **20** dans des conditions basiques a permis d'obtenir le nitrocyclopropane **24** dans un rendement de 79% et avec une diastéréosélectivité supérieure à >95:5, probablement par équilibre thermodynamique au nitrocyclopropane *trans*. La conservation de l'excès énantiomère du produit **24** (91% *ee*) a été vérifiée par SFC. La réduction du groupe nitro en présence de zinc fournit dans un rendement de 85% l'aminocyclopropane **25**, dont l'activité optique est de -124 (*c* 1, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>). La valeur rapportée pour l'énantiomère (1*R*,2*S*) du produit **25** est de -135,7 (*c* 0,81, CHCl<sub>3</sub>).<sup>122</sup> La stéréochimie absolue du nitrocyclopropane **20** a donc été assignée comme étant (1*R*,2*S*).

<sup>122</sup> Csuk, R.; Schabel, M. J.; von Scholz, Y. *Tetrahedron: Asymmetry* **1996**, 7, 3505-3512.

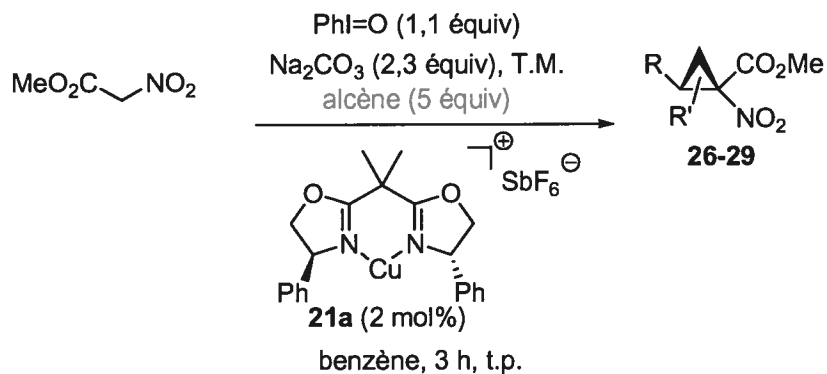
### 3.3. Étendue de la méthodologie

Étant parvenu à développer une méthodologie permettant d'accéder au (1*R*,2*S*)-1-nitro-2-phénylcyclopropane carboxylate de méthyle avec un excès énantiomère supérieur à 90% (équation 35), l'étendue de la méthodologie a été vérifiée par l'utilisation de différents alcènes.



#### 3.3.1. Styrènes substitués

Afin de vérifier si l'énantiosélectivité de la réaction est au même niveau avec différents substrats, des styrènes substitués possédant des différences électroniques ou stériques ont été utilisés. Dans un premier temps, des styrènes possédant différents substituants à la position 4 ont été utilisés (Tableau 28). L'utilisation du 4-chlorostyrène mène à la formation du nitrocyclopropane **26** dans un rendement de 45% (entrée 1). La diastéréosélectivité et l'énantiosélectivité de la réaction sont très similaires à celles observées avec le styrène. Le rendement est par contre inférieur, ce qui peut être expliqué par une moins grande nucléophilie de l'alcène, ce dernier étant plus pauvre électroniquement. La réaction du 4-méthoxystyrène procède dans un rendement similaire au substrat test, de même qu'avec une diastéréosélectivité comparable. Cependant, l'isolement du nitrocyclopropane **27** n'a pu être effectuée dans un rendement supérieur à 5%.

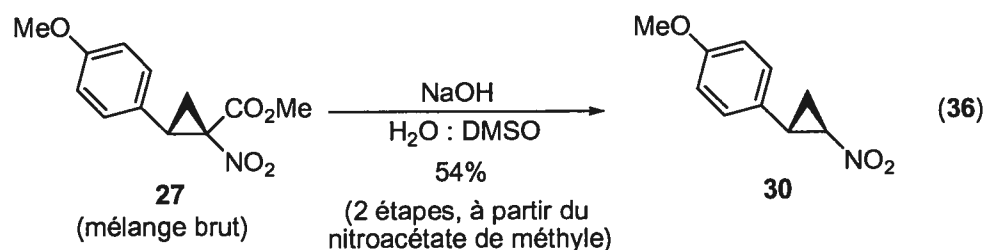
**Tableau 28.** Cyclopropanation asymétrique de styrènes substitués

entrée	alcène	rendement (%) <sup>a</sup>	<i>r.d.</i> <sup>b,c</sup>	<i>ee</i> (%) <sup>d</sup>	produit <sup>e</sup>
1	4-chloro-styrène	45	92:8	91	 <b>26</b>
2	4-(méthoxy)-styrène	71 <sup>f</sup>	93:7	68 <sup>g</sup>	 <b>27</b>
3	4-(méthyl)-styrène	76	93:7	92	 <b>28</b>
4	4-( <i>tert</i> -butyl)-styrène	80	93:7	91	 <b>29</b>

<sup>a</sup>Rendement isolé. <sup>b</sup>Le diastéréoisomère *trans* est majoritaire. <sup>c</sup>Ratio déterminé par analyse RMN <sup>1</sup>H du brut. <sup>d</sup>Déterminé par SFC. <sup>e</sup>Produit majoritaire. <sup>f</sup>Rendement déterminé sur le brut réactionnel par analyse RMN <sup>1</sup>H avec un standard interne. <sup>g</sup>Déterminé sur un dérivé par SFC.

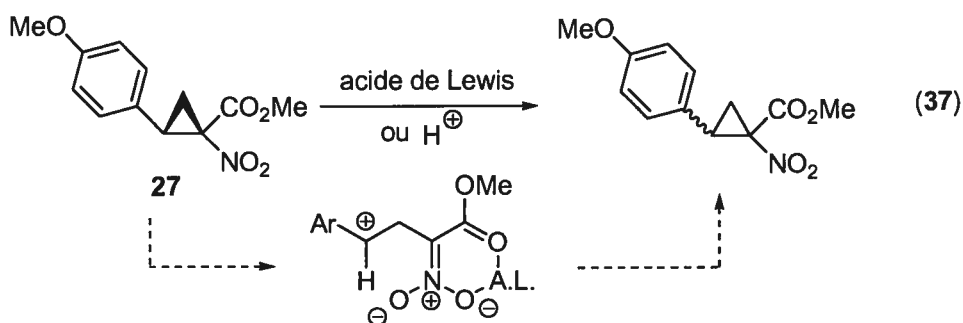
Il semble que ce produit soit sensible à la présence de traces d'acide, et que la chromatographie sur gel de silice mène à l'isolement du produit d'ouverture du

cyclopropane, soit une isooxazoline *N*-oxydée. L'isolement du produit **27** a également été tentée sans succès par chromatographie sur l'alumine basique. Dans ce cas, une faible quantité du produit est observée lors de la collection des fractions de la chromatographie, mais le produit décompose lors de l'évaporation du solvant. Le rendement de la réaction de cyclopropanation a alors été mesuré à partir du brut réactionnel en utilisant le trichloroéthylène comme standard interne. Afin de mesurer l'énantiosélectivité de cette réaction, une dérivatisation du produit **27** fut nécessaire. La tentative de réduction du nitrocyclopropane **27** avec du zinc en milieu acide mène à la décomposition du produit. La décarboxylation de l'ester en milieu basique a été effectuée directement sur le brut réactionnel pour générer le nitrocyclopropane **30** dans un rendement de 54% à partir du nitroacétate de méthyle (équation 36).



L'excès énantiomère du produit énantioenrichi **30** a été déterminé comme étant 68%, ce qui est substantiellement plus bas que celui obtenu avec les autres substrats. Ce substrat est plus sujet à l'ouverture du cyclopropane en présence d'une quantité catalytique d'acide de Lewis. On peut donc proposer, à la lumière des résultats obtenus avec d'autres dérivés styrène, que l'induction asymétrique obtenue avec le 4-méthoxystyrène est similaire à celle du styrène. La chute de l'excès énantiomère est fort probablement due à une racémisation partielle procédant par l'ouverture-fermeture du cyclopropane (équation 37).<sup>123</sup>

<sup>123</sup> Cette racémisation en présence d'un acide de Lewis a été observée avec un substrat similaire. Voir: Pohlhaus, P. D.; Johnson, J. S. *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 16014-16015.



La cyclopropanation du 4-méthyl-styrène et du 4-(*tert*-butyl)-styrène est effectuée dans de bons rendements (76 et 80% respectivement) et d'excellents excès énantiomères (92 et 91% respectivement) similaire à celui observé avec le styrène (entrées 3 et 4).

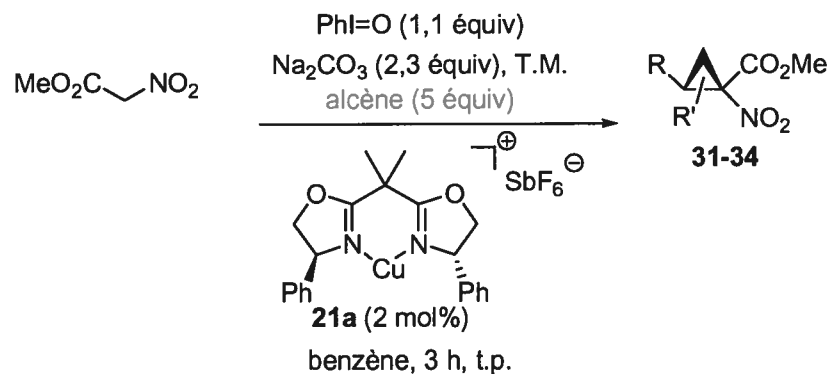
### 3.3.2. Styrénes encombrés stériquement

Suite aux résultats encourageants obtenus avec les styrènes 4-substitués, des substrats possédant un encombrement stérique ont été utilisés (Tableau 29). De plus faibles rendements étaient à prévoir, dues à la difficulté d'approche de l'alcène sur le site réactionnel.

Le 1-vinylnaphtalène ainsi que le 2-vinylnaphtalène ont été tout d'abord utilisés comme substrats. Dans le cas du 1-vinylnaphtalène, le nitrocyclopropane **31** est obtenu dans un rendement de 54% (entrée 1). Une diastéréosélectivité (93:7) et un excès énantiomère (91%) similaires à ceux obtenus avec le styrène sont obtenus. Dans le cas du 2-vinylnaphtalène, le nitrocyclopropane **32** est obtenu avec une diastéréosélectivité (91:9) et un excès énantiomère (91%) similaires (entrée 2). La cyclopropanation asymétrique du mésitylstyrène a également été tentée. La réaction de ce type de substrat est un défi puisque l'alcène est très encombré, donc moins accessible. Néanmoins, un surprenant rendement de 54% du nitrocyclopropane **33** a été obtenu (entrée 3). La diastéréosélectivité (95:5) et l'excès énantiomère (93%) sont légèrement plus élevés que ceux obtenus avec le styrène.

L'augmentation de la sélectivité avec cet alcène est probablement due à l'encombrement stérique.

**Tableau 29.** Cyclopropanation asymétrique d'alcènes encombrés stériquement

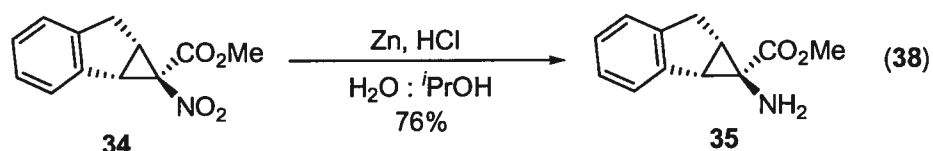


entrée	alcène	rendement (%) <sup>a</sup>	<i>r.d.</i> <sup>b,c</sup>	<i>ee</i> (%) <sup>d</sup>	produit <sup>e</sup>
1	1-vinylnaphtalène	53	93:7	91	
2	2-vinylnaphtalène	74	91:9	91	
3	mésitylstyrène	54	95:5	93	
4	indène	72	>95:5	98 <sup>f</sup>	

<sup>a</sup>Rendement isolé. <sup>b</sup>Le diastéréoisomère *trans* est majoritaire. <sup>c</sup>Ratio déterminé par analyse RMN <sup>1</sup>H du brut. <sup>d</sup>Déterminé par SFC. <sup>e</sup>Produit majoritaire. <sup>f</sup>Déterminé sur le dérivé **35** par SFC.

La cyclopropanation d'un substrat 1,2-disubstitué, tel que l'indène, a été effectuée dans un rendement de 72%. Le nitrocyclopropane 2,3-*cis* disubstitué **34** a été obtenu avec une haute

diastéréosélectivité (>95:5). La détermination de l'énantiosélectivité de ce substrat n'a pu être mesurée directement. Le nitrocyclopropane **34** a donc été traité avec du zinc et de l'acide hydrochlorique dans un mélange d'eau et d'isopropanol pour générer l'aminoester **35** dans un rendement de 76% (équation 38). Afin d'éviter d'enrichir le mélange d'énantiomères par cristallisation, l'amine libre a été utilisée plutôt que le sel d'ammonium correspondant. Un excès énantiomère de 98% fut observé par SFC et cette augmentation est fort probablement due à la présence d'un substituant additionnel sur l'alcène.



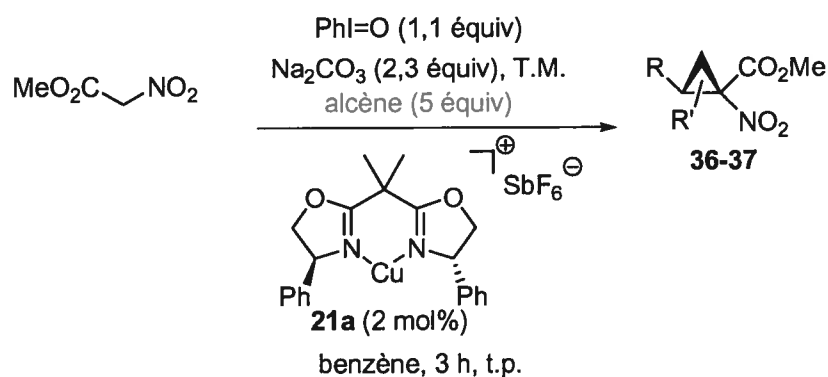
### 3.3.3. Cyclopropanation asymétrique de diènes

De façon générale, la cyclopropanation d'alcènes substitués avec des groupes alkyles est problématique puisqu'elle mène à de faibles rendements. La cyclopropanation asymétrique de tels substrats représente donc un défi de taille. Puisqu'ils sont plus réactifs que les alcènes substitués par des groupes alkyles, des diènes ont été testés dans la cyclopropanation (Tableau 30).

Lorsque le butadiène est utilisé comme substrat, la réaction procède dans un bon rendement de 84%. La diastéréosélectivité obtenue est de 82:18 en faveur du diastéréoisomère *trans*, ce qui est moins élevé comparativement aux dérivés styrène. Cependant, si on considère que la cyclopropanation du butadiène avec un catalyseur de rhodium génère au mieux un mélange 66:33 (section 2.1.1), cette diastéréosélectivité est une amélioration substantielle. La détermination de l'excès énantiomère du nitrocyclopropane **36** a été effectuée par chromatographie gazeuse. Un excellent excès énantiomère de 90% a été observé. Étant donné la diastéréosélectivité moindre de cette réaction que celle obtenue du styrène, on

aurait pu s'attendre à une énantiosélectivité plus faible pour le substrat **36**. Ce résultat est d'autant plus important que ce substrat est un synthon pouvant être fonctionnalisé pour obtenir différents analogues. Ainsi l'acide coronamique pourra être rapidement obtenu suite à une réduction (section 3.6).

**Tableau 30.** Cyclopropanation asymétrique de diènes



entrée	alcène	rendement (%) <sup>a</sup>	<i>r.d.</i> <sup>b,c</sup>	<i>ee</i> (%) <sup>d</sup>	produit <sup>e</sup>
1	butadiène	84	82:18	90	 <b>36</b>
2	2,3-diméthylbutadiène	54	95:5	85	 <b>37<sup>f</sup></b>

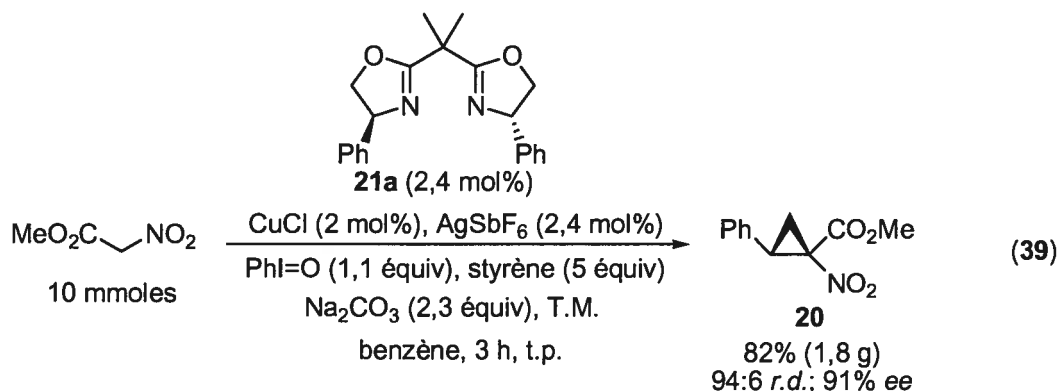
<sup>a</sup>Rendement isolé. <sup>b</sup>Le diastéréoisomère *trans* est majoritaire. <sup>c</sup>Ratio déterminé par analyse RMN <sup>1</sup>H du brut. <sup>d</sup>Déterminé par GC. <sup>e</sup>Produit majoritaire. <sup>f</sup>Stereochimie relative déterminée par RMN 2D. Voir la partie expérimentale pour les détails.

Dans un deuxième temps, la cyclopropanation asymétrique d'un alcène 1,1-disubstitué a été tentée. Le 2,3-diméthylbutadiène a été sélectionné pour la complexité du produit obtenu. Le nitrocyclopropane **37** a été obtenu dans un rendement de 54% avec une diastéréosélectivité de 95:5 et un excès énantiomère de 85%. Cet exemple est très intéressant, puisque dans le processus, deux centres quaternaires asymétriques contigus sont formés. La stéréochimie relative a été déterminée grâce à une expérience nOe.



### 3.3.4. Synthèse sur grande échelle

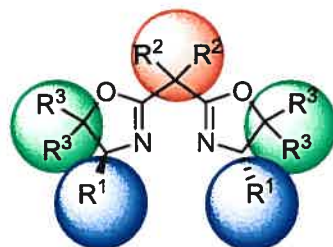
Une des limitations principales des méthodologies impliquant un transfert de carbène est leur utilisation sur grande échelle.<sup>112</sup> Afin de démontrer que la méthodologie développée s'adapte à un procédé sur une échelle supérieure à celle utilisée pour la recherche académique, la cyclopropanation asymétrique du styrène a été effectuée sur une échelle de 10 mmoles. Dans ces conditions, un rendement isolé de 82% est obtenu, fournissant près de 2 grammes du nitrocyclopropane **20** (équation 39). Lors du premier essai, un léger exotherme fut observé, ce qui a conduit à un excès énantiomère légèrement diminué. En immergeant le milieu réactionnel dans un bain d'eau à la température ambiante, une diastéréosélectivité (94:6) et un excès énantiomère (91%) identiques à ceux déterminés sur une échelle de 0,5 mmoles ont été obtenus.



L'accessibilit\u00e9 des produits de d\u00e9part ainsi que le fait que la r\u00e9action soit compl\u00e8te apr\u00e8s 3 h lorsque effectu\u00e9e \u00e0 la temp\u00e9rature de la pi\u00e8ce sont \u00e9galement des avantages non-n\u00e9gligeables unique \u00e0 cette m\u00e9thode. De plus, la d\u00e9rivatisation rapide du nitrocyclopropane permet de g\u00e9n\u00e9rer rapidement des acides amin\u00e9s cyclopropanes et des aminocyclopropanes \u00e9nantioenrichis.

### 3.4. Optimisation de l'énantiosélectivité par modulation du ligand

La cyclopropanation asymétrique de l'ylure d'iodonium dérivé du nitroacétate de méthyle a été accomplie avec succès sur plusieurs substrats avec un excès énantiomère dépassant 90%. La généralité de cette méthodologie ainsi que les expériences contrôles suggèrent qu'il soit possible d'augmenter l'induction asymétrique en modifiant le ligand bis(oxazoline). Il existe trois sites de modulation possibles, il s'agit donc de procéder de manière systématique afin d'éviter d'avoir à fournir un effort synthétique trop considérable. L'optimisation individuelle du substituant de chacun des trois sites ( $R^1$ ,  $R^2$  et  $R^3$ ) permettra de parvenir rapidement à un ligand optimal, avec un minimum d'effort synthétique (Figure 22).<sup>124</sup>



**Figure 22.** Sites de modulation possibles sur une bis(oxazoline)

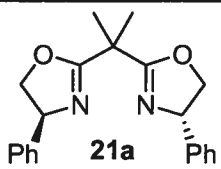
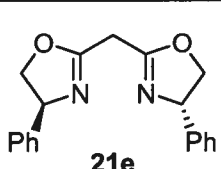
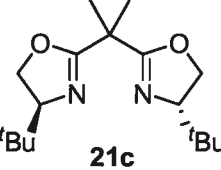
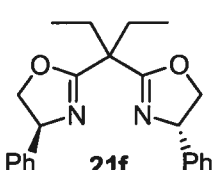
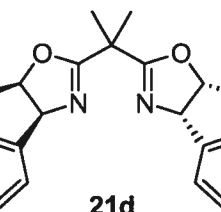
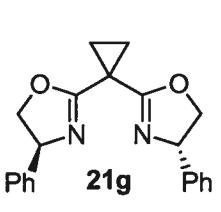
Dans un premier temps, les bis(oxazolines) **21a** et **21c-g**, possédant différents substituants  $R^1$  et  $R^2$ , ont été testées (Tableau 31). Pour le substituant  $R^1$ , la bis(oxazoline) avec le substituant phényle **21a** a permis d'obtenir les meilleurs résultats (entrées 1-3). Dans le cas d'un substituant fortement encombré ( $R^1 = t\text{Bu}$ , **21c**), la réactivité est grandement affectée (9%) et l'excès énantiomère est modeste (70%), alors que l'utilisation d'un substituant indényle a également fourni un excès énantiomère inférieur (62%).

<sup>124</sup> Pour la synthèse des bis(oxazolines), voir la partie expérimentale.

**Tableau 31.** Effet du ligand bis(oxazoline) sur la cyclopropanation asymétrique

ligand **21a, c-g** (6 mol%)  
 CuCl (5 mol%), AgSbF<sub>6</sub> (6 mol%)  
 PhI=O (1,1 équiv), Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (2,3 équiv)  
 benzène, 3 h, t.p.

MeO<sub>2</sub>C-CH=CH-NO<sub>2</sub> + Ph-CH=CH<sub>2</sub> → Ph-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CO<sub>2</sub>Me-NO<sub>2</sub> (**20**)

entrée	ligand	Rdt, ee (%) <sup>a,b,c</sup>	entrée	ligand	Rdt, ee (%) <sup>a,b,c</sup>
1 <sup>d</sup>		79 91	4		62 80
2		9 70	5		71 89
3		18 62	6		55 82

<sup>a</sup>Rendement isolé. <sup>b</sup>Le diastéréoisomère *trans* est majoritaire. <sup>c</sup>Déterminé par SFC. <sup>d</sup>2 mol % de catalyseur utilisé.

Les ligands **21e-g** ont été utilisés dans la cyclopropanation asymétrique dans le but de déterminer le substituant menant à l'angle de chélation optimal (entrées 4-6). La modification du substituant R<sup>2</sup> (Figure 22) affecte essentiellement l'angle de chélation au métal. L'introduction de substituants R<sup>2</sup> encombrants aura pour effet de diminuer l'angle N=C-C-C=N de même que l'angle N-Cu-N par rapport à des groupements moins encombrants qui auront l'effet inverse. La variation de l'angle de chélation affecte également la projection de chiralité, en jouant sur la proximité du substituant R<sup>1</sup> de la

sphère de coordination du métal. Il est possible d'effectuer une corrélation de l'excès énantiomère obtenu avec l'angle de chélation de la bis(oxazoline).<sup>125</sup>

L'utilisation du ligand **21e** ( $R^2 = H$ ), possédant un angle de chélation qui est largement supérieur au ligand **21a**,<sup>126</sup> a mené à un excès énantiomère plus faible (80%) (entrée 4). La bis(oxazoline) **21f** ( $R^2 = Et$ ), dont l'angle de chélation est légèrement inférieur à **21a**, puisque plus encombrée, a mené à la formation du nitrocyclopropane avec un excès énantiomère légèrement plus faible (89%) ainsi qu'un rendement plus faible (71%). L'utilisation de la bisoxazoline **21g** ( $R^2 = -(CH_2CH_2)-$ ), possédant un angle de chélation supérieur à **21a**, dû à la restriction imposée par le cyclopropyle, a mené à des excès énantiomères réduits (82%). Il semble, à la lumière de ces résultats, que l'angle de chélation généré par l'introduction du substituant méthyle soit optimal pour l'induction asymétrique.

Pour parvenir à augmenter l'excès énantiomère obtenu dans la réaction de cyclopropanation, la modification du substituant aromatique a été poursuivie (Tableau 32).<sup>127</sup>

---

<sup>125</sup> a) Trost, B. M.; Van Vranken, D. L.; Bingel, C. *J. Am. Chem. Soc.* **1992**, *114*, 9327-9343. b) Davies, I. W.; Gerena, L.; Castonguay, L.; Senanayake, C. H.; Larsen, R. D.; Verhoeven, T. R.; Reider, P. J. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1996**, 1753-1754. c) Davies, I. W.; Deeth, R. J.; Larsen, R. D.; Reider, P. J. *Tetrahedron Lett.* **1999**, *40*, 1233-1236. d) Denmark, S. E.; Stiff C. M. *J. Org. Chem.* **2000**, *65*, 5875-5878.

<sup>126</sup> La comparaison de la taille relative des angles de chélation des bis(oxazolines) **21e-g** avec le ligand **21a** a été estimée par comparaison avec une série de bis(oxazolines) rapportées dans le cadre d'une étude de la corrélation entre l'angle de chélation et l'énantiosélectivité. Voir les réf. 125b et d.

<sup>127</sup> Ces ligands ont été synthétisés en collaboration avec Mikael Berthod, Ph.D., alors en stage post-doctoral dans les laboratoires des professeurs Hélène Lebel et André Charette.

**Tableau 32.** Nouvelles bis(oxazolines) testées dans la cyclopropanation

ligand **21h-k** (6 mol%)  
 CuCl (5 mol%), AgSbF<sub>6</sub> (6 mol%)  
 PhI=O (1,1 équiv), Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (2,3 équiv)  
 benzène, 3 h, t.p.

entrée	ligand	Rdt, ee (%) <sup>a,b,c</sup>	entrée	ligand	Rdt, ee (%) <sup>a,b,c</sup>
1		<10 n.d.	3		56 89
2		68 78	4 <sup>d,e</sup>		79 93

<sup>a</sup>Rendement isolé. <sup>b</sup>Le diastéréoisomère *trans* est majeur. <sup>c</sup>Déterminé par SFC. <sup>d</sup>2 mol% de catalyseur utilisé. <sup>e</sup>L'énantiomère opposé (1*S*,2*R*) à celui représenté est obtenu.

L'utilisation de la bis(oxazoline) **21h** ( $R^1 = 4\text{-NO}_2\text{-C}_6\text{H}_4$ ) mène à une conversion inférieure à 10% en cyclopropane **20**, alors que la bis(oxazoline) **21i** ( $R^1 = 2\text{MeO-C}_6\text{H}_4$ ) mène à la formation du produit avec un rendement acceptable (68%) (entrées 1 et 2). Cependant, on observe dans ce cas une diminution importante de l'excès énantiomère (78% *ee*) par comparaison à la bis(oxazoline) **21a** (91% *ee*). Finalement, la bis(oxazoline) **21j** ( $R^1 = 2\text{-naphtyle}$ ) permet également d'obtenir le cyclopropane **20**, mais avec un rendement modéré (56%) (entrée 3). L'excès énantiomère observé dans ce cas est légèrement inférieur (89% *ee*) à celui obtenu avec la bis(oxazoline) **21a**. Suite à ces essais peu fructueux, la

bis(oxazoline) **21k** ( $R^3 = \text{Me}$ ), rapportée par Itagaki,<sup>128</sup> a été utilisée dans la réaction de cyclopropanation asymétrique. L'effet de l'ajout des substituants méthyles est de repousser le substituant  $R^1$  plus près du métal, ce qui peut avoir un effet positif sur l'induction asymétrique. Une légère amélioration de l'excès énantiomère a été observée (93%) avec ce ligand (entrée 4). Ce résultat est d'autant plus apprécié que l'augmentation de l'énantiosélectivité n'est pas accompagnée d'une baisse de rendement.

Au cours de notre investigation du ligand optimal, une douzaine de bis(oxazolines) chirales ont été synthétisées puis testées dans la réaction de cyclopropanation. Il a été possible de vérifier l'effet du substituant chiral  $R^1$  ainsi que l'effet de différents substituants  $R^2$  sur l'angle de chélation. Une légère augmentation de l'excès énantiomère (de 91% *ee* avec **21a** à 93% *ee* avec **21k**) a pu être obtenue par l'introduction d'un groupe méthyle comme substituant  $R^3$ .

### 3.5. Aspects mécanistiques de la cyclopropanation asymétrique

#### 3.5.1. Observation de la progression de la réaction en fonction du temps

Afin de pouvoir apporter une meilleure compréhension des différents éléments influençant la réaction de cyclopropanation asymétrique, tels que de l'effet de la source de cuivre, de la source d'iode hypervalent, de la base et du solvant utilisés sur le rendement et l'induction asymétrique, la progression de la réaction a été suivie. Il semble que l'espèce ylure d'iodonium dérivée du nitroacétate de méthyle soit trop réactive pour être observée (section 2.3.1). Il a donc été décidé d'observer simultanément le taux de consommation du nitroacétate de méthyle et le taux de formation du cyclopropane au cours de la réaction de cyclopropanation asymétrique catalysée au cuivre.

---

<sup>128</sup> Itagaki, M.; Masumoto, K.; Yamamoto, Y. *J. Org. Chem.* **2005**, *70*, 3292-3295.

### 3.5.1.1. Choix du standard interne et de la méthode

Pour parvenir à dresser une courbe de la formation du cyclopropane **20** et de la consommation du nitroacétate de méthyle en fonction du temps, on peut effectuer en parallèle plusieurs réactions identiques que l'on parachève à un temps donné ou on peut également effectuer une seule réaction et retirer des échantillons à différents temps réactionnels. L'inconvénient principal de la première méthode est que l'on doit effectuer plusieurs réactions, qui peuvent avoir une progression légèrement différente due à la faible solubilité des espèces. L'inconvénient principal de la deuxième méthode est l'entrée potentielle d'air dans la réaction lors du prélèvement des échantillons ainsi que l'uniformité de ces derniers dans le cas d'une réaction hétérogène. Afin d'éviter d'éventuels problèmes de reproductibilité ainsi que d'avoir à effectuer de multiples réactions, il a été choisi de retirer des échantillons à la réaction à différents intervalles de temps. Pour simplifier l'analyse et éviter les erreurs de mesures, il a été décidé d'introduire une quantité connue d'un produit servant comme standard interne. Le 1-méthyl-naphtalène, insoluble dans l'eau, non-réactif et possédant un déplacement chimique distinct ( $\delta = 2,71$  ppm dans le  $\text{CDCl}_3$ ) des produits et sous-produits de la réaction a été choisi. Les signaux que nous désirons observer sont le méthylène du nitroacétate de méthyle, à  $\delta = 5,2$  ppm ainsi que les hydrogènes du méthylène du cyclopropane **20**, à  $\delta = 2,42$  et  $2,24$  ppm.

### 3.5.1.2. Premier essai

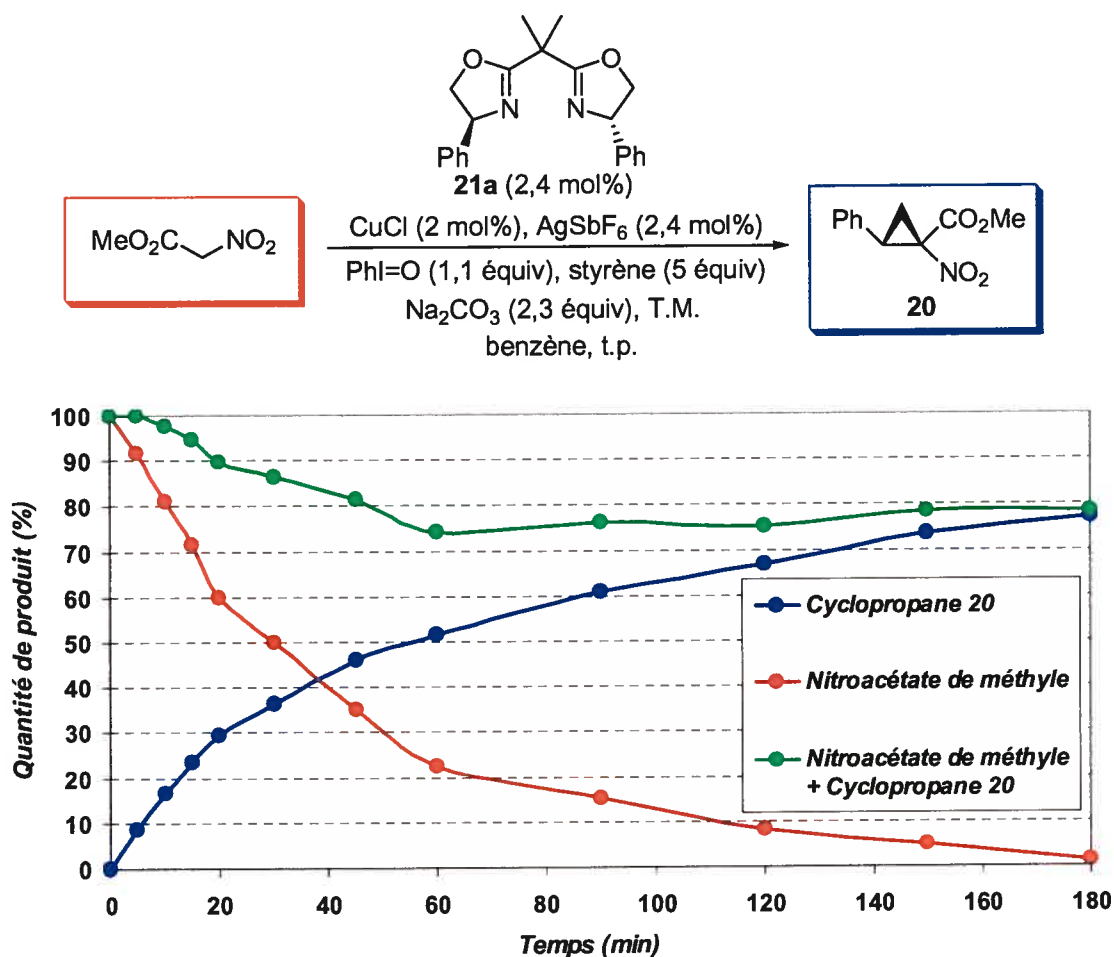
Au cours d'un premier essai, nous avons effectué la réaction sur une échelle utilisant 2 mmol de nitroacétate de méthyle, à une concentration de 0,1 M dans le benzène (20 mL). Des échantillons ont été prélevés du mélange réactionnel à des intervalles courts au début de la réaction, puis à des intervalles prolongés (30 min) après la première heure de réaction et ce, jusqu'à la fin de celle-ci. Les échantillons ont été parachèvés par l'ajout d'eau, ce qui

a pour effet de détruire l'espèce catalytique de cuivre. L'analyse RMN  $^1\text{H}$  des échantillons retirés à différents temps réactionnels a permis d'observer une progression continue de la formation du cyclopropane **20** en fonction du temps. Cependant, les résultats obtenus pour la consommation du nitroacétate de méthyle furent inconsistants et varièrent de façon aléatoire. De plus, on observe une formation anormale d'oxyde de styrène. En effet, après seulement 5 min, on observe près de 5% d'oxyde de styrène, alors que ce sous-produit n'est pas détecté après 180 min. On peut donc conclure que l'ajout d'eau a pour effet d'accélérer la formation de l'ylure en solubilisant le carbonate de sodium, faussant ainsi la quantité de nitroacétate de méthyle mesurée.

### 3.5.1.3. Deuxième essai

Afin d'obtenir une mesure exacte de la quantité de nitroacétate de méthyle présente dans le milieu réactionnel à un temps donné, il a été décidé de neutraliser l'excès d'iodosobenzène par l'ajout de triphénylphosphine. La réaction de la triphénylphosphine avec l'iodosobenzène pour former l'iodobenzène et l'oxyde de triphénylphosphine est rapide et limitée uniquement par la solubilité de l'iodosobenzène. De plus, la triphénylphosphine ne réagit pas avec le nitroacétate de méthyle ni avec le produit de cyclopropanation. Ce nouveau parachèvement utilise dans un premier temps un excès de triphénylphosphine (4 équiv) préalablement dissoute dans le benzène. Après l'ajout de cette solution à un échantillon, de l'eau est ajoutée pour détruire l'espèce catalytique de cuivre. Avec ce nouveau parachèvement, il a été possible de suivre simultanément la consommation du nitroacétate de méthyle ainsi que la formation du cyclopropane **20** (Schéma 12). Afin de vérifier la reproductibilité de ces résultats, la réaction a été effectuée à trois reprises avec des résultats très similaires.





**Schéma 12.** Progression de la réaction de cyclopropanation asymétrique

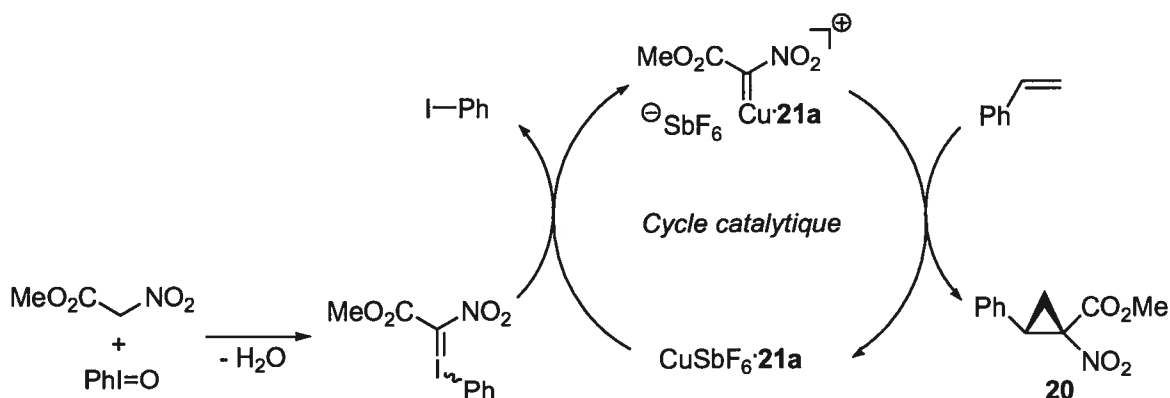
Une consommation rapide du nitroacétate de méthyle est observée dans les premières minutes de la réaction. En effet, après seulement 20 minutes, 40% du nitroacétate d'éthyle sont consommés, alors que 30% de cyclopropane sont formés. Après 60 minutes, près de 52% du cyclopropane **20** sont observés, alors que 77% du nitroacétate de méthyle ont été consommés. Après 60 min, la consommation du nitroacétate de méthyle et la formation du cyclopropane suit une courbe presque constante jusqu'à la consommation totale du nitroacétate de méthyle après 3 h. Ces données semblent indiquer que la faible solubilité de

l'iodosobenzène ne limite pas la réaction de formation du cyclopropane **20**, mais que l'étape limitante est reliée à la réactivité du complexe de cuivre.

### 3.5.2. Mécanisme proposé

Après analyse, il semble que, comme dans le cas de l' $\alpha$ -diazoo- $\alpha$ -nitroacétate de méthyle, la réaction de l'ylure d'iodonium avec un complexe de cuivre soit peu rapide. Ceci n'est pas surprenant lorsque l'on considère la nature du carbène métallique qui est formée. Il est bien connu que les précurseurs deçà riches en électrons tels que le diazométhane sont très réactifs, que les dérivés diazoacétate possèdent une réactivité intermédiaire et que les composés diazo possédant deux groupements électroattracteurs sont peu réactifs (section 2.6.1). L'utilisation d'un contre-ion plus dissocié et d'un solvant peu polaire semble favoriser l'augmentation de la réactivité du complexe chiral en créant une espèce plus électrophile. De plus, l'utilisation d'une source d'iode hypervalent peu soluble permet de ralentir la formation de l'ylure d'iodonium pour éviter que celui-ci ne décompose avant de réagir avec le complexe de cuivre. Tous les effets observés, dont le plus important est la possibilité d'obtenir un excellent niveau d'induction asymétrique (jusqu'à 98% *ee* avec indène et jusqu'à 93% *ee* avec le styrène), permettent de présager à l'implication d'un carbène de cuivre (Schéma 13). Le cycle catalytique de cette réaction impliquerait la réaction de l'ylure d'iodonium avec le complexe de cuivre pour former un carbène de cuivre et ainsi libérer de l'iodobenzène. Le carbène de cuivre réagit ensuite avec l'alcène pour régénérer le complexe de cuivre(I) et mener à la formation du nitrocyclopropane **20**. Il est accepté que l'espèce catalytique soit une espèce de Cu(I) et que l'étape limitante soit la formation du carbène de cuivre. De plus, il est généralement accepté que la

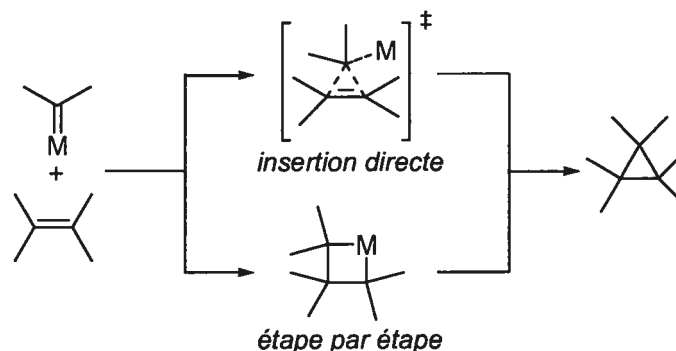
cyclopropanation procède via un complexe carbène-métal.<sup>129</sup> Cependant, les détails du mécanisme ne sont pas bien connus. Avant de tenter d'expliquer l'énantiosélectivité observée pour cette réaction, on doit tenir compte de plusieurs facteurs. On doit tenir compte des mécanismes postulés, des évidences pour la structure tridimensionnelle du carbène de cuivre, des différentes approches de l'alcène et du sens de l'induction asymétrique observée.



**Schéma 13.** Mécanisme postulé de la cyclopropanation

Deux mécanismes sont proposés pour la cyclopropanation d'un alcène avec un carbène de cuivre (Schéma 14). Le premier mécanisme implique l'insertion directe de l'alcène avec le carbène alors qu'un deuxième mécanisme implique la formation du cyclopropane en deux étapes via un métallacyclobutane. Suite à des études DFT, il a été postulé que l'insertion directe soit plus probable.

<sup>129</sup> Pour une étude DFT sur le mécanisme de la cyclopropanation catalysée au cuivre, voir: Fraile, J. M.; Garcia, J. I.; Martínez-Merino, V.; Mayoral, J. A.; Salvatella, L. *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, *123*, 7616-7625 ainsi que les références citées à l'intérieur.

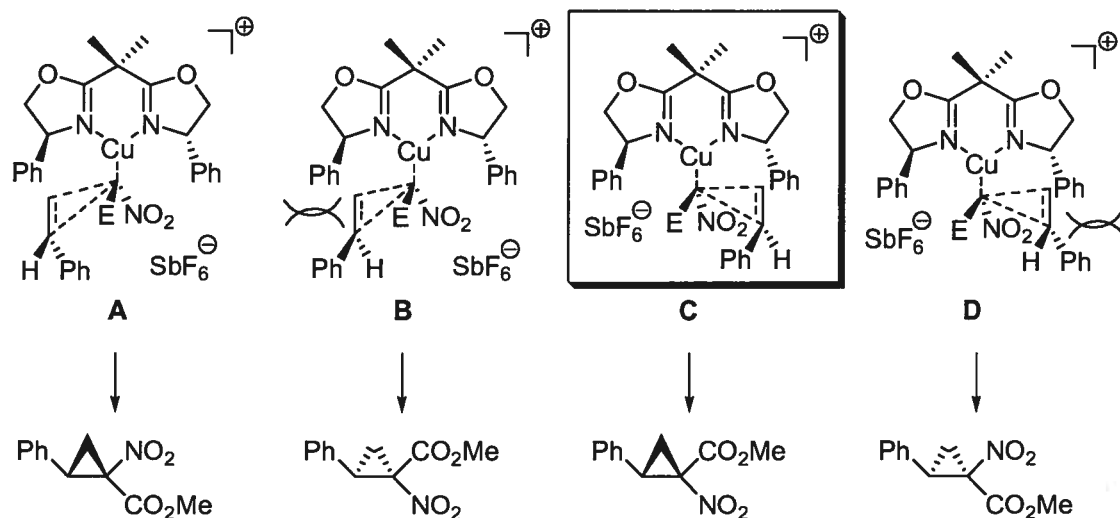


**Schéma 14.** Mécanismes postulés pour la réaction d'un carbène métallique avec un alcène

Un autre aspect important est la structure tridimensionnelle du carbène de cuivre. Récemment, il a été possible d'isoler et de caractériser par diffraction des rayons X un carbène métallique.<sup>130</sup> Les auteurs ont observé que le lien Cu-C possède un caractère double et que le ligand associé au cuivre est orthogonal au carbène (89°). Il est possible de proposer un modèle pour l'origine de l'énantiosélectivité de la cyclopropanation du nitroacétate de méthyle en tenant compte de ces données ainsi que des modèles proposés précédemment pour la cyclopropanation catalysée au cuivre du diazoacétate d'éthyle.

Il existe huit trajectoires d'approches de l'alcène. Il est cependant raisonnable de proposer que le substituant de l'alcène approchera à l'opposé du ligand bis(oxazoline), dû aux interactions stériques. Cette hypothèse limite à quatre les structures de transition représentant les différentes approches de l'alcène (Figure 23). Dans ce modèle, le styrène a été utilisé comme alcène alors que la bis(oxazoline) **21a** a été utilisée comme ligand. Le ligand bis(oxazoline) a été positionné de manière orthogonale au carbène de cuivre.

<sup>130</sup> Dai, X.; Warren, T. H. *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 10085-10094.



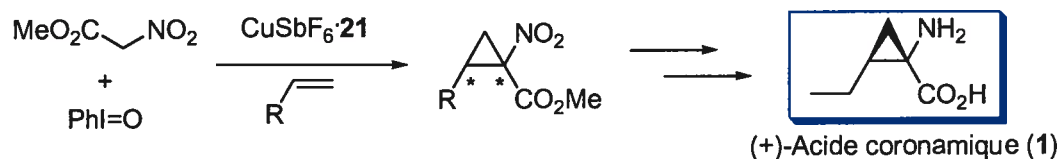
**Figure 23.** Structures de transition proposées pour la cyclopropanation

Les structures **B** et **C** mènent à la formation du diastéréoisomère majoritaire *trans*, alors que les structures **A** et **D** mènent au diastéréoisomère minoritaire *cis*. La différence se situe au niveau de l'orientation du substituant phényle par rapport aux substituants ester et nitro du carbène. Si on compare les structures **B** et **C**, on observe une interaction stérique entre le substituant chiral de la bis(oxazoline) et le substituant de l'alcène pour la structure **B**. De plus, la structure **C** mène à la formation de l'énantiomère qui est observé expérimentalement. Le modèle proposé pour la cyclopropanation de l'ylure d'iodonium du nitroacétate de méthyle est en accord avec les précédents modèles proposés pour expliquer l'énantiosélectivité de la cyclopropanation des diazoacétates.

### 3.6. Synthèse asymétrique de l'acide coronamique

Pour donner suite à l'objectif d'origine du projet, une synthèse asymétrique de l'acide coronamique a été entreprise. Pour ce faire, la cyclopropanation asymétrique catalysée au cuivre sera utilisée et un choix judicieux de l'alcène utilisé permettra d'obtenir l'acide

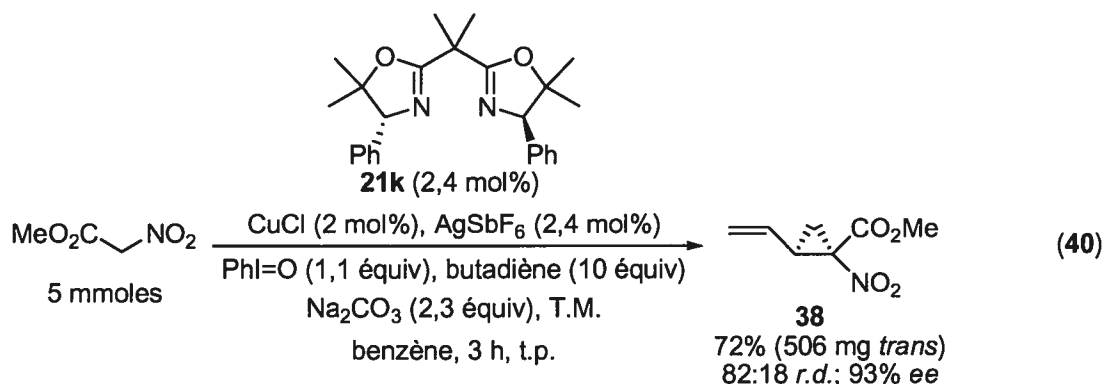
aminé cyclopropane possédant un substituant éthyle sous forme diastéréo- et énantiométrée (Schéma 15).



**Schéma 15.** Approche pour la synthèse asymétrique de l'acide coronamique

Il a été observé dans la cyclopropanation catalysée par des complexes de rhodium(II) que la réaction des alcènes substitués par des groupes alkyles est moins efficace et mène à un mélange de diastéréoisomères. Il est cependant possible d'obtenir une sélectivité modeste (67:33) en utilisant le butadiène. La difficulté alors rencontrée réside dans l'hydrogénation chimiosélective du vinylocyclopropane (section 2.1). Puisque l'utilisation d'alcènes substitués par des groupes alkyles est problématique, il a été décidé d'effectuer la synthèse asymétrique de l'acide coronamique à partir du butadiène, ce qui nécessitera le développement de conditions pour l'hydrogénation du substituant vinyle. La première étape de la synthèse, la cyclopropanation asymétrique catalysée par un complexe de cuivre chiral, a été effectuée en utilisant le ligand **21k**. Ce ligand, comparé au ligand **21a**, en plus de permettre l'obtention d'un excès énantiomère plus élevé (section 3.4), mène à la formation de l'énantiomère (1*S*,2*R*). Il mène à la formation de l'énantiomère désiré pour effectuer la synthèse de l'énantiomère naturel de l'acide coronamique.

La cyclopropanation a été effectuée avec 5 mmoles de nitroacétate de méthyle afin de démontrer que la méthode peut être utilisée sans problème sur cette échelle (équation 40). Un rendement de 72% a été obtenu avec une diastéréosélectivité de 82:18. Les diastéréoisomères sont séparés aisément sur gel de silice pour générer 506 mg du diastéréoisomère *trans*, dont l'excès énantiomère a été mesuré à 93%.



Afin de d\u00e9terminer les conditions d'hydrog\u00e9nation, des catalyseurs \u00e0 base de Pd, Rh et Pt ont \u00e9t\u00e9 utilis\u00e9s et ce, sur un substrat rac\u00e9mique (section 2.1.2). Ceux-ci ont men\u00e9 \u00e0 des produits d'ouverture du cyclopropane. La r\u00e9duction du vinylcyclopropane **38** a \u00e9t\u00e9 \u00e9tudi\u00e9e avec des pr\u00e9curseurs du r\u00e9ducteur diaz\u00e8ne (HN=NH) (Tableau 33). L'azodicarboxylate de potassium est une source de diaz\u00e8ne couramment utilis\u00e9e qui comporte l'avantage de g\u00e9n\u00e9rer tr\u00e8s peu de sous-produits r\u00e9actionnels.<sup>131</sup> \u00c0 la fin de la r\u00e9action, lorsque la totalit\u00e9 de l'azodicarboxylate de potassium est consomm\u00e9e, il ne reste qu'un sel de potassium qui peut \u00eatre \u00e9limin\u00e9 facilement par lavage aqueux.

Dans ces conditions, nous avons pu obtenir la r\u00e9duction compl\u00e8te du groupe vinyle et r\u00e9cup\u00e9rer le cyclopropane **39** de mani\u00e8re quantitative (100%) (entr\u00e9e 1). Le brut r\u00e9actionnel ne contient que le produit d\u00e9sir\u00e9 et aucune purification additionnelle n'est n\u00e9cessaire. Lorsqu'une hydrazine d'arylsulfone est utilis\u00e9e, un chauffage \u00e0 140 \u00b0C est requis pour d\u00e9composer le produit en diaz\u00e8ne.<sup>132</sup> Dans ces conditions, la r\u00e9duction compl\u00e8te du vinylcyclopropane **38** est observ\u00e9e dans le brut r\u00e9actionnel (entr\u00e9e 2). Apr\u00e8s chromatographie, le cyclopropane **39** est r\u00e9cup\u00e9r\u00e9 dans un rendement de 63%. Lorsque la

<sup>131</sup> Wade, P. A.; Amin, N. V. *Synth. Commun.* **1982**, *12*, 287-291.

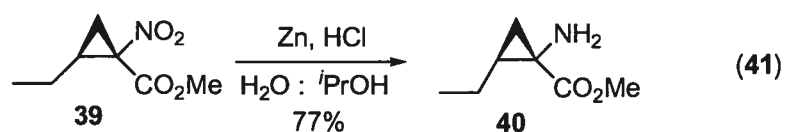
<sup>132</sup> L'hydrazine sulfone a \u00e9t\u00e9 pr\u00e9par\u00e9e selon la m\u00e9thode d\u00e9crite dans: Cloarec, J.-M.; Charette, A. B. *Org. Lett.* **2004**, *6*, 4731-4734.

réaction a été effectuée sur une échelle de 1 mmol avec l'azodicarboxylate de potassium, l'excellent rendement (97%) est conservé (entrée 3).

**Tableau 33.** Réduction du vinylcyclopropane **38** avec des sources de diazène

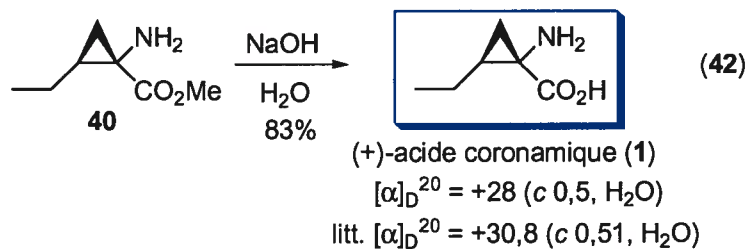
entrée	conditions	échelle (mmol)	rendement (%)
1	KO <sub>2</sub> CN=NCO <sub>2</sub> K (10 équiv), AcOH (20 équiv) EtOH, 0 à 40 °C, 3 h	0,2	100
2	(EtO) <sub>2</sub> P(O)CH <sub>2</sub> C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> SO <sub>2</sub> NHNH <sub>2</sub> (4 équiv) o-xylène, 140 °C, 1 h	0,2	63
3	KO <sub>2</sub> CN=NCO <sub>2</sub> K (10 équiv), AcOH (20 équiv) EtOH, 0 à 40 °C, 3 h	1	97

La synthèse a été complétée en deux étapes suivant une séquence identique à ce qui avait été réalisé pour la synthèse racémique. La réduction au Zn dans un mélange formé d'isopropanol et d'une solution HCl (10% aq.) mène à l'aminoester **40**, qui a été isolé dans un rendement de 77% après chromatographie sur gel de silice (équation 41).



L'ester méthylique **40** est ensuite hydrolysé en conditions basiques pour donner l'acide coronamique (**1**) dans un rendement de 83% (équation 42). Le pouvoir rotatoire se compare à celui déjà rapporté.<sup>57b,59a</sup>





La synthèse du produit énanti enrichi (93% *ee* mesuré sur le vinylcyclopropane **38**) a donc été effectuée en quatre étapes dans un rendement global de 37% à partir du nitroacétate de méthyle. Cette synthèse expéditive démontre bien l'aspect pratique de la méthode développée, puisque celle-ci représente la synthèse de l'acide coronamique énanti enrichie la plus efficace à ce jour (voir section 1.3)

### 3.7. Conclusions

Une méthodologie de cyclopropanation a été développée pour la synthèse diastéréo- et énantiométrée des acides aminés cyclopropanes. La cyclopropanation asymétrique de l'ylure d'iodonium dérivé du nitroacétate de méthyle catalysée par un complexe de cuivre chiral a été accomplie sur divers dérivés du styrène ainsi que des diènes. Des bons rendements (45-82%), une bonne diastéréosélectivité et un excès énantiomère allant jusqu'à 98% ont été obtenus. Des alcènes 1,1- et 1,2-disubstitués ont pu être utilisés, de même que des substrats encombrés. Un excès énantiomère de 93% a été obtenu avec le styrène après modulation du ligand bis(oxazoline). La méthode développée est pratique puisque la réaction peut être effectuée à la température de la pièce, elle utilise une faible quantité de catalyseur, elle ne requiert pas l'utilisation de composés toxiques ou explosifs et est complète en moins de trois heures. En raison de son efficacité et de sa rapidité, cette réaction pourrait, dans le futur, être utilisée largement en synthèse.

Lors du développement de la méthodologie, des effets drastiques de la source de cuivre ainsi que du solvant utilisé ont été observés. Lorsque la progression de la réaction a été

suivie par le prélèvement d'échantillons, il a été observé que la faible solubilité de l'iodosobenzène ne limite pas le déroulement de la réaction. Tous les indices recueillis au cours de ces travaux suggèrent l'implication d'un carbène de cuivre comme intermédiaire réactif et un modèle, appuyé par des précédents dans la cyclopropanation catalysée au cuivre, a été proposé pour expliquer les sélectivités observées.

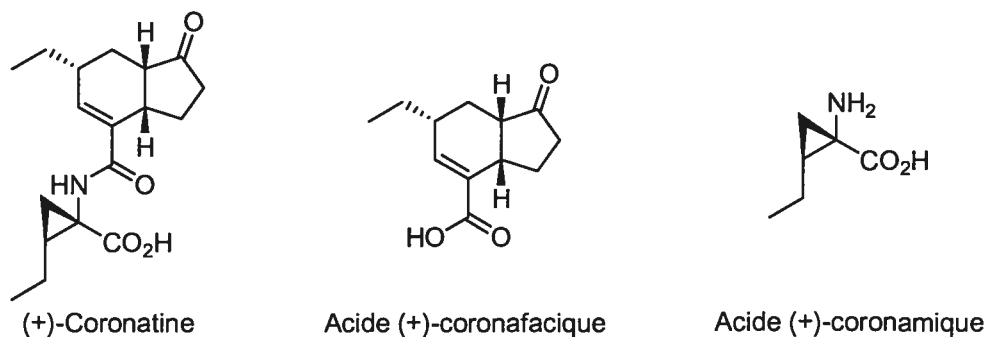
La méthodologie a été appliquée à la synthèse de dérivés d'importance incorporant le motif cyclopropane. La cyclopropylphénylalanine et la tranylcipromine ont été synthétisées sous forme énanti enrichie suite à la dérivatisation rapide d'un nitrocyclopropane. La réduction chimiosélective de l'alcène d'un vinylcyclopropane a permis d'accéder à un nitrocyclopropane substitué par une chaîne éthyle, difficilement accessible autrement. Finalement, la synthèse asymétrique de l'acide coronamique a été effectuée en quatre étapes à partir du nitroacétate de méthyle et du butadiène.

## Chapitre 4. La coronatine et l'acide coronafacique

### 4.1. Structure, activité biologique et biosynthèse de la coronatine

La nature est une source d'inspiration inépuisable pour les chimistes de synthèse.<sup>133</sup> La synthèse de produits naturels représente un défi de taille, tant au niveau de la formation de nouvelles structures qu'au niveau du contrôle de la stéréochimie relative et absolue. L'isolement d'une grande quantité d'un nouveau produit naturel est souvent problématique et la synthèse d'une quantité utile permet d'en évaluer pleinement les activités biologiques. Certains produits naturels, bien qu'ils aient déjà été isolés et synthétisés, demeurent des cibles synthétiques de choix tant pour les défis qu'ils représentent que pour prouver l'utilité d'une méthodologie nouvellement développée.

Figure 24. La coronatine et ses fragments



La phytotoxine coronatine<sup>12</sup> (Figure 24) a été isolée pour la première fois en 1977 par A. Ichihara et coll. d'un bouillon de culture de la bactérie *Pseudomonas syringae*,<sup>15</sup> de son

<sup>133</sup>Pour des revues récentes sur la synthèse de produits naturels, voir: a) Nicolaou, K. C.; Vourloumis, D.; Winssinger, N.; Baran, P. S. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2000**, *39*, 44-122. Voir aussi l'édition de décembre 2005 de *Chemical Reviews*, dédiée à la synthèse de produits naturels.

pathovar *atropurpurea*. La bactérie *Pseudomonas syringae* est connue pour induire une variété de symptômes sur les plantes, incluant des flétrissures (mort rapide d'un tissu), des taches sur les feuilles et des gales. Cette bactérie produit une vaste gamme de composés phytotoxiques qui ont été abondamment étudiés et qui sont caractérisés.

Par définition, les phytotoxines sont des produits issus de pathogènes végétaux ou de l'interaction plante-pathogène qui endommagent directement les cellules végétales et influencent le cours du développement d'une maladie ou de ses symptômes. Une fois isolées, elles reproduisent les symptômes de la maladie et parfois même sur plusieurs plantes ne pouvant pas être infectées par la bactérie. C'est le cas de la coronatine, la plus puissante phytotoxine produite par *P. syringae*. Plusieurs pathovars de la bactérie *Pseudomonas syringae* produisent également la coronatine : pv. *glycinea*,<sup>134</sup> pv. *tomata*,<sup>135</sup> pv. *maculicola*<sup>136</sup> et pv. *morsprunorum*.<sup>136</sup> On prétend que la production de la coronatine par d'autres bactéries que la *P. syringae* est rare, mais il a été découvert que celle-ci est également produite par la bactérie *Xanthomonas compestris* pv. *phormicola*.<sup>137</sup>

La structure de la coronatine est unique et possède deux fragments distincts: l'hydrindanone acide coronafacique et l'acide coronamique, un acide aminé cyclopropane dérivé de l'isoleucine.<sup>138</sup> La coronatine existe sous forme de deux isomères dépendant des conditions de recristallisation employées. L'isomère *trans* peut facilement être converti par énoilation

---

<sup>134</sup> a) Mitchell, R. E. *Physiol. Plant Pathol.* **1982**, *20*, 83-86. b) Mitchell, R. E.; Young, H. *Phytochemistry* **1986**, *17*, 2028-2029.

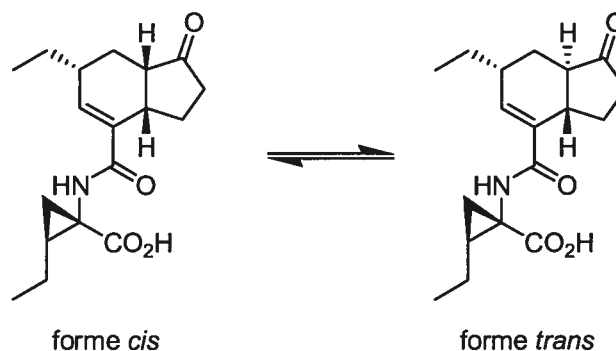
<sup>135</sup> Mitchell, R. E.; Hale, C. N.; Shanks, J. C. *Physiol. Plant Pathol.* **1983**, *23*, 315-322.

<sup>136</sup> Tamura, K.; Takikawa, Y.; Tsuyumu, S.; Goto, M.; Watanabe, M. *Ann. Phytopath. Soc. Japan* **1992**, *58*, 276-281.

<sup>137</sup> Nishiyama, K.; Ezuka, A. *Ann. Phytopath. Soc. Japan* **1978**, *44*, 179-183.

<sup>138</sup> a) Parry, R. J.; Mafoti, R. *J. Am. Chem. Soc.* **1986**, *108*, 4681-4682. b) Parry, R. J.; Lin, M.-H.; Walker, A. E.; Mhaskar, S. *J. Am. Chem. Soc.* **1991**, *113*, 1849-1850.

en son isomère *cis* (Schéma 16). La structure définitive incluant la configuration relative de l'acide coronafacique fut obtenue par une analyse rayons X.<sup>12</sup>



**Schéma 16.** Formes *cis* et *trans* de la coronatine

#### 4.1.1. Activité biologique

L'infection des plantes par *Pseudomonas syringae* provoque la chlorose (perte de la chlorophylle) sur les feuilles d'ivraie vivace italienne, due à l'effet pathogène de la coronatine.<sup>139</sup> La coronatine possède également d'autres activités biologiques telles que l'hypertrophie, la tubérisation des racines des pommes de terre ainsi que l'expansion de leurs cellules (à une concentration de  $10^{-7}$  mol/L),<sup>140</sup> l'induction de la biosynthèse d'éthylène dans les feuilles de tabac,<sup>141</sup> l'inhibition de la croissance des cellules chez les graines de soya et la biosynthèse de substances volatiles telles que l'éthylène chez certaines plantes.<sup>142</sup>

<sup>139</sup> Gnanamaickam, S. S.; Starratt, A. N.; Ward, E. W. B. *Can. J. Bot.* **1982**, *60*, 645–650.

<sup>140</sup> a) Koda, Y.; Kikuta, Y.; Tazaki, H.; Sakamura, S.; Yoshihara, T. *Phytochemistry* **1991**, *30*, 1435-1438. b) Takahashi, K.; Fujino, K.; Kikuta, Y.; Koda, Y. *Plant Sci.* **1994**, *100*, 3-8.

<sup>141</sup> Kenyon, J. S.; Turner, J. G. *Plant Physiol.* **1992**, *100*, 219.

<sup>142</sup> a) Ferguson, I. B.; Mitchell, R. E. *Plant Physiol.* **1985**, *77*, 969–973. b) Kenyon, J. S.; Turner, J. G. *Plant Physiol.* **1992**, *100*, 219–224. c) Sakai, R.; Nishiyama, K.; Ichihara, A.; Shiraishi, K.; Sakamura, S. dans

Plusieurs groupes de recherche ont souligné la remarquable homologie structurelle et fonctionnelle entre la coronatine et le jasmonate de méthyle, un facteur de croissance végétal dont la production est stimulée par un stress biologique.<sup>143</sup> La coronatine et le jasmonate de méthyle (Figure 25) induisent des réponses biologiques analogues dans les pépins d'*Arabidopsis* (aussi connu sous le nom d'arabette des dames), dans les cultures cellulaires d'*Eschscholtzia californica* (aussi connu sous le nom de pavot jaune de Californie) et dans les tissus des pommes de terre. De plus, plusieurs travaux suggèrent un mode d'action similaire.<sup>144</sup>

Malgré que la coronatine, l'acide coronafacique et le jasmonate de méthyle induisent la production d'inhibiteurs de protéinases, seule la coronatine provoque la chlorose et l'épaississement des parois cellulaires des plants de tomate<sup>144a</sup> ainsi que la production de produits volatiles chez la *Phaseolus lunatus* (aussi connu sous le nom de haricot de Lima).<sup>145</sup> Ceci semble indiquer que l'acide coronamique est nécessaire à l'activité biologique de la coronatine et que celle-ci n'agit pas uniquement en tant que mimique du jasmonate de méthyle.

---

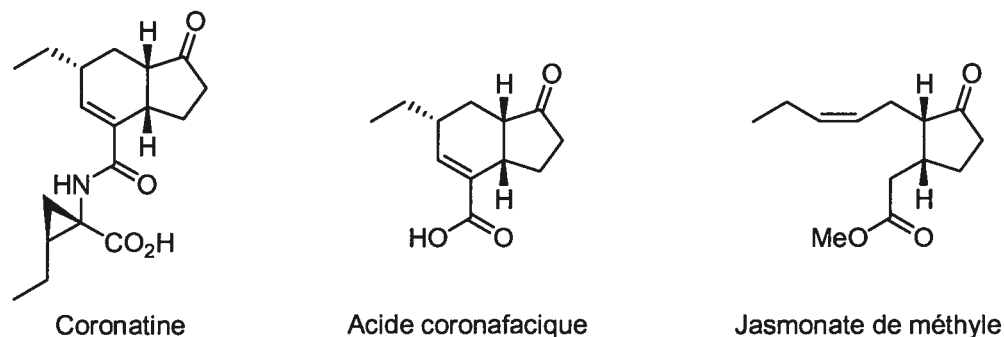
*Recognition and Specificity in Plant Host-Parasite Interactions*, Daly, J. M.; Uritani, I., Eds., University Park Press, Baltimore, MD, 1979, pp.165–179. d) Völksch, B.; Bublitz, F.; Fritsche, W. J. *Basic Microbiol.* **1989**, *29*, 463–468.

<sup>143</sup> a) Sembdner, G.; Parthier, B. *Annu. Rev. Plant Physiol. Plant Mol. Biol.* **1993**, *44*, 569–580. b) Wasternack, C.; Parthier, B. *Trends Plant Sci.* **1997**, *2*, 302–307.

<sup>144</sup> a) Palmer, D. A.; Bender, C. L. *Mol. Plant-Microbe Interact.* **1995**, *8*, 683–692. b) Feys, B. J. F.; Benedetti, C. E.; Penfold, C. N.; Turner, J. G. *Plant Cell* **1994**, *6*, 751–759. c) Greulich, F.; Yoshihara, T.; Ichihara, A. *J. Plant Physiol.* **1995**, *147*, 359–366. d) Koda, Y.; Takahashi, K.; Kikuta, Y.; Greulich, F.; Toshima, H.; Ichihara, A. *Phytochemistry* **1996**, *41*, 93–96. e) Vignutelli, A.; Wasternack, C.; Apel, K.; Bohlmann, H. *Plant J.* **1998**, *14*, 285–295. f) Weiler, E. W.; Kutchan, T. M.; Gorba, T.; Brodschelm, W.; Neisel, U.; Bublitz, F. *FEBS Lett.* **1994**, *345*, 9–13.

<sup>145</sup> Krumm, T.; Bandemer, K.; Boland, W. *FEBS Lett.* **1995**, *377*, 523–529.

**Figure 25.** Analogie entre la coronatine et le jasmonate de méthyle



## 4.1.2. Biosynthèse

### 4.1.2.1. Biosynthèse de l'acide coronafacique

Grâce à des substrats marqués avec des isotopes  $^{13}\text{C}$  comme source d'alimentation pour la *Pseudomonas syringae*, il a été démontré que l'acide coronafacique est synthétisé à partir d'une unité pyruvate, d'une unité butyrate et de trois résidus acétate.<sup>146</sup> Des études proposent que l'unité pyruvate soit convertie en  $\alpha$ -cétoglutarate avant son incorporation à l'acide coronafacique. Le  $\alpha$ -cétoglutarate serait l'unité de départ pour l'assemblage de l'acide coronafacique.<sup>147</sup> Peu d'information demeure disponible sur les différents intermédiaires potentiels de la biosynthèse de l'acide coronafacique, probablement parce que ces intermédiaires demeurent liés à des enzymes.<sup>148</sup> Mitchell et coll.<sup>149</sup> ont identifié une cyclopenténone, CPE (acide 2-(1-oxo-2-cyclopentèn-2-ylméthyle) butanoïque), qui pourrait être soit un intermédiaire ou un produit dérivé de la biosynthèse de l'acide coronafacique (Schéma 17).

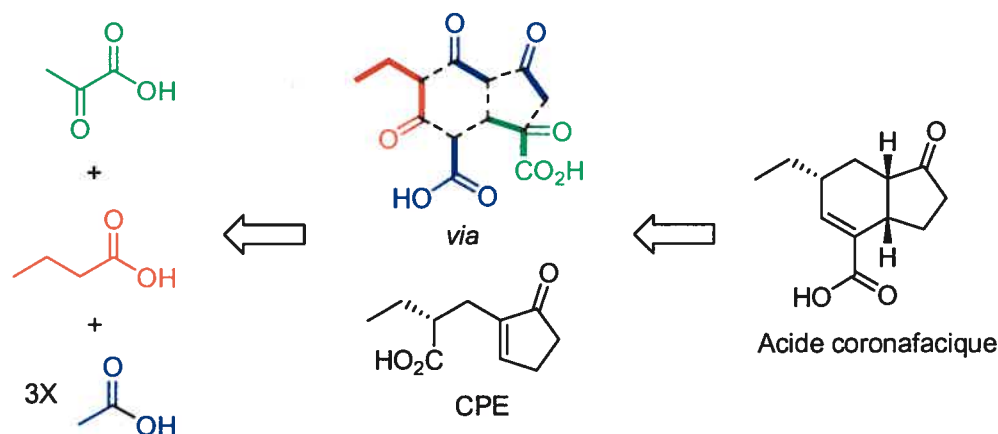
<sup>146</sup> Parry, R. J.; Mhaskar, S. V.; Lin, M.-T.; Walker, A. E.; Mafoti, R. *Can. J. Chem.* **1994**, *72*, 86–99.

<sup>147</sup> Parry, R. J.; Jiralerspong, S.; Mhaskar, S.; Alemany, L.; Willcott, R. *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, *118*, 703–704.

<sup>148</sup> Jiralerspong, S.; Rangaswamy, V.; Bender, C. L.; Parry, R. J. *Gene* **2001**, *270*, 191–200.

<sup>149</sup> Mitchell, R. E.; Young, H.; Liddell, M. J. *Tetrahedron Lett.* **1995**, *36*, 3237–3240.

Parry et coll.<sup>150</sup> ont rapporté une évidence supplémentaire en faveur du CPE, comme intermédiaire dans la biosynthèse de l'acide coronafacique, en effectuant sa synthèse énantiosélective. Il a été établi que la configuration absolue du centre stéréogénique portant la chaîne éthyle du CPE produit naturellement (3 mg isolé de 24 L de bouillon de culture) possède la même configuration que l'acide coronafacique.



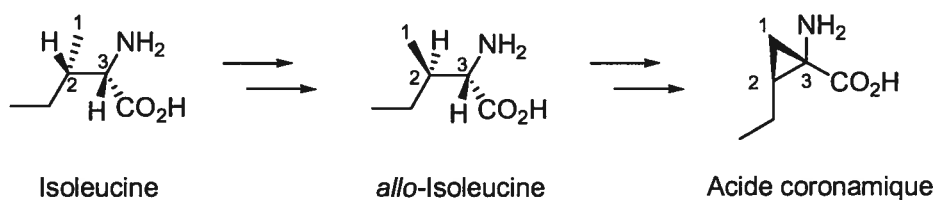
**Schéma 17.** Biosynthèse de l'acide coronafacique et intermédiaire CPE

#### 4.1.2.2. Biosynthèse de l'acide coronamique

Il a été rapporté que la biosynthèse de l'acide coronamique s'effectue à partir de l'isoleucine.<sup>138a</sup> En tenant compte de la stéréochimie relative et absolue de l'acide coronamique, il a été proposé que l'isoleucine soit épimérisée en *allo*-isoleucine au cours de la biosynthèse (Schéma 18). Parry et coll.<sup>138b</sup> ont apporté une preuve importante sur la biosynthèse de l'acide coronamique, en démontrant que la *L-allo*-isoleucine est un précurseur plus immédiat de l'acide coronamique que l'isoleucine. De plus, les auteurs ont démontré, par des expériences de marquage au <sup>13</sup>C, que le groupement méthyle (carbone numéroté 1 au Schéma 18) de l'isoleucine se retrouve à l'intérieur du cyclopropane.

<sup>150</sup> Tao, T.; Parry, R. J. *Org. Lett.* **2001**, *3*, 3045-3047.



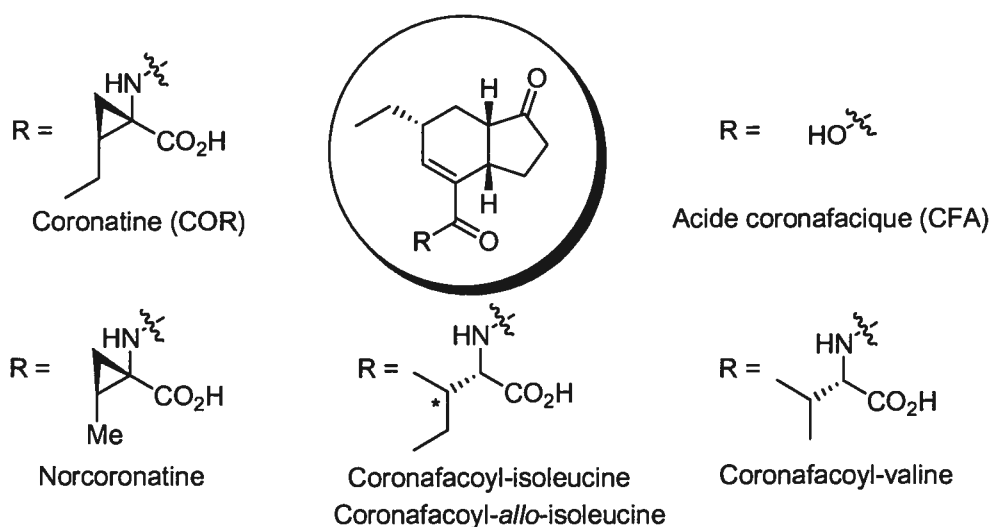


**Schéma 18.** Biosynthèse proposée de l'acide coronamique

#### 4.1.2.3. Biosynthèse de la coronatine

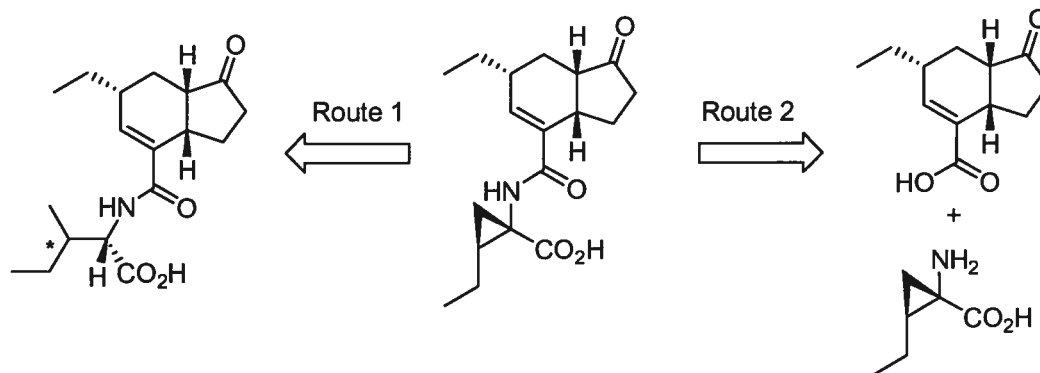
La coronatine est généralement le dérivé coronafacyle qui est produit en plus grande quantité par la bactérie et est également sa toxine la plus toxique. Cependant, d'autres composés issus du couplage de l'acide coronafacique avec divers acides aminés (acide *allo*-coronamique, *L*-isoleucine, *L*-*allo*-leucine et *L*-valine) ont également été isolés (Figure 26).<sup>15</sup>

**Figure 26.** Dérivés coronafacyles isolés de *P. syringae*



Initialement, deux routes possibles pour la biosynthèse de la coronatine à partir de l'acide coronafacique ont été proposées (Schéma 19). Une première route consiste à encrer un

précurseur de l'acide coronamique sur l'acide coronafacique<sup>151</sup>, alors que la deuxième route implique de coupler l'acide coronafacique et l'acide coronamique.<sup>152</sup>



**Schéma 19.** Routes proposées pour la biosynthèse de la coronatine

La première route implique le couplage direct de l'isoleucine (ou *allo*-isoleucine) à l'acide coronafacique pour former les différents dérivés coronafacoyles, suivi par une cyclisation oxydante de l'acide aminé pour former le cyclopropane et ainsi obtenir la coronatine. Cette route avait initialement été proposée compte tenu de l'occurrence naturelle des dérivés coronafacoyles dans une variété de pathovars de la *P. syringae* producteurs de la coronatine.<sup>153</sup> La deuxième route impliquait l'isomérisation de l'isoleucine pour former l'*allo*-isoleucine, la cyclisation de l'*allo*-isoleucine pour former l'acide coronamique et le couplage entre l'acide coronafacique et l'acide coronamique. Les indices supportant cette route proviennent de la démonstration que l'acide coronamique est un intermédiaire dans la synthèse de la coronatine. La première route, utilisant des dérivés coronafacoyles, a été éliminée par deux expériences clés. Il a été démontré que plusieurs mutants de la *P. syringae* expriment l'acide coronamique, même lorsque la synthèse de l'acide

<sup>151</sup> Young, S. A.; Park, S. K.; Rodgers, C.; Mitchell, R. E.; Bender, C. L. *J. Bacteriol.* **1992**, *174*, 1837–1843.

<sup>152</sup> Mitchell, R. E.; Young, S. A.; Bender, C. L. *Phytochemistry* **1994**, *35*, 343–348.

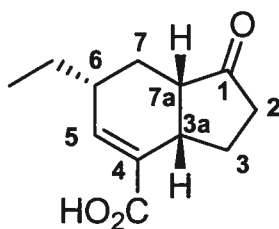
<sup>153</sup> Mitchell, R. E.; Young, H. *Phytochemistry* **1985**, *24*, 2716–2717.

coronafacique est bloquée.<sup>153,154</sup> De plus, des mutants, ne produisant pas d'acide coronafacique, produisent la coronatine lorsque l'acide coronafacique est ajouté de façon externe, mais pas lorsque la coronafacoyl isoleucine et la coronafacoyl *allo*-isoleucine sont ajoutées. Ceci indique que ces composés ne sont pas des intermédiaires dans la biosynthèse de la coronatine.<sup>153</sup>

## 4.2. Synthèses de l'acide coronafacique

À ce jour, 14 synthèses totales de l'acide coronafacique ont été rapportées dans la littérature, de même qu'une synthèse formelle. On dénombre douze synthèses menant au produit racémique, une synthèse de l'énantiomère pur et une synthèse dans laquelle le mélange racémique d'un intermédiaire avancé est résolu afin d'obtenir séparément les deux énantiomères. Les différentes synthèses ont été regroupées par ordre chronologique de l'étape clé utilisée dans la formation du bicyclic et de l'installation des centres stéréogènes. Le nombre d'étapes et le rendement global des différentes synthèses de l'acide coronafacique ont été inclus à des fins de comparaison. De plus, afin de faciliter la compréhension, la numérotation utilisée pour les atomes de carbone dans la discussion correspond à l'attribution utilisée pour le bicyclic du produit naturel (Figure 27).

**Figure 27.** Numérotation des atomes de carbone de l'hydrindane de l'acide coronafacique

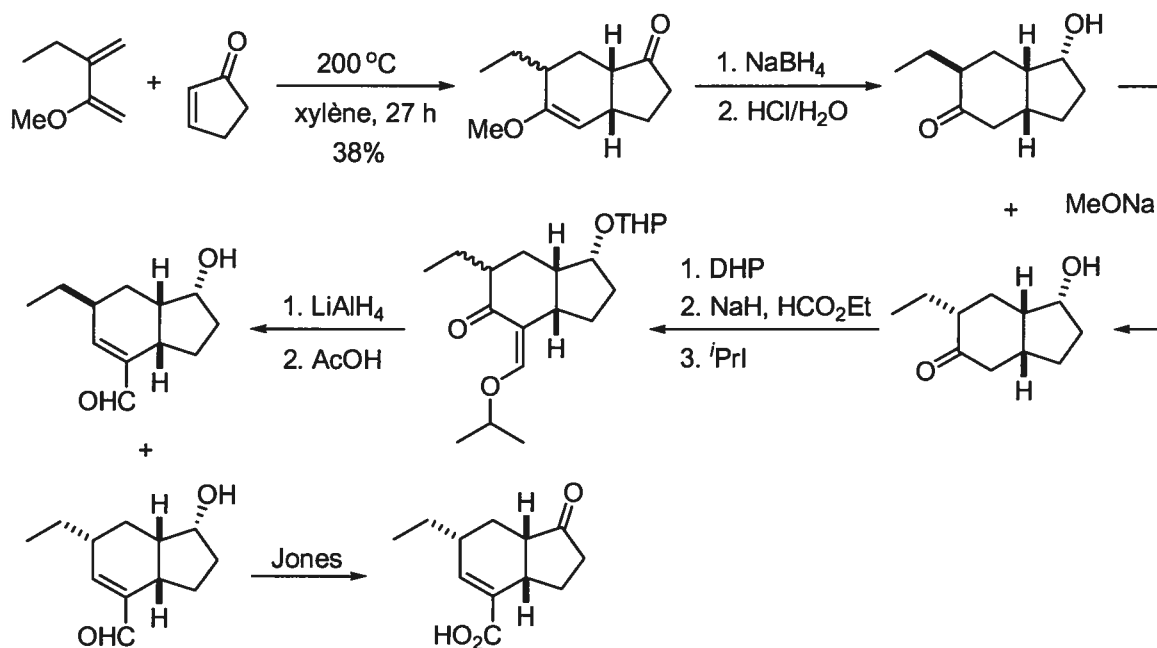


<sup>154</sup> Bender, C. L.; Liyanage, H.; Palmer, D.; Ullrich, M.; Young, S.; Mitchell, R. E. *Gene* **1993**, *133*, 31–38.

## 4.2.1. Diels-Alder intermoléculaire

### 4.2.1.1. Première synthèse d'Ichihara et coll.

Peu après la détermination de la structure de la coronatine,<sup>12</sup> Ichihara et coll. ont rapporté la première synthèse de l'acide coronafacique racémique.<sup>155</sup> Cette approche comporte comme étape clé une cyclisation intermoléculaire de Diels-Alder. La synthèse comporte neuf étapes, mais les rendements n'y sont pas mentionnés, hormis pour la réaction de Diels-Alder (Schéma 20).



**Schéma 20.** Synthèse de l'acide coronafacique par Ichihara et coll.

La synthèse débute par la réaction de Diels-Alder entre la cyclopenténone et le 2-éthyl-3-méthoxy-1,3-butadiène pour donner un mélange de stéréoisomères au centre C<sub>6</sub>.

<sup>155</sup> Ichihara, A.; Kimura, R.; Moryasu, K.; Sakamura, S. *Tetrahedron Lett.* **1977**, *18*, 4331-4334.

L'installation du bicycle a été effectuée tôt dans la synthèse, mais plusieurs étapes restent nécessaires pour compléter la synthèse. L'élément crucial fut l'installation sélective de l'acide carboxylique à la position C<sub>4</sub>, qui fut accompli par la réduction de la cétone de l'adduit de Diels-Alder et la protection de l'alcool sous forme de tétrahydropyranne. Cela était nécessaire afin d'éviter un problème de chémosélectivité lors de l'étape d'addition de l'énolate de la cétone à la position C<sub>5</sub> sur le formate d'éthyle. Suite à l'addition, la forme énol du β-cétoaldéhyde a été alkylée avec le 2-iodopropane. Après réduction de la cétone, l'éther vinylique et l'éther tétrahydropyrannyle sont déprotégés en conditions acides et après élimination, l'aldéhyde α,β-insaturé est obtenu. À cette étape, les deux épimères de la position C<sub>6</sub> sont séparés. L'acide coronafacique, sous forme racémique, est ensuite obtenu par oxydation simultanée de l'alcool à la cétone et de l'aldéhyde jusqu'à l'acide.

Cette première synthèse racémique de l'acide coronafacique est relativement courte mais elle n'a pas permis de contrôler efficacement la stéréochimie relative aux centres C<sub>3a</sub> et C<sub>6</sub>. Le diène utilisé pour la cyclisation ne possédant pas les fonctionnalités présentes sur le produit final, plusieurs réactions subséquentes ont été nécessaires afin de procéder à l'installation des groupements fonctionnels.

#### 4.2.1.2. Synthèse de Liu et coll.

Une deuxième synthèse de l'acide coronafacique utilisant une approche de Diels-Alder intramoléculaire a été réalisée par Liu et coll.<sup>156</sup> Cette synthèse utilise un diène, le 4-éthyl-2,4-pentadiénoate d'éthyle, possédant des groupements fonctionnels plus près des fonctionnalités présentes dans le produit naturel. Cette synthèse comporte neuf étapes et le rendement global est de 12,1% à partir du 4-éthyl-2,4-pentadiénoate d'éthyle (Schéma 21).

---

<sup>156</sup> Liu, H. J.; Brunet, M. L. *Can J. Chem.* **1984**, *62*, 1747.

Une réaction de Diels-Alder entre un ester  $\alpha,\beta,\gamma,\delta$ -insaturé et la 4-cyclopentène-1,3-dione génère une hydrindanedione issu de la cyclisation *endo*. L'énolisation du dicarbonyle, suivie par l'ajout de dichlorophosphate de phényle, mène à un mélange des deux isomères de chlorures vinyliques. Ce mélange 3:2 a été obtenu dans un rendement de 64%.

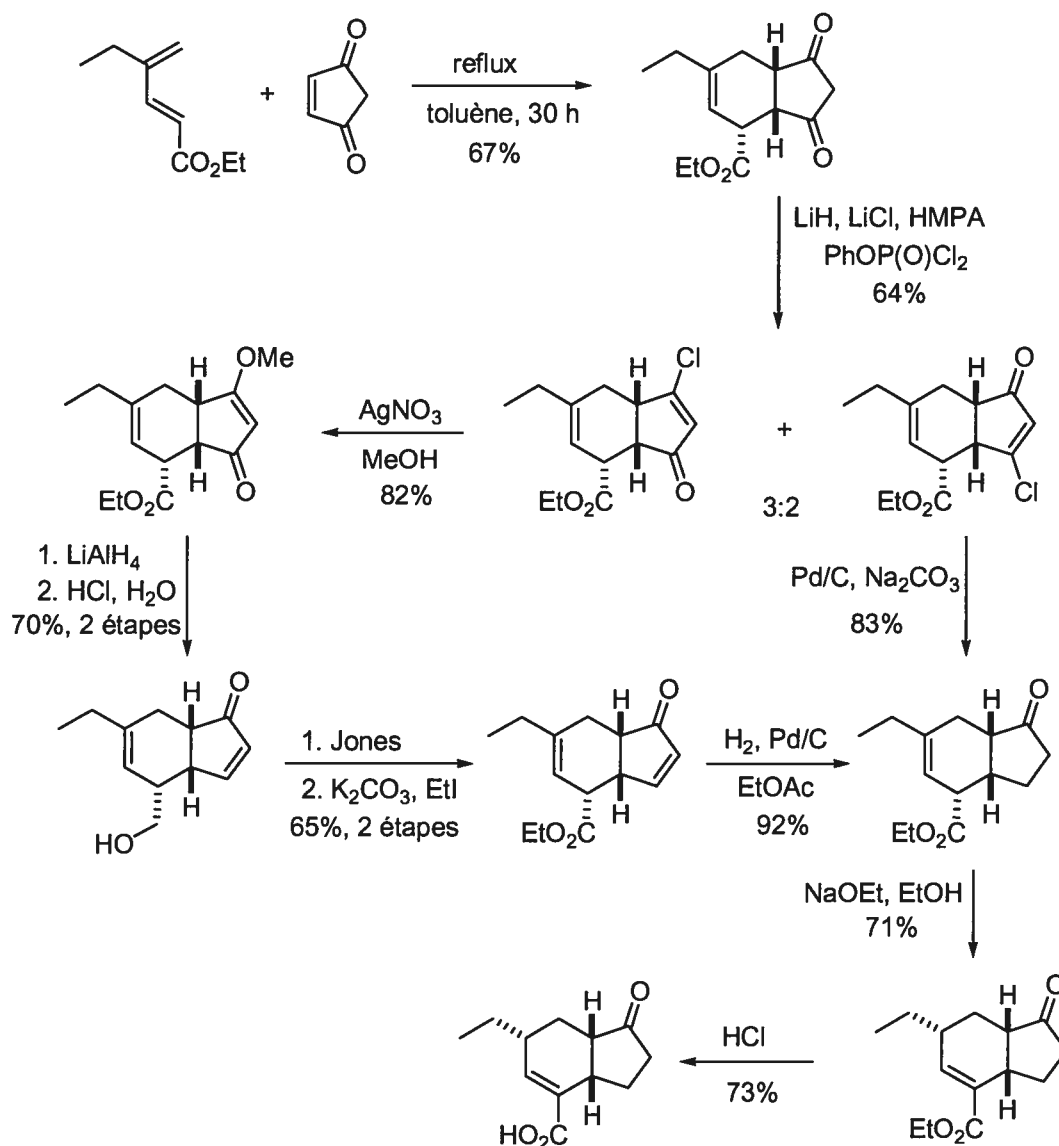


Schéma 21. Synthèse de l'acide coronafacique par Liu et coll.

Suite à la séparation par chromatographie des isomères, ceux-ci furent séparément transformés en un intermédiaire commun, soit l'hydrindanone possédant un ester  $\beta,\gamma$ -insaturé. L'isomère chloré en position  $C_3$  a été hydrogéné chémosélectivement en présence de palladium et de carbonate de sodium. Ces conditions permettent dans un premier temps l'hydrogénation de l'oléfine insaturée, ensuite l'élimination du chlorure pour régénérer une vinyle cétone et finalement l'hydrogénation de l'oléfine nouvellement formée pour générer l'hydrindanone avec un ester  $\beta,\gamma$ -insaturé. L'isomère chloré à la position  $C_1$  a été traité en présence de nitrate d'argent dans le méthanol pour générer le méthyle vinyle éther correspondant. Une réduction simultanée, à l'aluminohydrure de lithium, de la cétone et de l'ester génère un diol qui est traité en conditions acides pour cliver le méthyle vinyle éther et l'élimination subséquente d'une molécule d'eau pour génère la cétone  $\alpha,\beta$ -insaturée. Finalement, la vinylcétone fut hydrogénée chémosélectivement avec du palladium sur charbon.

À ce stade, les produits issus des deux séquences réactionnelles conduisant au même produit ont été combinés pour compléter la synthèse. Un traitement à l'éthanolate de sodium dans l'éthanol permet d'isomériser la double liaison et d'obtenir l'ester  $\alpha,\beta$ -insaturé. Au cours de cette étape, un mélange 4:1 des épimères de la position  $C_6$  est obtenu. Après séparation des épimères sur gel de silice, l'ester est finalement hydrolysé pour former le produit naturel.

Cette synthèse de l'acide coronafacique racémique, qui fut la huitième à être rapportée, était la plus expéditive lors de sa parution, si l'on considère la plus courte séquence linéaire. Malgré que cette synthèse utilise un diène possédant des groupements fonctionnels plus près du produit naturel, l'étape de différenciation des deux carbonyles obtenus après la cyclisation est problématique et mène à plusieurs manipulations chimiques subséquentes. De plus, le contrôle de la stéréochimie relative des centres  $C_{3a}$  et  $C_6$  est effectuée avec de modestes sélectivités (4:1).

#### 4.2.2. Réarrangement d'oxy-Cope anionique

Suite à la première synthèse par Ichihara et coll.,<sup>155</sup> Jung et coll. ont effectué la synthèse de l'acide coronafacique en utilisant, comme étape clé, un réarrangement d'oxy-Cope anionique.<sup>157</sup> Cette synthèse comporte neuf étapes et le rendement global est de 5% à partir d'une énone fonctionnalisée déjà rapportée (Schéma 22).<sup>158</sup>

Suite à l'addition nucléophile du benzofuranne lithié à la position 2 sur la cétone d'un composé bicyclo-[2,2,1], l'alcool de l'adduit ainsi obtenu est déprotoné avec l'hydrure de sodium, avant de procéder à un réarrangement d'oxy-Cope anionique.<sup>159</sup> Le réarrangement permet d'installer le squelette carboné du produit naturel. Les étapes subséquentes servent à installer la chaîne éthyle à la position C<sub>6</sub>, ainsi que l'acide  $\alpha,\beta$ -insaturé. L'anion 1-lithié du vinyltriméthylsilane est additionné sur le carbonyle de l'adduit du réarrangement pour donner un cétal interne après cyclisation de l'alcool quaternaire sur silice. Suite à l'hydrogénation simultanée du vinylsilane et de l'oléfine en position C<sub>2</sub>-C<sub>3</sub>, le produit obtenu est traité avec l'éthérate de fluorure de bore pour former une hydrindanone avec une insaturation exocyclique à la position C<sub>6</sub>. L'hydrogénation de cet alcène génère un mélange d'épimères. Après séparation des isomères, un rendement de 42% fut obtenu pour l'hydrogénation. Par une séquence de quatre étapes, comprenant une ozonolyse, une oxydation, une hydrolyse et une estérification, un hydroxyester est obtenu dans un rendement global de 40%. Finalement, le produit naturel est obtenu après hydrolyse du  $\beta$ -hydroxyester.

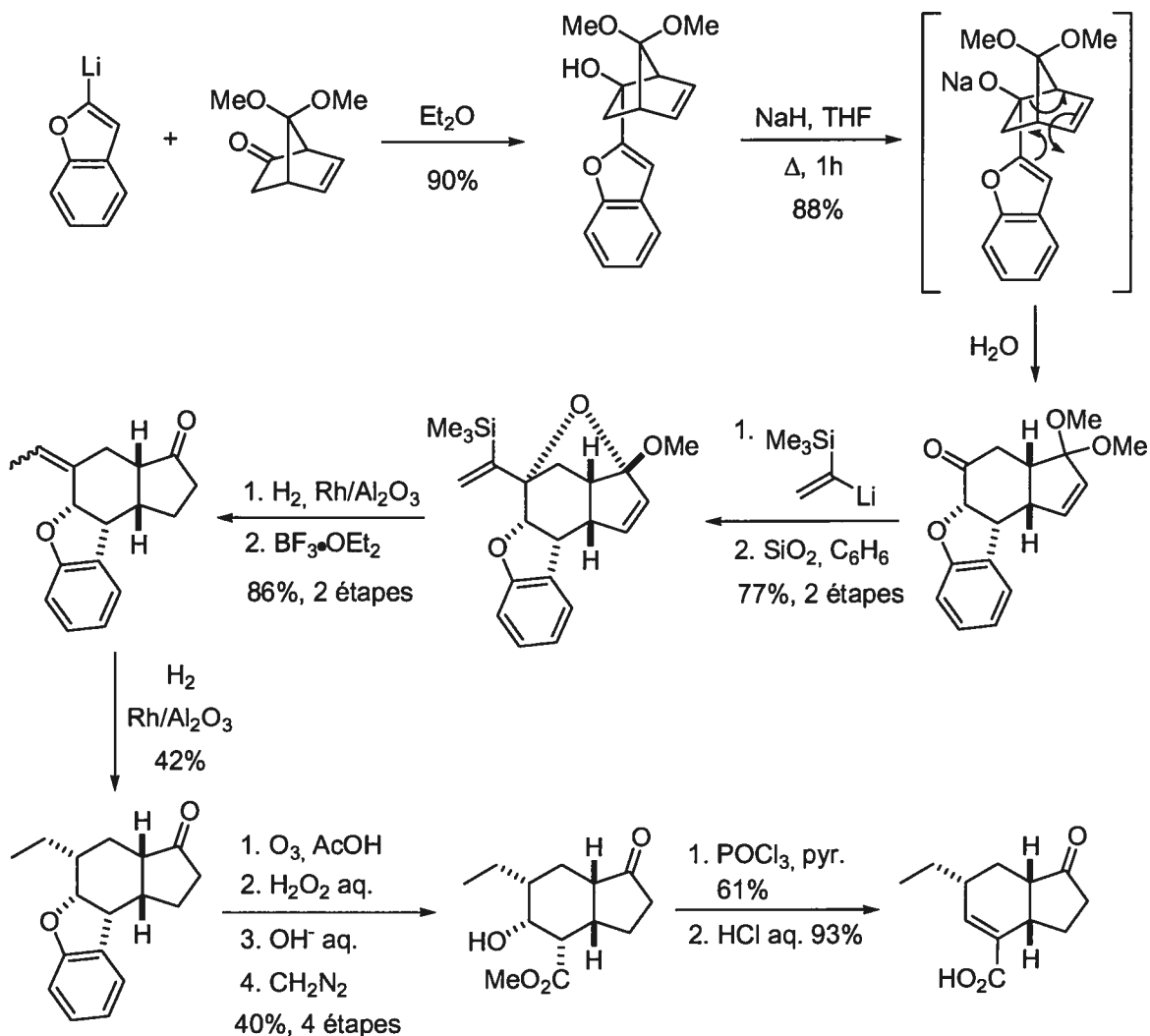
---

<sup>157</sup> Jung, M. E.; Hudspeth, J. P. *J. Am. Chem. Soc.* **1980**, *102*, 2463-2464.

<sup>158</sup> Ce précurseur est synthétisé en 4 étapes à partir de la diméthylcétale du tétrachlorocyclopentadiénone: Jung, M. E.; Hudspeth, J. P. *J. Am. Chem. Soc.* **1977**, *99*, 5508-5509.

<sup>159</sup> Effet d'accélération de la version anionique du réarrangement d'oxy-Cope: Evans, D. A.; Golob, A. M. *J. Am. Chem. Soc.* **1975**, *97*, 4765-4766.





**Schéma 22.** Synthèse de l'acide coronafacique par Jung et coll.

Cette synthèse, deuxième chronologiquement à être rapportée dans la littérature, a permis d'obtenir l'acide coronafacique racémique en neuf étapes, grâce à l'installation du squelette hydrindane par un réarrangement d'oxy-Cope anionique. Cependant, on doit considérer que la préparation du produit de départ nécessite quatre étapes et la synthèse ne permet pas de contrôler la stéréochimie relative aux centres  $\text{C}_{3a}$  et  $\text{C}_6$ .

### 4.2.3. Diels-Alder intramoléculaire

#### 4.2.3.1. Deuxième synthèse d'Ichihara et coll.

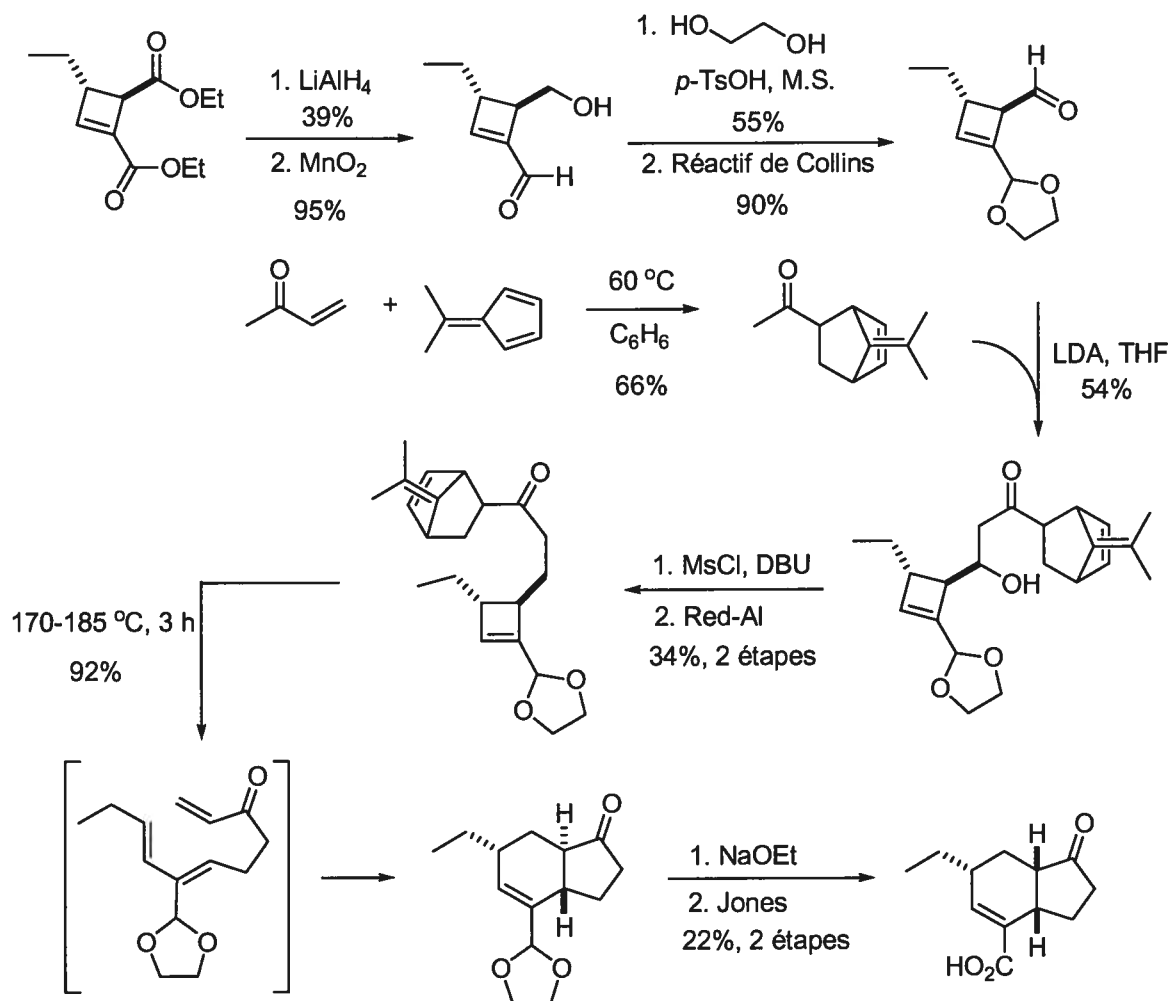
Après avoir rapporté la première synthèse de l'acide coronafacique,<sup>155</sup> par une approche impliquant une réaction de Diels-Alder intermoléculaire, Ichihara et coll. ont élaboré une deuxième approche<sup>160</sup> qui utilise une réaction de Diels-Alder intramoléculaire. Cette synthèse, rapportée quelques mois suivant la synthèse de Jung et coll.,<sup>157</sup> nécessite huit étapes et permet d'obtenir le produit naturel dans un rendement global de 3,7% à partir d'un cyclobutène fonctionnalisé rapporté précédemment (Schéma 23).<sup>161</sup>

Le précurseur cyclobutène diester, dont la stéréochimie relative est *trans*, a tout d'abord été réduit jusqu'au diol pour ensuite être monooxydé chimiosélectivement à l'aldéhyde, grâce à l'oxyde de manganèse. L'aldéhyde ainsi obtenu a ensuite été protégé sous forme d'acétal par la condensation du 1,2-éthanediol, puis l'alcool a été oxydé jusqu'à l'aldéhyde avec le réactif de Collins. L'étape suivante de la synthèse consiste en une réaction d'aldol de l'aldéhyde avec la cétone provenant de la réaction de Diels-Alder entre la méthyl vinylcétone et le diméthylfulvène. Cette réaction est effectuée en utilisant le diisopropylamidure de lithium comme base pour générer l'énolate de la cétone. Suite à la réaction d'aldol, la  $\beta$ -hydroxycétone obtenue est déshydratée par la formation d'un mésylate suivie par l'utilisation de 1,8-diazabicyclo[5.4.0]undéc-7-ène pour l'élimination. La vinylcétone obtenue est ensuite réduite à la cétone par l'action du dihydrobis(2-méthoxyéthoxy)aluminat de sodium.

---

<sup>160</sup> Ichihara, A.; Kimura, R.; Moryasu, K.; Sakamura, S. *J. Am. Chem. Soc.* **1980**, *102*, 6353-6355.

<sup>161</sup> Le diester est obtenu en deux étapes: 1) une cycloaddition de l'énamine produite par condensation du butyraldéhyde et de la diméthylamine sur le maléate diéthylique; 2) une élimination par alkylation de l'amine pour générer l'ester insaturé. Pour les détails, voir : Brannock, K. C.; Bell, A. B.; Burpitt, R. D.; Kelly, C. A. *J. Org. Chem.* **1964**, *29*, 801-812.



**Schéma 23.** Deuxième synthèse de l'acide coronafacique par Ichihara et coll.

Cet intermédiaire avancé est par la suite chauffé dans le toluène à 170-185 °C pendant trois heures dans un tube scellé. Il se produit alors la cascade de réactions suivantes: 1) une ouverture conrotatoire du cyclobutène, générant un diène; 2) une réaction de rétro Diels-Alder libérant du fulvène et une vinylicétone et 3) une réaction de Diels-Alder intramoléculaire entre le diène et la vinylicétone. Cette réaction permet d'obtenir le squelette hydrindanone avec un excellent rendement de 92%. La stéréochimie relative de la jonction de cycle du bicyclic obtenu est *trans*, et un traitement en milieu basique permet

l'isomérisation thermodynamique en diastéréoisomère *cis*. Le contrôle de la stéréochimie relative aux centres C<sub>3a</sub> et C<sub>6</sub> a été accompli par la cyclisation *exo*. Les auteurs expliquent cette sélectivité par des arguments stériques défavorisant la cyclisation *endo*.

Cette synthèse, troisième chronologiquement à être rapportée dans la littérature, a permis d'obtenir l'acide coronafacique racémique en huit étapes, auxquelles on doit ajouter les étapes de préparation du précurseur cyclobutène. C'est la première synthèse dans laquelle le contrôle de la stéréochimie relative aux centres C<sub>3a</sub> et C<sub>6</sub> a été accompli avec succès.

#### 4.2.3.2. Deuxième synthèse de Jung et coll.

Suite à la parution d'une approche utilisant une réaction de Diels-Alder intramoléculaire comme étape clé dans la synthèse de l'acide coronamique, Jung et coll.<sup>162</sup> ont élaboré une synthèse utilisant une approche très similaire, mais en utilisant une voie de synthèse du précurseur de la cyclisation totalement différente. Cette synthèse a été effectuée en huit étapes dans un rendement global de 7% à partir d'un produit déjà rapporté (Schéma 24).

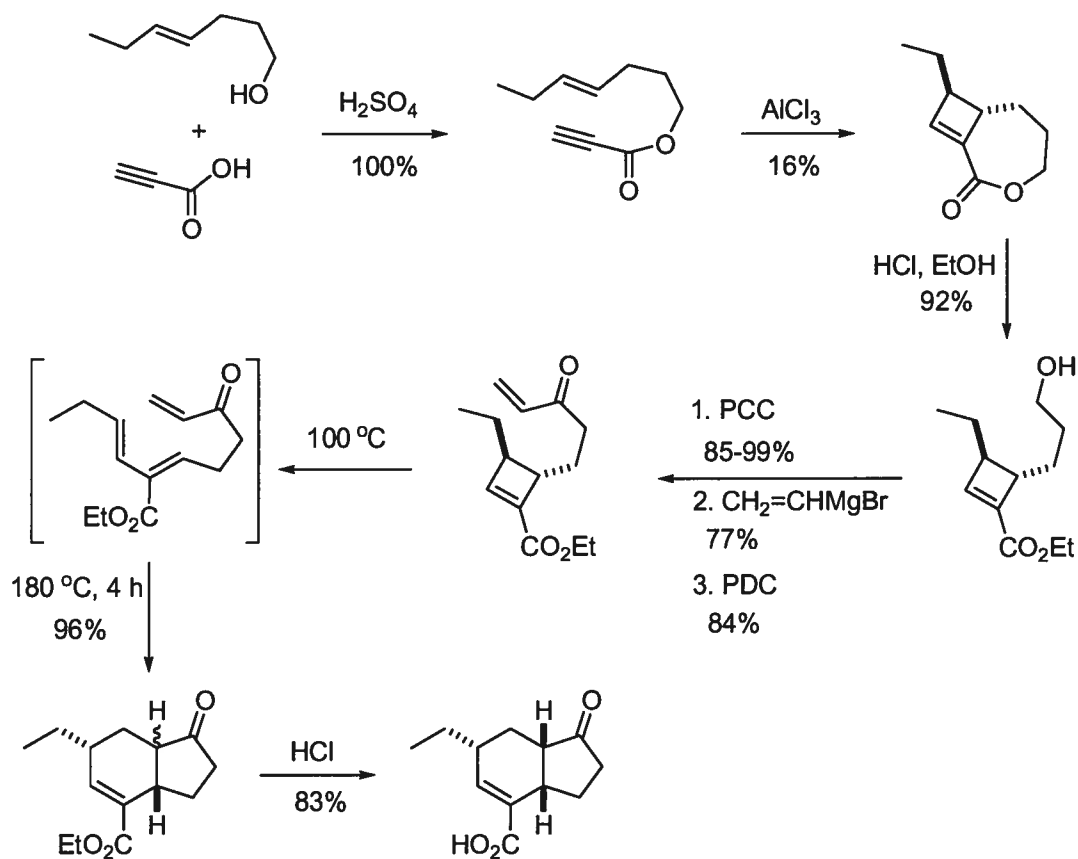
La synthèse débute par l'estérification de l'acide propargylique avec le *trans*-hept-4-énol. Le traitement du produit obtenu avec le trichlorure d'aluminium permet d'isoler le produit de la cyclisation intramoléculaire [2+2] dans un rendement de 16%. Après ouverture de la lactone en milieu acide, l'alcool obtenu est transformé en vinylcétone par une séquence de trois étapes comprenant l'oxydation à l'aldéhyde, l'addition du groupement vinyle *via* le réactif de Grignard et finalement l'oxydation à la cétone. Le précurseur ainsi obtenu est ensuite chauffé à 100 °C pour permettre l'ouverture conrotatoire du cyclobutène.<sup>163</sup> Le

---

<sup>162</sup> Jung, M. E.; Halweg, K. M. *Tetrahedron Lett.* **1981**, 22, 2735-2738.

<sup>163</sup> Il est à noter que les composés comprenant une unité méthylène additionnelle entre le diène et la cétone sont connus pour cycliser à des températures inférieures à 20 °C. Pour des exemples, voir : a) Taber, D. F.;

triène ainsi obtenu est alors chauffé à 180 °C pendant trois heures pour former, après une réaction de Diels-Alder intramoléculaire, le bicyclic hydrindanone dans un rendement de 96%. Le ratio *cis:trans* de la jonction de cycle est approximativement 60:40. Ce ratio n'a pas d'incidence sur la synthèse, puisque l'hydrolyse en milieu acide de l'ester éthylique est accompagnée par l'isomérisation de la jonction de cycle à l'isomère *cis* via la forme énol de la cétone en position C<sub>1</sub>.



**Schéma 24.** Deuxième synthèse de l'acide coronafacique par Jung et coll.

Cette synthèse a permis d'obtenir l'acide coronafacique racémique en huit étapes, avec un rendement global dépassant pour la première fois 5%. Le point faible de cette synthèse est l'étape de cyclisation [2+2], dont le rendement est de 16%. Tout comme dans la synthèse d'Ichihara et coll.,<sup>160</sup> sur laquelle cette approche est basée, cette synthèse contrôle efficacement la stéréochimie relative aux centres C<sub>3a</sub> et C<sub>6</sub>.

#### 4.2.3.3. Synthèse de Yates et coll.

Une troisième synthèse, utilisant comme étape clé une cyclisation de Diels-Alder intramoléculaire, a été rapportée par Yates et coll. au début des années 1990.<sup>164</sup> Cette synthèse comprend, comme étape clé, une réaction tandem d'oxydation de Wessely et de Diels-Alder intramoléculaire. Cette synthèse a été effectuée en douze étapes, dans un rendement global de 23,8% à partir du 3-éthylphénol (Schéma 25).

La synthèse débute par la condensation de l'acide malique sur le 3-éthylphénol pour générer la coumarine correspondante. Après hydrogénation de l'ester insaturé, la lactone est réduite en utilisant l'hydrure de diisobutylaluminium. L'aldéhyde obtenu est traité avec un réactif de Wittig pour générer un ester  $\alpha,\beta$ -insaturé. À ce stade, tous les atomes de carbone présents dans le produit naturel ont été mis en place. La réaction tandem d'oxydation de Wessely et de Diels-Alder intramoléculaire est réalisée en deux étapes. Dans un premier temps, le tétraacétate de plomb est utilisé pour réaliser l'oxydation de type Wessely du phénol. Deuxièmement, en chauffant à une température de 140 °C, la cyclisation intramoléculaire procède dans un rendement de 89%.

---

<sup>164</sup> a) Bhamare, N. K.; Granger, T.; Macas, T. S.; Yates, P. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1990**, 739-740. b) Yates, P.; Bhamare, N. K.; Granger, T.; Macas, T. S. *Can. J. Chem.* **1993**, *71*, 995-1001.

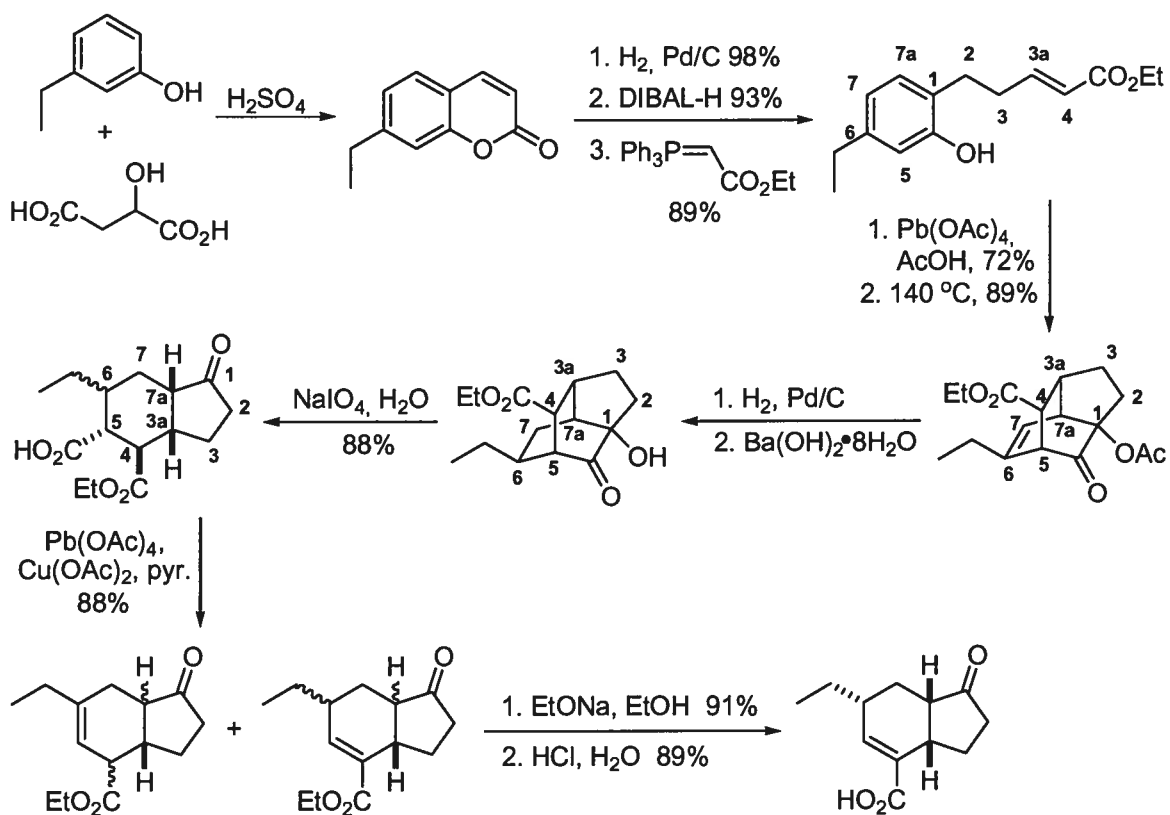


Schéma 25. Synthèse de l'acide coronafacique par Yates et coll.

L'insaturation du dérivé isotwistanone est par la suite hydrogénée et l'acétate est déprotégé en milieu basique. Un clivage oxydatif au periodate de sodium mène à la formation de l'hydrindanone possédant un acide à la position C<sub>5</sub>. Suite à une décarboxylation oxydante, un mélange des esters  $\alpha,\beta$ - et  $\beta,\gamma$ -insaturés est produit. Ce mélange est isomérisé en conditions basiques pour obtenir de manière prédominante l'ester  $\alpha,\beta$ -insaturé, qui est ensuite hydrolysé pour compléter la synthèse de l'acide coronafacique.

Cette voie de synthèse utilise une méthodologie développée à l'intérieur du groupe de recherche de Yates. Cette synthèse, effectuée en douze étapes, permet d'obtenir un excellent rendement global de 23,8% du produit racémique. Par contre, cette synthèse ne

permet pas de contrôler efficacement la stéréochimie relative aux centres C<sub>3a</sub> et C<sub>6</sub> et utilise un métal lourd, le plomb, dans deux étapes de la synthèse.

#### 4.2.4. Ouverture de cyclopropane

##### 4.2.4.1. Première synthèse d'Ohira et coll.

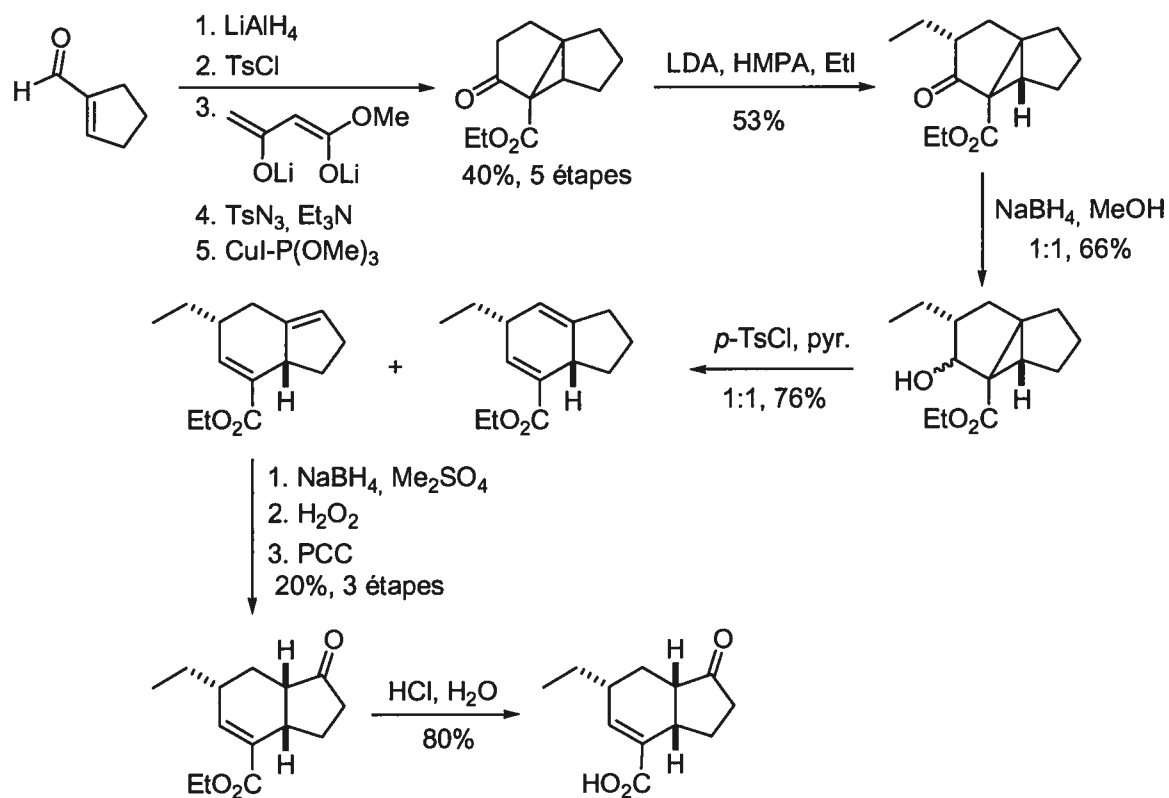
Peu de temps après la publication de Jung et coll., Ohira et coll.<sup>165</sup> ont utilisé une méthode d'ouverture de cyclopropane afin de parvenir à la synthèse de l'acide coronafacique racémique. Cette synthèse s'effectue en dix étapes, dans un rendement global de 0,85% à partir du cyclopentène-1-carboxaldéhyde (Schéma 26).

Pour débiter la synthèse, le cyclopenténaldéhyde est converti en tosylate correspondant en deux étapes. Tout d'abord, le dianion de l'acétoacétate de méthyle est utilisé pour déplacer le groupement tosylate. Ensuite, après une réaction de transfert de diazo avec l'azidure de *p*-toluènesulfonyle, le composé diazo est décomposé en présence d'une quantité catalytique de cuivre pour générer un cyclopropane. Suite à l'alkylation en  $\alpha$ - de la cétone pour introduire la chaîne éthyle, la cétone est réduite pour générer un mélange 1 : 1 des deux épimères. Ce mélange est ensuite traité avec le chlorure de *p*-toluènesulfonyle pour former un mélange d'isomères du produit d'ouverture du cyclopropane. Après séparation du mélange par chromatographie, le produit avec l'insaturation à la position C<sub>1</sub>-C<sub>7a</sub> est utilisé pour la suite de la synthèse. Une séquence de trois étapes fournissant un rendement global de 20% fut utilisée pour installer la cétone à la position C<sub>1</sub>. Après traitement en milieu acide, l'ester est hydrolysé pour fournir l'acide coronafacique racémique.

---

<sup>165</sup> a) Nakayama, M.; Ohira, S.; Okamura, Y.; Soga, S. *Chem. Lett.* **1981**, 731-732. b) Nakayama, M.; Ohira S. *Agric. Biol. Chem.* **1983**, 47, 1689-1690. c) Ohira, S. *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1984**, 57, 1902-1907.





**Schéma 26.** Synthèse de l'acide coronafacique par Ohira et coll.

Cette synthèse, effectuée en douze étapes, permet d'obtenir le produit naturel dans un faible rendement global de 0,85%. La perte de la moitié du matériel à une étape avancée est également problématique. De plus, cette synthèse ne permet pas de contrôler efficacement la stéréochimie relative aux centres  $\text{C}_{3a}$  et  $\text{C}_6$ .

#### 4.2.4.2. Deuxième synthèse d'Ohira et coll.

Malgré un rendement global peu satisfaisant (0,85%), Ohira et coll. ont utilisé leur approche (section 4.2.4.1) lors d'une deuxième synthèse, afin d'obtenir séparément les

deux énantiomères de l'acide coronafacique.<sup>165b</sup> Cette nouvelle approche utilise le menthol comme source de chiralité pour générer des diastéréoisomères. Le mélange est séparé par chromatographie pour générer, après clivage, les deux énantiomères résolus de l'acide coronafacique. Cette synthèse a été effectuée en quatorze étapes, dans un rendement global de 0,9% à partir de l'acétoacétate de (-)-menthyle (Schéma 27).

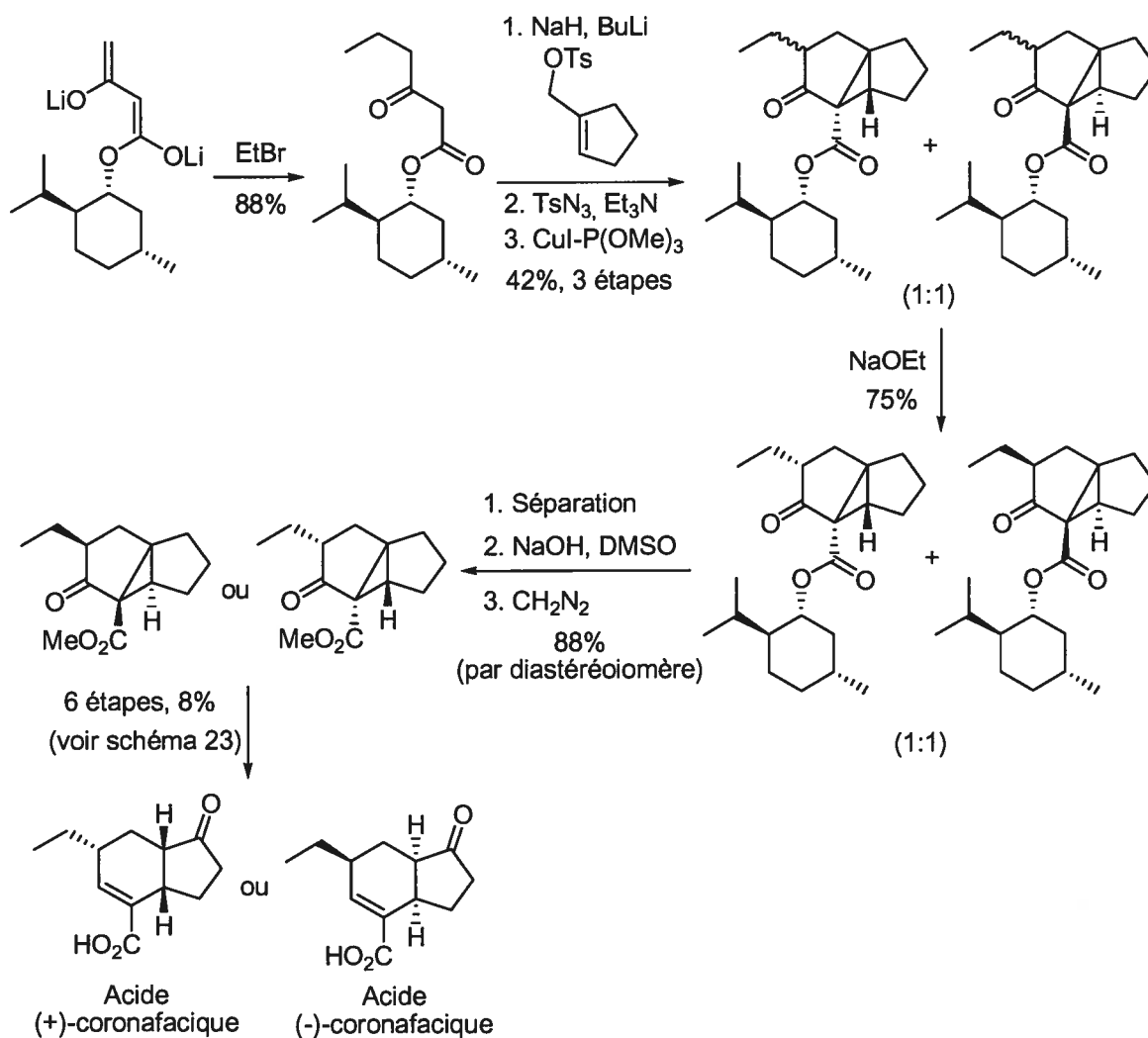


Schéma 27. Deuxième synthèse de l'acide coronafacique par Ohira et coll.

La synthèse débute par l'utilisation d'un protocole similaire à la synthèse précédente d'Ohira et coll. pour l'installation du cyclopropane (Section 4.2.4.1). L'étape de formation du cyclopropane génère un mélange 1:1 de diastéréoisomères possédant un mélange des deux épimères de la chaîne éthyle. Un traitement à l'éthoxyde de sodium provoque l'épimérisation pour générer deux diastéréoisomères de l'ester menthyle, qui sont séparés sur gel de silice. L'ester menthyle est remplacé par l'ester méthylique *via* saponification et estérification au diazométhane. Ce produit chiral a été converti en acide coronafacique par une séquence de six étapes, dans un rendement de 8%.

Malgré le fait qu'elle utilise la résolution d'un intermédiaire avancé, cette synthèse est la première conduisant à un des deux énantiomères de l'acide coronafacique. Il est à noter que le rendement global est faible (0,9%) et que le nombre d'étapes est élevé (14).

#### 4.2.5. Condensation de Dieckmann

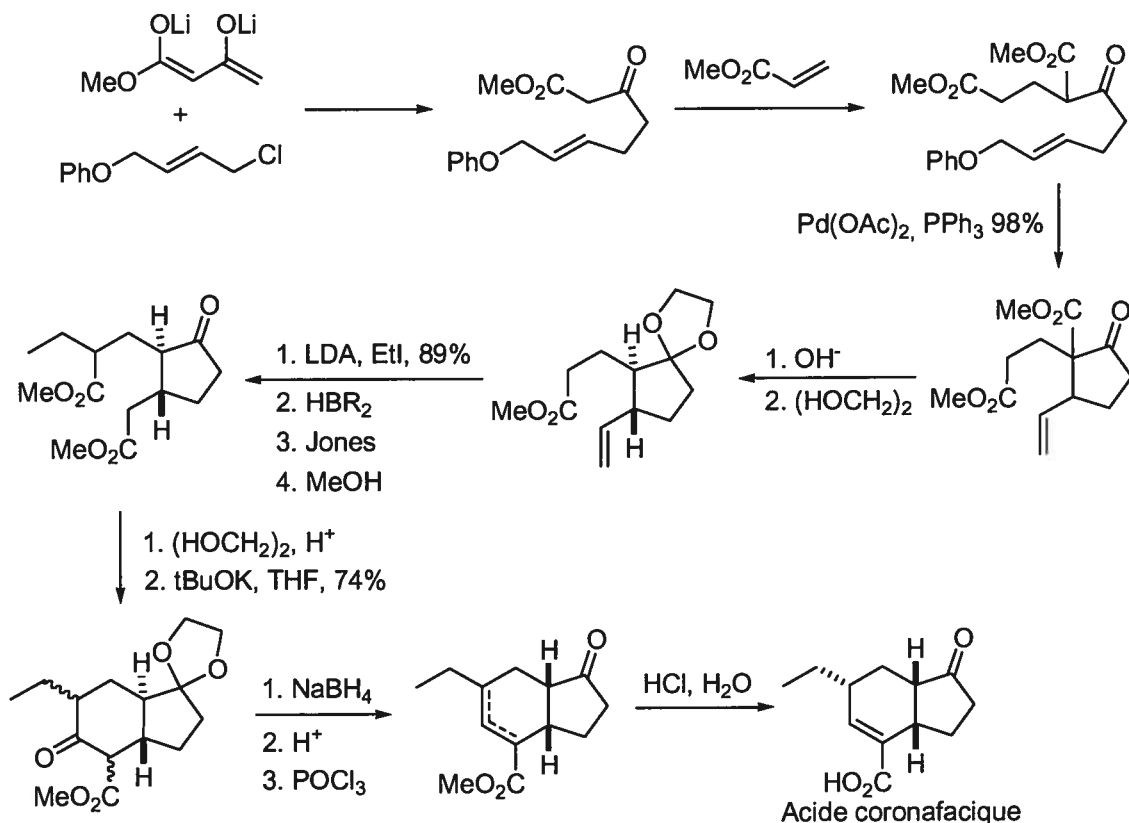
En 1981, relativement en même temps que Jung et coll., Tsuji<sup>166</sup> a rapporté une synthèse de l'acide coronafacique utilisant, comme étapes clés, une cyclisation catalysée au palladium et une condensation de Dieckmann. Cette synthèse a été effectuée en quinze étapes à partir du (*E*)-1-chloro-4-phénoxybut-2-ène (Schéma 28). Les rendements étant fournis que pour un nombre limité d'étapes, il est impossible de comparer cette synthèse aux autres sur le rendement global.

Après déplacement du chlorure du (*E*)-1-chloro-4-phénoxybut-2-ène par addition du dianion de l'acétoacétate de méthyle, une addition de Michael d'acrylate de méthyle fournit un  $\gamma$ -diester. La cyclisation catalysée au palladium s'effectue dans un excellent rendement. Le cétoester est alors décarboxylé en milieu basique avant la protection de la cétone sous

---

<sup>166</sup> Tsuji, *J. Pure Appl. Chem.* **1981**, *53*, 2371-2378.

forme d'acétal. Suite à l'introduction de la chaîne éthyle par alkylation en position  $\alpha$  de l'ester, le groupement vinyle est converti en ester par une séquence d'hydroboration, d'oxydation et d'estérification.



**Schéma 28.** Synthèse de l'acide coronafacique par Tsuji

La cétone est ensuite reprotégée sous forme d'acétal avant d'entreprendre la condensation de Dieckmann, qui procède dans un rendement de 74%. La réduction de la cétone obtenue en alcool, la déprotection de la cétone en position C<sub>1</sub> et l'élimination de l'alcool permettent d'obtenir un mélange des esters  $\alpha,\beta$ - et  $\beta,\gamma$ -insaturés. Ce mélange est converti en acide coronafacique par un traitement en milieu aqueux acide.

Cette synthèse, cinquième chronologiquement à être rapportée dans la littérature, a permis d'obtenir l'acide coronafacique racémique en quinze étapes à partir du (*E*)-1-chloro-4-phénoxybut-2-ène. Cette synthèse ne permet pas de contrôler efficacement la stéréochimie relative aux centres C<sub>3a</sub> et C<sub>6</sub>. Elle requiert également plusieurs étapes d'interconversions des groupements fonctionnels, notamment pour des protections et changement de niveau d'oxydation.

#### 4.2.6. Clivage de type Haller-Bauer

En 1993, Mehta et coll.<sup>167</sup> ont exploité la sélectivité obtenue lors du clivage de type Haller-Bauer d'une énone tricyclique, pour ainsi effectuer une synthèse concise de l'acide coronafacique. Cette synthèse a été accomplie en dix étapes avec un rendement global de 8,2% à partir de l'acétal de la cyclopentanone (Schéma 29). La séquence menant au composé tricyclique était déjà rapportée.<sup>168</sup>

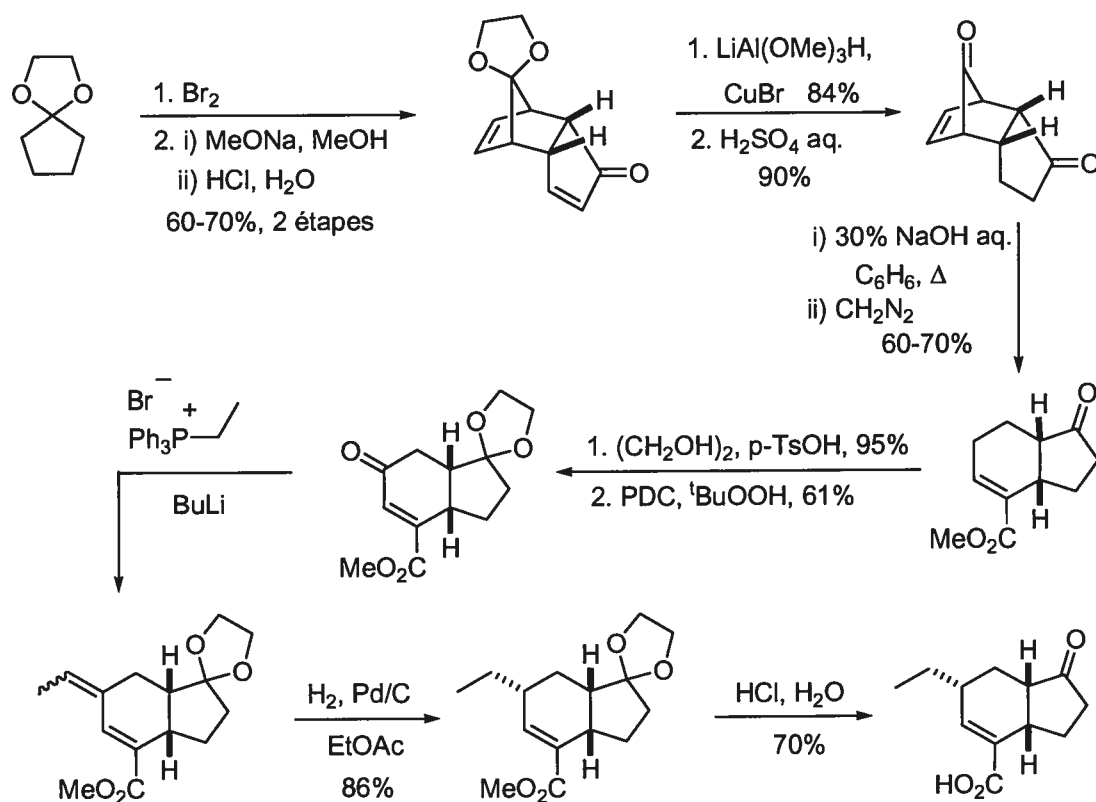
La synthèse débute par la bromation de l'acétal de la cyclopentanone, suivi par un traitement en milieu basique pour éliminer le bromure et obtenir un produit de Diels-Alder. Après déprotection sélective d'un acétal et réduction de la cétone  $\alpha,\beta$ -insaturée obtenue avec un hydruire de cuivre, l'acétal restant est hydrolysé pour générer le précurseur de l'étape clé de la synthèse.

La réaction de type Haller-Bauer est effectuée en traitant la dicétone avec l'hydroxyde de sodium dans le benzène à reflux. La régiosélectivité du clivage est expliquée par l'effet électroattracteur du carbonyle de la cétone. De plus, au cours de cette réaction, il y a migration de la liaison double pour former l'ester  $\alpha,\beta$ -insaturé.

---

<sup>167</sup> Mehta, G.; Praveen, M. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1993**, 1573-1575.

<sup>168</sup> Schuda, P. F.; Ammon, H. L.; Heimann, M. R.; Bhattacharjee, S. *J. Org. Chem.* **1982**, *47*, 3434-3440.



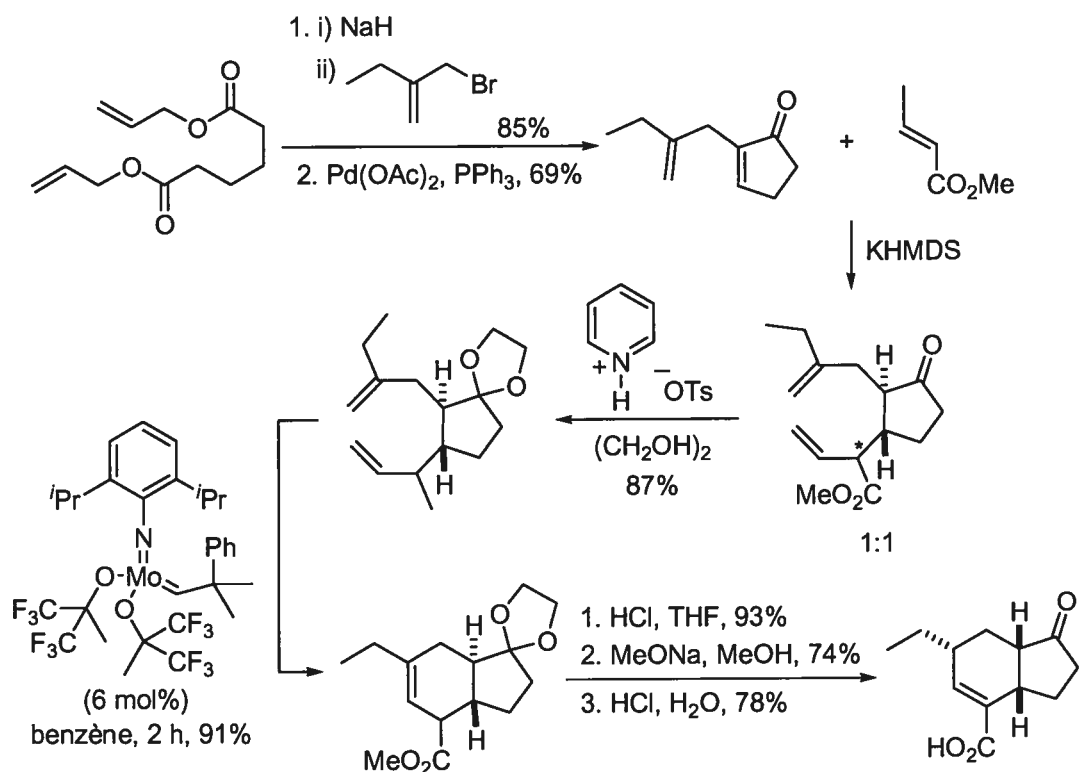
**Schéma 29.** Synthèse de l'acide coronafacique par Mehta et coll.

La suite de la synthèse sert à introduire la chaîne éthyle en position  $\text{C}_6$  et à libérer l'acide carboxylique. L'installation de la chaîne éthyle s'effectue dans une séquence de quatre étapes : 1) la protection de la cétone sous forme d'acétal, 2) l'oxydation allylique de l'ester insaturé, 3) une oléfination avec un réactif de Wittig et 4) l'hydrogénation régio- et stéréosélective de l'insaturation pour générer la chaîne éthyle. L'acide coronafacique est ensuite généré par hydrolyse en milieu acide de l'ester.

Cette synthèse, dixième chronologiquement à être rapportée dans la littérature, a permis d'obtenir l'acide coronafacique racémique en dix étapes à partir de l'acétal de la cyclopentanone. Cette synthèse permet de contrôler efficacement la stéréochimie relative aux centres  $\text{C}_{3a}$  et  $\text{C}_6$ .

### 4.2.7. Métathèse

Le groupe de Blechert a développé une synthèse de l'acide coronafacique utilisant une réaction de métathèse<sup>169</sup> pour former l'hydrindanone.<sup>170</sup> Cette synthèse a été effectuée en huit étapes, dans un rendement global de 15,4% à partir du diadipate d'allyle (Schéma 30).



**Schéma 30.** Synthèse de l'acide coronafacique de Blechert et coll.

La cyclopenténone 2-substituée a été préparée par alkylation de l'adipate de diallyle avec le bromure de 2-éthylallyle, suivi par une condensation de Dieckmann dans la même séquence

<sup>169</sup> Pour une revue récente sur la métathèse: Grubbs, R. H. *Tetrahedron* **2004**, *60*, 7117-7140 et références citées à l'intérieur.

<sup>170</sup> Hoelder, S.; Blechert, S. *Synlett* **1996**, 505-506.

réactionnelle. L'ester allylique est ensuite traité au palladium pour libérer l'acide qui est décarboxylé dans le milieu réactionnel. Un diène avec un mélange 1:1 des épimères en  $\alpha$ - de l'ester est obtenu suite à l'addition  $\alpha$ - de l'anion potassium du crotonate de méthyle sur la cyclopenténone. Suite à la déprotection de l'acétal, le diène est mis en présence d'une quantité catalytique d'un complexe de molybdène<sup>171</sup> qui effectue la réaction de métathèse dans un rendement de 91%. La synthèse de l'acide coronafacique est complétée par la déprotection de l'acétal en milieu acide, suivi par l'isomérisation<sup>172</sup> de l'ester  $\beta,\gamma$ -insaturé en ester  $\alpha,\beta$ -insaturé par un traitement en milieu basique et finalement par l'hydrolyse de l'ester méthylique en milieu acide.

Cette synthèse de l'acide coronafacique racémique a été effectuée dans un rendement global de 15,6%, dans un total de huit étapes, sans contrôle sur la stéréochimie relative aux centres C<sub>3a</sub> et C<sub>6</sub>.

#### 4.2.8. Addition conjuguée

Pour faire suite à leurs travaux sur la synthèse de l'acide coronafacique, Ichihara et coll.<sup>173</sup> ont développé une approche pour la formation d'une hydrindanone utilisant l'addition intramoléculaire conjuguée 1,6 d'un énolate de cétone sur un ester  $\alpha,\beta,\gamma,\delta$ -insaturé.

---

<sup>171</sup> Ce catalyseur a été choisi pour sa capacité de former des oléfines tri- et tétrasubstituées: a) Fu, G. C.; Grubbs, R. H. *J. Am. Chem. Soc.* **1992**, *114*, 5426-5427. Première utilisation: Schrock, R. R.; Murdzek, J. S.; Bazan, G. C.; Robbins, J.; DiMare, M.; O'Regan, M. *J. Am. Chem. Soc.* **1990**, *112*, 3875-3886.

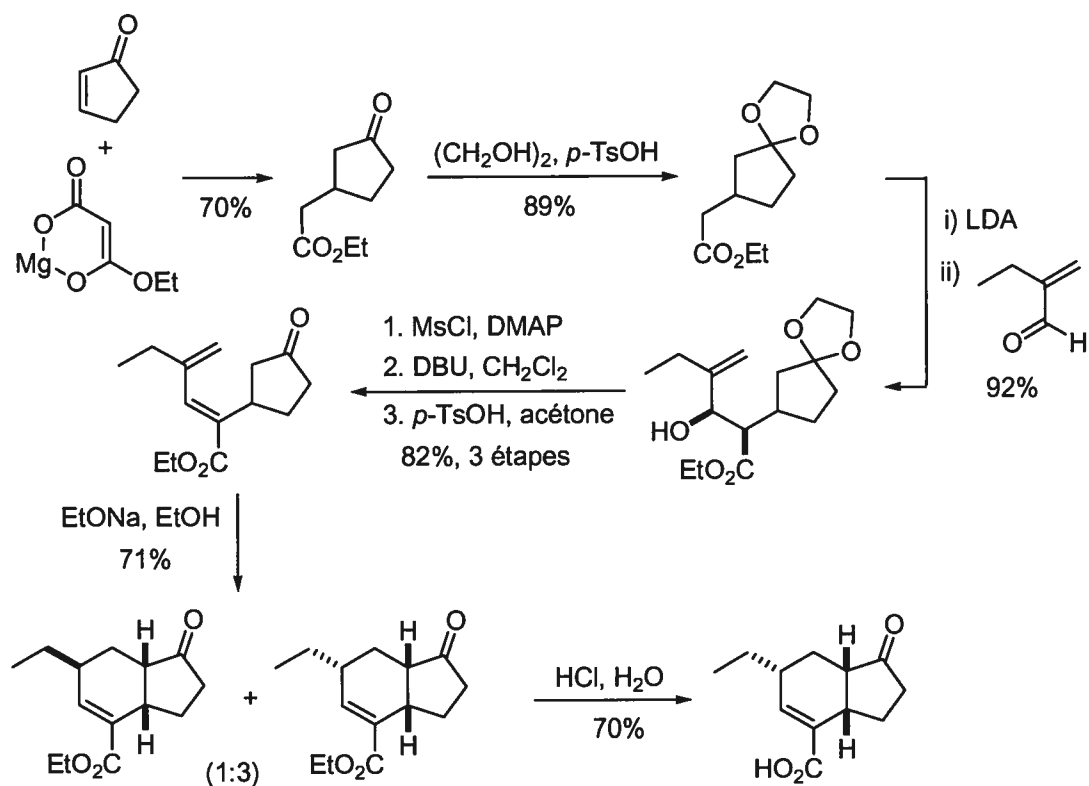
<sup>172</sup> Cette séquence pour l'isomérisation de l'insaturation et l'hydrolyse de l'ester avait déjà été rapportée dans deux synthèses précédentes, voir réf. <sup>156</sup> et <sup>164</sup>.

<sup>173</sup> a) Nara, S.; Toshima, H.; Ichihara, A. *Tetrahedron Lett.* **1996**, *37*, 6745-6748. b) Toshima, H.; Nara, S.; Ichihara, A. *Biosci. Biotech. Biochem.* **1997**, *61*, 752-753. c) Nara, S.; Toshima, H.; Ichihara, A. *Tetrahedron* **1997**, *53*, 9509-9524. Suivant ces travaux, une synthèse formelle de l'acide coronafacique a été rapporté dans



### 4.2.8.1. Première synthèse du produit racémique

Une première approche menant au produit racémique, utilisant l'addition intramoléculaire conjuguée 1,6, a permis d'effectuer la synthèse de l'acide coronafacique en sept étapes, dans un rendement global de 17,7% à partir de la cyclopentènone (Schéma 31).<sup>173a</sup> Le cétoester est préparé par une méthode déjà rapportée, impliquant l'addition du malonate de magnésium monométhyle sur la cyclopentènone.<sup>174</sup>



**Schéma 31.** Troisième synthèse de l'acide coronafacique par Ichihara et coll.

le cadre d'une nouvelle méthodologie d'addition conjuguée sur la cyclopentènone: Arai, T.; Sasai, H.; Yamaguchi, K.; Shibasaki, M. *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, *120*, 441-442.

<sup>174</sup> McMurry, J. E.; Andrus, W. A.; Musser, J. H. *Synth. Commun.* **1978**, *8*, 53-57.

Suite à la protection de la cétone sous forme d'acétal, l'énolate de l'ester est additionné sur un aldéhyde pour générer un  $\beta$ -hydroxyester. Ce produit d'aldol est ensuite déshydraté en deux étapes, soit la génération d'un bon groupement partant (mésylate) et l'élimination en présence de DBU. L'acétal est ensuite déprotégé pour régénérer la cétone. L'addition de l'énolate de la cétone de façon intramoléculaire en position 6 de l'ester  $\alpha,\beta,\gamma,\delta$ -insaturé a été réalisée en utilisant l'éthoxyde de sodium dans l'éthanol. Cette réaction génère cependant un mélange 3:1 des deux épimères à la position C<sub>6</sub>. Une fois les deux isomères séparés sur gel de silice, l'acide coronafacique est obtenu par l'hydrolyse en milieu acide de l'ester méthylique.

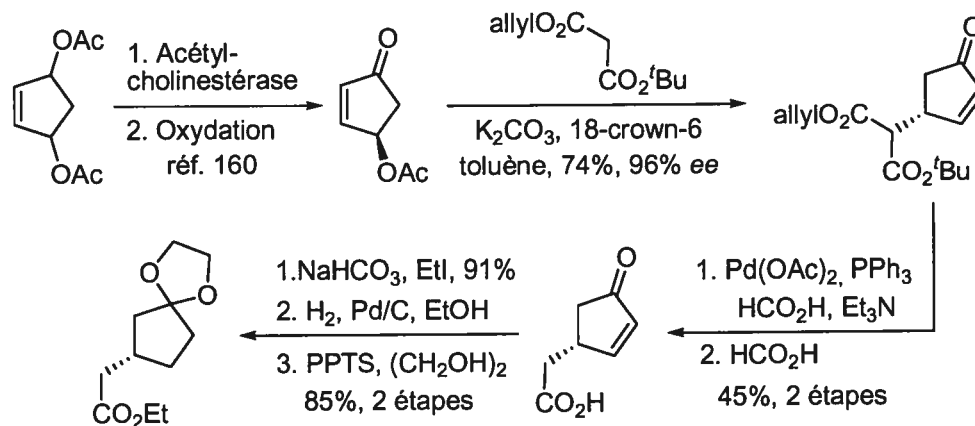
Cette synthèse racémique expéditive a permis d'obtenir l'acide coronafacique dans un rendement global de 17,7%. Par contre, la stéréochimie relative aux centres C<sub>3a</sub> et C<sub>6</sub> est de 3:1.

#### 4.2.8.2. Approche énantiosélective d'Ichihara et coll.

Suite à leur publication de la synthèse racémique de l'acide coronafacique par l'approche d'addition de Michael 1,6, Ichihara et coll.<sup>173c</sup> ont élaboré une approche énantiosélective. Cette approche est basée sur la synthèse énantioenrichie d'un intermédiaire obtenu précédemment. Deux approches pour obtenir le cétoester protégé sous forme d'acétal du 1,2-éthanediol sous forme énantioenrichie ont été réalisées. Une première approche débute en utilisant la 4-acétoxy-cyclopent-2-ène, préparée par hydrolyse enzymatique avec l'acétylcholinestérase (Schéma 32).<sup>175</sup>

---

<sup>175</sup> a) Deardorff, D. R.; Matthews, A. J.; McMeekin, D. S.; Craney, C. L. *Tetrahedron Lett.* **1986**, *27*, 1255-1256. b) Deardorff, D. R.; Windham, C. Q.; Craney, C. L. *Org. Synth.* **1996**, *73*, 25-35.



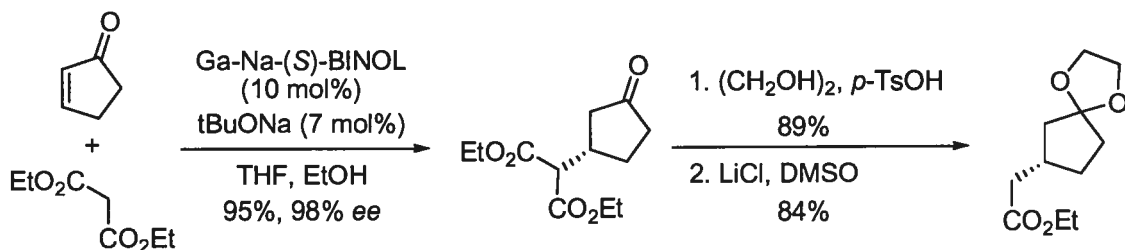
**Schéma 32.** Première synthèse asymétrique d'un intermédiaire clé de la synthèse d'Ichihara et coll.

Suite à l'addition de type Michael d'un dérivé malonate et à l'élimination subséquente de l'acétate, une cyclopent-2-énone 4-substituée est obtenue dans un rendement de 74%, avec une sélectivité de 96% *ee*. Les étapes subséquentes sont: 1) déprotection de l'ester allylique suivi par la décarboxylation dans la même séquence de l'acide obtenu, 2) hydrolyse de l'ester, 3) estérification en ester éthylique, 4) hydrogénation de la cétone insaturée, puis finalement, 5) protection de la cétone sous forme d'acétal.

Une deuxième approche plus expéditive a été utilisée suivant une méthodologie développée par Shibazaki et coll. (Schéma 33).<sup>176</sup> Cette méthodologie utilise un complexe hétérobimétallique de BINOL dans la réaction de Michael catalytique asymétrique. En utilisant la cyclopent-2-énone, l'addition du malonate diéthylique génère le produit désiré dans un rendement de 95% avec un excès énantiomérique de 98%. L'intermédiaire clé est

<sup>176</sup> a) Sasai, H.; Arai, T.; Shibazaki, M. *J. Am. Chem. Soc.* **1994**, *116*, 1571-1572. b) Arai, T.; Sasai, H.; Aoe, K.; Okamura, K.; Date, T.; Shibazaki, M. *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.* **1996**, *35*, 104-106. c) Arai, T.; Yamada, Y. M. A.; Yamamoto, N.; Sasai, H.; Shibazaki, M. *Chem., Eur. J.* **1996**, *2*, 1386-1372.

ensuite obtenu par protection de la cétone sous forme d'acétal, suivi par la décarboxylation du malonate.



**Schéma 33.** Deuxième synthèse asymétrique d'un intermédiaire clé de la synthèse d'Ichihara et coll.

À partir de cet intermédiaire clé, le produit naturel énantioenrichi a été synthétisé en six étapes, en utilisant la même séquence que pour la synthèse racémique (Schéma 31). L'acide coronafacique a ainsi été synthétisé en neuf étapes, dans un rendement global de 20%. Cette approche génère cependant un mélange 3:1 des deux épimères à la position C<sub>6</sub>, qui doivent être séparés. Cette synthèse asymétrique représente actuellement l'approche la plus efficace pour la synthèse asymétrique de l'acide coronafacique.

#### 4.2.9. Cyclisation radicalaire

En 2000, Sono et coll. ont appliqué une méthodologie de cyclisation radicalaire,<sup>177</sup> développée à l'intérieur de leur groupe de recherche,<sup>177a</sup> à la synthèse de l'acide

<sup>177</sup> a) Sono, M.; Nakashiba, Y.; Nakashiba, K.; Tori, M. *J. Org. Chem.* **2000**, *65*, 3099-3106. b) Johnston, D.; McCusker, C. M.; Procter, D. J. *Tetrahedron Lett.* **1999**, *40*, 4913-4916. c) Enholm, E. J.; Trivellas, A. *Tetrahedron Lett.* **1989**, *30*, 1063-1066. d) Kan, T.; Hosokawa, S.; Nara, S.; Oikawa, M.; Ito, S.; Matsuda, F.; Shirahama, H. *J. Org. Chem.* **1994**, *59*, 5111-5113. e) Sakai, H.; Hagiwara, H.; Ito, Y.; Hoshi, T.; Suzuki, T.; Ando, M. *Tetrahedron Lett.* **1999**, *40*, 2965-2968. f) Kito, M.; Sakai, T.; Yamada, K.; Matsuda, F.; Shirahama, H. *Synlett* **1993**, 158-162. g) Fukuzawa, S.; Iida, M.; Nakanishi, A.; Fujinami, T.; Sakai, S. *J.*

coronafacique.<sup>178</sup> Cette approche a permis d'effectuer la synthèse du produit naturel en 18 étapes, dans un rendement global de 0,93% à partir du 4-éthylcyclohexanol (Schéma 34).

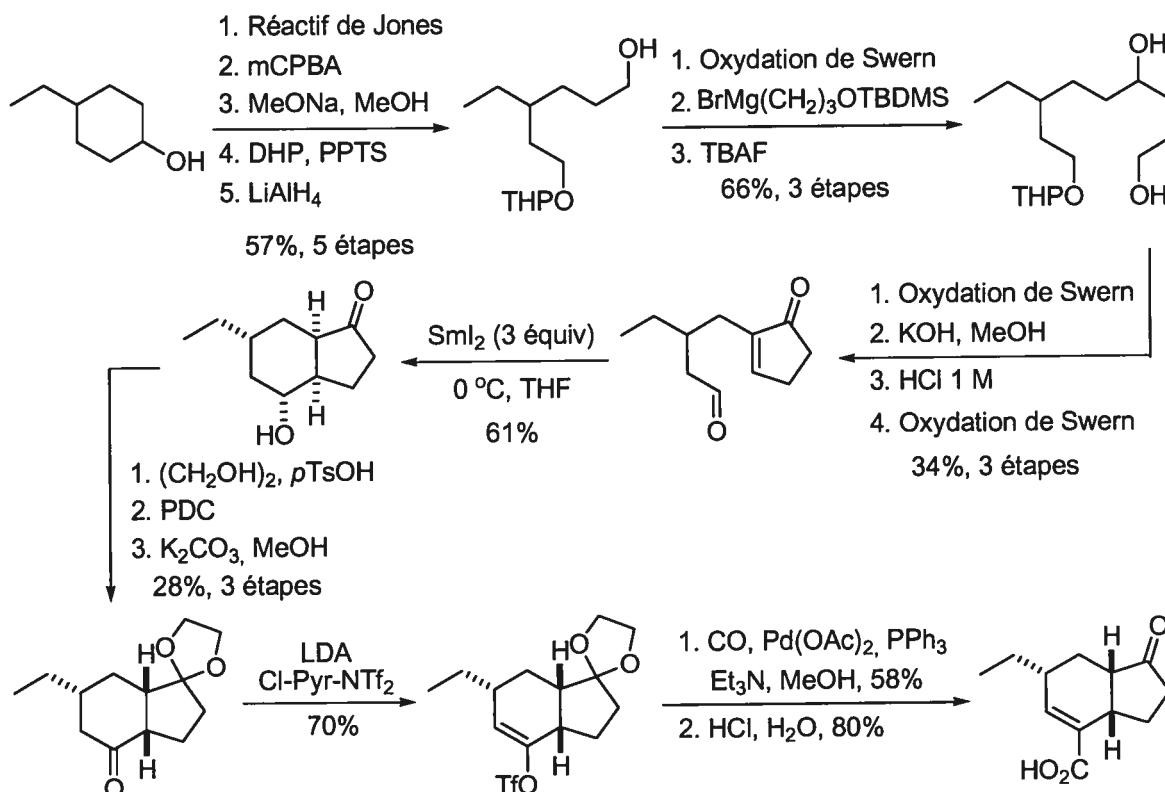


Schéma 34. Synthèse de l'acide coronafacique par Sono et coll.

La synthèse débute avec une séquence d'oxydation avec le réactif de Jones, oxydation de Baeyer-Villiger, estérification, protection à l'aide d'un tétrahydropyranne et réduction à l'aluminohydrure de lithium pour générer un diol monoprotégé avec un groupement tétrahydropyranne. Un rendement de 57% est obtenu pour la séquence de 5 étapes, à partir du 4-éthylcyclohexanol. Une oxydation de l'alcool à l'aldéhyde dans les conditions de

*Chem. Soc., Chem. Commun.* **1987**, 920-921. h) Fukuzawa, S.; Nakanishi, A.; Fujinami, T; Sakai, S. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. I* **1998**, 1669-1675.

<sup>178</sup> Sono, M.; Hashimoto, A.; Nakashima, K.; Tori, M. *Tetrahedron Lett.* **2000**, 41, 5115-5118.

Swern, l'addition d'un réactif de Grignard et la déprotection de l'éther silylé produit un diol dans un rendement de 60% pour trois étapes. La double oxydation du diol, la condensation aldolique intramoléculaire en milieu basique, la déprotection de l'éther tétrahydropyrannyle et l'oxydation subséquente de l'alcool obtenu génère le précurseur pour la cyclisation radicalaire dans un rendement de 34% pour 3 étapes. Par un traitement avec l'iodure de samarium (3 équiv), un mélange de quatre stéréoisomères de l'hydrindanone est obtenu (le stéréoisomère majoritaire, composant 50% du mélange, est représenté) dans un rendement de 61%. Ce mélange est ensuite traité avec le 1,2-éthanediol en présence d'acide *para*-toluènesulfonique pour former l'acétal épimérisé à la position C<sub>7a</sub>. L'oxydation de l'alcool suivie par l'épimérisation en conditions basiques de la position C<sub>3a</sub> génère l'hydrindanone avec la stéréochimie relative *cis*. La cétone est ensuite déprotonnée avec le diisopropylamide de lithium, puis traitée avec un réactif de triflation<sup>179</sup> pour générer un triflate vinylique, qui est par la suite soumis à des conditions de carboxylation.<sup>180</sup> Finalement, l'ester méthylique est hydrolysé pour former le produit naturel.

Cette synthèse de Sono et coll. nécessite 18 étapes et permet d'obtenir l'acide coronafacique racémique dans un faible rendement global de 0,93%, sans contrôle sur la stéréochimie relative aux centres C<sub>3a</sub>-C<sub>6</sub>.

#### 4.3. Précédents dans le groupe Charette: approche de Mélanie Proulx

Notre groupe de recherche s'est également intéressé à la synthèse énantiosélective de l'acide coronafacique. La synthèse de l'énantiomère non naturel de l'acide coronafacique a été effectuée par Mélanie Proulx dans nos laboratoires.<sup>181</sup>

---

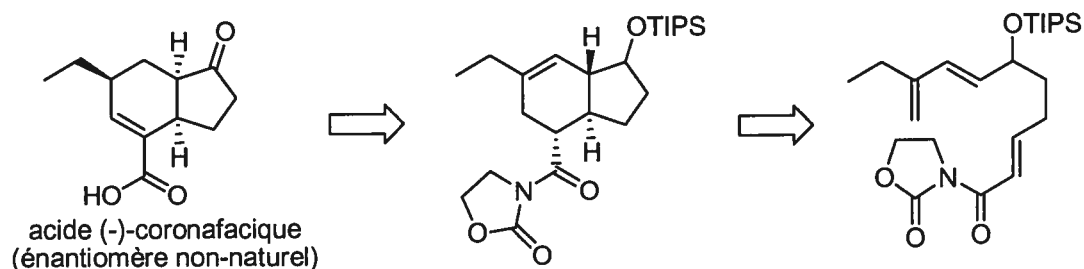
<sup>179</sup> Comins, D. L.; Dehghani, A. *Tetrahedron Lett.* **1992**, *33*, 6299-6302.

<sup>180</sup> Cacchi, S.; Morera, E.; Ortar, G. *Tetrahedron Lett.* **1985**, *26*, 1109-1112.

<sup>181</sup> Proulx, M. Mémoire de Maîtrise, Université de Montréal, 2000.

### 4.3.1. Approche rétrosynthétique

L'approche rétrosynthétique envisagée impliquait, comme étape clé, une cyclisation de Diels-Alder intramoléculaire qui permettait d'installer la stéréochimie absolue du centre formé en position C<sub>3a</sub>, par l'utilisation catalytique d'un acide de Lewis chiral<sup>182</sup> (Schéma 35). Pour complexer l'acide de Lewis chiral, la fonctionnalité oxazolidinone a été choisie. Cette approche rétrosynthétique de l'acide coronafacique peut être divisée en trois parties: la synthèse d'un triène précurseur de la cyclisation intramoléculaire, la réaction de Diels-Alder intramoléculaire asymétrique, ainsi que l'aboutissement de la synthèse par la dérivatisation de l'adduit jusqu'au produit naturel.



**Schéma 35.** Approche rétrosynthétique de Mélanie Proulx.

### 4.3.2. Synthèse du triène précurseur de la cyclisation asymétrique

Le triène nécessaire pour la cyclisation asymétrique contient une oxazolidinone  $\alpha,\beta$ -insaturée qui agira comme diénophile, un diène substitué en position 3 par une chaîne éthyle et un alcool protégé sous forme d'éther silylé précurseur de la fonctionnalité cétone

<sup>182</sup>Pendant ces travaux, l'utilisation d'une approche similaire a été rapportée dans la synthèse de l'isopulo'upone: Evans, D. A.; Barnes, D. M.; Johnson, J. S.; Lectka, T.; von Matt, P.; Miller, S. J.; Murry, L. A.; Norcross, R. D.; Shaughnessy, E. A.; Campos, K. R. *J. Am. Chem. Soc.* **1999**, *121*, 7582-7594.

(Schéma 36). La synthèse débute par la génération d'un  $\beta$ -cétophosfonate par une procédure déjà décrite dans la littérature.<sup>183</sup> Le diène est ensuite assemblé par une oléfination de Horner-Wadsworth-Emmons. Après la réduction de la cétone dans des conditions de Luche et la protection de l'alcool obtenu sous forme d'éther silylé (TIPS), l'éther silylé *tert*-butyldiméthylsilyle est déprotégé sélectivement en présence de fluorure de pyridinium. Après oxydation de l'alcool, le diénophile est installé par une deuxième réaction de Horner-Wadsworth-Emmons et le triène est ainsi obtenu. La synthèse de ce dernier a donc été accomplie en huit étapes à partir de la butyrolactone.

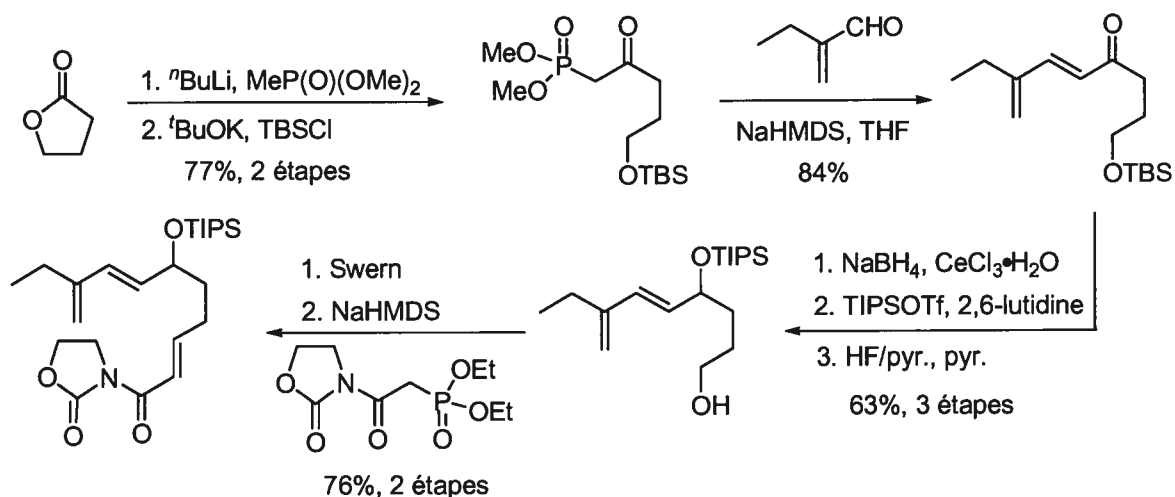


Schéma 36. Synthèse du triène par Mélanie Proulx

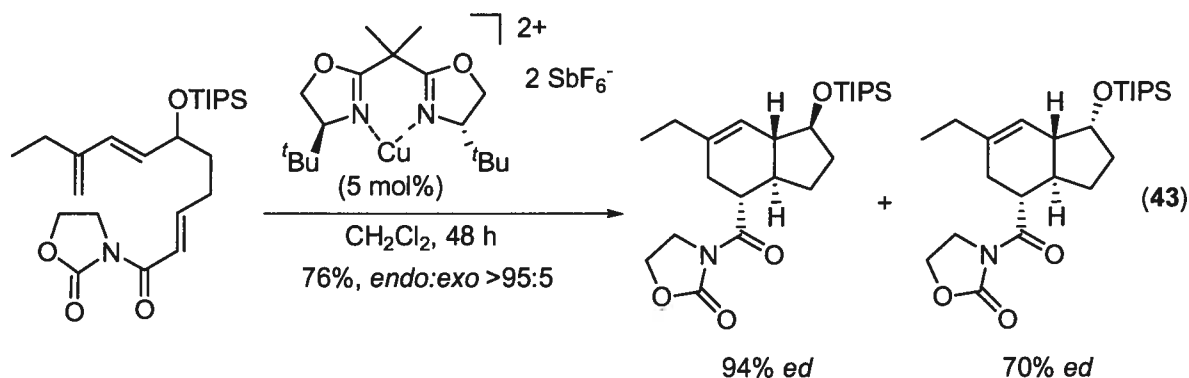
#### 4.3.3. Diels-Alder intramoléculaire catalytique asymétrique

L'étape clé de la synthèse, la cyclisation asymétrique, a été effectuée en présence d'un complexe de cuivre chiral, obtenu à partir du chlorure de cuivre(II), de l'hexafluoroantimoine d'argent, ainsi que de l'isoprène bis (4(*S*)-*tert*-butyle-2-oxazoline) comme ligand chiral (équation 43). La cyclisation procéda avec un bon rendement (76%),

<sup>183</sup> Hoffmann, R. W.; Ditrich, K. *Tetrahedron Lett.* **1985**, 26, 6325-6328.



ainsi qu'une excellente sélectivité *endo:exo* qui fixe la stéréochimie relative des centres C<sub>3a</sub>, C<sub>4</sub> et C<sub>7a</sub>. Cette sélectivité peut s'expliquer par la présence d'un groupement électroattracteur, le carbonyle de l'oxazolidinone. Celui-ci abaisse l'énergie de l'état de transition *endo* de la cyclisation par un recouvrement additionnel des orbitales frontières, phénomène absent dans la cyclisation *exo*.<sup>184</sup>

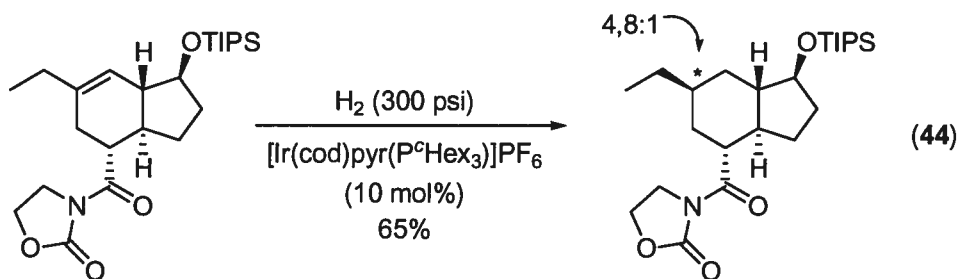


Par contre, puisque l'éther silylé a été synthétisé sous forme racémique, un mélange (1:1) d'épimères à la position C<sub>1</sub> a été obtenu. Après séparation par chromatographie des diastéréoisomères, les éthers silylés ont été clivés puis un ester de Mosher a été installé. La diastéréosélectivité C<sub>1</sub>-C<sub>7a</sub> de chaque diastéréoisomère a ainsi pu être déterminée séparément par RMN du fluore. L'épimère avec la stéréochimie relative *cis* (pour les centres C<sub>1</sub> et C<sub>7a</sub>) a été obtenu avec une diastéréosélectivité de 94%, tandis que son épimère *trans* a été obtenu avec un excès diastéréomère de 70%. Cet exemple de stéréochimie agencée et non-agencée est problématique puisque l'on fait alors face à deux choix: séparer les diastéréoisomères et ainsi sacrifier le rendement de moitié ou continuer avec le mélange et avoir un excès énantiomère plus faible (82% *ee*). L'approche menant à un produit dans une énantiosélectivité optimale a été privilégiée et seul le diastéréoisomère obtenu avec 94% d'excès diastéréomérique a été utilisé pour la suite de la synthèse.

<sup>184</sup> Fleming, I., *Frontier Orbitals and Organic Chemical Reactions*, John Wiley & Sons, 1976.

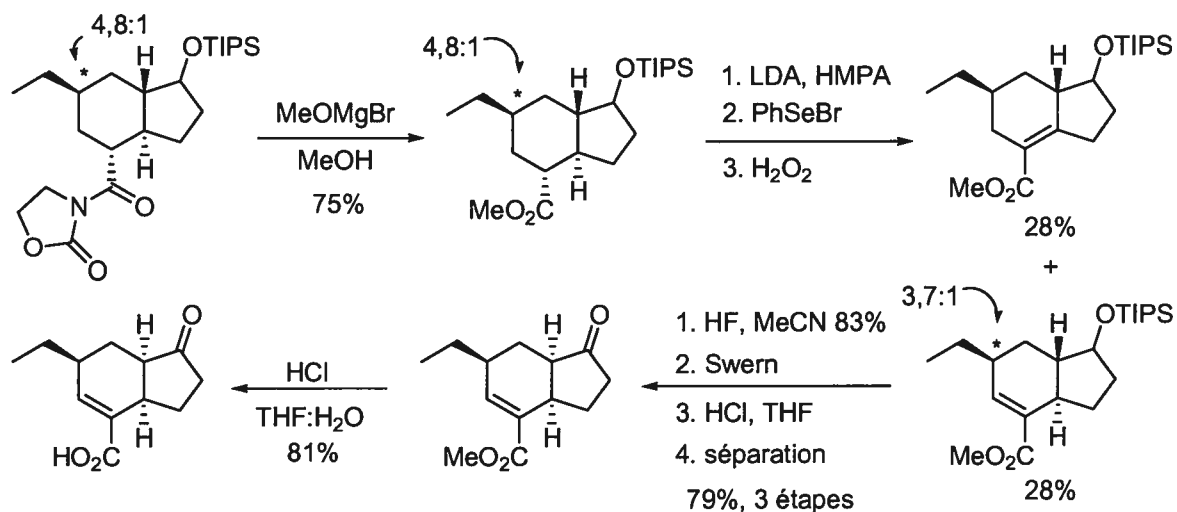
#### 4.3.4. Aboutissement de la synthèse

La dérivatisation de l'adduit de cyclisation jusqu'à l'acide coronafacique nécessitait l'hydrogénation sélective de l'oléfine à la position C<sub>6</sub>-C<sub>7</sub> pour installer de façon diastéréosélective le centre stéréogénique à la position C<sub>6</sub> (équation 44). Cette transformation a été accomplie avec une sélectivité modeste (4,8:1) sur l'adduit de cycloaddition par une hydrogénation dirigée catalysée par un complexe d'iridium.



La synthèse a été complétée par une série de transformations pour introduire l'acide  $\alpha,\beta$ -insaturé et la cétone (Schéma 37). Dans un premier temps, l'oxazolidinone a été clivé et remplacé par un ester méthylique avant de procéder à l'introduction de l'insaturation. L'addition électrophile du phénylsélénure, son oxydation et son élimination ont été effectuées dans la même séquence réactionnelle. Malheureusement, l'élimination n'est pas régiosélective et génère un mélange 1:1 de produits d'élimination. De plus, lors de cette séquence, le ratio des épimères à la position C<sub>6</sub> est passé de 4,8:1 à 3,7:1. Le produit d'élimination désiré a néanmoins été séparé et enchaîné pour l'aboutissement de la synthèse. Après la déprotection de l'éther silylé, l'alcool obtenu a été oxydé à la cétone correspondante. En soumettant le produit ainsi obtenu à des conditions acides, la position C<sub>7a</sub> a pu être isomérisée pour donner la jonction de cycle *cis* et les deux épimères à la position C<sub>6</sub> ont pu être séparés à cette étape.<sup>185</sup> L'énantiomère non naturel de l'acide coronafacique a finalement été obtenu par hydrolyse de l'ester méthylique.

<sup>185</sup> Cette isomérisation avait été utilisée dans la synthèse de Jung et coll., réf. 162.



**Schéma 37.** Achèvement de la synthèse de l'acide coronafacique

#### 4.3.5. Récapitulation de la synthèse de Mélanie Proulx

La synthèse énantiosélective de l'acide coronafacique a été complétée en 17 étapes pour un rendement global de 1,0% à partir de la butyrolactone. Trois étapes sont problématiques: la réaction de Diels-Alder asymétrique, l'hydrogénation dirigée et l'installation de l'insaturation à la position C<sub>4</sub>-C<sub>5</sub>. L'amélioration de ces trois étapes permettrait un rendement global plus élevé, une synthèse hautement énantiosélective et un contrôle de la stéréochimie relative.

#### 4.4. Conclusions et objectifs

La coronatine représente une cible synthétique d'intérêt pour les chimistes, tant au point de vue de ses multiples activités biologiques que de par sa structure unique composée de l'acide coronafacique et de l'acide coronamique. Avec toutes les études entourant le

mécanisme d'action de la coronatine, la synthèse de l'acide coronafacique demeure d'actualité même si son isolement remonte à 1977.

Plusieurs groupes de recherche ont investi des efforts considérables dans la synthèse de l'acide coronafacique. La diversité des approches utilisées témoigne de l'intérêt qui a été porté vers la synthèse de cette structure hydrindane unique. Malgré tout, le contrôle de la stéréochimie absolue et relative des centres stéréogéniques à l'intérieur de la même synthèse demeure problématique. La plupart des approches utilisées requièrent un grand nombre d'étapes et ne permettent pas d'obtenir un seul énantiomère du produit naturel. La meilleure synthèse demeure celle de Ichihara et coll.,<sup>173c</sup> qui emploie l'addition énantiosélective d'un malonate sur la cyclopentènone et une addition conjuguée 1,6 comme étapes clé.

Suivant la synthèse diastéréo- et énantiocontrôlée de l'acide coronamique par une cyclopropanation catalytique asymétrique (section 3.6), il serait pertinent de développer une synthèse plus directe de l'acide coronafacique. L'approche devrait permettre de contrôler à la fois la stéréochimie absolue et relative des trois centres stéréogéniques. De plus, le nombre d'étapes et les conditions utilisées devront être optimisés afin de constituer une synthèse élégante, étant donné les nombreuses synthèses existantes.

## Chapitre 5. Synthèse stéréosélective de l'acide coronafacique

Au cours de travaux antérieurs dans notre groupe de recherche, une synthèse de l'acide coronafacique sous forme énantiométrique a été effectuée en dix-sept étapes dans un rendement global de 1%. Les étapes problématiques de la synthèse, soient une hydrogénation dirigée et l'installation sélective d'un ester insaturé, surviennent suite à l'étape clé, la réaction de Diels-Alder intramoléculaire. Ces manipulations additionnelles pourraient être évitées en planifiant la cyclisation d'un triène qui installerait l'insaturation et les fonctionnalités dans les degrés d'oxydation nécessaires (section 4.3). L'approche rétrosynthétique de l'acide coronafacique utilisée précédemment a été révisée afin d'obtenir une synthèse plus concise contournant les problèmes encourus.

### 5.1. Première approche: triène achiral avec oxazolidinone comme diénophile

Afin d'éviter les étapes de manipulation de groupements fonctionnels suite à la cyclisation de Diels-Alder, il a été envisagé d'utiliser un précurseur triène qui, après cyclisation, donnerait accès à l'acide coronafacique dans un minimum d'étapes. Dans ce nouveau triène, le diène (*Z,E*) possède une fonctionnalité acide carboxylique en position 2 ( $C_4$ ) et le diénophile est une cétone  $\alpha,\beta$ -insaturée (Schéma 38).

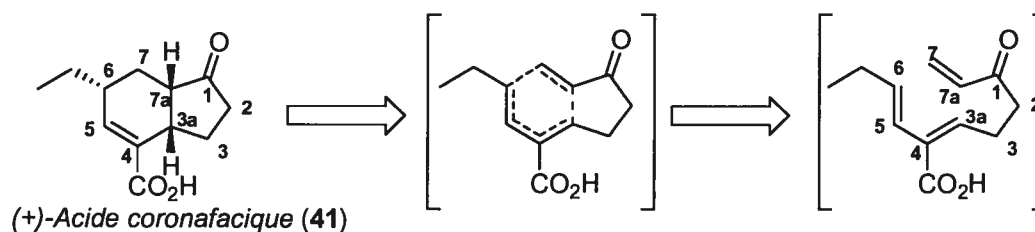
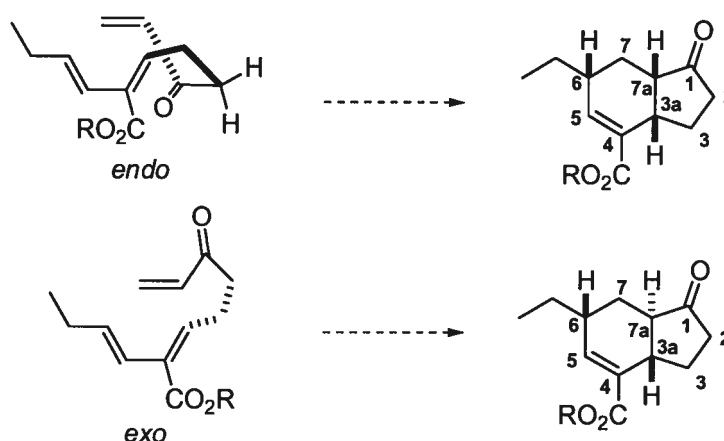


Schéma 38. Nouvelle approche de Diels-Alder intramoléculaire

Un des aspects importants de la nouvelle approche est le contrôle de la stéréosélectivité relative aux centres  $C_{3a}$  et  $C_6$  du produit issu de la cyclisation, qui dépend de la stéréochimie du diène  $Z,E$ . En effet, la cyclisation *endo* ou *exo* du triène mène dans les deux cas à la stéréochimie *cis* pour les hydrogènes en  $C_{3a}$  et  $C_6$  (Schéma 39). La différence entre les produits de cyclisation *endo* et *exo* est la stéréochimie relative de l'hydrogène au centre  $C_{7a}$ . L'hydrindanone *cis* sera obtenue dans le cas de la cyclisation *endo*, ainsi que l'hydrindanone *trans* pour le produit de cyclisation *exo*. L'hydrindanone *trans* étant épimérisable en hydrindanone *cis* grâce à la présence d'un carbonyle en  $\alpha$ , le contrôle de la stéréochimie relative au centre  $C_{7a}$  n'est pas nécessaire.



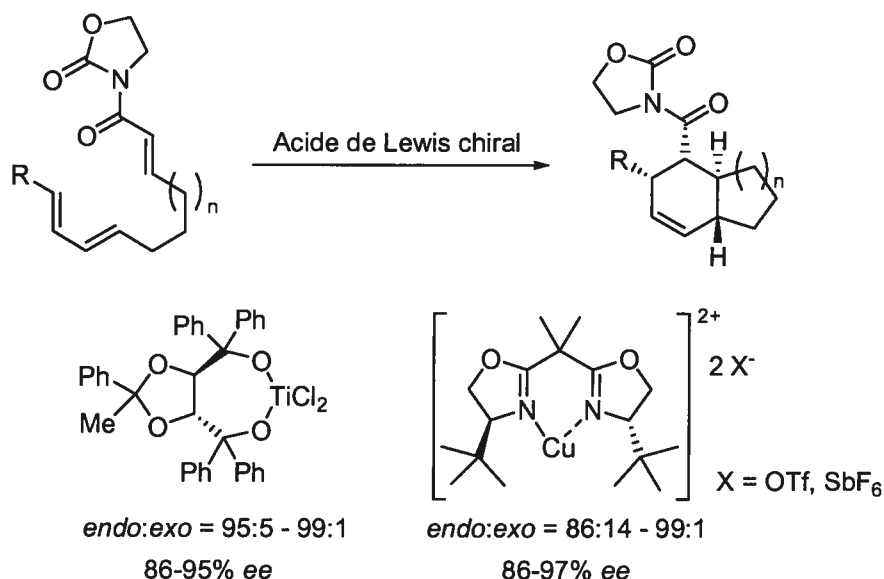
**Schéma 39.** Cyclisation *endo* et *exo* du nouveau triène

### 5.1.1. Rétrosynthèse et considérations synthétiques

#### 5.1.1.1. Réactions de Diels-Alder intramoléculaires énantiosélectives.

Dans les précédents de cyclisations de Diels-Alder intramoléculaires asymétriques, l'unité oxazolidinone est souvent utilisée sur le diénophile, ce qui permet la complexation sélective d'un acide de Lewis chiral. En utilisant comme acide de Lewis un complexe chiral

de titane-TADDOL, Narasaka et coll.<sup>186,187</sup> ont réussi à obtenir la cyclisation asymétrique d'un triène comportant une oxazolidinone comme diénophile avec une excellente sélectivité *endo:exo* ainsi qu'un excès énantiomère entre 86% et 95% (Schéma 40).



**Schéma 40.** Exemples de réaction de Diels-Alder intramoléculaire asymétrique

De façon analogue, Evans et coll.<sup>182</sup> ont utilisé un complexe chiral de bis(oxazoline) de cuivre pour obtenir le cycloadduit dans un rapport *endo:exo* variant entre 86:14 et 99:1 ainsi qu'un excès énantiomère entre 86% et 97%. L'utilité synthétique de cette approche a été

<sup>186</sup> a) Narasaka, H.; Kawase, Y.; Sugimoi, J.; Iwasawa, N. *Chem. Lett.* **1989**, 1947-1950. b) Narasaka, K.; Iwasawa, N.; Inoue, M.; Yamada, T.; Nakashima, M.; Sugimori, J. *J. Am. Chem. Soc.* **1989**, *111*, 534-5345. c) Narasaka, H.; Saitou, M.; Iwasawa, N. *Tetrahedron: Asymmetry* **1991**, *2*, 1305-1318.

<sup>187</sup> Pour des revues sur les ligands TADDOL, voir: a) Seebach, D.; Weidmann, B.; Widler, L. *Modern Synthetic Methods*; Scheffold, R., Ed.; John Wiley & Sons: Chichester, (1983) Vol. 3, 217-353. b) Seebach, D.; Marti, R. E.; Hintermann, T. *Helv. Chim. Acta* **1996**, *79*, 1710-1740. c) Beck, A. K.; Gysi, P.; La Vecchia, L.; Seebach, D. *Org. Synth.* **1999**, *76*, 12-22. d) Seebach, D.; Beck, A. K.; Heckel, A. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2001**, *40*, 92-138.

démontrée par Evans et coll.<sup>188</sup> lors de la synthèse asymétrique de l'isopulo'upone, une toxine marine naturelle (Schéma 41).

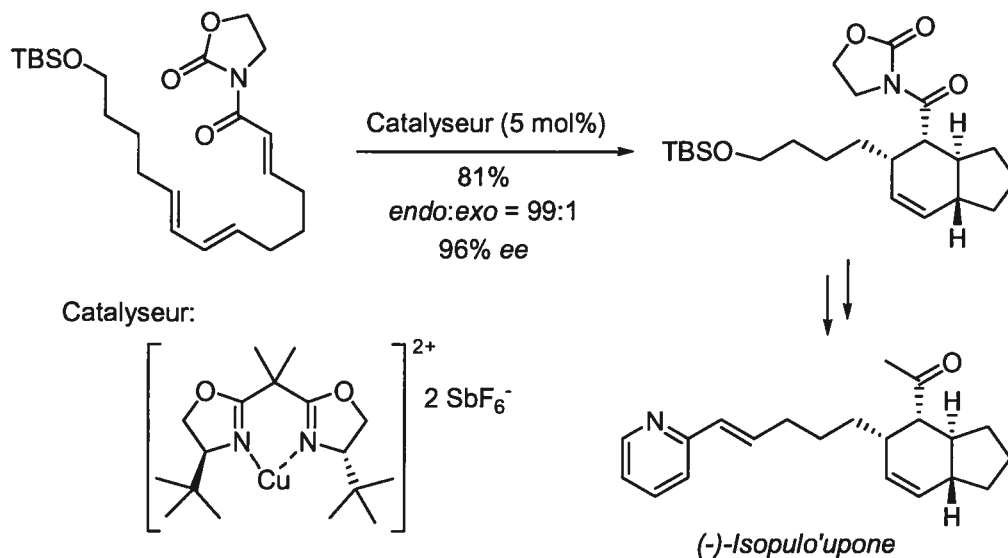


Schéma 41. Étape clé dans la synthèse de l'isopulo'upone par Evans et coll.

### 5.1.1.2. Nouveau triène

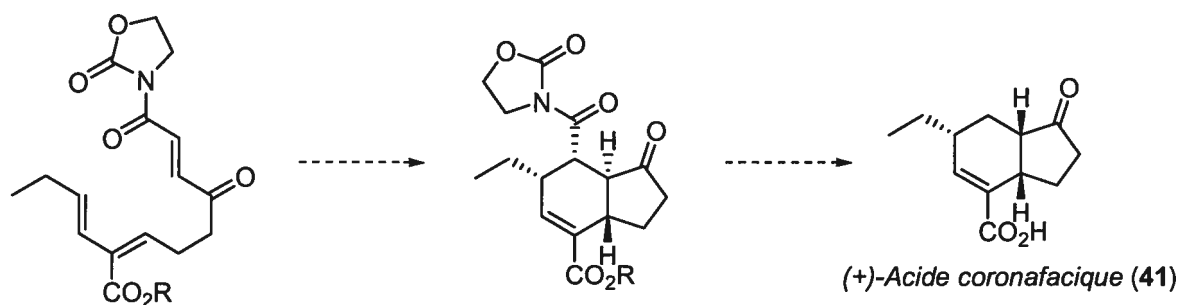


Schéma 42. Nouvelle rétrosynthèse envisagée de l'acide coronafacique

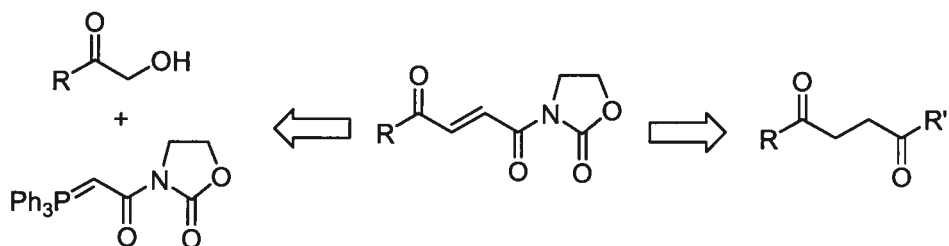
<sup>188</sup> Evans, D. A.; Johnson, J. S. *J. Org. Chem.* **1997**, *62*, 786-787.



Il a été envisagé d'introduire la fonctionnalité oxazolidinone sur le diénophile à la position C<sub>7</sub> afin d'obtenir une induction asymétrique par catalyse avec un acide de Lewis chiral. Le triène requis est semblable à ceux utilisés par les groupes de recherche de Narasaka et Evans, à la différence que ce triène posséderait un carbonyle supplémentaire pour activer le diénophile et un ester à la position 2 du diène (Schéma 42). Suite à la cyclisation, il sera nécessaire de cliver l'oxazolidinone et d'effectuer une décarboxylation.

### 5.1.2. Synthèse du diénophile oxazolidinone $\alpha,\beta$ -insaturé

Puisque l'unité oxazolidinone insaturée sera sensible, il a été planifié d'installer le diénophile à la fin de la synthèse. Il existe de multiples méthodes pour générer des oxazolidinones insaturées, mais aucune de celles-ci n'a été appliquée dans la synthèse d'un 1,4-dicarbonyle. La méthode la plus courante consiste à effectuer un couplage de l'oxazolidone avec un acide  $\alpha,\beta$ -insaturé ou son chlorure d'acide. Il est également possible d'effectuer la synthèse de l'oxazolidinone  $\alpha,\beta$ -insaturée par l'oléfination d'un aldéhyde avec un réactif de Wittig comportant l'unité oxazolidinone.



**Schéma 43.** Approche rétrosynthétique du diénophile

Parmi les méthodes envisagées pour effectuer la synthèse d'un 1,4-dicarbonyle insaturé, l'oléfination d'un  $\alpha$ -cétoaldéhyde ainsi que l'insaturation à partir d'un 1,4-dicarbonyle ont été envisagées (Schéma 43).

### 5.1.2.1. Insaturation d'un 1,4-dicarbonyle

Dans un premier temps, la synthèse du motif 1,4-dicarbonyle insaturé a été envisagée par l'addition d'un cuprate sur un chlorure d'acide. Ce cuprate serait obtenu par transmétallation d'un organozincique fonctionnalisé, généré par la méthode de synthèse photoinduite développée dans nos laboratoires.<sup>189</sup>



Un équilibre s'établit entre un iodoalkane et le diéthylzinc lorsque la solution<sup>190</sup> est irradiée à  $\lambda \geq 280$  nm, permettant d'échanger diverses chaînes alkyles à partir d'un iodure d'alkyle avec une quantité stoechiométrique de diéthylzinc (équation 45). Selon la stoechiométrie utilisée en diéthylzinc et en iodure d'alkyle, il est possible d'obtenir soit un diorganozincique mixte ou un homodiorganozincique (Tableau 34).

L'équilibre est favorisé pour des iodures d'alkyles possédants des groupements fonctionnels complexants tels qu'ester, amide, éther benzylique ou éther silylé. Avec des chaînes non fonctionnalisés (entrée 4), l'équilibre est moins favorable et on obtient un mélange d'organozinciques. L'utilisation du diisopropylzinc en remplacement du diéthylzinc permet d'obtenir un équilibre plus favorable (entrée 6). Il faut cependant préparer le diisopropylzinc, qui est instable et ne peut être conservé plus d'une semaine.

---

<sup>189</sup> a) Charette, A. B.; Beauchemin, A.; Marcoux, J.-F. *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, *120*, 5114-5115. b) Beauchemin, A., Thèse de doctorat, Université de Montréal, 2001.

<sup>190</sup> Pour être compatibles, les solvants ne doivent pas posséder de protons acides ni absorber à la longueur d'onde d'irradiation.

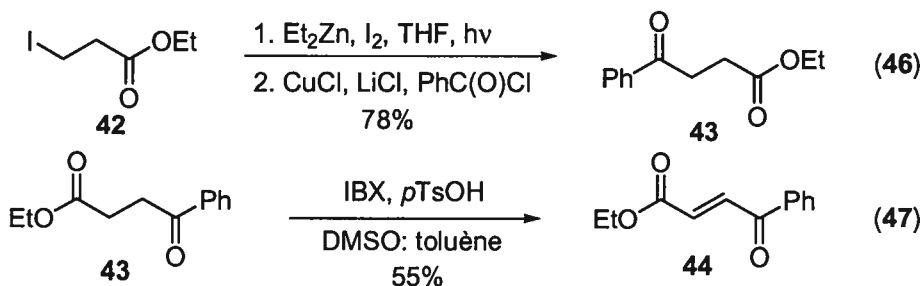
**Tableau 34.** Étendue de la synthèse photoinduite des organozinciques

R-I + R' <sub>2</sub> Zn ou R'ZnI		$\xrightarrow[\text{CD}_2\text{Cl}_2]{h\nu}$	R <sub>2</sub> Zn, RZnR' ou RZnI	
entrée	iodure d'alkyle	R' <sub>2</sub> Zn ou R'ZnI	produit	conversion (temps, h)
1		Et <sub>2</sub> Zn (1)		>95% (1)
2		Et <sub>2</sub> Zn (1)		>95% (1)
3		Et <sub>2</sub> Zn (1)		91% (1)
4		Et <sub>2</sub> Zn (1)		66% (1)
5		<sup>i</sup> Pr <sub>2</sub> Zn (1)		>95% (4,5)
6		Et <sub>2</sub> Zn (0,5)		95% (1,25)
7		EtZnI (1)		88% (1,5)

À partir du 3-iodopropionate d'éthyle (**42**) et d'iodure d'éthylzinc, un organozincique de type RZnI est obtenu, puis utilisé directement en présence de sels de cuivre pour effectuer l'addition sur un chlorure d'acide. L'addition sur le chlorure de benzoyle mène au produit 1,4-dicarbonylé désiré (**43**) avec un rendement de 78% (équation 4).<sup>191</sup> L'installation de l'insaturation a ensuite été tentée avec une méthodologie développée par Nicolaou et coll.<sup>192</sup> utilisant IBX pour effectuer l'oxydation (équation 5). Un excès de IBX est requis, la solution doit être chauffée et la conversion est incomplète. Néanmoins, nous avons pu obtenir le 1,4-dicarbonylé **44** avec un rendement isolé de 55%.

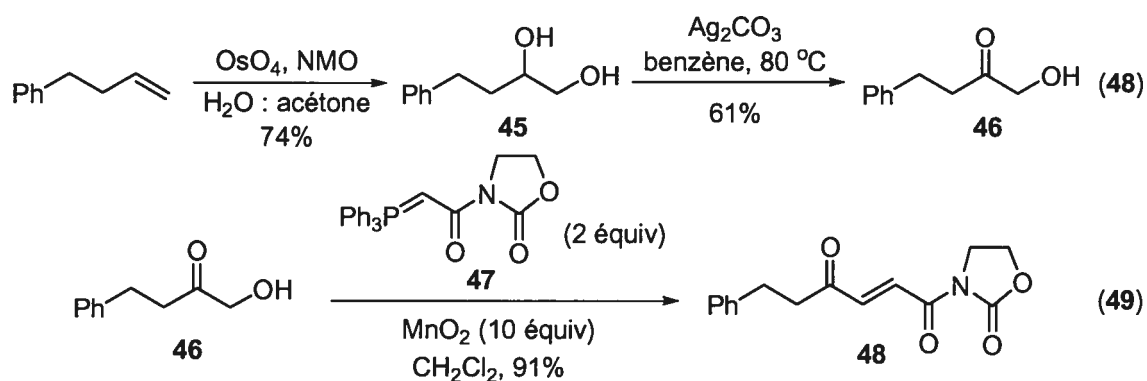
<sup>191</sup> Cette même réaction a déjà été effectuée dans un rendement de 55%, voir réf. 189b.

<sup>192</sup> Nicolaou, K. C.; Zhong, Y.-L.; Baran, P. S. *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 7596-7597.



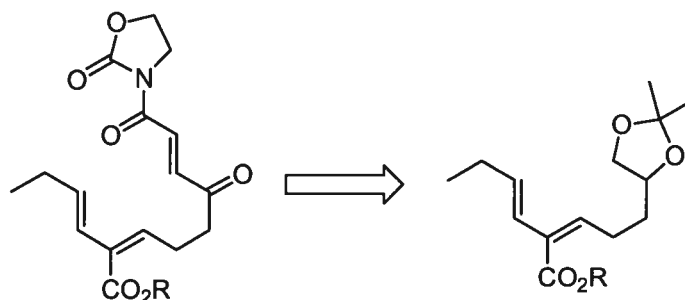
### 5.1.2.2. Oxydation et oléfination en tandem

Une méthodologie développée par Taylor et coll.<sup>193</sup> utilise une réaction tandem d'oxydation et d'oléfination d'une  $\alpha$ -hydroxycétone pour générer un 1,4-dicarbonyle insaturé. Nous avons effectué la synthèse d'un 1,4-dicarbonyle insaturé sur un substrat modèle. La dihydroxylation du 4-phényl-1-butène génère le 1,2-diol **45** qui peut ensuite être oxydé en  $\alpha$ -hydroxycétone avec le carbonate d'argent. L' $\alpha$ -hydroxycétone ainsi obtenue a été traitée avec l'oxyde de manganèse en présence d'un réactif de Wittig stabilisé. L'oxazolidinone insaturée a ainsi été obtenue avec un excellent rendement de 91% (équations 48 et 49).



<sup>193</sup> Runcie, K. A.; Taylor, R. J. K. *Chem. Commun.* **2002**, 974-975.

### 5.1.3. Synthèse du diène par couplage de Stille



**Schéma 44.** Premier découpage rétrosynthétique

La rétrosynthèse du triène a été planifiée d'après la méthode utilisée pour effectuer la synthèse du diénophile, celui-ci devant être introduit à un stade avancé de la synthèse. Un premier découpage rétrosynthétique du triène nous permet d'envisager sa synthèse à partir d'un diène comportant un diol-1,2 protégée sous forme d'acétonide (Schéma 44). Le triène pourra ainsi être obtenu par la déprotection de l'acétonide pour libérer un diol-1,2, puis en appliquant la méthodologie d'oxydation et d'oléfination en tandem (section 5.1.2.2).

#### 5.1.3.1. Méthodes de synthèse des diènes

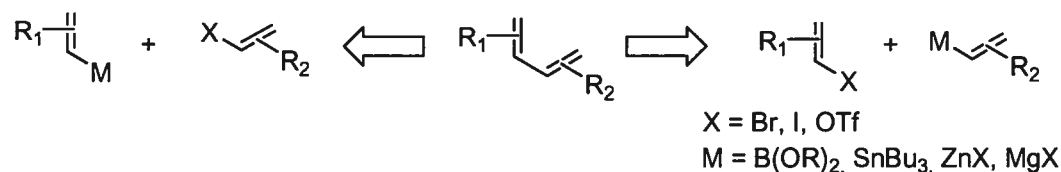
Parmi les méthodes de synthèse des diènes les plus courantes,<sup>194</sup> on retrouve principalement deux classes de transformations. Une première classe regroupe les méthodes d'oléfination à partir d'un aldéhyde, tels que Wittig, Horner-Emmons-Wadsworth, Julia et Peterson. Plus

<sup>194</sup> Pour une revue sur les oléfination voir : a) Williams, J. M. J. *Preparation of Alkenes : A Practical Approach*; Oxford University Press : Oxford, U.K., 1996. b) Maryanoff, B. E.; Reitz, A. B. *Chem. Rev.* **1989**, *89*, 863-927. c) Vedejs, E.; Peterson, M. J. *Top. Stereochem.* **1994**, *21*, 1-157. d) Nicolaou, K. C.; Harter, M. W.; Gunzner, J. L.; Nadin, A. *Liebigs Ann.-Recl.* **1997**, 1283-1301.

couramment, les diènes sont obtenus par des méthodes de couplage catalysées au palladium tels que Suzuki,<sup>195</sup> Stille,<sup>196</sup> Negishi,<sup>197</sup> Kumada-Corriu<sup>198</sup> et Heck.<sup>199</sup>

Dans le cas des réactions d'oléfination à partir d'un aldéhyde, la formation sélective d'un isomère peut être contrôlée pour la formation d'oléfines 1,2-disubstituées. L'utilisation d'un ylure de phosphonium non stabilisé mène à la formation de l'isomère *Z*, alors que l'utilisation d'un phosphonate portant un groupement électroattracteur mène à la formation de l'isomère *E*. La modification aux phosphonates apportée par Still permet d'obtenir l'isomère *Z* sélectivement. Si la formation sélective de l'alcène *E* ou *Z* est bien décrite pour les alcènes disubstitués, le contrôle de la sélectivité pour la formation d'un alcène trisubstitué est problématique, principalement dû à la difficulté de différenciation entre les deux substituants géminaux.

Dans le cas des réactions catalysées au palladium, le couplage d'un vinylmétal (où  $M = B(OR)_2, SnBu_3, ZnX, MgX$ ) avec un électrophile vinylique (où  $X = Br, I, OTf$ ) peut être effectué pour obtenir les diènes. Il existe deux possibilités, en interchangeant les partenaires de couplage sur les deux groupements vinyliques (Schéma 45).



**Schéma 45.** Approche de couplage pour la synthèse d'un diène

<sup>195</sup> Pour une revue voir : Miyaura, N.; Suzuki, A. *Chem. Rev.* **1995**, *95*, 2457-2483.

<sup>196</sup> Pour une revue voir: a) Farina, V.; Krishnamurthy, V.; Scott, W. *Org. React.* **1997**, *50*, 1-652. Pour le mécanisme, voir: b) Stille, J. K. *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.* **1986**, *25*, 508-524.

<sup>197</sup> Pour une revue voir: Knochel, P.; Singer, R. D. *Chem. Rev.* **1993**, *93*, 2117-2188.

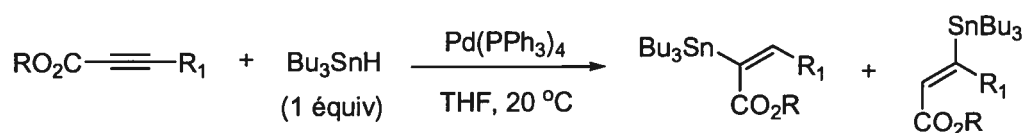
<sup>198</sup> Pour une revue voir: Kumada, M. *Pure Appl. Chem.* **1980**, *52*, 669-679.

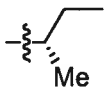
<sup>199</sup> Pour une revue voir: Crisp, G. T. *Chem. Soc. Rev.* **1998**, *27*, 427-436.

Afin de discriminer entre les deux possibilités d'assemblage du diène par couplage, il faut tenir compte de la facilité de synthèse des deux partenaires. Les composés vinylmétaux et les halogénures vinyliques sont accessibles par l'hydrométtallation d'un alcyne, qui peut être isolé ainsi dans le cas du vinylmétal ou traité avec de l'iode si un iodure vinylique est désiré. Il est plus direct d'effectuer l'hydrométtallation et de se servir directement de ce vinylmétal dans le couplage.

Rossi et coll.<sup>200c</sup> ont développé une approche particulièrement efficace pour obtenir l'hydrostannylation *syn* catalysée au palladium.<sup>200</sup> Différents propargylates peuvent être utilisés pour générer, après hydrostannylation, des vinylstannanes possédant une haute pureté isomérique (Tableau 35).

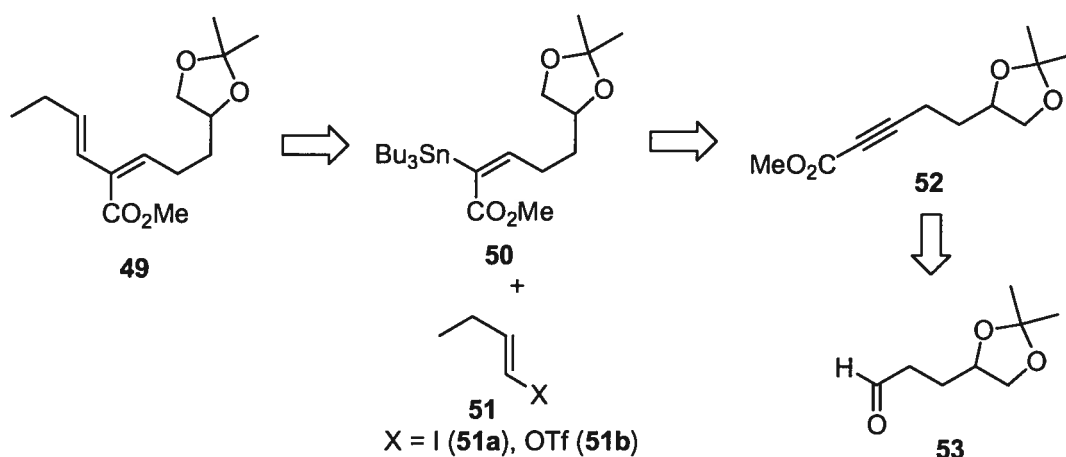
**Tableau 35.** Hydrostannylation régiosélective par Rossi et coll.



entrée	R	R <sub>1</sub>	rendement (%)	ratio (E : Z)
1	Me	C <sub>5</sub> H <sub>11</sub>	85	>98:2
2	Et	Ph	71	99:1
3	Et	CH <sub>2</sub> OTBS	84	99:1
4	Et		93	>98:2

<sup>200</sup> a) Cochran, J. C.; Bronk, B. S.; Terrence, K. M.; Phillips, H. K. *Tetrahedron Lett.* **1990**, *31*, 6621-6624. b) Zhang, H. X.; Guibé, F.; Balavoine, G. *J. Org. Chem.* **1990**, *55*, 1857-1867. c) Rossi, R.; Carpita, A.; Cossi, P. *Tetrahedron* **1992**, *48*, 881-8824. Pour des exemples récents, voir: d) Organ, M. G.; Bilokin, Y. V.; Bratovanov, S. *J. Org. Chem.* **2002**, *67*, 5176-5183. e) Organ, M. G.; Bratovanov, S. *Tetrahedron Lett.* **2000**, *41*, 6945-6950. f) Ashimori, A.; Bachand, B.; Overman, L. E.; Poon, D. J. *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, *120*, 6477-6487.

### 5.1.3.2. Rétrosynthèse du diène



**Schéma 46.** Première rétrosynthèse du diène

La préparation de l'alcène *Z* du diène **49** a été envisagée par la réaction d'hydrostannylation régiosélective et stéréosélective développée par Rossi.<sup>200c</sup> En employant cette méthode, le vinylstannane généré pourrait servir directement pour l'assemblage du diène par un couplage de Stille avec soit un iodure vinylique (**51a**) ou un vinyl triflate (**51b**) (Schéma 46). Le précurseur de l'hydrostannylation, l'ester propargylique **52**, proviendrait de l'aldéhyde **53**, par une méthode de synthèse d'alcyne dans les conditions de Corey-Fuchs<sup>201</sup>, en utilisant le diazophosphonate développé par Seyferth-Gilbert<sup>202</sup> ou celui développé par Ohira.<sup>203</sup>

<sup>201</sup> Corey, E. J.; Fuchs, P. L. *Tetrahedron Lett.* **1972**, *36*, 3769-3772.

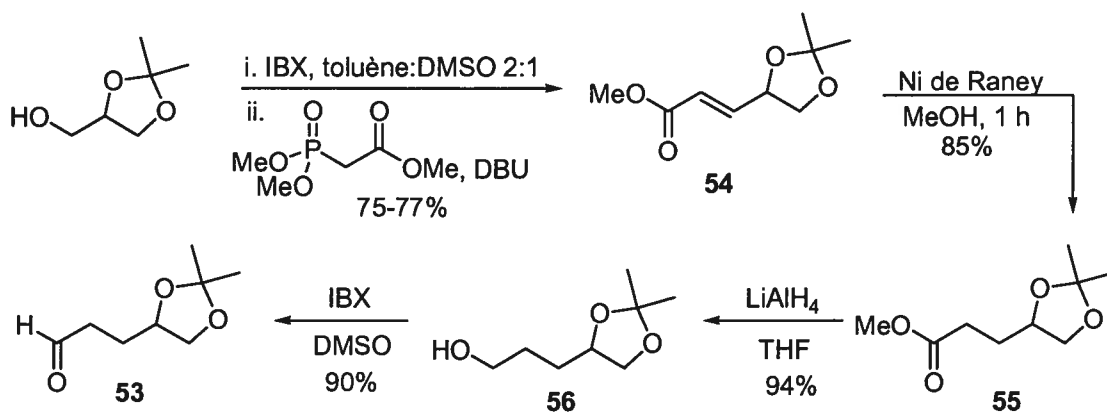
<sup>202</sup> a) Gilbert, J. C.; Weerasooriya, U. *J. Org. Chem.* **1979**, *44*, 4997-4998. b) Gilbert, J. C.; Weerasooriya, U. *J. Org. Chem.* **1982**, *47*, 1837-1845.

<sup>203</sup> Ohira, S. *Synth. Commun.* **1989**, *19*, 561-564.



### 5.1.3.3. Synthèse du vinylstannane 50

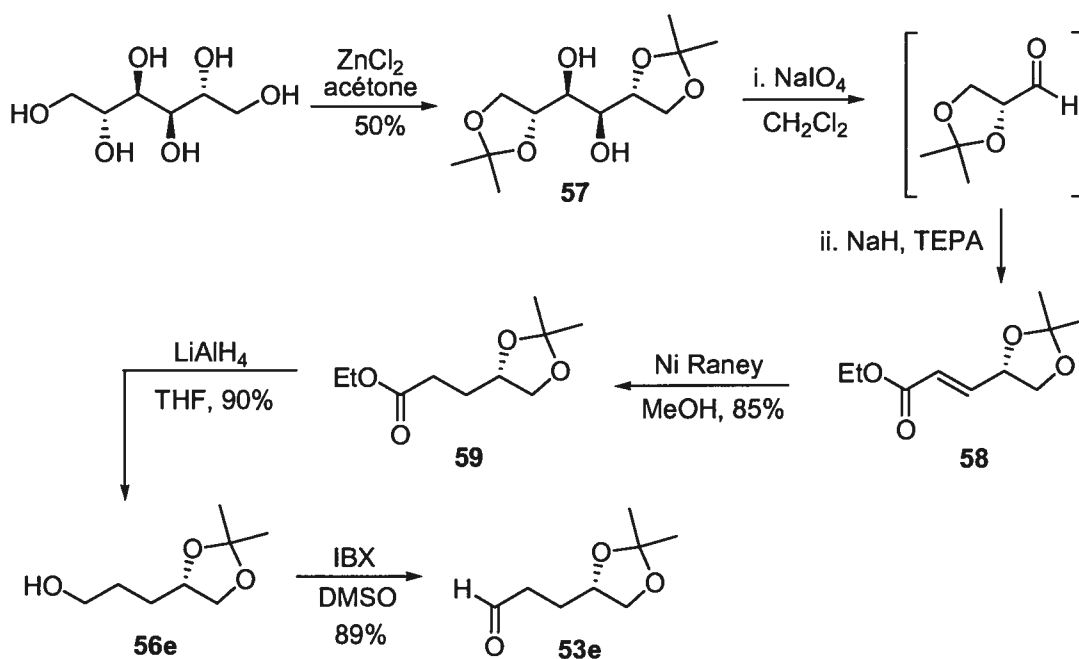
Selon le deuxième découpage rétrosynthétique, le vinylstannane **50** sera obtenu à partir d'un aldéhyde comportant la fonctionnalité diol-1,2 masquée sous forme d'acétone (53). Pour effectuer la synthèse de l'aldéhyde **53**, deux voies de synthèse ont été utilisées. Dans une première voie, le solketal (2,2-diméthyl-1,3-dioxolane-4-méthanol), disponible commercialement, a été utilisé comme produit de départ (Schéma 47). Ce produit racémique a tout d'abord été oxydé à l'aide d'IBX (acide 2-iodoxybenzoïque) pour former un aldéhyde. Ce produit instable est traité immédiatement avec le triméthylphosphonoacétate pour générer après oléfination l'ester insaturé **54** dans un rendement de 75-77%. Cet ester insaturé peut être réduit par le nickel de Raney pour former l'ester **55** avec un rendement de 85%. La réduction de l'ester **55** jusqu'à l'alcool **56** s'effectue avec l'aluminohydrure de lithium dans un rendement de 94%. Finalement, par une oxydation avec IBX, l'aldéhyde racémique **53** est obtenu avec 90% de rendement.



**Schéma 47.** Première voie de synthèse de l'aldéhyde **53**

Il est également possible d'effectuer la synthèse de cet aldéhyde sous forme énantiométrique en partant du mannitol (Schéma 48). Dans le cadre de la présente synthèse, le contrôle de la stéréochimie absolue de ce centre n'est pas nécessaire puisqu'il sera ultérieurement détruit

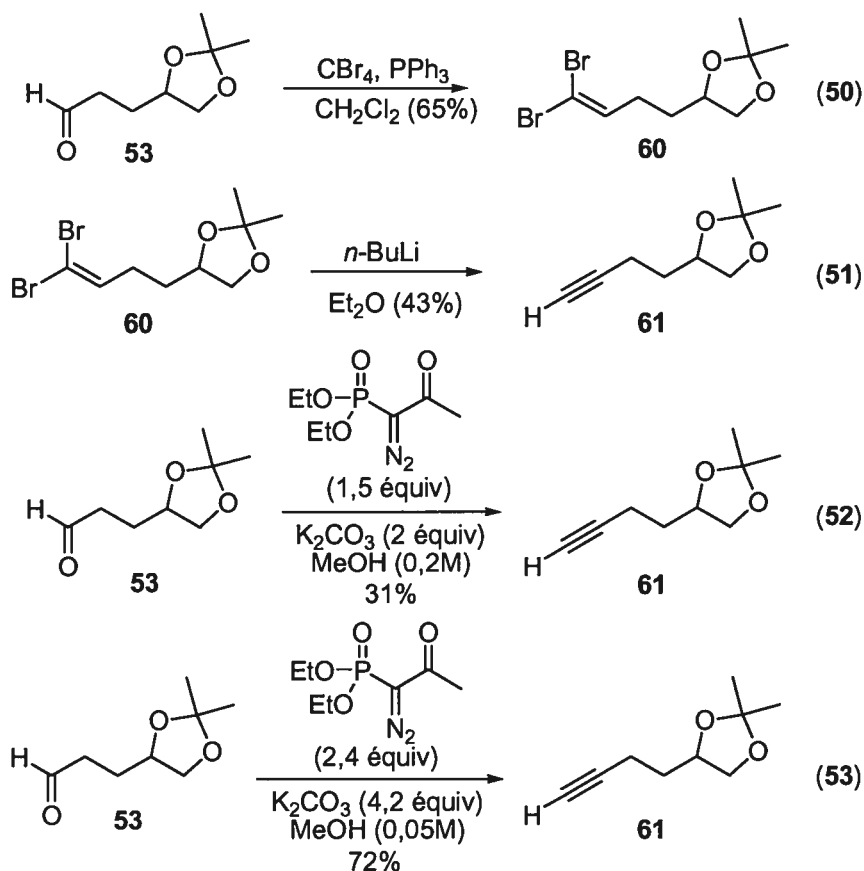
lors de l'oxydation de l'alcool en cétone. Malgré cela, cette séquence est avantageuse par rapport à la première voie puisqu'elle évite l'utilisation du IBX, dispendieux, sur grande échelle lors de la première étape. La séquence débute par la protection du mannitol dans l'acétone pour générer le diol **57** avec un rendement de 50%. Ce diol est ensuite clivé en présence de periodate de sodium pour générer deux molécules d'aldéhyde. Cet aldéhyde est immédiatement traité avec le triéthylphosphonoacétate pour générer l'ester insaturé **58**, dans un rendement de 67%. Après réduction avec le nickel de Raney, l'ester **59** est obtenu avec un rendement de 85%. L'ester **59** est ensuite réduit avec l'aluminohydruure de lithium jusqu'à l'alcool **56e** sous forme énantiopure dans un rendement de 90%, puis oxydé avec IBX pour générer l'aldéhyde sous forme énantiopure **53e** avec 89% de rendement.



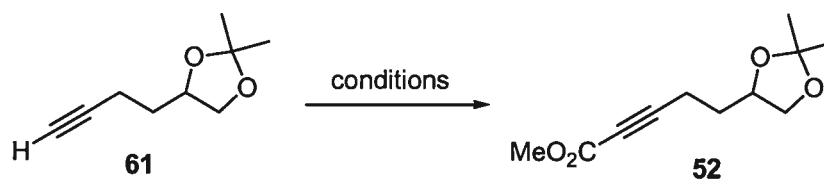
**Schéma 48.** Deuxième voie de synthèse de l'aldéhyde **53e**

La transformation de l'aldéhyde **53** en alcyne **61** a ensuite été examinée. Dans les conditions de Corey-Fuchs, le *gem*-dibromoalcène **60** est obtenu dans un rendement de 65% (équation 50), puis l'alcyne **61** est obtenu dans un rendement de 43% (équation 51),

pour un rendement global de 28% à partir de l'aldéhyde. Dans les conditions de Seyferth-Gilbert, en utilisant le réactif diazophosphonate de Ohira, nous obtenons un faible rendement de 31% (équation 52). Le rendement a été amélioré à 72% en diluant le milieu réactionnel et en utilisant un excès des réactifs (équation 53).

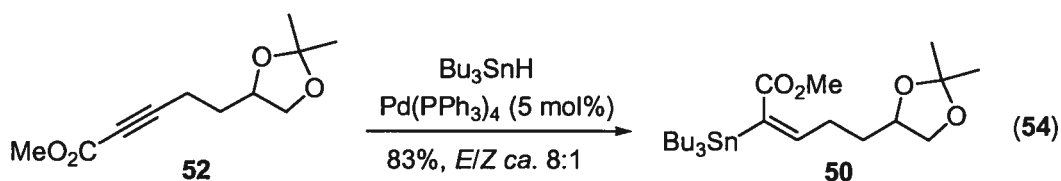


L'alkyne terminal ainsi obtenu a par la suite été transformé en ester propargylique **52** par lithiation en présence d'une base forte à basse température, suivi par un piégeage avec le chloroformate de méthyle comme électrophile (Tableau 36). De meilleurs résultats sont obtenus en utilisant le *n*-butyllithium (72% de rendement) plutôt que le *tert*-butyllithium (48% de rendement).

**Tableau 36.** Fonctionnalisation de l'alcyne terminal

entrée	conditions	rendement
1	1. <i>t</i> -BuLi, 1 h, -78 °C, Et <sub>2</sub> O 2. ClCO <sub>2</sub> Me	48%
2	1. <i>n</i> -BuLi, 1 h, -78 °C, Et <sub>2</sub> O 2. ClCO <sub>2</sub> Me	72%

L'hydrostannylation du propargylate de méthyle **52** dans les conditions décrites par Rossi et coll.,<sup>200c</sup> utilisant 5% de palladium tetrakis(triphényl)phosphine et 1,05 équivalents d'hydrure de tributylétain, mène à la formation du vinylstannane **50** attendu dans un rendement de 83%. L'isomère *E* (le groupement stannyle est prioritaire selon la nomenclature IUPAC) est obtenu majoritairement dans un ratio de 8:1 (équation 54).

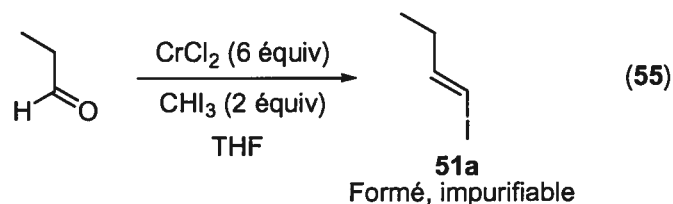


#### 5.1.3.4. Synthèse du vinyl triflate **51b**

Pour la synthèse du deuxième partenaire de couplage, l'utilisation d'un iodure vinylique a tout d'abord été envisagée. Ces produits sont généralement obtenus par une réaction de Takai<sup>204</sup>, qui génère l'isomère *E* avec une sélectivité environnant 9:1. Lorsque le propionaldéhyde est mis en présence d'iodoforme (2 équiv) et de chlorure de chrome (II) (6

<sup>204</sup> Takai, K.; Nitta, K.; Utimoto, K. *J. Am. Chem. Soc.* **1986**, *108*, 7408-7410.

équivalent) dans le THF, une bonne conversion pour l'iodure vinylique **51a** peut être observée par analyse RMN  $^1\text{H}$  du brut réactionnel (équation 55). Cependant, l'isolement de cet iodure vinylique s'avéra problématique.



En effet, la purification par chromatographie est compliquée par la présence de plusieurs produits non polaires (propionaldéhyde, iodoforme et iodure vinylique **51a**) qui co-éluent sur le gel de silice. La volatilité du produit formé (point d'ébullition: 70-75 °C) rend l'élimination du THF difficile et le remplacement du solvant réactionnel par l'éther mène à une très faible conversion. Après plusieurs tentatives de purification infructueuses (distillation fractionnée, chromatographies multiples) il a été décidé d'opter pour un autre partenaire de couplage, le vinyl triflate.<sup>205</sup>

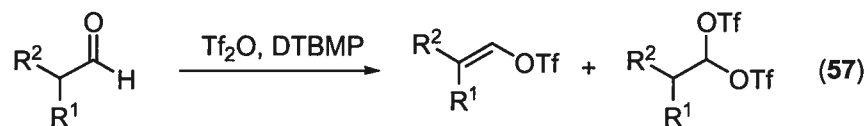
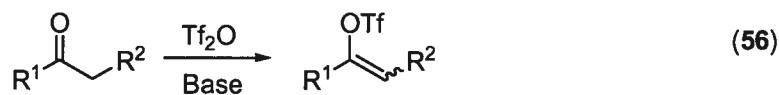
La synthèse des vinyl triflates par énolisation d'une cétone et sa réaction subséquente avec une source de triflyle (anhydride triflique, réactif de Comins,<sup>206</sup> réactif de McMurry<sup>207</sup>) est bien décrite (équation 56).<sup>208</sup> Cependant, très peu d'exemples ont été rapportés pour la synthèse d'un triflate vinylique à partir d'un aldéhyde (équation 57).<sup>208b</sup>

<sup>205</sup> Utilisation des triflates vinyliques dans le couplage de Stille: Scott, W. J.; Stille, J. K. *J. Am. Chem. Soc.* **1986**, *108*, 3033-3040.

<sup>206</sup> a) Comins, D. L.; Dehghani, A. *Tetrahedron Lett.* **1992**, *33*, 6299-6302. b) Comins, D. L.; Dehghani, A.; Foti, C. J.; Joseph, S. P. *Org. Synth.* **1997**, *74*, 77-83.

<sup>207</sup> McMurry, J. E.; Scott, W. J. *Tetrahedron Lett.* **1983**, *24*, 979-982.

<sup>208</sup> a) Stang, P. J.; Treptow, W. *Synthesis* **1980**, 283-284. b) Stang, P. J.; Dueber, T. E. *Org. Synth.* **1974**, *54*, 79-84.

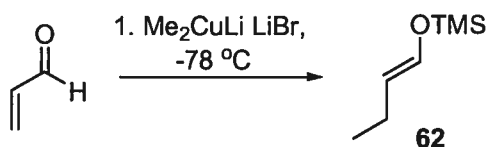


Après avoir testé sans succès plusieurs conditions afin d'obtenir le triflate de (*E*)-but-1-ène ( $\text{R}_2 = \text{CH}_2\text{CH}_3$ ;  $\text{R}_1 = \text{H}$ , équation 15) à partir du butyraldéhyde, en présence d'anhydride triflique et de 2,6-di-*tert*-butyl-4-méthylpyridine (DTBMP), une voie de synthèse en deux étapes a été envisagée. La première étape pour la synthèse du vinyl triflate **51b** consiste à effectuer l'addition d'un organocuprate sur l'acroléine en présence de chlorure de triméthylsilyle (Tableau 37).<sup>209</sup> En suivant les conditions décrites dans la littérature, une faible sélectivité est obtenue favorisant l'isomère *E* de l'éther d'énol silylé **62** (entrée 1). La sélectivité de la formation de l'éther d'énol silylé a été améliorée à 8:1 par l'addition lente du mélange d'acroléine et de chlorure de triméthylsilyle sur la solution d'organocuprate (entrée 2).

La purification du produit est problématique, dû à sa grande volatilité et à sa faible stabilité sur le gel de silice. En absence d'hexaméthylphosphoramide (HMPA), la sélectivité est peu affectée, permettant d'isoler l'éther d'énol silylé dans un rendement brut de 56%.<sup>210</sup> Le produit est récupéré avec une pureté relativement satisfaisante compte tenu de sa nature (entrée 3). L'élimination de la triéthylamine dans la réaction (entrée 4 et entrée 5), ainsi que la modification du solvant réactionnel (entrée 6 et entrée 7) ont généré des résultats moins satisfaisants.

<sup>209</sup> a) Horiguchi, Y.; Matsuzawa, S.; Nakamura, E.; Kuwajima, I. *Tetrahedron Lett.* **1986**, 27, 4025-4028. b) Nakamura, E.; Matsuzawa, S.; Horiguchi, Y.; Kuwajima, I. *Tetrahedron Lett.* **1986**, 27, 4029-4032.

<sup>210</sup> L'éther d'énol silylé a été isolé dans le brut réactionnel contenant de la triéthylamine et du THF résiduels. Le rendement a été calculé par RMN <sup>1</sup>H.

**Tableau 37.** Synthèse d'éther d'énol silylé par addition d'un cuprate sur l'acroléine

entrée	conditions	conversion <sup>a</sup>
1	1. HMPA, TMSCl, THF 2. Et <sub>3</sub> N	100% (E/Z 3,3:1)
2	1. HMPA, TMSCl, THF <sup>b</sup> 2. Et <sub>3</sub> N	100% (E/Z 8:1)
3	1. TMSCl, THF <sup>b</sup> 2. Et <sub>3</sub> N	100% (E/Z 6-7:1); 56% isolé <sup>c</sup>
4	1. HMPA, TMSCl, THF	Déc.
5	1. TMSCl, THF	Déc.
6	1. TMSCl, Et <sub>2</sub> O <sup>b</sup> 2. Et <sub>3</sub> N	100%, impur
7	1. TMSCl, DME <sup>b</sup> 2. Et <sub>3</sub> N	100% (E/Z 2,2:1)

<sup>a</sup>Par analyse RMN <sup>1</sup>H du brut après parachèvement. <sup>b</sup>Addition lente d'acroléine et TMSCl sur 15 minutes. <sup>c</sup>Brut isolé avec THF et Et<sub>3</sub>N résiduel; rendement basé sur RMN <sup>1</sup>H et masse du brut.

L'éther d'énol silylé **62** a ensuite été utilisé dans diverses conditions pour sa transformation en vinyltriflate **51b**. Une méthodologie existante consiste à générer un énolate, par l'addition d'un organolithien sur un éther d'énol silylé, qui est ensuite piégé avec une source de triflyle électrophile.<sup>211</sup>

En utilisant les conditions rapportées pour cette méthode, la conversion complète du produit de départ est observée (Tableau 38, entrée 1). Cependant, plusieurs produits secondaires sont obtenus. En modifiant la source de triflyle utilisée (Tf<sub>2</sub>O) pour le réactif de McMurry (PhNTf<sub>2</sub>), puis en modifiant le solvant réactionnel utilisé (entrées 2, 3 et 4), une conversion incomplète est observée. Il est à noter que l'inconvénient principal de cette méthode est la nécessité d'avoir une conversion complète puisque la séparation du produit

<sup>211</sup> Stang, P. J.; Mangum, M. G.; Fox, D. P.; Haak, P. *J. Am. Chem. Soc.* **1974**, *96*, 4562-4569.

obtenu et du produit de départ est impossible. Il aurait été impossible de générer l'énolate de lithium à partir de l'aldéhyde par déprotonation directe avec une base lithiée, puisque l'énolate ainsi formé aurait directement réagi avec l'aldéhyde de départ dans une réaction d'aldol.

**Tableau 38.** Synthèse de l'énol triflique à partir d'un éther d'énol silylé

entrée	conditions	solvant	conversion <sup>a,b</sup>
1	1. MeLi; 2. Tf <sub>2</sub> O	DME	100%, plusieurs impuretés
2	1. MeLi; 2. PhNTf <sub>2</sub>	DME	60%
3	1. MeLi; 2. Tf <sub>2</sub> O	Et <sub>2</sub> O	35%
4	1. MeLi; 2. Tf <sub>2</sub> O	THF	50%
5	CsF, PhNTf <sub>2</sub> (TfF)	DME	100% (15%, 7:1 E/Z)
6	CsF, PhNTf <sub>2</sub> (TfF)	Et <sub>2</sub> O	pas de réaction
7	CsF, PhNTf <sub>2</sub> (TfF)	THF	100% (34%, 7:1 E/Z)

<sup>a</sup>Conversion déterminée par RMN <sup>1</sup>H. <sup>b</sup>Rendement isolé entre parenthèses.

Une deuxième méthode pour générer les énoles trifliques à partir d'éther d'énoles silylés utilise un mélange de fluorure de césium et du réactif de McMurry (PhNTf<sub>2</sub>) afin de générer du fluorure de triflyle (TfF), un gaz extrêmement toxique. Cette réaction doit être effectuée dans un ballon scellé afin d'éviter le relâchement du gaz. En utilisant les conditions rapportées dans la littérature, une conversion complète est obtenue, tout en conservant la sélectivité de la géométrie de l'éther d'énol silylé de départ. L'étape de purification est pénible et ne permet d'obtenir le produit que dans un faible rendement de 15% (entrée 5). Dans l'éther, aucune réaction ne se produit, probablement dû à la faible solubilité du fluorure de césium dans ce solvant (entrée 6). Le vinyl triflate **51b** a été



obtenu dans un rendement de 34% après purification en utilisant le THF comme solvant (entrée 7).

### 5.1.3.5. Couplage de Stille

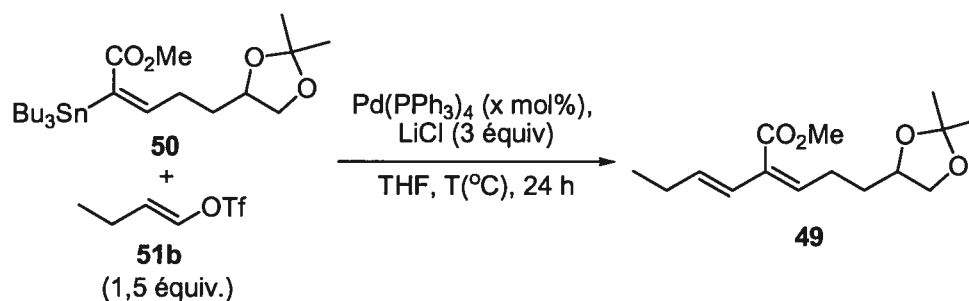
Après avoir réalisé la synthèse du vinylstannane **50** et du vinyl triflate **51b**, leur couplage catalysé par une source de palladium a été étudié. De multiples conditions ont été rapportées pour le couplage de Stille. Dans cette réaction, plusieurs paramètres peuvent être modifiés: solvant, source de palladium, nature des ligands, stoechiométrie en catalyseur, base utilisée, additifs, température et temps réactionnel. Les conditions initiales ont été choisies en se basant sur les conditions utilisées dans la littérature avec des substrats similaires à nos deux partenaires de couplage. Le couplage a été tenté dans un premier temps en utilisant le Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub> comme source de palladium, avec un excès de chlorure de lithium<sup>212</sup> dans le THF (Tableau 39). Le vinyl triflate **51b** a été utilisé en léger excès alors que le vinylstannane **50** a été utilisé comme réactif limitant puisque ce dernier requiert plus d'étapes de synthèse. Lorsque la réaction est effectuée avec 5 mol% de catalyseur à la température de la pièce, le vinylstannane de départ est récupéré, sans trace du produit de couplage (entrée 1). Le vinyl triflate est perdu lors du parachèvement dû à sa grande volatilité. En répétant l'expérience en présence de 10 mol% de catalyseur à la température de la pièce, un résultat similaire est obtenu (entrée 2). Lorsque la réaction est effectuée à 60 °C, 5-10% de conversion du vinylstannane en un nouveau produit est observé (entrée 3). À

---

<sup>212</sup> Il est rapporté que le chlorure de lithium permet de former une espèce de palladium moins cationique par échange du chlorure avec le contre ion triflate. Dans les solvants moins polaires (THF, dioxane) ceci est nécessaire pour obtenir une espèce réactive. Par contre dans les solvants plus polaires, ceci peut inhiber la réaction. Voir : a) Farina, V.; Krishnan, B.; Marshall, D. R.; Roth, G. P. *J. Org. Chem.* **1993**, *58*, 5434-5444. b) réf 205.

70 °C, la conversion est complète, mais le produit récupéré s'avère être un mélange d'isomères *E* et *Z* du produit d'hydrolyse du stannane (entrée 4).

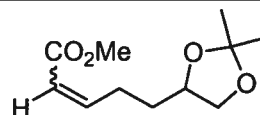
**Tableau 39.** Conditions initiales pour le couplage de Stille



entrée	$\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ (mol%)	$T$ (°C)	conversion <sup>a</sup> (%)
1	5	20	0
2	10	20	0
3	10	60	5-10 <sup>b</sup>
4	10	70	100 <sup>b</sup>

<sup>a</sup> Par analyse RMN  $^1\text{H}$ .

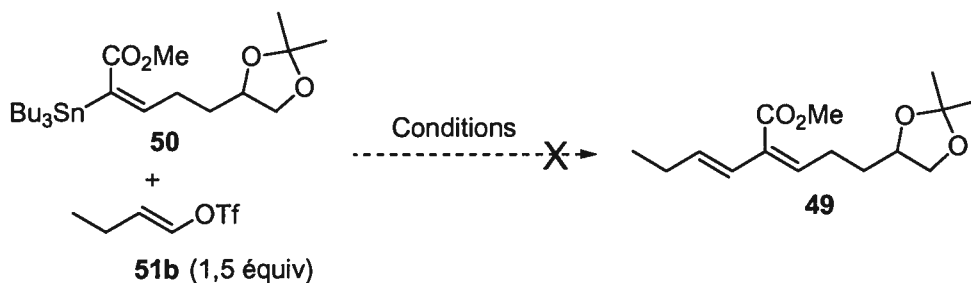
<sup>b</sup> Le produit suivant est observé:



Les différents paramètres de la réaction ont par la suite été modifiés afin de tenter d'obtenir le produit de couplage et, si possible, de réduire la formation du produit d'hydrolyse. Plus de vingt conditions réactionnelles ont été testées, dans une combinaison de multiples paramètres affectant la nature du catalyseur,<sup>213</sup> la solubilité des espèces et des additifs favorisant la réaction par des mécanismes alternatifs.<sup>214</sup> Les conditions réactionnelles tentées n'ont pas mené à la formation du produit de couplage (Schéma 49).

<sup>213</sup> La nature du catalyseur est affectée par les ligands, le solvant et le contre ion. a) Farina, V.; Krishnan, B. J. *Am. Chem. Soc.* **1991**, *113*, 9585- 9595. b) réf. 196.

<sup>214</sup> L'addition de sels de cuivre dans la réaction aurait deux rôles: dans les solvants éthers (THF, dioxane) le Cu(I) servirait à piéger les ligands pour faciliter la formation d'un intermédiaire Pd(II) et dans les solvants



#### Conditions utilisées

- |   |                                   |
|---|-----------------------------------|
| - Solvants: THF, NMP, DMF   | - Additifs: LiCl, CuI             |
| - Source de Pd: Pd <sub>2</sub> (dba) <sub>3</sub> , Pd(PPh <sub>3</sub> ) <sub>4</sub> | - Bases: Et <sub>3</sub> N, DTBMP |
| - Ligands: PPh <sub>3</sub> , AsPh <sub>3</sub> ,                                       | - Température: 20-120 °C          |

#### Schéma 49. Conditions de couplage du vinylstannane 50 et du triflate vinylique 51b

Suite à cette étude, le couplage du vinylstannane avec d'autres partenaires de couplage a également été tenté, sans succès. On ne peut qu'émettre des hypothèses quant aux difficultés rencontrées dans le couplage du vinylstannane 50. La présence d'un groupement électroattracteur (ester) peut nuire à une des étapes du cycle catalytique en plus d'encombrer stériquement le vinylstannane. Il est à noter qu'il n'y a aucun exemple dans la littérature de couplage avec un vinylstannane de ce type.

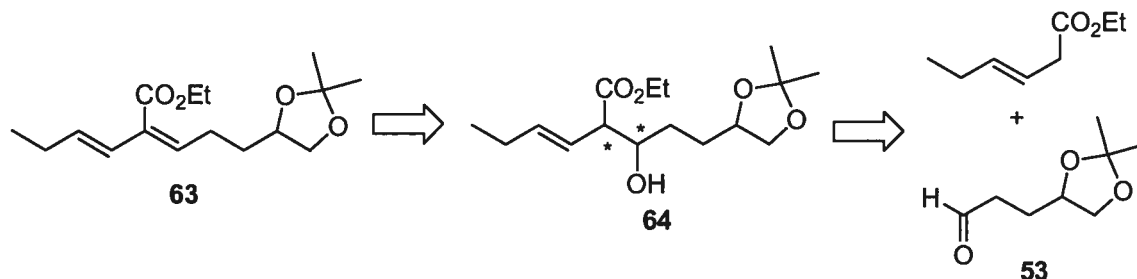
#### 5.1.4. Synthèse du diène par des réactions d'aldol et d'élimination sélectives

Dans un deuxième temps, la synthèse de l'alcène Z du diène a été envisagée par une séquence de deux étapes impliquant une réaction d'aldol diastérosélective suivie par une élimination sélective. La stratégie synthétique consiste à effectuer la déshydratation

---

polaires (NMP, DMF) le Cu(I) permettrait la transmétallation du stannane au cuprate, accélérant la réaction de couplage. Voir: Liebeskind, L. S.; Fengl, R. W. *J. Org. Chem.* **1990**, *55*, 5359-5364 b) Farina, V.; Kapadia, S.; Krishnan, B.; Wang, C. Liebeskind, L. S. *J. Org. Chem.* **1994**, *59*, 5905-5911 c) réf. 212a.

sélective *syn* ou *anti* d'un des diastéréoisomères d'un produit d'aldol, qui proviendrait de l'aldéhyde **53** et de l'énolate d'un ester  $\beta,\gamma$ -insaturé (Schéma 50).



**Schéma 50.** Deuxième rétrosynthèse du diène

#### 5.1.4.1. Réaction d'aldol des énolates de bore d'esters

Contrairement à la réaction d'aldol des énolates de cétones, la réaction d'aldol des énolates d'esters est beaucoup moins développée.<sup>215</sup> L'énolisation sélective d'un ester à l'aide d'une base lithiée ou d'un couple composé d'un chlorure de titane et d'une base azotée peut mener, dépendant des conditions utilisées, à la formation sélective d'un isomère de l'énolate d'ester.<sup>216,217</sup> L'addition d'un aldéhyde comme électrophile mène à la formation

<sup>215</sup> Pour la réaction d'aldol d'énolates de cétones, voir: Evans, D. A.; Nelson, J. V.; Vogel, E.; Taber, T. R. *J. Am. Chem. Soc.* **1981**, *103*, 3099-3111.

<sup>216</sup> Formation d'un énolate de lithium d'un ester, voir: Heathcock, C. H.; Buse, C. T.; Kleshnick, W. A.; Pirrung, M. C.; Sohn, J. E.; Lampe, J. *J. Org. Chem.* **1980**, *45*, 1066-1081 ainsi que les références citées à l'intérieur.

<sup>217</sup> Formation d'énolate de titane d'un ester, voir : a) Ghosh, A. K.; Ohishi, M. *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, *118*, 2527-2528. b) Evans, D. A.; Urpi, F.; Somers, T. C.; Clark, J. S.; Bilodeau, M. T. *J. Am. Chem. Soc.* **1990**, *112*, 8215-8216. c) Evans, D. A.; Rieger, D. L.; Bilodeau, M. T.; Urpi, F. *J. Am. Chem. Soc.* **1991**, *113*, 1047-1049. d) Bonner, M. P.; Thornton, E. R. *J. Am. Chem. Soc.* **1991**, *113*, 1299-1308. e) Siegel, C.; Thornton, E. R. *J. Am. Chem. Soc.* **1989**, *111*, 5722-5728. f) Siegel, C.; Thornton, E. R. *Tetrahedron Lett.* **1986**, *27*, 457-460. g) Xiang, Y.; Olivier, E.; Ouimet, N. *Tetrahedron Lett.* **1992**, *33*, 457-460.

du produit d'aldol attendu. Cependant, la transposition du rapport *E/Z* de l'énolate formé dans un rapport *syn:anti* de produits d'aldol est de faible à moyenne. Dans le meilleur des cas des sélectivités de 9:1 peuvent être observées.

Pendant plusieurs années, il a été considéré que de simples esters et amides ne pouvaient être énolesés en utilisant des triflates de dialkylboranes et une amine. Ces réactifs, couramment utilisés pour l'énolisation d'autres composés carbonylés tels que les cétones et thioesters, n'avaient pas permis d'obtenir l'énolisation d'un ester dans des conditions similaires.<sup>215</sup> Avant les travaux de Abiko et coll.,<sup>218</sup> la réaction d'aldol d'énolates d'esters et d'amides était très peu répandue et utilisait des réactifs de bore particuliers. Corey et coll.<sup>219</sup> ont rapporté l'énolisation d'un ester propionate avec un bromoborane comportant une sulfonamide chirale et une amine, ainsi que son addition asymétrique sur des aldéhydes. Brown et coll.<sup>220</sup> ont également rapporté l'utilisation de l'iodure de dicyclohexylborane pour l'énolisation d'esters et d'amides et leurs utilisations dans la réaction d'aldol.

La contribution d'Abiko au domaine des aldols des énoles de bore a été faite à partir de l'observation qu'un choix judicieux d'un couple amine et triflate de bore pouvait mener à l'énolisation d'un ester. Evans et coll.<sup>215</sup> avaient observé que le traitement d'un ester avec une amine (Et<sub>3</sub>N) et un triflate de bore (Bu<sub>2</sub>BOTf) ne mène pas à son énolesation. Abiko a par la suite exploré de nouveau l'énolisation d'un ester propionate en présence de différents couples amine et triflate de bore (Tableau 40). Il a été observé que la taille de l'amine et du

---

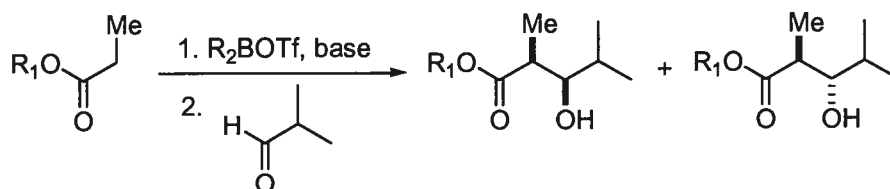
<sup>218</sup> a) Abiko, A.; Liu, J.-F.; Masamune, S. *J. Org. Chem.* **1996**, *61*, 2590-2591. b) Inoue, T.; Liu, J.-F.; Buske, D. C.; Abiko, A. *J. Org. Chem.* **2002**, *67*, 5250-5256. c) Abiko, A. *Acc. Chem. Res.* **2004**, *37*, 387-395.

<sup>219</sup> a) Corey, E. J.; Imwinkelried, R.; Pikul, S.; Xiang, Y. B. *J. Am. Chem. Soc.* **1989**, *111*, 5493-5495. b) Corey, E. J.; Kim, S. S. *J. Am. Chem. Soc.* **1990**, *112*, 4976-4977. c) Corey, E. J.; Lee, D.-H. *Tetrahedron Lett.* **1993**, *34*, 1737-1740.

<sup>220</sup> a) Ganesan, K.; Brown, H. C. *J. Org. Chem.* **1994**, *59*, 2336-2340. b) Brown, H. C.; Ganesan, K. *Tetrahedron Lett.* **1992**, *33*, 3421-3424.

triflate de bore est importante pour le succès de l'énolisation. L'utilisation d'un triflate de bore et d'une amine de petite taille ne mène pas à l'énolisation (entrée 1 et entrée 2).

**Tableau 40.** Énolisation d'esters par un couple amine – triflate de bore

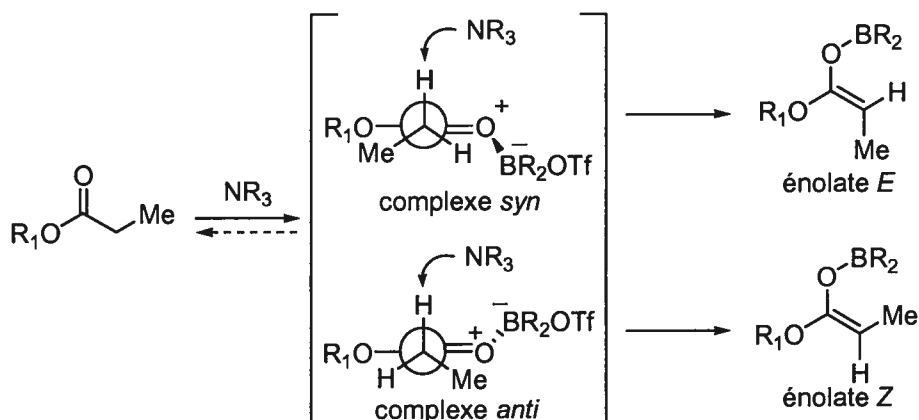


entrée	R <sub>1</sub>	R <sub>2</sub> BOTf	base	rendement (%)	ratio ( <i>syn:anti</i> )
1	Bn	Et <sub>2</sub> BOTf	Et <sub>3</sub> N	0	-
2	Bn	Bu <sub>2</sub> BOTf	Et <sub>3</sub> N	<10	-
3	Bn	Et <sub>2</sub> BOTf	<sup>i</sup> Pr <sub>2</sub> NEt	96	92:8
4	Bn	Bu <sub>2</sub> BOTf	<sup>i</sup> Pr <sub>2</sub> NEt	97	95:5
5	Bn	<sup>c</sup> Hex <sub>2</sub> BOTf	<sup>i</sup> Pr <sub>2</sub> NEt	84	90:10
6	Bn	<sup>c</sup> Hex <sub>2</sub> BOTf	Et <sub>3</sub> N	92	10:90
7	Et	Bu <sub>2</sub> BOTf	<sup>i</sup> Pr <sub>2</sub> NEt	81	95:5
8	Et	<sup>c</sup> Hex <sub>2</sub> BOTf	Et <sub>3</sub> N	86	60:40
9	<sup>i</sup> Pr	Bu <sub>2</sub> BOTf	<sup>i</sup> Pr <sub>2</sub> NEt	65	75:25
10	<sup>i</sup> Pr	<sup>c</sup> Hex <sub>2</sub> BOTf	Et <sub>3</sub> N	63	30:70

Par contre, l'utilisation d'une amine plus encombrée combinée à un résidu alcool (R<sub>1</sub>) petit mène à l'énolisation et la formation du produit d'aldol *syn* majeur (95:5, entrée 7). L'utilisation d'une amine peu encombrée en combinaison avec un résidu alcool plus gros mène à la formation majoritaire du diastéréoisomère *anti* après addition d'isobutyraldéhyde (entrée 6). La taille du triflate de bore a moins d'impact sur la sélectivité, puisque des résultats similaires sont observées avec le Bu<sub>2</sub>BOTf et le <sup>c</sup>Hex<sub>2</sub>BOTf (entrée 4 et entrée 5).

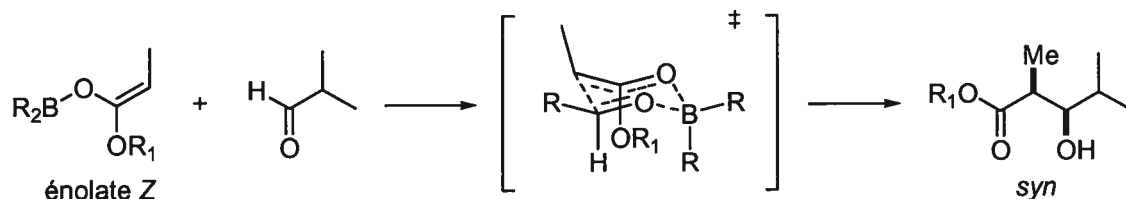
Pour rationaliser ces résultats, il a été postulé que la combinaison d'une amine (Et<sub>3</sub>N) et d'un triflate de bore (Et<sub>2</sub>BOTf) peu encombrés ne mène pas à la déprotonation de l'ester,

mais à la formation irréversible d'un complexe bore-amine. Pour expliquer l'effet de la taille de l'amine et du résidu alcool, les auteurs proposent que ces observations puissent être rationalisées sur la base des conformations proposées précédemment pour l'énolisation des cétones (Schéma 51).<sup>215</sup>



**Schéma 51.** Modèle proposé pour la formation des énolates de bore *E* et *Z*

Les énolates *E* et *Z* proviennent respectivement de la déprotonation des complexes *syn* et *anti*, selon des arguments de tension allylique. La déprotonation serait l'étape limitante plutôt que la complexation, postulé par l'observation de l'effet de la base sur la sélectivité. Avec des bases encombrées, la déprotonation *anti* est favorisée d'un point de vue stérique sur la déprotonation *syn* pour générer l'énolate *Z*, qui mène au produit d'aldol *syn* majoritaire. La formation du produit d'aldol *syn* à partir de l'énolate de bore *Z* est consistante avec un état de transition cyclique de type Zimmerman-Traxler (Schéma 52). Cependant, avec des amines peu encombrées, la vitesse relative de déprotonation des complexes *syn* et *anti* pourrait être diminuée. Ce modèle, utilisé pour expliquer l'énolisation des cétones, semble consistant avec les observations pour les esters. La stabilité relative des complexes *syn* et *anti* pourrait être un facteur important dans l'énolisation cinétique. Il est à noter que les structures de ces complexes carbonyle-bore demeurent indéfinies.



**Schéma 52.** État de transition proposé pour la formation du produit d'aldol *syn*

#### 5.1.4.2. Réaction d'aldol d'un ester $\alpha,\beta$ -insaturé avec un aldéhyde fonctionnalisé

Dans le cadre de la synthèse du diène *Z,E* **63**, l'énolisation du *trans*-3-hexénoate d'éthyle ainsi que son addition sur divers aldéhydes a été étudiée (Tableau 41). Dans un premier temps, l'isobutyraldéhyde a été utilisé comme substrat modèle afin de vérifier l'effet du remplacement de la chaîne propionate utilisée par Abiko (section 5.1.4.1) par la chaîne *trans*-3-hexénoate sur la diastéréosélectivité du produit d'aldol (entrée 1). Dans les conditions d'Abiko et coll. pour former l'énolate *Z*, le produit d'aldol **65** est obtenu dans un excellent rendement et avec une diastéréosélectivité légèrement supérieure (98:2) à celle observée avec le propionate d'éthyle, en faveur du produit *syn*.

L'aldéhyde fonctionnalisé **53**, synthétisé précédemment (section 5.1.3.3), a ensuite été utilisé (entrée 2). Étonnamment, un mélange 78:22 de diastéréoisomères favorisant le diastéréoisomère *anti* **64b** a été observé. Étant donné que l'étude effectuée par Abiko et coll. n'utilise que l'isobutyraldéhyde comme substrat, il est difficile d'effectuer une comparaison. Cette inversion de la sélectivité a été initialement attribuée à la présence d'un oxygène chélatant sur l'aldéhyde **53**. La présence de ce groupement chélatant pourrait modifier l'état de transition. Différents aldéhydes ont donc été utilisés afin de vérifier cette hypothèse. Avec l'aldéhyde **68**, le produit d'aldol *anti* **66b** est à nouveau obtenu de façon



majoritaire, avec une sélectivité supérieure (90:10). En utilisant le butyraldéhyde, le produit d'aldol *anti* **67b** est également obtenu, mais avec une plus faible sélectivité (68:32).

**Tableau 41.** Réaction d'aldol du *trans*-3-hexénoate d'éthyle avec divers aldéhydes

1.  $\text{Bu}_2\text{BOTf}$  (1,3 équiv)  
 $\text{DIPEA}$  (1,5 équiv)  
 $-78\text{ }^\circ\text{C}$ ,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$   
 2.  $\text{H}-\text{C}(=\text{O})-\text{R}$

**64a-67a** (*syn*)      **64b-67b** (*anti*)

entrée	aldéhyde	rendement (%)	ratio <i>syn:anti</i>	produit majoritaire
1		87	98:2	<b>65a</b>
2		82	22:78	<b>64b</b>
3		69	10:90	<b>66b</b>
4		67	32:68	<b>67b</b>

À la lumière de ces résultats, l'hypothèse selon laquelle la présence d'un oxygène complexant viendrait modifier l'état de transition peut être éliminée. La formation majoritaire du diastéréoisomère *anti* est observée avec une série d'aldéhydes, même avec le butyraldéhyde qui ne possède pas de groupement complexant. Il semble donc important que l'aldéhyde utilisé soit  $\alpha$ -branché afin d'obtenir le diastéréoisomère *syn*. En plus d'une différence d'encombrement stérique, il existe également une différence d'électrophilie entre l'isobutyraldéhyde et les autres aldéhydes utilisés. Le butyraldéhyde et les aldéhydes **53** et **68** sont plus électrophiles que l'isobutyraldéhyde, qui est plus encombré stériquement et possède deux groupements électrodonneurs. Avec les aldéhydes non branchés, il est

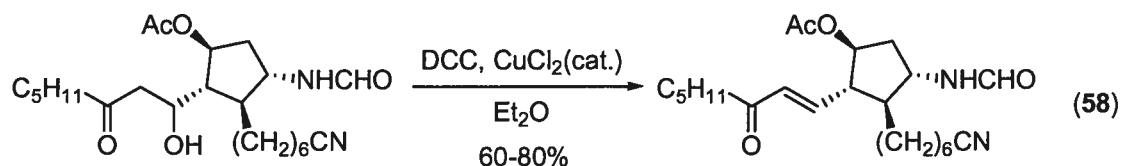
possible que la réaction d'aldol procède par catalyse acide de Lewis, menant au produit *anti* via un état de transition ouvert.<sup>221</sup>

La réaction du *trans*-3-hexénoate avec l'aldéhyde **53** mène à un mélange des deux diastéréoisomères, **64a** et **64b**, qui sont séparés sur gel de silice et peuvent ainsi être obtenus séparément.

### 5.1.4.3. Élimination sélective *syn* et *anti*

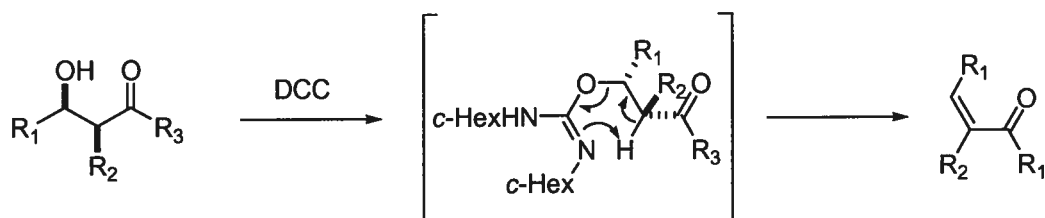
La deuxième étape de la séquence pour la formation sélective de l'alcène *Z* consiste à effectuer une élimination sélective. Dans ce processus, la déshydratation du produit d'aldol **64** sera effectuée. Le défi consiste à effectuer l'élimination pour générer sélectivement l'alcène *Z*.

Il existe diverses méthodes pour effectuer la déshydratation d'un produit d'aldol. La plus courante consiste à chauffer le produit dans des conditions basiques aqueuses. Alternativement, on peut tout d'abord convertir l'alcool en meilleur groupement partant en le traitant avec un chlorure de sulfonyle (MsCl, TsCl). Le produit obtenu peut être éliminé à l'aide d'une base. Ces méthodes requièrent généralement de chauffer et mènent typiquement à la formation du produit thermodynamique.



<sup>221</sup> Un état de transition ouvert a été postulé lorsqu'un excès de triflate de bore est présent dans la réaction d'aldol d'un énolate de bore d'oxazolidinone: Danda, H.; Hansen, M. M.; Heathcock, C. H. *J. Org. Chem.* **1990**, *55*, 173-181.

Une méthode d'élimination *syn* d'eau sur un produit d'aldol a été développée par Corey et coll.<sup>222</sup> Cette méthode utilise le DCC (dicyclohexylcarbodiimide) en présence d'une quantité catalytique de chlorure de cuivre (équation 58). Dans cette transformation, l'alcool effectue une attaque nucléophile sur le carbodiimide suite son activation par le cuivre. L'intermédiaire carbamate peut ensuite effectuer une cycloélimination pour générer le produit issu de la déshydratation *syn* (Schéma 53).

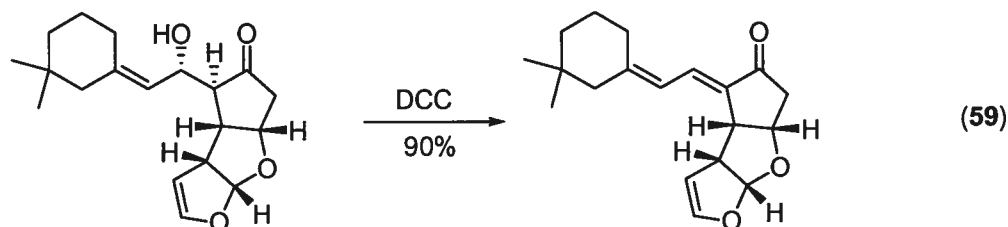


**Schéma 53.** Mécanisme proposé pour l'élimination *syn*

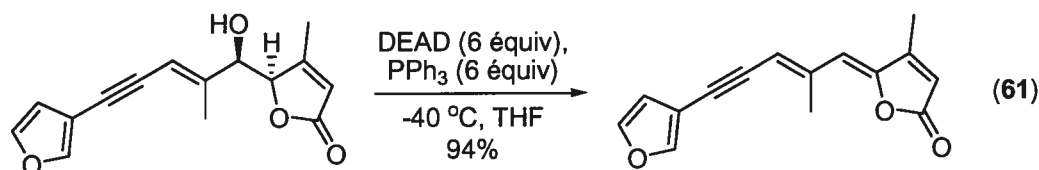
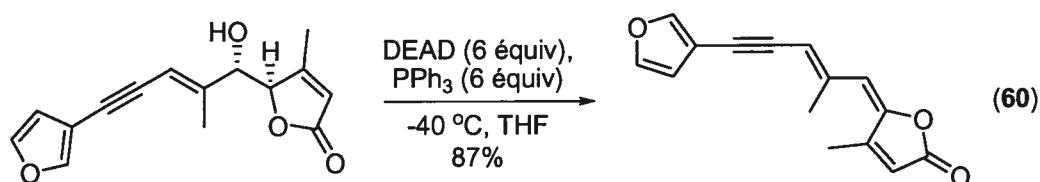
Cette approche a également été étudiée par Rouessac et coll.,<sup>223</sup> qui ont amené des preuves supplémentaires sur le mécanisme proposé. Cependant les substrats utilisés étaient soit facilement isomérisables, soit cycliques, ce qui ne démontrait pas hors de tout doute l'implication de ce mécanisme. En 1995, Corey et coll.<sup>222b</sup> ont utilisé cette méthode dans le cadre d'une synthèse totale et effectué le premier exemple permettant de conclure à une élimination *syn* (équation 59). À partir du produit d'aldol *anti*, ils ont obtenu exclusivement l'isomère *E* du produit d'élimination.

<sup>222</sup> a) Corey, E. J.; Andersen, N. H.; Carlson R. M.; Paust, J.; Vedejs, E.; Vlatas, I.; Winter, R. E. K. *J. Am. Chem. Soc.* **1968**, *90*, 3245-3247. b) Corey, E. J.; Letavic, M. *J. Am. Chem. Soc.* **1995**, *117*, 9616-9617.

<sup>223</sup> a) Alexandre, C.; Rouessac, F. *Tetrahedron Lett.* **1970**, *13*, 1011-1012. b) Alexandre, C.; Rouessac, F. *Bull. Soc. Chim. Fr.* **1971**, *5*, 1837-1842.



Une méthode complémentaire pour effectuer la déshydratation *anti* a été rapportée par Brückner et coll.<sup>224</sup> En utilisant les conditions typiques d'une réaction de Mitsunobu,<sup>225</sup> mais en absence de nucléophile, on obtient la déshydratation d'un produit de type aldol (équations 60 et 61).



En partant des deux diastéréoisomères d'un même produit d'aldol, Brückner et coll. sont parvenus à synthétiser séparément les isomères *E* et *Z* d'un même produit.

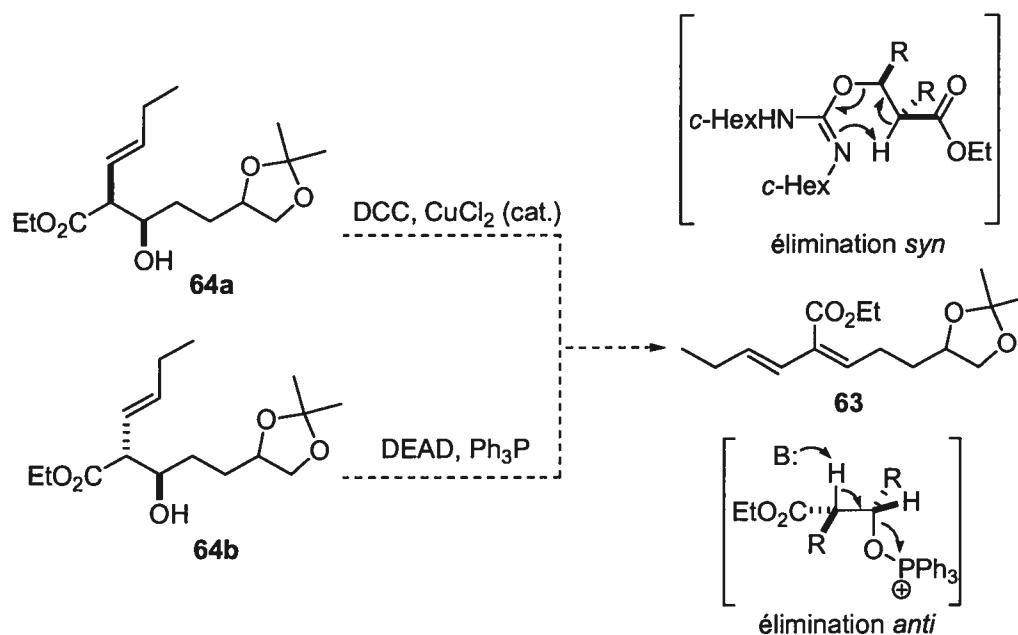
#### 5.1.4.4. Approche stéréoconvergente vers le diène *Z,E*

En se basant sur les méthodes de déshydratation *syn* et *anti* développées respectivement par Corey et Brückner, une approche stéréoconvergente a été développée à partir de des deux diastéréoisomères séparés du produit d'aldol **64** (Schéma 54). Il est nécessaire de

<sup>224</sup> a) von der Ohe, F.; Brückner, R. *Tetrahedron Lett.* **1998**, *39*, 1909-1910. b) Bradbury, R. H.; Walker, K. A. M. *J. Org. Chem.* **1983**, *48*, 1741-1750.

<sup>225</sup> Mitsunobu, O. *Synthesis* **1981**, 1-28.

déterminer quelle méthode de déshydratation est nécessaire pour obtenir l'isomère *Z* de l'alcène **63** à partir de chacun des deux diastéréoisomères. En effectuant l'élimination *syn* sur le diastéréoisomère *syn* du produit d'aldol (**64a**), on devrait obtenir, par le modèle d'élimination proposé, l'alcène *Z* de façon majoritaire. De façon complémentaire, en effectuant l'élimination *anti* sur le diastéréoisomère *anti* du produit d'aldol (**64b**), l'isomère *Z* de l'alcène devrait également être obtenu.

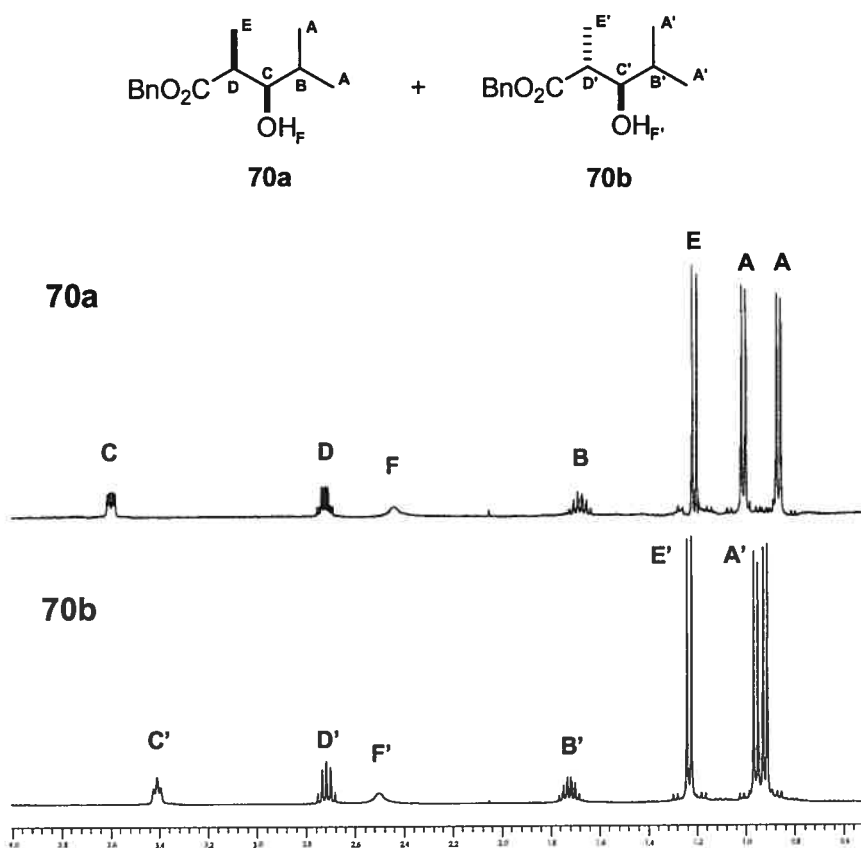


**Schéma 54.** Obtention du diène *Z,E* à partir d'un produit d'aldol *syn* ou *anti*

Il était également nécessaire d'assigner avec certitude les diastéréoisomères **64a** et **64b** provenant de la réaction d'aldol entre l'énolate du *trans*-3-hexénoate et l'aldéhyde **53**. L'attribution des diastéréoisomères **64a** et **64b** a été effectuée par comparaison des spectres RMN <sup>1</sup>H avec les diastéréoisomères **70a** et **70b**, ainsi que par l'élimination sélective d'un diastéréoisomère pour former sélectivement soit l'isomère *E* ou *Z* du produit d'élimination. Dans un premier temps, les deux diastéréoisomères du produit d'aldol **70**, issu de l'addition de l'énolate du propionate de benzyle sur l'isobutyraldéhyde, ont été synthétisés et isolés séparément pour fins de comparaison (Figure 28). Ceci a été accompli en utilisant

des conditions d'Abiko et coll., menant à un mélange des diastéréoisomères.<sup>226</sup> La stéréochimie relative des deux diastéréoisomères séparés par chromatographie sur gel de silice a été attribuée par comparaison de leurs spectres RMN  $^1\text{H}$  avec les produits préalablement rapportés.

Figure 28. Spectres RMN  $^1\text{H}$  des diastéréoisomères de 70

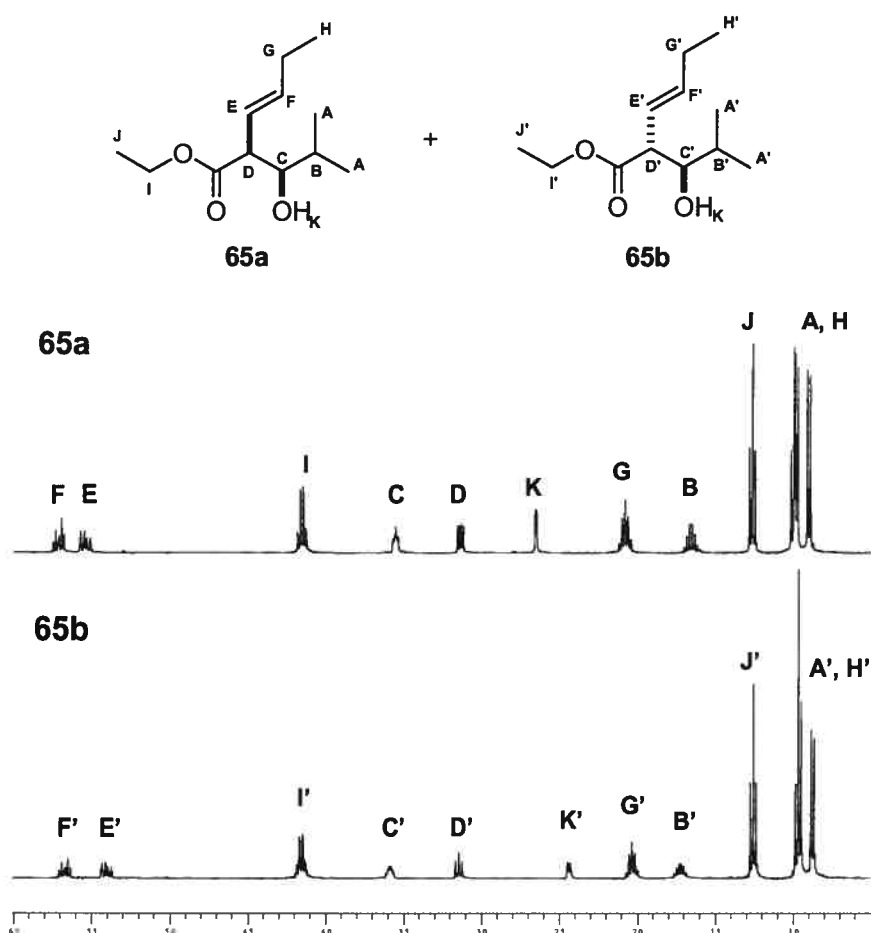


On peut observer une différence de déplacement chimique significative pour deux protons: les protons A et A', provenant de la chaîne isopropyle, ainsi que les protons C et C', sur le carbone portant l'alcool. C'est à l'aide de ces deux différences dans les déplacements

<sup>226</sup> Voir la partie expérimentale pour les détails.

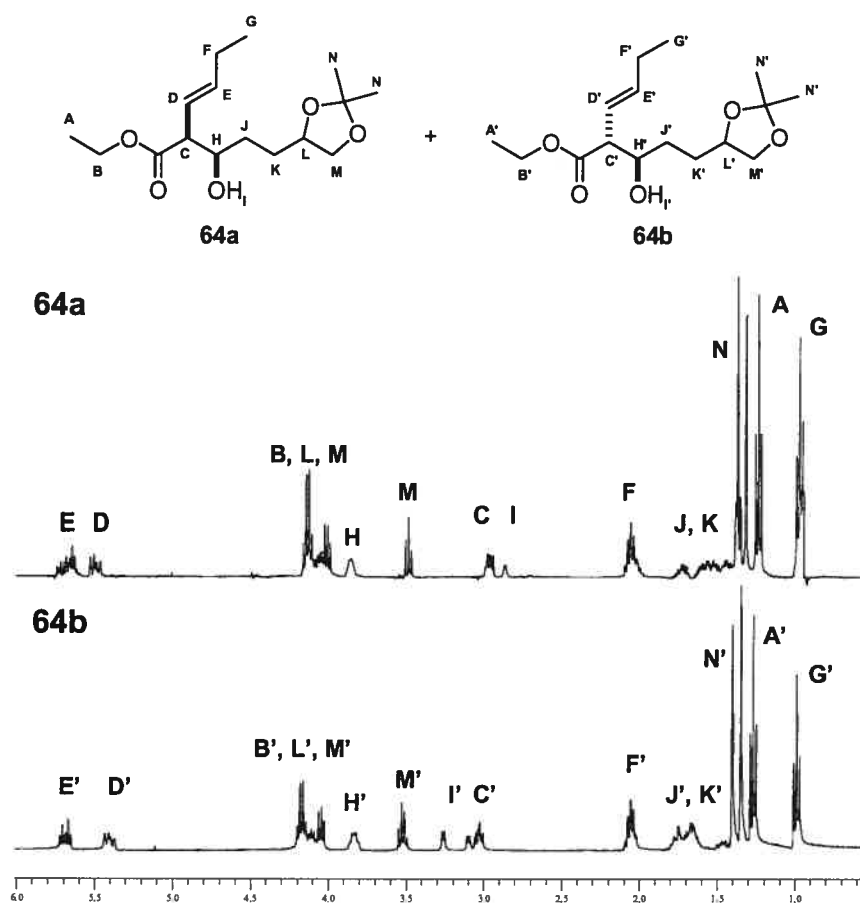
chimiques que les diastéréoisomères du produit d'aldol **65**, provenant de l'addition de l'énolate du *trans*-3-hexénoate d'éthyle sur l'isobutyraldéhyde, ont initialement été assignés (Figure 29). En comparant les spectres RMN  $^1\text{H}$  des deux diastéréoisomères isolés **65**, on observe que les différences de déplacements chimiques (proton A et A', protons C et C') observés auparavant sur le produit d'aldol **70** sont devenues minimales, rendant impossible l'attribution de la stéréochimie relative avec certitude. La stéréochimie relative a été temporairement assignée par analogie avec la polarité des diastéréoisomères **70** sur gel de silice, le diastéréoisomère *syn* **70a** étant moins polaire.

**Figure 29.** Spectres RMN  $^1\text{H}$  des diastéréoisomères de **65**



Les diastéréoisomères du produit d'aldol **64**, issu de l'énolate de bore du *trans*-3-hexénoate d'éthyle et de l'aldéhyde **53**, possèdent des spectres RMN  $^1\text{H}$  plus complexes (Figure 30). Sans le recours à la comparaison avec les spectres RMN  $^1\text{H}$  de substrats modèles plus simples, l'attribution des deux diastéréoisomères auraient été plus difficile.

Figure 30. Spectres RMN  $^1\text{H}$  des diastéréoisomères de **64**

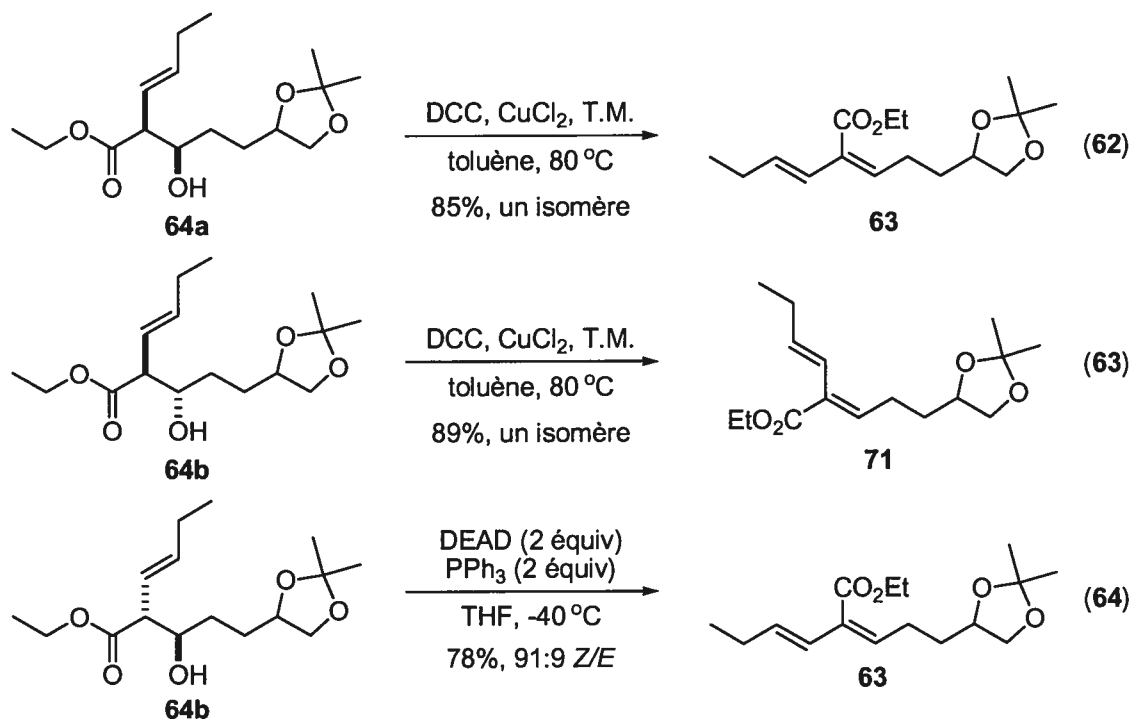


Les diastéréoisomères **64a** et **64b** ont tout d'abord été assignés sur la base de leur polarité relative. Comme pour les diastéréoisomères de **70** et **65**, dans le cas de **64**, le diastéréoisomère **64a** est moins polaire. Celui-ci a donc été assigné comme étant le diastéréoisomère *syn*. De plus, en observant les déplacements chimiques des protons **D** et



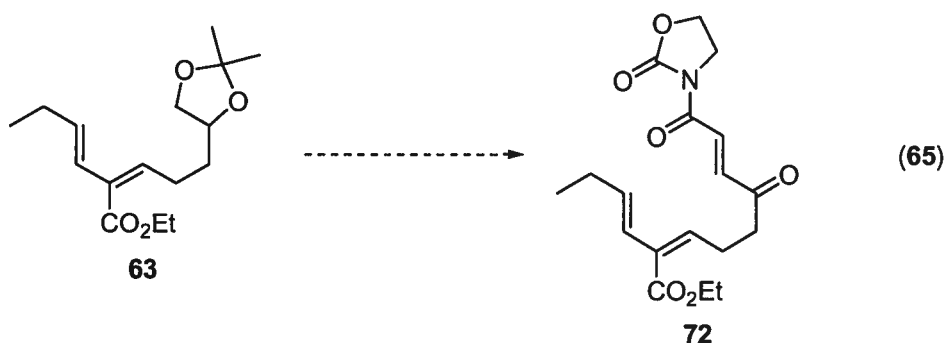
D' de **64a** et **64b**, on peut établir une correspondance avec le déplacement chimique observé pour les protons E et E' de **65a** et **65b**.

La stéréochimie relative de **64a** et **64b** a ensuite été confirmée par l'élimination *syn* du diastéréoisomère *syn* et l'élimination *anti* du diastéréoisomère *anti* pour générer de façon convergente l'alcène Z.<sup>227</sup> L'élimination du diastéréoisomère *syn* en présence de DCC et de CuCl<sub>2</sub> mène à la formation exclusive de l'isomère Z dans un rendement de 85% (équation 62). Parallèlement, l'élimination du diastéréoisomère *anti* en présence de DEAD et de PPh<sub>3</sub> permet l'obtention de l'isomère Z de façon majoritaire (91:9 Z/E) dans un rendement de 78% (équation 63). Pour fin de comparaison, l'élimination du diastéréoisomère *anti* a été effectuée en présence de DCC et de CuCl<sub>2</sub>, ce qui a permis d'obtenir la formation exclusive de l'isomère E dans un rendement de 88% (équation 64).



<sup>227</sup> Les déplacements chimiques des protons oléfiniques ont été comparés aux deux isomères de produits rapportés dans la littérature: Janecki, T.; Bodalski, R. *Synthesis* **1989**, 506-510.

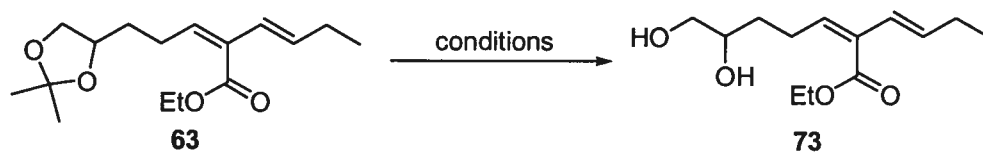
### 5.1.5. Synthèse du triène



La synthèse du triène a été envisagée en utilisant les méthodologies développées pour la synthèse du diénophile (section 5.1.2.2) et pour la synthèse stéréosélective du diène *Z,E* (sections 5.1.4.2 et 5.1.4.4). La synthèse du triène **72** à partir du diène **63** avait été envisagée par une séquence comportant la déprotection de l'acétonide, l'oxydation du diol-1,2 obtenu, ainsi que l'oléfination de l'aldéhyde correspondante (équation 65).

#### 5.1.5.1. Obtention du diol-1,2

La déprotection de l'acétonide **63** a été testée sous diverses conditions acides aqueuses (Tableau 42). Le diol-1,2 **73** est obtenu dans un rendement quantitatif en présence de HCl (10% aq.) dans le THF. L'utilisation d'acides de Lewis ou de PPTS dans le méthanol mène à la dégradation du diène.

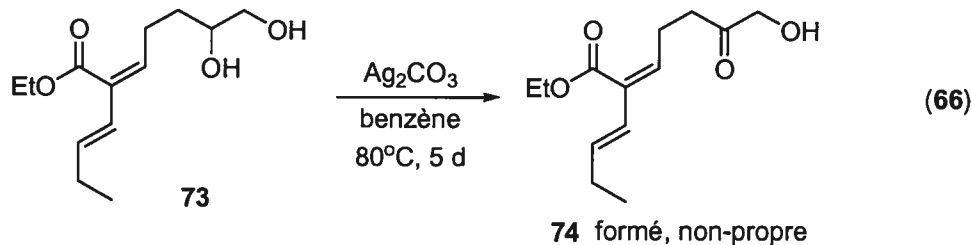
**Tableau 42.** Déprotection de l'acétonide du diène **63**

entrée	conditions	résultat (%) <sup>a</sup>
1	BCl <sub>3</sub> , CHCl <sub>2</sub>	déc. <sup>b</sup>
2	PPTS, MeOH, Δ	déc. <sup>b</sup>
3	Dowex (50W-X8, H <sup>+</sup> ), H <sub>2</sub> O:MeOH	95
4	HCl (10% aq.), THF	100

<sup>a</sup>Rendement isolé après chromatographie <sup>b</sup>Analyse RMN <sup>1</sup>H du brut.

### 5.1.5.2. Réaction d'oxydation et d'oléfination en tandem sur le diène **73**

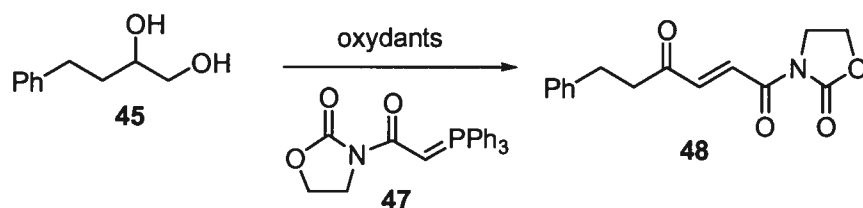
En utilisant les conditions développées pour la réaction tandem d'oxydation et d'oléfination de Wittig avec le 4-phénylbutane-1,2-diol (section 5.1.2.2), la synthèse du triène **72** a été envisagée à partir du diol-1,2 **73**. L'oxydation du diol **73** à l'aide du carbonate d'argent mène à la formation de l'hydroxycétone **74**, mais la conversion est incomplète et plusieurs produits de décomposition sont observés (équation 66). L'isolement de cet  $\alpha$ -hydroxycétone s'avéra problématique.



La séquence pour former l'oxazolidinone insaturée a ensuite été envisagée directement à partir du diol-1,2. Cette séquence a tout d'abord été tentée sur le 4-phénylbutane-1,2-diol (**45**), un substrat moins précieux. L'utilisation combinée du carbonate d'argent et de

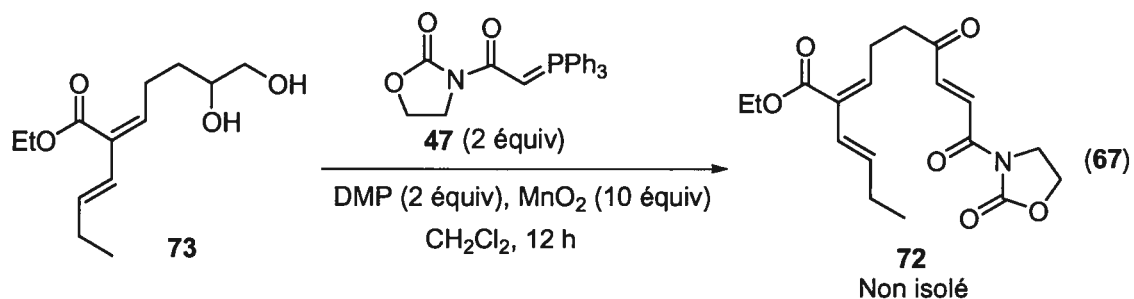
l'oxyde de manganèse dans la réaction tandem ne mène pas à la formation du produit désiré (Tableau 43, entrée 1). Le periodinane de Dess-Martin a été déterminé comme étant l'oxydant optimal pour effectuer l'oxydation initiale (entrée 2). En utilisant ces conditions, le produit désiré est obtenu dans un rendement de 81%. Ce rendement est excellent compte tenu du nombre d'étapes effectuées dans cette séquence, soit trois réactions d'oxydation et une oléfination.

**Tableau 43.** Oxydation et oléfination tandem à partir d'un diol-1,2



entrée	oxydants	résultat (%)
1	Ag <sub>2</sub> CO <sub>3</sub> (20 équiv), MnO <sub>2</sub> (10 équiv)	0
2	DMP (2 équiv), MnO <sub>2</sub> (10 équiv)	81

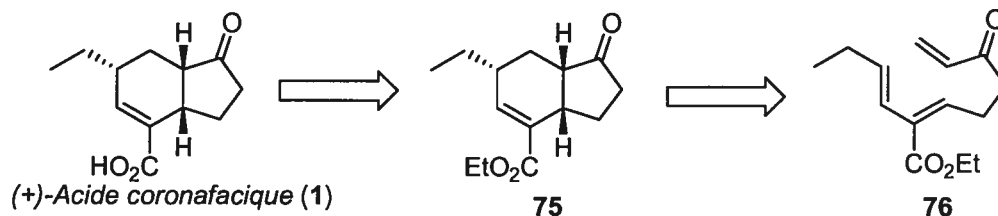
L'utilisation de ces conditions sur le diol 73 résulte en un mélange complexe de produits (équation 26). La formation du triène désiré n'est pas observée, mais un mélange de produits de décomposition dont probablement le produit de cyclisation de Diels-Alder. Bien que l'isolement d'un échantillon pur du produit de cyclisation n'ait pu être effectuée, la masse correspondant au produit de cyclisation et/ou au triène a été obtenue par spectrométrie de masse. De plus, la complexité du spectre RMN <sup>1</sup>H du bicyclic complique l'analyse et l'attribution de la structure avec certitude. L'ajout d'additifs (pyridine, carbonate de potassium) a été tenté afin de neutraliser toute trace d'acide, qui pourrait catalyser la cyclisation. Malgré cela, la formation du triène n'a pu être observée.



Suite aux nombreuses expériences effectuées sur le substrat modèle et sur le diol **73**, il semble que le triène soit trop réactif vis-à-vis la cyclisation de Diels-Alder et qu'il soit impossible d'isoler le triène avant sa cyclisation.

## 5.2. Deuxième approche: triène achiral avec une vinylcétone comme diénophile

Dans une deuxième approche, la cyclisation intramoléculaire de Diels-Alder a été envisagée en employant une vinylcétone comme diénophile (Schéma 55). Cette nouvelle approche comporte de nouveaux défis, puisque la synthèse d'un nouveau triène doit être effectuée, mais surtout parce que la catalyse asymétrique de la réaction de Diels-Alder utilisant une vinylcétone comme diénophile est moins bien développée que pour les oxazolidinones. Par contre, elle comporte certains avantages, tel que l'élimination des étapes subséquentes à la cyclisation. En effet, une fois la cyclisation accomplie, l'acide coronafacique pourra être obtenu simplement par l'hydrolyse de la fonctionnalité ester. De plus, la méthodologie pour la synthèse du diène ayant déjà été développée (section 5.1.4), la synthèse du triène pourra être effectuée en utilisant des étapes clés déjà mises au point.



**Schéma 55.** Deuxième approche rétrosynthétique

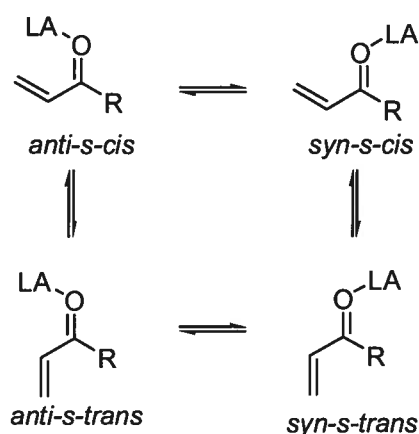
### 5.2.1. Précédents d'induction asymétrique avec une vinylcétone

#### 5.2.1.1. Introduction à la catalyse asymétrique avec les vinylcétones

Parmi les raisons qui expliquent le peu de travaux rapportant l'utilisation de vinylcétone en tant que diénophile dans la réaction de Diels-Alder asymétrique, deux facteurs importants sont à considérer (Schéma 56).

Premièrement, les carbonyles possèdent deux paires d'électrons pouvant servir de site de complexation pour un acide de Lewis. Ceci donne lieu à deux isomères, soit les isomères *syn* ou *anti*, la priorité étant donnée au groupement R. La complexation d'un acide de Lewis de manière *syn* au carbonyle est favorisée pour les oxazolidinones par la présence d'un carbonyle additionnel qui permet une complexation bidentate de l'acide de Lewis. D'autre part, les réactions asymétriques catalysées par un acide de Lewis impliquant des cétones  $\alpha,\beta$ -insaturées représentent un défi dû à la coordination non-sélective du métal aux paires d'électrons du carbonyle. Cette association non discriminatoire de paires d'électrons typiquement similaires tant au point de vue stérique qu'électronique permet une réactivité à partir de plus d'un état de transition, résultant dans un faible contrôle de l'énantiosélectivité.

Un deuxième facteur important est la conformation de l'énone. Pour les oxazolidinones, la présence d'un amide oriente préférentiellement l'insaturation dans une conformation *s-cis* afin de minimiser les interactions défavorables de tension allylique A<sup>1,3</sup>. Pour une vinylcétone, l'orientation n'est pas contrôlée et la face d'attaque est différente selon la conformation. La nécessité de contrôler à la fois le site de complexation de l'acide de Lewis et l'orientation du carbonyle expliquent qu'il existe peu de méthodologies pour accomplir la réaction de Diels-Alder des vinylcétone catalysée par un acide de Lewis.



**Schéma 56.** Conformation *syn-anti* de l'acide de Lewis et *s-cis-s-trans* de la vinylcétone.

Jusqu'à tout récemment, la catalyse d'une réaction de Diels-Alder utilisant une vinylcétone comme diénophile était limitée à quelques cas spécifiques. Dans chaque cas, l'orientation *s-cis* ou *s-trans* de la vinylcétone est figée par la structure du diénophile, ou une base de Lewis située à proximité du carbonyle permet de contrôler le site de complexation d'un acide de Lewis.<sup>228</sup>

<sup>228</sup> Pour des exemples de réactions de Diels-Alder énantiosélectives avec des ènones  $\alpha,\beta$ -insaturées bidentates, voir: a) Wada, E.; Pei, W.; Kanemasa, S. *Chem. Lett.* **1994**, 2345-2348. b) Quinkert, G.; Grosso, M. D.; Döring, A.; Döring, W.; Schenkel, R. I.; Bauch, M.; Dambacher, G. T.; Bats, J. W.; Zimmermann, G.; Dürner, G. *Helv. Chim. Acta* **1995**, 78, 1345-1391. c) Honda, Y.; Date, T.; Hiramatsu, H.; Yamauchi, M. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1997**, 1411-1412. d) Otto, S.; Engberts, J. B. F. N. *J. Am. Chem. Soc.* **1999**, 121, 6798-6806.

### 5.2.1.2. Organocatalyse avec un sel d'ammonium chiral

MacMillan et coll.<sup>229</sup> sont parvenus à obtenir une haute énantiosélectivité dans la cycloaddition de vinylcétones avec des diènes grâce à des sels d'ammonium chiraux. Le principe de ces catalyseurs organiques<sup>230</sup> consiste à former un intermédiaire iminium activé plus réactif que le carbonyle de départ. Dans un premier temps, MacMillan et coll. avaient rapporté un catalyseur organique pouvant activer un aldéhyde  $\alpha,\beta$ -insaturé.<sup>231</sup> Ces travaux ont été étendus aux vinylcétones par la découverte d'un nouveau catalyseur dérivé de la phénylalanine (Tableau 44).

La réaction de l'éthyl vinylcétone avec différents diènes a été accomplie avec de hautes énantiosélectivités. Suite à des études théoriques portant sur les isomères de l'iminium formé par la condensation du sel d'ammonium chiral sur l'éthyl vinylcétone, il a été proposé que l'induction asymétrique provienne de la réaction sélective du diène sur la face *si* de l'iminium *cis* (Schéma 57). Il a également été proposé que la formation de l'iminium *trans* serait défavorisée énergétiquement basé sur des interactions stériques entre le substituant benzyle et le groupement éthyle en  $\alpha$  de l'iminium. De plus, l'iminium adopte la conformation *s-trans* afin de minimiser l'interaction défavorable de tension allylique  $A^{1,3}$ .

---

<sup>229</sup> Northrup, A. B.; MacMillan, D. W. C. *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 2458-2460.

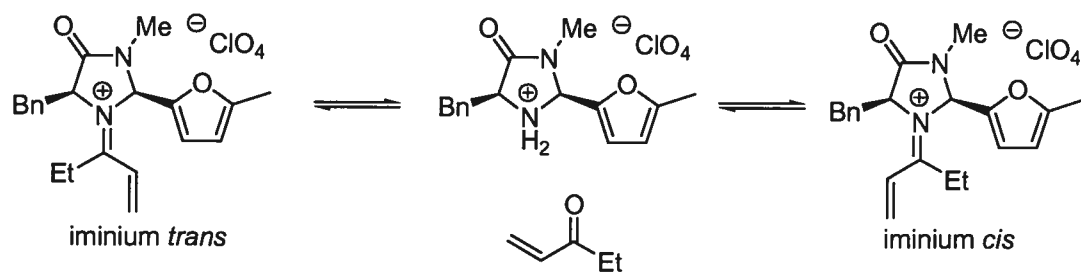
<sup>230</sup> Pour des revues sur l'organocatalyse, voir: a) Dalko, P. I.; Moisan, L. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2004**, *43*, 5138-5175. b) Dalko, P. I.; Moisan, L. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2001**, *40*, 3726-3748. c) Benaglia, M.; Puglisi, A.; Cozzi, F. *Chem. Rev.* **2003**, *103*, 3401 – 3430. d) "Special issue: Asymmetric Organocatalysis": *Acc. Chem. Res.* **2004**, *37*, 487-631.

<sup>231</sup> Ahrendt, K. A.; Borths, C. J.; MacMillan, D. W. C. *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 4243-4244.



**Tableau 44.** Réaction de Diels-Alder asymétrique catalysée par un sel d'ammonium

entrée		produit	rendement (%)	endo:exo	ee (%)
1			88	>200:1	96
2			91	>100:1	98
3			92	>200:1	90
4			90	>200:1	90

**Schéma 57.** Formes *cis* et *trans* de l'iminium chiral

### 5.2.1.3. Catalyse avec un organoborane

*Organoboranes de Corey.* L'utilisation d'organoboranes chiraux dans la catalyse de la réaction de Diels-Alder a récemment été rapportée par Corey et coll.<sup>232</sup> Ces organoboranes sont issus de dérivés d'acides aminés condensés sur un acide boronique. Ces catalyseurs ont été utilisés efficacement dans la cyclisation de diènes avec différents diénophiles, dont les aldéhydes, cétones, esters et acides  $\alpha,\beta$ -insaturés.

À l'aide d'un organoborane chiral provenant de la proline, Corey et coll.<sup>232c,e</sup> sont parvenus à obtenir la cyclisation du cyclopentadiène avec une vaste gamme de diénophiles (Tableau 45). La cyclisation d'une vinylcétone se produit dans la conformation *anti*, dans laquelle l'acide de Lewis est complexé à la paire d'électron *syn* à l'insaturation. Un pont hydrogène entre l'oxazaborolidine et l'hydrogène en  $\alpha$  du carbonyle a été proposé afin d'expliquer le sens de l'induction asymétrique, qui est différent pour les vinylcétones et les aldéhydes  $\alpha,\beta$ -insaturés.

---

<sup>232</sup> a) Corey, E. J.; Shibata, T.; Lee, T. W. *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 3808-3809. b) Corey, E. J. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2002**, *41*, 1650-1667. c) Ryu, D. H.; Lee, T. W.; Corey, E. J. *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 9992-9993. d) Zhou, G.; Hu, Q.-Y.; Corey, E. J. *Org. Lett.* **2003**, *5*, 3979-3982. e) Ryu, D. H.; Corey, E. J. *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 6388-6390. f) Ryu, D. H.; Zhou, G.; Corey, E. J. *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 4800-4802. g) Hu, Q.-Y.; Rege, P. D.; Ryu, D. H.; Corey, E. J. *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 5984-5986. h) Ryu, D. H.; Corey, E. J. *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 8106-8107. i) Hu, Q.-Y.; Zhou, G.; Corey, E. J. *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 13708-13713.

**Tableau 45.** Réaction de Diels-Alder asymétrique catalysée par un organoborane de Corey

entrée	R <sub>1</sub>	catalyseur (mol %)	conditions (°C, h)	rendement (%)	endo:exo	ee (%)
1	H	B (6)	-95, 2	90	92:8	69
2	Et	<b>B (20)</b>	<b>-20, 2</b>	<b>99</b>	<b>94:6</b>	<b>97</b>
3	OH	A (20)	-35, 1,5	99	95:5	98
4	OEt	A (20)	-20, 16	94	97:3	98
5	OEt	B (20)	-20, 16	96	97:3	>99

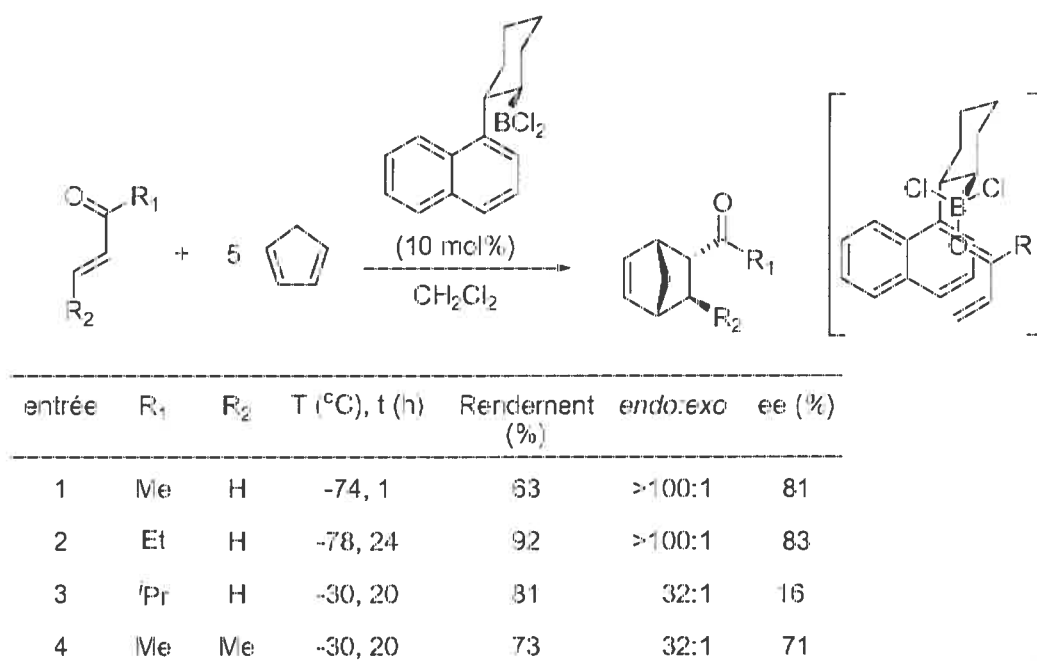
*Organoboranes de Hawkins.* Il a été récemment découvert qu'un dichloroborane chiral pouvait servir d'acide de Lewis dans la réaction de Diels-Alder entre une vinylicétone et le cyclopentadiène.<sup>233</sup> En utilisant diverses vinylicétone, une excellente sélectivité est obtenue pour la cyclisation *endo* ainsi qu'un excès énantiomère allant jusqu'à 83% *ee* (Tableau 46). Les groupements peu encombrants (R<sub>1</sub> = Me, Et) sont tolérés (entrées 1 et 2), alors que le groupement isopropyle (entrée 3) diminue considérablement l'énantiosélectivité.

Cette observation est consistante avec le modèle proposé pour la complexation *syn* du borane au carbonyle et pour l'orientation *s-cis* de la vinylicétone. L'introduction d'un groupement R<sub>1</sub> encombré diminue la sélectivité de la complexation (*syn* ou *anti*) du dichloroborane, dû à la présence d'une forte tension allylique A<sup>1,3</sup> entre le groupement R<sub>1</sub> et les substituants du borane. L'orientation *s-cis* de la vinylicétone est favorisée sur la conformation *s-trans* basé sur des arguments électroniques. Pour les vinylicétone

<sup>233</sup> Hawkins, J. M.; Nambu, M.; Loren, S. *Org. Lett.* **2003**, *5*, 4293-4295.

terminales qui n'ont pas de préférence prononcée pour les conformations *s-cis* et *s-trans*, des calculs sur la structure de l'état de transition prédisent une préférence électronique pour la conformation *s-cis*.<sup>234</sup> De plus, l'attraction dipôle – dipôle induit entre la cétone  $\alpha,\beta$ -insaturée complexée au borane et le naphthalène devrait accroître la préférence pour la conformation *s-cis*.

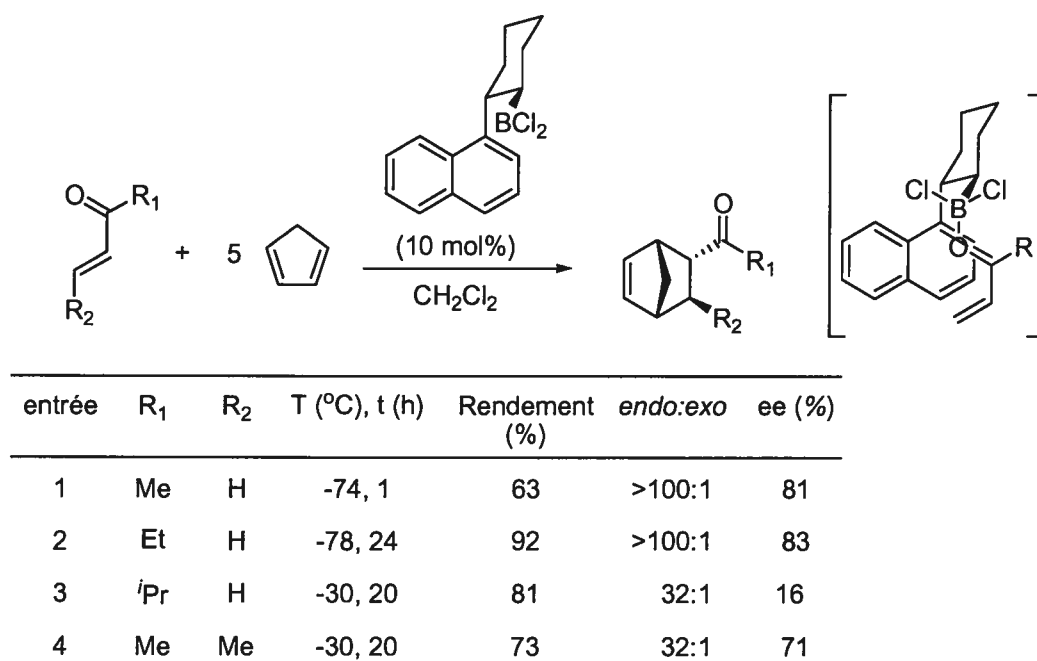
**Tableau 46.** Réaction de Diels-Alder asymétrique catalysée par un organoborane de Hawkins



<sup>234</sup> La structure de l'état de transition pour la réaction de Diels-Alder entre l'acroléine complexée au borane (BH<sub>3</sub>) et le butadiène démontre une préférence pour la géométrie *s-cis*, de 1,9 kcal/mol pour la cyclisation *endo* et 2,7 kcal/mol pour la cyclisation *exo*, dû à une plus faible séparation des charges. Voir: Birney, D. M.; Houk, K. N. *J. Am. Chem. Soc.* **1990**, *112*, 4127-4133.

terminales qui n'ont pas de préférence prononcée pour les conformations *s-cis* et *s-trans*, des calculs sur la structure de l'état de transition prédisent une préférence électronique pour la conformation *s-cis*.<sup>234</sup> De plus, l'attraction dipôle – dipôle induit entre la cétone  $\alpha,\beta$ -insaturée complexée au borane et le naphthalène devrait accroître la préférence pour la conformation *s-cis*.

**Tableau 46.** Réaction de Diels-Alder asymétrique catalysée par un organoborane de Hawkins



<sup>234</sup> La structure de l'état de transition pour la réaction de Diels-Alder entre l'acroléine complexé au borane (BH<sub>3</sub>) et le butadiène démontre une préférence pour la géométrie *s-cis*, de 1,9 kcal/mol pour la cyclisation *endo* et 2,7 kcal/mol pour la cyclisation *exo*, dû à une plus faible séparation des charges. Voir: Birney, D. M.; Houk, K. N. *J. Am. Chem. Soc.* **1990**, *112*, 4127-4133.

## 5.2.2. Rétrosynthèse et synthèse du triène

Afin d'effectuer la synthèse du triène **76**, une nouvelle approche permettant l'installation de la vinylcétone en tant que diénophile a été planifiée. Afin d'éviter d'avoir à développer une nouvelle méthodologie de synthèse du diène *Z,E*, celui-ci sera installé en utilisant les étapes clés déjà mises au point, soit la réaction d'aldol diastéréosélective et l'élimination sélective du produit d'aldol (section 5.1.4). Ce produit comportera le diène ainsi qu'une forme masquée de la vinylcétone, qui sera introduite par la suite.

### 5.2.2.1. Rétrosynthèse

Il a été envisagé d'introduire la fonctionnalité vinylcétone sous la forme d'un alcool allylique protégé. L'obtention de la vinylcétone s'effectuerait, une fois le diène *Z,E* installé, par la déprotection de l'alcool allylique, puis par son oxydation en vinylcétone. L'alcool allylique protégé serait donc présent sur l'aldéhyde lors de la réaction d'aldol.

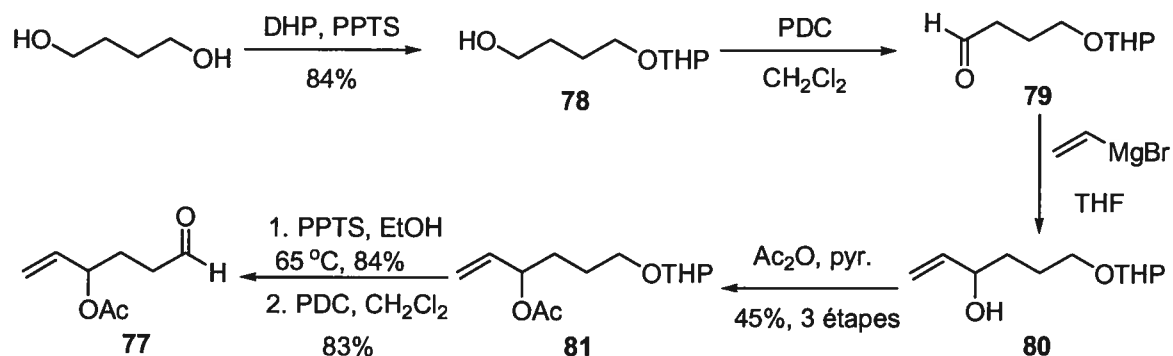
Le choix du groupement protecteur a été effectué en considérant plusieurs facteurs. Tout d'abord, le groupement protecteur doit résister aux conditions réactionnelles des étapes précédant sa déprotection, soit une oxydation, une réaction d'aldol ainsi qu'une élimination. Deuxièmement, on doit considérer les fonctionnalités présentes sur la molécule lors de la déprotection et sous quelles conditions elles seront stables. Il est fort possible que l'alcène *Z* du diène soit sensible et isomérisable, dû à l'électrophilie de cet ester  $\alpha,\beta$ -insaturé.

Nous avons choisi d'utiliser un groupement acétyle afin de masquer la fonctionnalité alcool allylique. Tout d'abord, ce groupement peut être déprotégé soit en milieu basique ou acide, ce qui nous permettra d'avoir plusieurs options. De plus, la synthèse de l'alcool précurseur

de l'aldéhyde requis a déjà été effectuée, permettant un accès rapide à partir du 1,4-butanediol.

### 5.2.2.2. Synthèse de l'aldéhyde 77

En partant du 1,4-butanediol, une séquence de six étapes relativement simples permet d'accéder à l'aldéhyde 77, requis pour la réaction d'aldol diastéréosélective avec un énolate de bore (Schéma 58). Ces étapes utilisent des réactifs peu coûteux et une séquence de trois étapes peut être enchaînée sans purification du brut réactionnel.



**Schéma 58.** Synthèse de l'aldéhyde 77, comprenant la fonctionnalité vinylcétone masquée

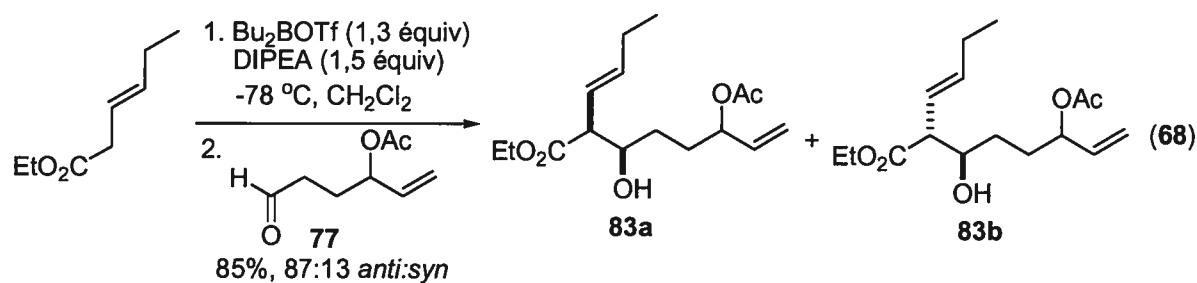
Le 1,4-butanediol a tout d'abord été monoprotégé sous forme de cétal tétrahydropyranne à l'aide du 2,3-dihydropyranne (DHP) et d'une quantité catalytique de *p*-toluènesulfonate de pyridinium. Cette réaction, qui peut être effectuée sur grande échelle (500 mmol), fournit l'alcool 78 dans un rendement de 84% après distillation. L'alcool résultant est oxydé à l'aldéhyde 79 à l'aide du dichromate de pyridinium. Après une filtration des sels de chrome sur gel silice, le produit brut est traité avec le bromure de vinylmagnésium pour ainsi générer l'alcool allylique 80. Le brut réactionnel de cette étape est ensuite traité avec l'anhydride acétique dans la pyridine afin d'obtenir l'alcool allylique protégé sous forme d'acétate. À cette étape, l'acétate 81 est purifié par chromatographie sur gel de silice. Le

rendement de cette séquence de trois étapes est d'environ 45%, soit un rendement moyen de 77% par étape.

Le cétal tétrahydropyranne est ensuite clivé chimiosélectivement par l'utilisation de conditions acides douces. La réaction est réalisée en présence de *p*-toluènesulfonate de pyridinium, dans l'éthanol à 65 °C. L'alcool primaire **82** est obtenu dans un rendement de 84%. L'alcool est finalement oxydé avec le dichromate de pyridinium (PDC) pour générer l'aldéhyde **77** dans un rendement de 83%. Cet aldéhyde a été synthétisé sous forme racémique, puisque le centre stéréogénique est appelé à disparaître suite à l'oxydation de l'alcool. La synthèse de cet aldéhyde peut être effectuée sur grande échelle dans un rendement global de 26% pour six étapes.

### 5.2.2.3. Synthèse du triène

La synthèse du triène **76** a été envisagée en débutant par la réaction d'aldol diastéréosélective de l'énolate de bore du 3-*trans*-hexénoate avec l'aldéhyde **77**. Dans les conditions identiques à celles décrites plus tôt (section 5.1.4.2), un mélange 87:13 favorisant le diastéréoisomère *anti* est obtenu dans un rendement de 85% (équation 68).

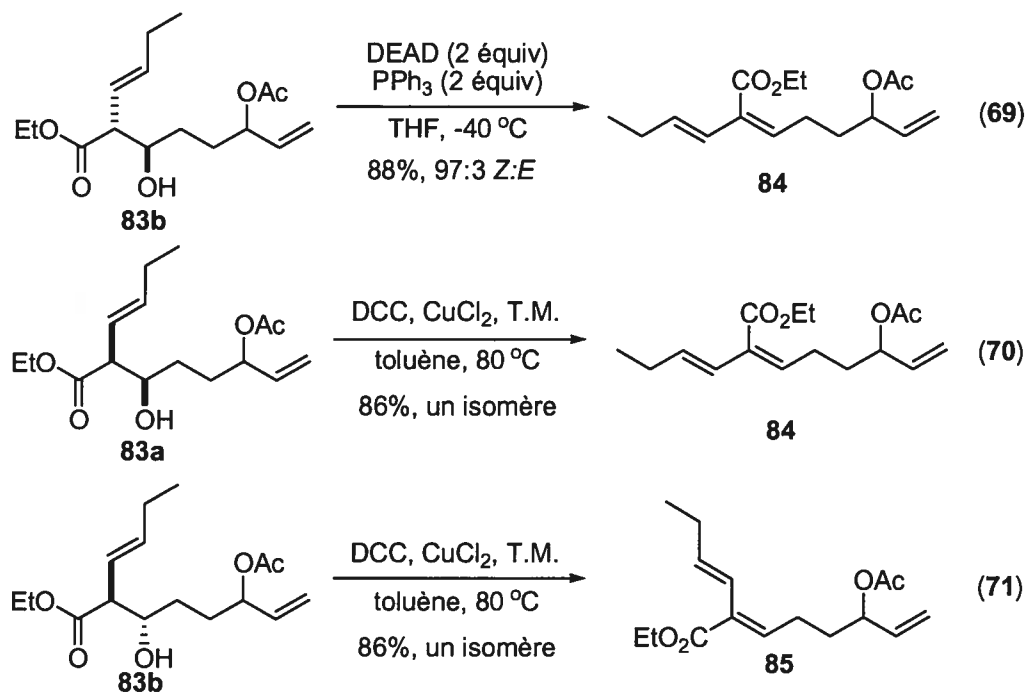


Cette sélectivité n'est pas surprenante, en vue des résultats obtenus avec d'autres aldéhydes non  $\alpha$ -branchés, qui génèrent également le diastéréoisomère *anti* de façon majoritaire. La stéréochimie relative *anti* du diastéréoisomère majeur a été assignée par comparaison des



spectres RMN  $^1\text{H}$  des deux diastéréoisomères **83** avec les diastéréoisomères des produits **64**, **65** et **70**.

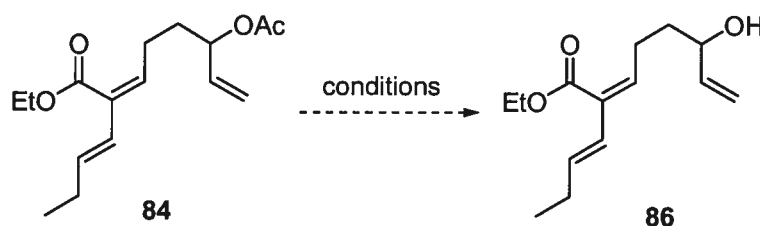
Le diène *Z,E* **84** a ensuite été obtenu à partir du diastéréoisomère majeur *anti* **83b** par une réaction d'élimination utilisant DEAD et  $\text{PPh}_3$ , avec une sélectivité de 97:3 dans un rendement de 88% (équation 69). Le diastéréoisomère *syn* **83a** a également été converti en diène *Z,E* **84** dans un rendement de 86% par un traitement avec DCC en présence d'une quantité catalytique de  $\text{CuBr}$  (équation 70). Afin de confirmer plus amplement la stéréochimie relative, le produit d'aldol *anti* **83b** a été traité avec le DCC en présence d'une quantité catalytique de  $\text{CuBr}$ , ce qui a généré le diène *E,E* **85**, tel qu'attendu, dans un rendement de 86% (équation 71). Il est à noter que lors de l'élimination effectuée avec le DCC, la formation d'un seul isomère est observée. Avec ce diène en main, il sera également plus facile de déterminer si l'isomérisation du diène *Z,E* a eu lieu.



Après l'installation du diène *Z,E*, il ne reste plus qu'à effectuer la transformation de l'alcool allylique protégé en vinylcétone pour compléter la synthèse du triène **76**. La déprotection

du groupement acétate a tout d'abord été tentée dans des conditions acides et basiques typiques (Tableau 47). La transestérification de l'acétate **84** a été effectuée dans l'éthanol, afin d'éviter le clivage de l'ester éthylique. En utilisant une quantité catalytique d'acide sulfurique, la déprotection de l'acétate est observée, mais la progression de la réaction est lente et une dégradation partielle est observée (entrée 1). Lorsque la réaction est effectuée à 50 °C, la formation du produit **86** est complète, mais celle-ci est accompagnée d'une quantité considérable de décomposition (entrée 2). Par ailleurs, l'utilisation d'un excès de carbonate de potassium dans l'éthanol mène à la formation du produit désiré, mais une grande quantité de sous-produits est observée (entrée 3).

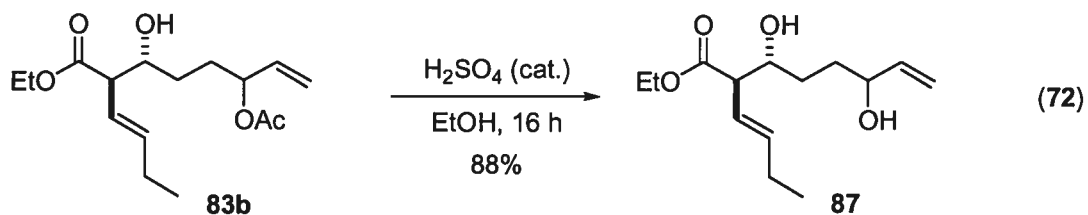
**Tableau 47.** Conditions initiales pour la déprotection de l'acétate



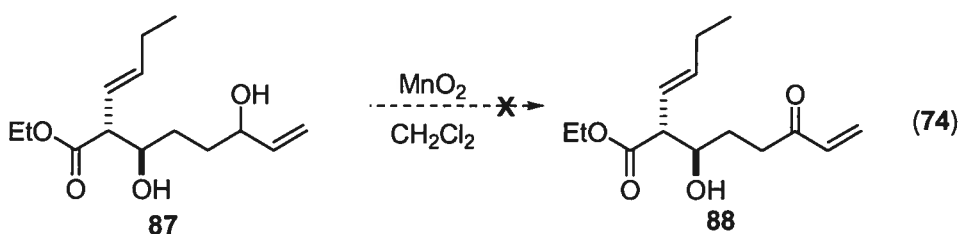
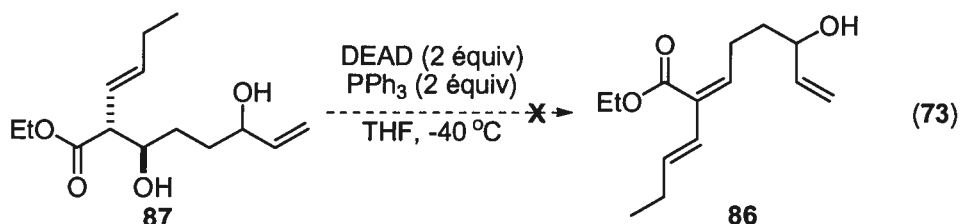
entrée	conditions	consommation (%) <sup>a</sup>	conversion (%) <sup>b</sup>
1	H <sub>2</sub> SO <sub>4</sub> , EtOH, t.p. 4 h	60	40
2	H <sub>2</sub> SO <sub>4</sub> , EtOH, 50 °C, 6 h	100	30
3	K <sub>2</sub> CO <sub>3</sub> , EtOH (95%), 12 h	80	15

<sup>a</sup>Disparition du produit de départ **84**. <sup>b</sup>Déterminée sur le RMN <sup>1</sup>H du brut.

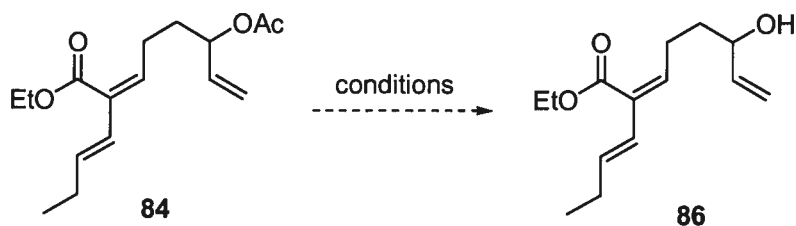
Afin de remédier à la déprotection problématique de l'acétate en présence du diène *Z,E*, la séquence de déprotection de l'acétate et l'oxydation subséquente en vinylcétone a été tentée sur le produit d'aldol **83b** (équation 72). La déprotection de l'acétate procède dans un rendement de 88% en présence d'une quantité catalytique d'acide sulfurique dans l'éthanol. Le diol **87** est ainsi récupéré. Ceci confirme que les problèmes éprouvés précédemment dans la déprotection de l'acétate sur le diène *Z,E* sont dus à la présence de l'ester insaturé.



L'élimination du produit d'aldol a ensuite été tentée sur le diol **87** en présence de DEAD et de  $\text{PPh}_3$  (équation 73). Ces conditions ne mènent pas à la formation de l'alcool **86**, mais à la formation de nombreux sous-produits. Après cet essai infructueux, l'oxydation sélective de l'alcool allylique a été testée à l'aide de l'oxyde de manganèse (équation 74). Ces conditions ne mènent pas à la formation de la vinylcétone **89**.



Étant donné que l'étape d'élimination est problématique à la fois sur le diol **87** et sur la vinylcétone **88**, différentes conditions pour la déprotection de l'acétate de **84** ont été tentées (Tableau 48). Évidemment, les conditions permettant l'attaque nucléophile de l'alcool sur l'ester insaturé suivant la déprotection ont été évitées.

**Tableau 48.** Nouvelles conditions pour la déprotection de l'acétate

entrée	conditions	conversion (%) <sup>a,b</sup>
1	KCN, EtOH	95% 20
2	H <sub>2</sub> N-NH <sub>2</sub> AcOH, EtOH	10
3	2 $\left( \begin{array}{c} \text{NH}_2 \\   \\ \text{H}_2\text{N}-\text{C}=\text{N} \\   \\ \text{NH}_2 \end{array} \right)^+ \text{CO}_3^{2-}$	0
4	HCl (gaz), EtOH	déc.
5	<i>p</i> TsOH, EtOH	65
6	<i>p</i> TsOH, 50 °C	>95 (85)

<sup>a</sup>Conversion déterminée par RMN <sup>1</sup>H du brut réactionnel

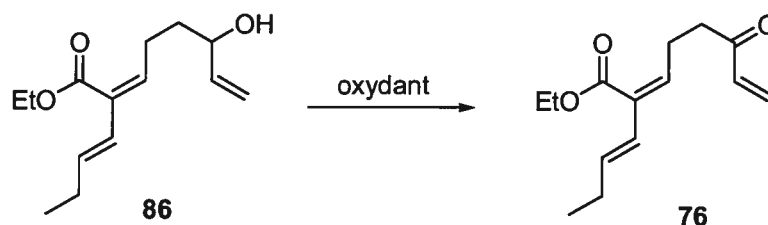
<sup>b</sup>Rendement isolé entre parenthèses

Dans diverses conditions (entrées 1-3), une très faible conversion a été observée. Lorsque l'acide *p*-toluènesulfonique est utilisé comme source d'acide (entrée 5), la formation de l'alcool désiré est observée dans une conversion de 65%. En effectuant la réaction à 50 °C, une conversion complète est obtenue après 15 h. L'alcool allylique **86** a ainsi été isolé dans un rendement de 85%.

L'oxydation subséquente pour générer le triène **76** a été tentée avec différentes conditions oxydantes (Tableau 49). L'oxydation allylique avec l'oxyde de manganèse est lente et requiert un excès du réactif. De plus, le triène décompose pendant la réaction, menant à un faible rendement. Dans les conditions de Dess-Martin, un faible rendement est obtenu alors que l'utilisation du PDC permet d'obtenir le triène **76** dans un rendement isolé de 45-77%. La sensibilité observée pour ce produit lorsqu'isolé explique pourquoi la réaction

d'oxydation est si sensible à la source d'oxydant ainsi le problème de reproductibilité. En effet, le triène **76** comporte deux sites électrophiles, la vinylcétone et l'ester insaturé.

**Tableau 49.** Oxydation de l'alcool allylique **86** pour l'obtention du triène **76**



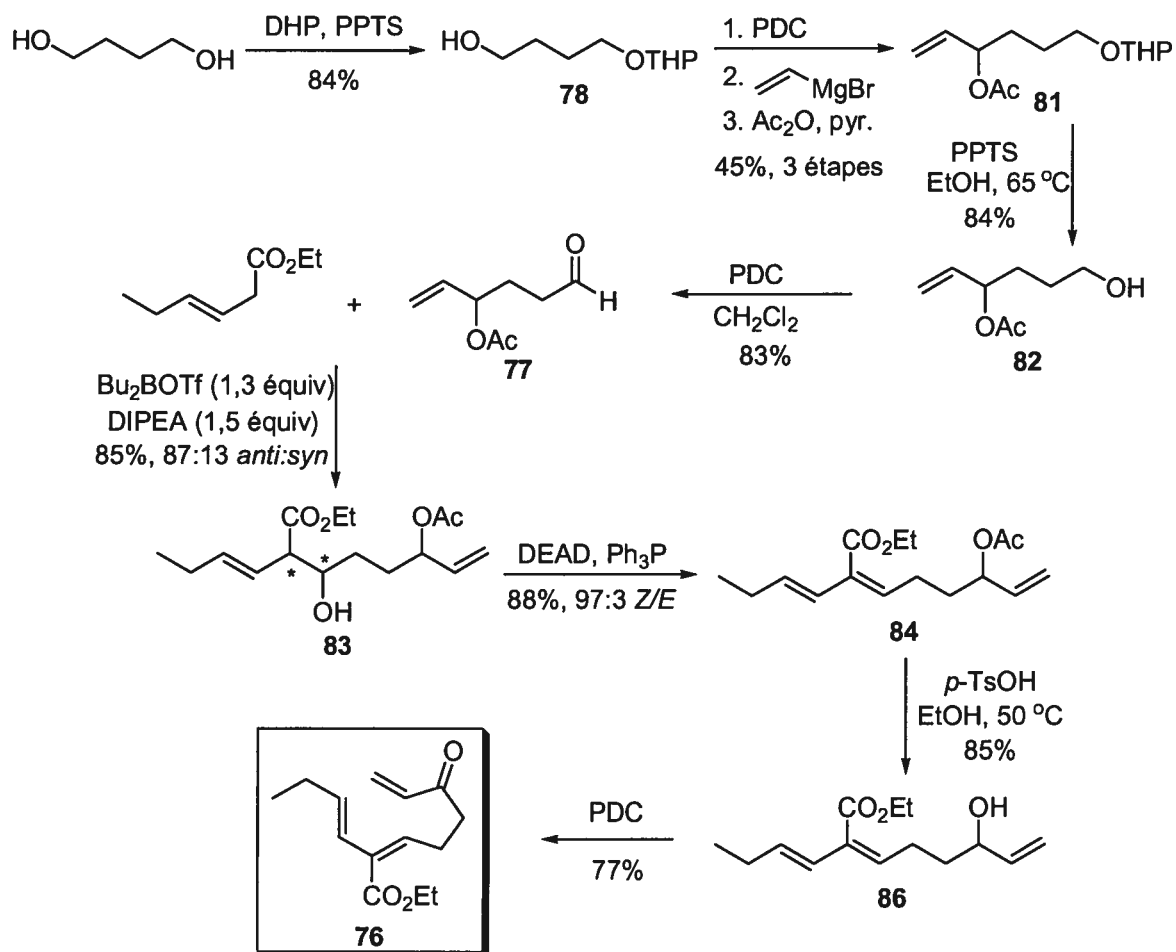
entrée	oxydant	conversion (%) <sup>a,b</sup>
1	MnO <sub>2</sub> (20 équiv), CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub>	100 (44)
2	Periodinane de Dess-Martin (1,5 équiv), pyridine, CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub> , 2 h	100 (40)
3	PDC (1,5 équiv), CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub> , 5 h	90 (45-77)

<sup>a</sup>Conversion déterminée par RMN <sup>1</sup>H du brut réactionnel

<sup>b</sup>Rendement isolé entre parenthèses

#### 5.2.2.4. Récapitulation de la synthèse

Le triène comportant la vinylcétone comme diénophile a été synthétisé en 10 étapes dans un rendement global de 12,9%. Dans cette synthèse du précurseur de la cyclisation de Diels-Alder, six étapes ont été nécessaires pour synthétiser l'aldéhyde fonctionnalisé **77**, servant de précurseur masqué de la vinylcétone.



**Sch\u00e9ma 59.** R\u00e9capitulation de la synth\u00e8se du tri\u00e8ne **76**

Le di\u00e8ne *Z,E* a \u00e9t\u00e9 introduit par une s\u00e9quence de deux \u00e9tapes st\u00e9ros\u00e9lectives d'aldol et d'\u00e9limination pour g\u00e9n\u00e9rer le pr\u00e9curseur **84**. La d\u00e9protection de l'alcool allylique a \u00e9t\u00e9 effectu\u00e9e en conditions acides, puis l'alcool a \u00e9t\u00e9 oxyd\u00e9 pour g\u00e9n\u00e9rer le tri\u00e8ne **76**.

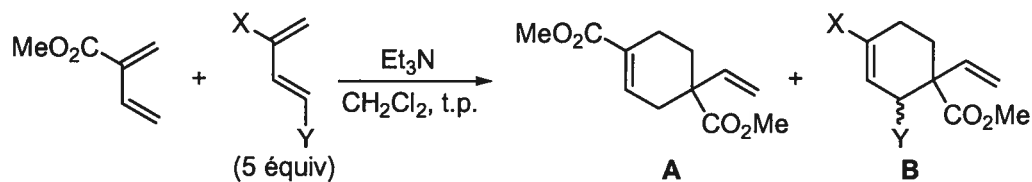
### 5.3. Cyclisation du triène achiral

En se fiant sur la théorie des orbitales moléculaires frontières de Fukui,<sup>235</sup> on pourrait supposer que la présence d'un groupement électroattracteur sur le diène diminuerait sa réactivité en abaissant l'énergie de l'orbitale HOMO. Dans une réaction de Diels-Alder entre un diénophile pauvre et un diène riche en électron, l'interaction dominante est HOMO<sub>diène</sub>-LUMO<sub>diénophile</sub>. Plus la différence d'énergie entre l'HOMO<sub>diène</sub> et la LUMO<sub>diénophile</sub> est petite, plus grande sera la réactivité. L'ajout d'un groupement électroattracteur (Z) soit à la position C1 ou C2 d'un diène diminue sa densité électronique. Cette méthode prédictive est basée sur l'énergie des orbitales moléculaires frontières des produits de départ; ces arguments sont en partie invalides pour les diènes substitués en C2 par un groupement carbonyle. En effet, Spino et coll.<sup>236</sup> ont observé une réactivité inattendue avec le 2-carbométhoxy-1,3-butadiène, pouvant servir à la fois de diénophile et de diène (Tableau 50). Mis en présence d'un excès de 1,3-butadiène, la dimérisation par réaction de Diels-Alder du 2-carbométhoxy-1,3-butadiène est observée alors qu'aucun adduit provenant de la réaction avec le butadiène n'a été observé.

---

<sup>235</sup> a) Fukui, K. *Molecular Orbitals in Chemistry, Physics and Biology*, Academic Press, New York, 1964, p. 525. b) Fukui, K. *Acc. Chem. Res.* **1971**, *4*, 57-64.

<sup>236</sup> a) Spino, C.; Pesant, M.; Dory, Y. *Angew. Chem., Int. Ed.* **1998**, *37*, 3262-3266. b) Spino, C.; Crawford, J.; Gugelchuk, M.; Cui, Y. *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 2*, **1998**, 1499-1506. c) Spino, C.; Crawford, J. *Can. J. Chem.* **1993**, *71*, 1094-1097.

**Tableau 50.** Réaction de différents diènes avec 2-carbométhoxy-1,3-butadiène

entrée	X	Y	ratio <b>A</b> : <b>B</b>	rendement (%)
1	H	H	1 : 0	95
2	Me	H	1 : 0	96
3	H	CO <sub>2</sub> Me	1 : 0	93

Cette réactivité accrue du 2-carbométhoxy-1,3-butadiène a été expliquée par la formation d'un lien  $\pi$  C2-C3 à l'état de transition. La présence d'un ester à la position C2 permet d'abaisser l'énergie de l'état de transition par conjugaison de la liaison  $\pi$  avec le carbonyle.

### 5.3.1. Réaction de Diels-Alder intramoléculaire thermique

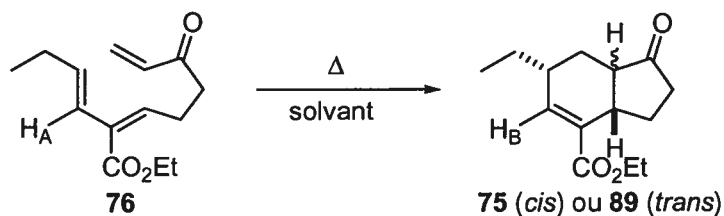
Avant de débiter une série de tests sur le triène **37** pour effectuer sa cyclisation à l'aide d'un acide de Lewis, il est important de déterminer sa stabilité thermique, c'est-à-dire la température à laquelle se produit la réaction de Diels-Alder intramoléculaire non-catalysée. Ceci est critique pour déterminer à quelle température il sera possible de tester la catalyse avec un acide de Lewis avant l'apparition de la réaction de cyclisation non-catalysée. La cyclisation du triène à basse température serait problématique, tant pour l'isolement que pour la catalyse.



### 5.3.1.1. Expériences de cyclisation du triène

La cyclisation thermique du triène **76** a été étudiée. Afin de bien pouvoir suivre la réaction de Diels-Alder intramoléculaire en fonction du temps et de la température, la réaction a été effectuée avec le triène dissout dans un solvant deutéré dans un tube RMN. La progression de la réaction peut ainsi facilement être déterminée quantitativement en fonction de la température, par analyse RMN  $^1\text{H}$ . La conversion a été déterminée en observant l'apparition du proton oléfinique  $\text{H}_\text{B}$  sur l'hydrindanone **75** par rapport à la disparition du proton  $\text{H}_\text{A}$  dans le triène de départ **76** (Tableau 51).

**Tableau 51.** Cyclisation thermique du triène **76**



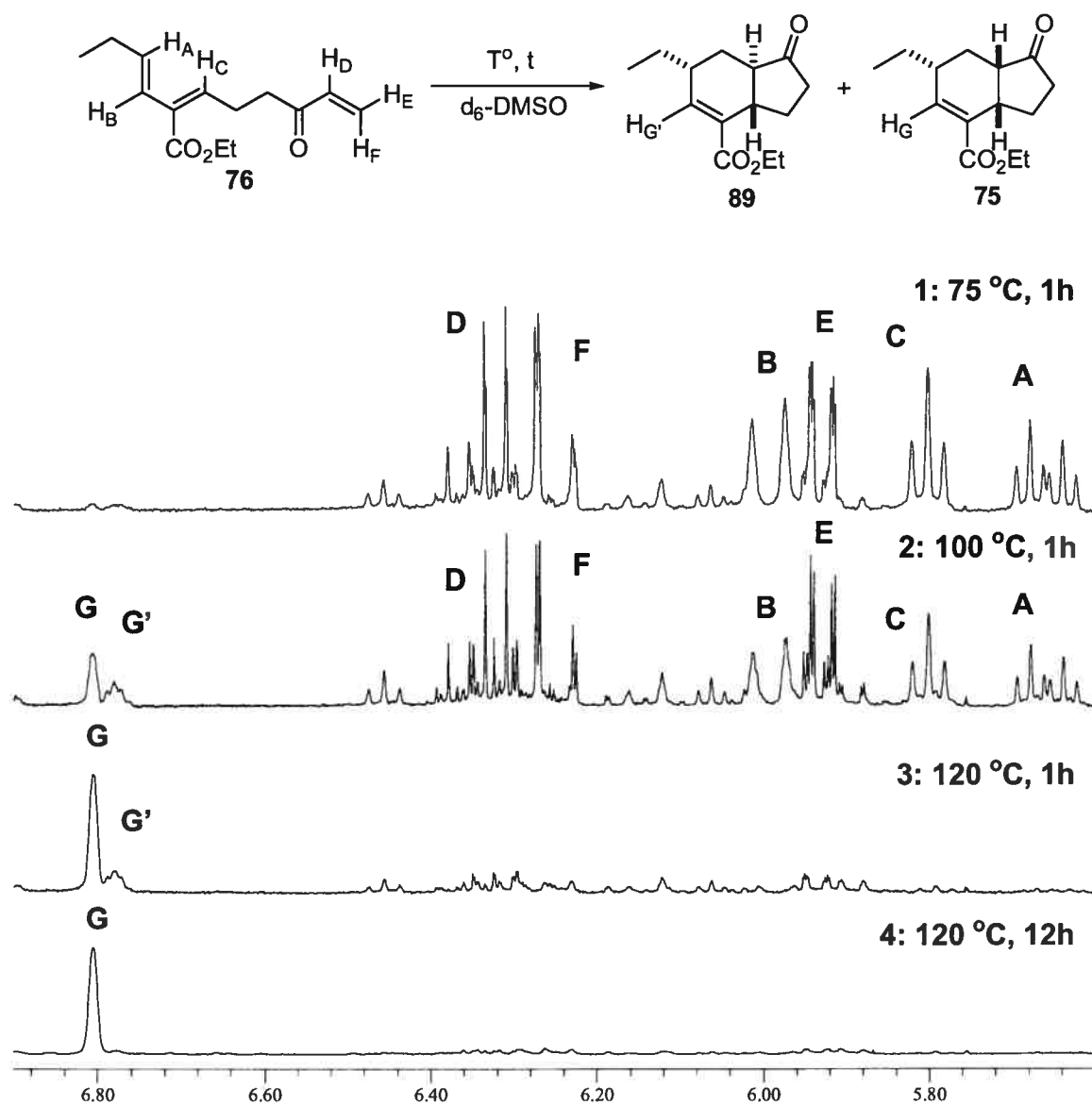
entrée	T° (°C)	temps (h)	solvant	conversion (%) <sup>c</sup>
1	75	1	C <sub>6</sub> D <sub>6</sub>	0
2	75	1	d <sub>6</sub> -DMSO	0
3	100	1	d <sub>6</sub> -DMSO	30
4	120	1	d <sub>6</sub> -DMSO	93
5	120	12	d <sub>6</sub> -DMSO	98 (78)
6	125 <sup>a</sup>	1	Toluène	40
7	130 <sup>a</sup>	1	Toluène	80
8	180 <sup>b</sup>	5 min	C <sub>6</sub> D <sub>6</sub> :d <sub>6</sub> -DMSO	96(83)

<sup>a</sup>Réaction effectuée dans un tube scellé. <sup>b</sup>Réaction effectuée dans un appareil micro-ondes. <sup>c</sup>Rendement isolé entre parenthèses.

Dans un premier temps, le triène a été chauffé à 75 °C dans le benzène deutéré pendant 1 h (entrée 1). Après cette période, le tube a été refroidi à la température de la pièce et une

analyse RMN  $^1\text{H}$  n'a révélé aucune conversion. Étant donné que le point d'ébullition du benzène ne permettait pas de chauffer la solution dans un tube RMN au-delà de 80 °C, les expériences à une température supérieure ont été effectuées dans le DMSO deutéré (entrées 2-5, Figure 31).

**Figure 31.** Cyclisation thermique du triène dans le  $d_6$ -DMSO



En chauffant le triène pendant 1 h à 75 °C, aucune conversion n'a été observée (entrée 2, spectre 1). Après 1 h de chauffage à 100 °C, 30% de conversion est observé par RMN <sup>1</sup>H (entrée 3). La température a alors été portée à 120 °C pendant 1 h, permettant ainsi d'observer 93% de conversion du triène en hydrindanone (entrée 4). Une conversion pratiquement complète a pu être obtenue en maintenant le chauffage à 120 °C pendant 12 h (entrée 5). Suite à l'isolement du produit de cyclisation par chromatographie sur gel de silice, l'hydrindanone désiré est récupéré dans un rendement de 78%.

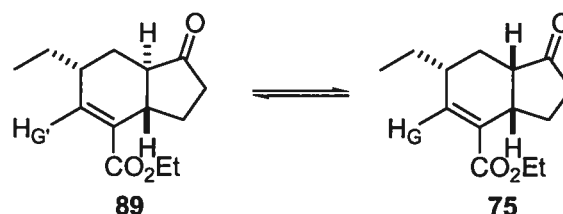
Le spectre RMN <sup>1</sup>H de l'hydrindanone isolé après chromatographie est complexe à analyser. Plusieurs hydrogènes possèdent des déplacements chimiques difficilement prévisibles et des multiplicités complexes qui compliquent l'attribution. Il est donc difficile de déterminer quelle est la stéréochimie relative de la jonction de cycle et quelle est la stéréochimie relative aux carbones C<sub>3a</sub> et C<sub>6</sub>. Heureusement, les différents isomères du coronafacate d'éthyle (**75** (*cis*) et **89** (*trans*)) ont déjà été isolés et rapportés. Il a ainsi été simple d'assigner la stéréochimie relative par comparaison avec les produits rapportés.

La stéréochimie relative de la jonction de cycle a été déterminée comme étant *cis*, par analyse du déplacement chimique de l'hydrogène H<sub>G</sub>, qui diffère pour l'hydrindanone avec la jonction de cycle *trans*. Nous avons finalement pu déterminer que la stéréochimie relative entre les hydrogènes aux carbones C<sub>3a</sub> et C<sub>6</sub> est *cis*, tout comme dans le produit naturel.

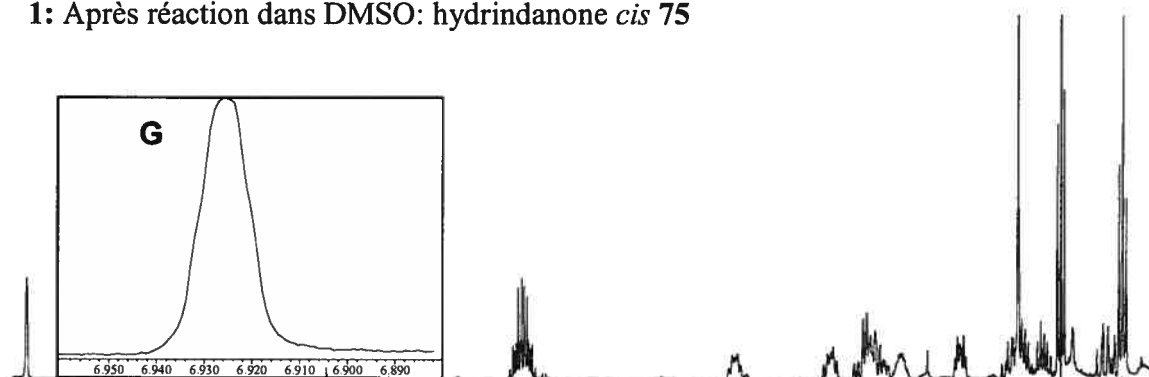
Il est à noter que le bicyclic *trans*, issu de la cyclisation *exo*, est observé lors de l'expérience se déroulant dans le d<sub>6</sub>-DMSO. Après 1 h de chauffage à 100 °C, un mélange des isomères *cis* et *trans* de l'hydrindanone est observé (spectre 2, Figure 31). Ce mélange équilibre pour générer à mesure que la réaction progresse majoritairement la forme *cis* **75**, qui est isolé dans un ratio >19 :1. Ceci suppose que l'isomérisation du bicyclic s'effectue lors du chauffage, puisque la géométrie d'un bicyclic 5,6 ne lui permet pas de cycliser par un mode *endo*.

La cyclisation thermique a été effectuée dans le toluène, à l'intérieur d'un tube scellé. Après 1 h à 100 °C, aucune conversion n'est observée, ni après 1 h à 110 °C. Lorsque la température est portée à 120 °C, 40% de conversion est observée après 1 h. Lorsque la solution est portée à 130 °C, la conversion est de 80% après 1 h, et complète après 6 h.

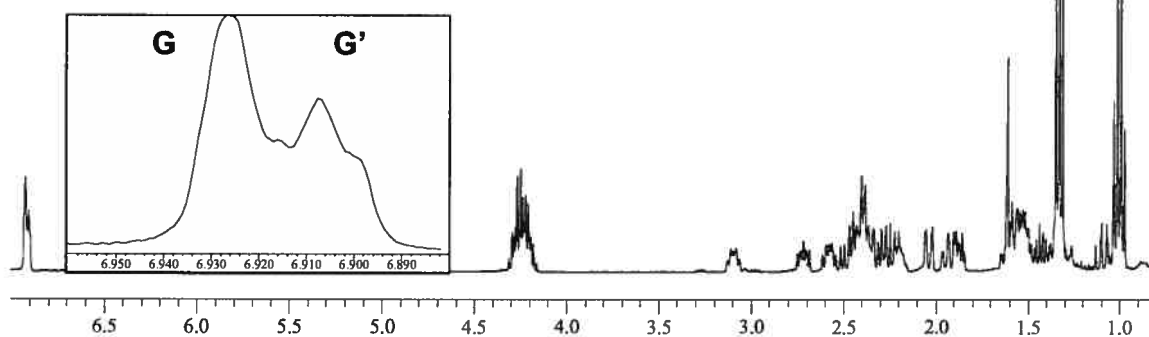
**Figure 32.** Formes *cis* et *trans* de l'hydrindanone



1: Après réaction dans DMSO: hydrindanone *cis* 75



2: Après réaction dans toluène: hydrindanones *trans* 89 et *cis* 75



Fait intéressant, après isolement par chromatographie du produit issu de cette expérience, un mélange inséparable contenant un rapport environ 1:1 des bicycles *trans* **89** et *cis* **75** est obtenu (Figure 32). La présence du produit *cis* **75** implique qu'un équilibre a eu lieu; cependant la présence de l'hydrindanone *trans* **89** indique que l'isomérisation n'est pas complète. Il n'a pas été possible d'isoler pur l'hydrindanone *trans* **89**, ce qui implique que le bicyclic peut avoir isomérisé pour donner la forme *cis* soit durant le chauffage, ou possiblement lors de l'isolement sur gel de silice.

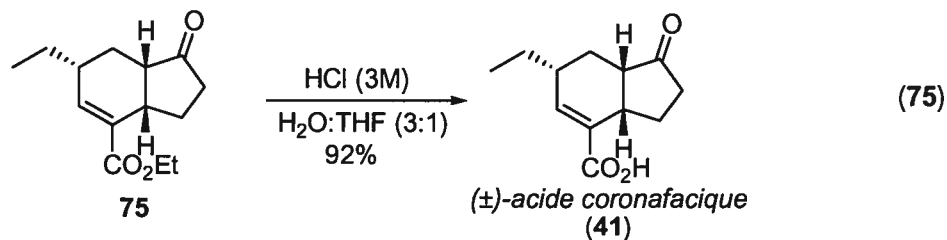
La réaction a également été effectuée en utilisant un appareil micro-onde. Dans un mélange benzène:DMSO,<sup>237</sup> une conversion de 96% est obtenue en seulement cinq minutes en portant le chauffage à 180 °C, pour générer exclusivement la forme *cis*.

### 5.3.1.2. Isolement de l'acide coronafacique

L'hydrindanone **75**, obtenue par la cyclisation intramoléculaire de Diels-Alder, a été convertie en acide coronafacique (**41**) par l'hydrolyse en milieu acide de l'ester éthylique (équation 75). L'acide coronafacique a ainsi été isolé dans un rendement de 92%. Le spectre RMN <sup>1</sup>H de l'échantillon obtenu sous forme d'un seul stéréoisomère (racémique) est en tout point identique au produit naturel. La synthèse racémique de l'acide coronafacique a donc été effectuée en 12 étapes à partir du butane-1,2-diol, dans un rendement global de 9,3%. Si l'on considère l'alcool **82**, déjà rapporté dans la littérature, comme point de départ à la synthèse, nous avons effectué la synthèse en sept étapes dans un rendement global de 29,1%.

---

<sup>237</sup> Le DMSO (ou un autre solvant polaire) est nécessaire pour effectuer la réaction dans le micro-ondes.



### 5.3.2. Réaction de Diels-Alder intramoléculaire catalytique

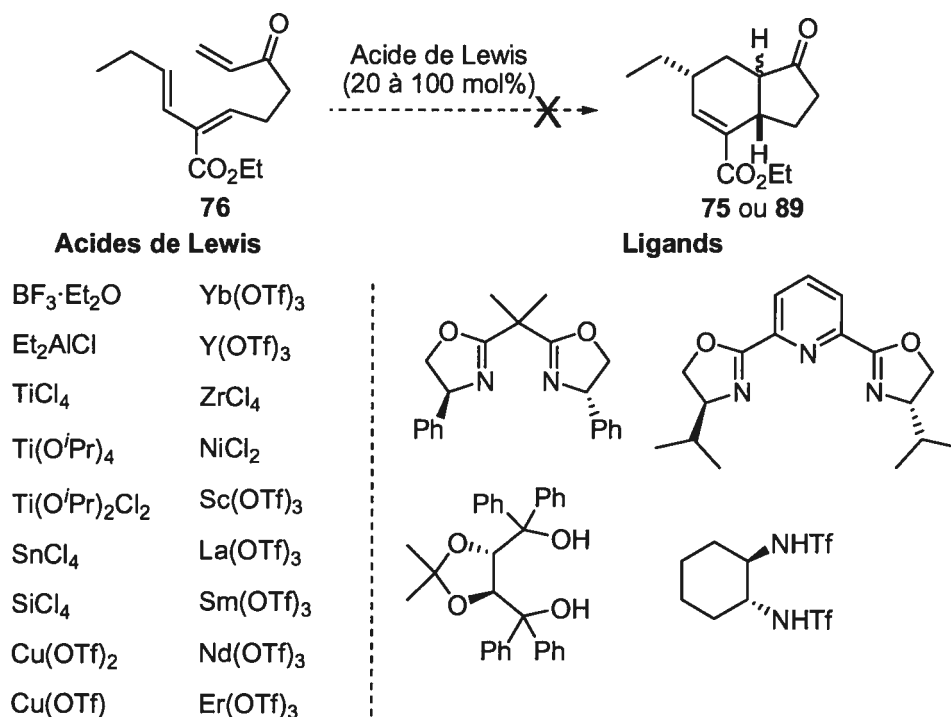
La cyclisation thermique ayant permis d'effectuer la synthèse racémique de l'acide coronafacique avec un contrôle sur la stéréochimie relative, la catalyse de la réaction de Diels-Alder intramoléculaire par l'activation de la vinylcétone a ensuite été étudiée. La cyclisation du triène **76** se produit à une température supérieure à 100 °C, ce qui nous permet de ne pas avoir à craindre pour une réaction non-catalysée compétitive à la température de la pièce.

#### 5.3.2.1. Acides de Lewis

Dans un premier temps, différentes sources d'acide de Lewis achirales ont été testées (Schéma 60). Malgré que plus d'une quinzaine de métaux différents aient été testés, aucun des acides de Lewis testés n'a permis d'observer la cyclisation du triène pour former l'hydrindanone.

Les acides de Lewis forts, tels que le trifluoroborane étherate, le tétrachlorotitane et le chlorure de diéthylaluminium décomposent le triène même à basse température. Avec certains acides de Lewis intermédiaires, une certaine décomposition est observée et avec les acides de Lewis plus faibles, le produit de départ est récupéré. Différents métaux ont été utilisés combinés avec des ligands, avec des résultats similaires. Il semble que l'utilisation d'acides de Lewis communs ne permette pas d'effectuer la catalyse de la cyclisation. Dans

chacun des cas, afin de s'assurer que la formation d'une petite quantité d'hydrindanone **75** ou **89** ne soit pas remarquée, le brut de chaque réaction a été injecté sur SFC. Le produit racémique obtenu par cyclisation thermique avait préalablement été injecté, ce qui aurait permis de détecter des traces du produit de cyclisation, si celle-ci avait eu lieu.



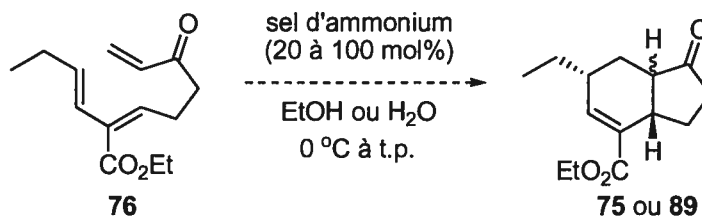
**Schéma 60.** Essais de cyclisation du triène avec des acides de Lewis

### 5.3.2.2. Catalyse via un iminium

Suite aux récents développements dans l'utilisation d'amines chirales pour l'activation du groupe carbonyle, la catalyse de la réaction de Diels-Alder du triène **76** a été tentée avec un sel d'ammonium chiral. Le sel d'ammonium chiral **90**, rapporté par MacMillan et coll.,<sup>229</sup> a tout d'abord été testé pour la cyclisation du triène (Tableau 52). Malgré la modification de

la température, du solvant ainsi que de la stoechiométrie du catalyseur, le produit de cyclisation n'a jamais été observé. L'utilisation d'autres sels d'ammonium (entrées 3-8) n'a pas mené à la conversion du triène en hydrindanone. Bien que décevant, cette observation n'est pas surprenante. En effet, l'orientation dominante *s-trans* de l'iminium prévient la cyclisation intramoléculaire du triène **76**, dû à la géométrie. Il avait été espéré que la forme minoritaire *s-cis* puisse mener à la cyclisation. Encore une fois, pour chaque réaction de cyclisation tentée, le brut de chaque réaction a été injecté sur SFC afin de tenter de détecter des traces du produit de cyclisation.

**Tableau 52.** Essais de cyclisation du triène avec des sels d'ammonium



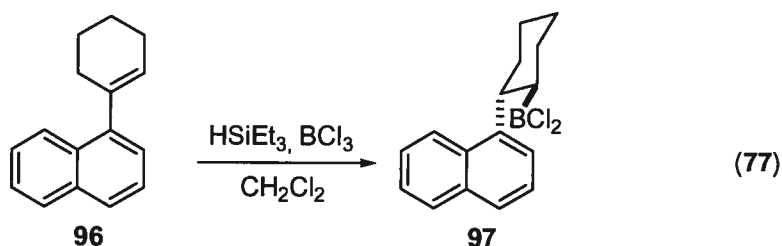
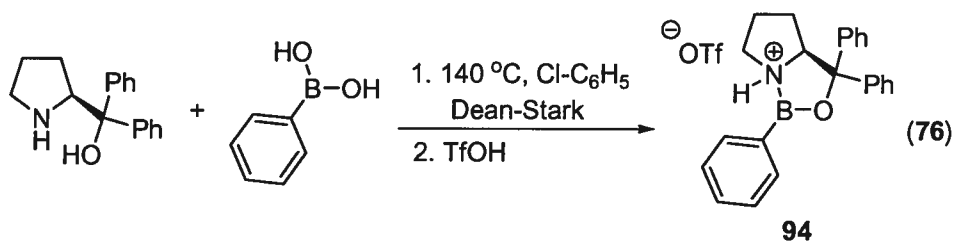
entrée	sel d'ammonium	solvant	résultat <sup>a</sup>	entrée	sel d'ammonium	solvant	résultat <sup>a</sup>
1		H <sub>2</sub> O	déc.	5		EtOH	<b>76</b> + déc.
2		EtOH	<b>76</b> + déc.	6		H <sub>2</sub> O	déc.
3		H <sub>2</sub> O	déc.	7		EtOH	<b>76</b> + déc.
4		EtOH	<b>76</b> + déc.	8		EtOH	<b>76</b> + déc.

<sup>a</sup>Dans chaque cas, l'absence du produit de cyclisation a été confirmée par ccm, RMN <sup>1</sup>H et par SFC (comparaison avec produit racémique)



### 5.3.2.3. Réactifs de bore

Au cours de l'investigation de la catalyse de la réaction de cyclisation du triène **76**, les groupes de recherche de Corey et Hawkins ont rapporté l'utilisation d'organoboranes dans la réaction de Diels-Alder intermoléculaire asymétrique. Ces organoboranes ont été synthétisés puis essayés dans la cyclisation du triène, avec l'espoir que ces réactifs, qui permettent d'orienter la vinylicétone dans la conformation *s-cis*, mènent à la formation du bicyclic 5,6. L'organoborane **94**, rapporté par Corey, est obtenu par condensation d'un amino alcool dérivé de la proline sur un acide boronique (équation 76). Le dichloroborane de Hawkins est obtenu par une hydroboration du 1'-naphtylcyclohexène avec  $\text{BCl}_3$  et  $\text{Et}_3\text{SiH}$  (équation 77).



Malheureusement, aucun de ces deux catalyseurs n'a permis d'obtenir la cyclisation du triène **76** (Tableau 53). Avec l'organoborane de Corey aucune conversion n'est observée, même lorsque celui-ci est utilisé en quantité stoechiométrique. Quand l'organoborane de Hawkins est utilisé, le triène décompose rapidement.

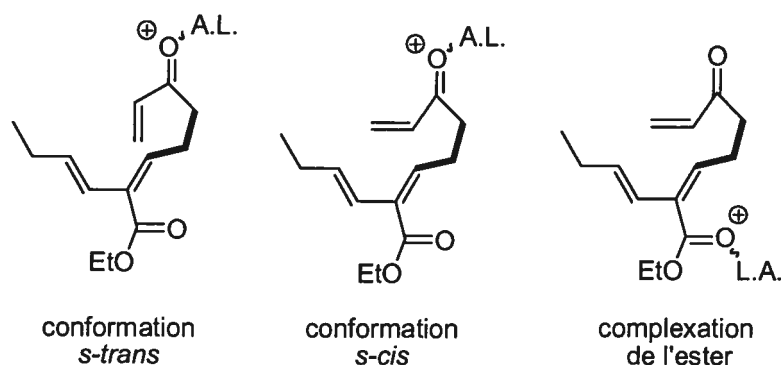
**Tableau 53.** Essai de cyclisation du triène avec les organoboranes **94** et **97**

entrée	organoborane	(mol%)	température	résultat (%)
1		20	0 °C à t.p.	0
2		100	t.p.	0
3		20	t.p.	déc.
4		20	0 °C	déc.

#### 5.3.2.4. Hypothèses

Après avoir testé de multiples acides de Lewis, des sels d'ammonium chiraux et des organoboranes, plusieurs hypothèses pourraient expliquer les difficultés rencontrées dans la catalyse de la réaction de Diels-Alder intramoléculaire.

Tout d'abord l'orientation *s-cis*, requise pour la cyclisation, n'est pas favorisée par la complexation avec un acide de Lewis (Figure 33). La formation d'un oxonium oriente préférentiellement la vinylicétone dans l'orientation *s-trans*. Une seconde hypothèse serait que la présence de l'ester sur le diène soit nuisible pour la catalyse en complexant l'acide de Lewis.

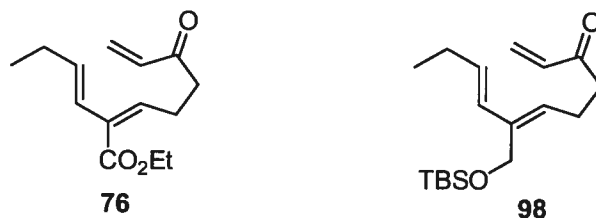


**Figure 33.** Complexation d'un acide de Lewis sur le triène 76

### 5.3.3. Utilisation d'un triène modifié dans la réaction de Diels-Alder

Pour vérifier l'hypothèse selon laquelle l'ester pourrait être nuisible pour la catalyse avec un acide de Lewis, la synthèse d'un triène sans fonctionnalité complexante a été entreprise. Idéalement, afin d'éviter d'avoir à planifier une nouvelle synthèse, un intermédiaire avancé de la synthèse du triène 76 devrait être utilisé. Il a donc été décidé d'effectuer la synthèse du triène 98, comprenant un éther silylé en remplacement de la fonctionnalité ester (Figure 34).

**Figure 34.** Triènes 76 et 98

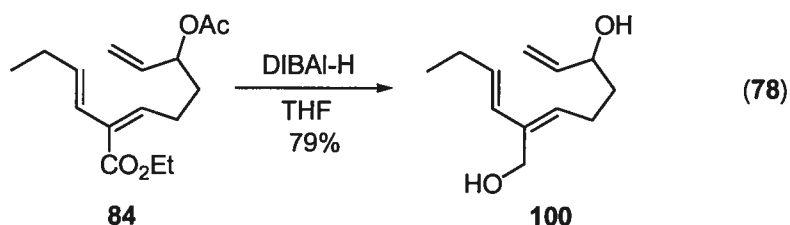


Ce triène pourra être mis en présence de différents acides de Lewis, dans le but d'obtenir une cyclisation asymétrique. Le triène 98, une fois cyclisé par une réaction de Diels-Alder intramoléculaire, pourra aisément être converti en acide coronafacique par la déprotection

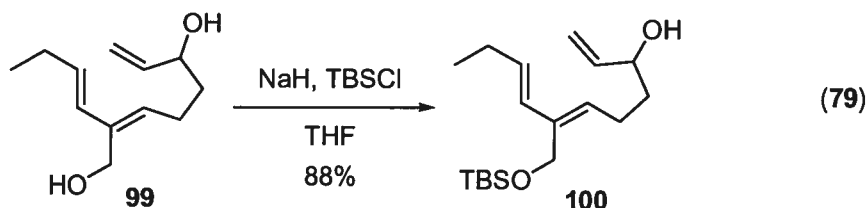
de l'éther silylé et l'oxydation de l'alcool ainsi obtenu. De plus, la température de la cyclisation thermique de ce triène permettra une comparaison avec le triène **76**.

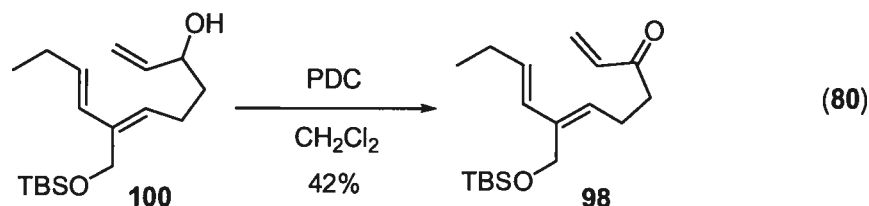
### 5.3.3.1. Synthèse du triène modifié

La synthèse du triène **98** peut être envisagée à partir de l'intermédiaire **84**, utilisé préalablement dans la synthèse du triène **76**. Cette synthèse sera effectuée en exploitant la différence de réactivité de deux alcools allyliques, obtenus par réduction simultanée du diester. Dans un premier temps, le diester **84** est traité avec le DIBAL-H à basse température. Le diol **99** est ainsi obtenu dans un rendement de 79% (équation 78).



L'alcool primaire allylique devait ensuite être protégé sélectivement en présence d'un alcool allylique secondaire par un choix judicieux de la base utilisée. L'utilisation de l'hydrure de sodium permet d'obtenir la protection sélective de l'alcool primaire dans un rendement de 88% (équation 79). En présence d'une base faible, tel qu'imidazole, un mélange de produits silylés est obtenu. L'alcool allylique **101** a ensuite été oxydé avec le PDC pour générer le triène **99**, dans un rendement de 42% (équation 80). Ce rendement plutôt faible est du à la faible stabilité du triène obtenu.



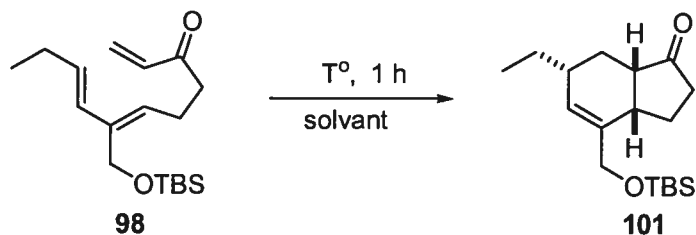


### 5.3.3.2. Expériences de cyclisation du triène modifié

La cyclisation thermique du triène **98** a été effectuée dans un solvant deutéré, en chauffant la solution dans un tube scellé (Tableau 54). Le triène a tout d'abord été dissout dans le DMSO, puis chauffé à 70 °C. Après 1 h de chauffage, aucun produit de cyclisation n'est observé et le triène de départ est intact (entrée 1). Le triène a ensuite été chauffé à 100°C pendant 1 h, sans différence notable dans la conversion du triène en adduit de cyclisation. Lorsque la solution du triène **98** dans le DMSO est portée à 120 °C, la décomposition du triène peut être observée sans que l'hydrindanone soit formée (entrées 2 et 3).

La cyclisation thermique du triène **98** a ensuite été effectuée dans le benzène deutéré (entrées 4-6). La solution est chauffée pendant une heure tout d'abord à 95 °C, puis graduellement à des températures supérieures par incréments de 10 °C. Après 1 h de chauffage de la solution à 135 °C, le triène est toujours intact et aucune conversion n'est observée. Lorsque la solution est chauffée à 145 °C pendant 1 h, 25% de conversion du triène en adduit de cyclisation **101** peut être observé. Lorsque que la solution est portée à 155 °C, une conversion quasi-totale est observée. Il est à noter que seul l'isomère *cis* du bicyclic peut être observé, laissant supposer que l'isomérisation a lieu rapidement durant le chauffage de la solution. Après isolement sur gel de silice, un modeste rendement de 64% est obtenu. Ce faible rendement peut être attribuable à la faible stabilité du triène lorsque la solution est concentrée.

Tableau 54. Cyclisation thermique du triène 98

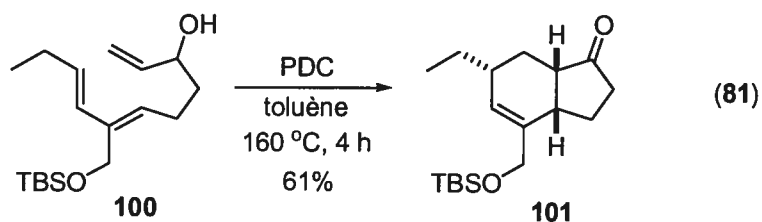


entrée	$T^\circ(\text{°C})^a$	solvant	conversion (%) <sup>b,c</sup>
1	70	$d^6\text{-C}_6\text{H}_6$	0
2	100	$d^6\text{-DMSO}$	0
3	120	$d^6\text{-DMSO}$	0 (déc.)
4	135	$d^6\text{-C}_6\text{H}_6$	0
5	145	$d^6\text{-C}_6\text{H}_6$	25
6	155	$d^6\text{-C}_6\text{H}_6$	>95 (24)

<sup>a</sup>La réaction a été effectuée dans un tube scellé.

<sup>b</sup>Conversion déterminée par RMN  $^1\text{H}$ . <sup>c</sup>Rendement isolé entre parenthèses.

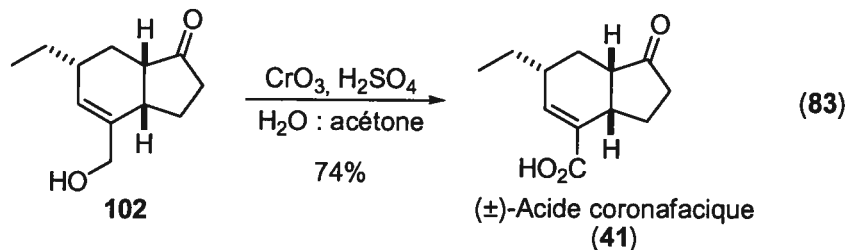
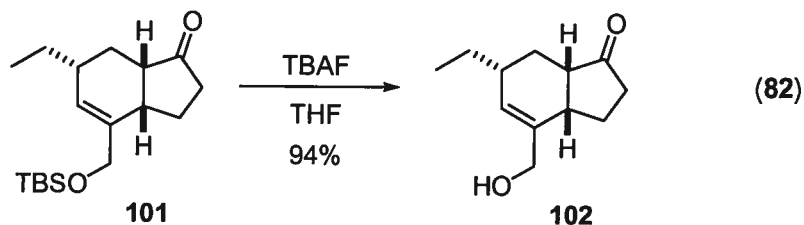
Suite à l'obtention de faibles rendements observés pour la formation du triène suite à l'oxydation (42%) et pour la cyclisation thermique (24%), il a été envisagé d'effectuer simultanément ces deux étapes (équation 81). L'alcool allylique **100** a été dissout dans le toluène et mis en présence de PDC. Cette solution a été chauffée à 160 °C pendant 4 h. La consommation totale de l'alcool de départ ainsi que la formation du produit de cyclisation sont observées. Après isolement sur gel de silice, l'hydrindanone *cis* **101** est obtenue dans un rendement de 61%, ce qui représente une amélioration notable en comparaison de la séquence réactionnelle effectuée en deux étapes.



Ayant effectué la cyclisation thermique des triènes **76** et **98** dans des conditions similaires (Tableau 51 et Tableau 54, respectivement), il est possible de comparer leurs températures de cyclisation afin de raisonner sur l'effet du substituant à la position 2 du diène sur sa réactivité. Le triène **76**, contenant un ester à la position 2 du diène, effectue une cyclisation à une température environnant 120-125 °C (section 5.3.1.1), alors que le triène **98**, contenant un éther silylé, effectue une cyclisation à une température environnant 145-155 °C. On peut affirmer, à la lumière de ces résultats, que la réaction de Diels-Alder d'un diène comportant un ester à la position 2 est légèrement favorisée par rapport à un diène comportant un éther silylé. En utilisant un argument électronique, on aurait pu prédire que le diène comportant un groupement électroattracteur nécessiterait une température plus élevée afin de cycliser. Cependant, tel qu'observé par Spino,<sup>236</sup> la présence d'un ester a pour effet d'augmenter la réactivité du diène.

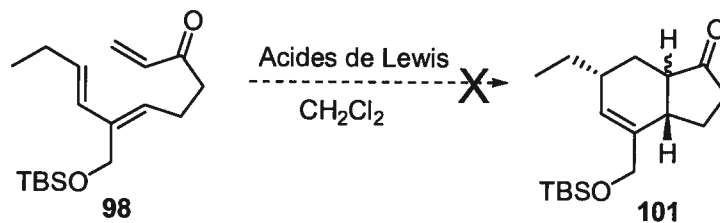
### **5.3.3.3. Aboutissement de la synthèse de l'acide coronafacique racémique**

La synthèse de l'acide coronafacique a été complétée à partir de l'hydrindanone **101**, obtenu par la cyclisation thermique du triène **98**. L'éther silylé a dans un premier temps été clivé à l'aide du fluorure de tétrabutylammonium (TBAF) dans un rendement de 94% (équation 82). L'alcool **102** ainsi récupéré a été traité avec l'oxydant de Jones pour fournir l'acide coronafacique dans un rendement de 74% (équation 83). Cette deuxième synthèse racémique de l'acide coronafacique a été effectuée en 12 étapes à partir du butane-1,2-diol, dans un rendement global de 5,8%. Si l'on considère l'alcool **82**, déjà rapporté dans la littérature, comme point de départ à la synthèse, nous avons effectué la synthèse en neuf étapes, dans un rendement global de 18,3%. Cette synthèse est moins efficace que la synthèse précédente, puisque des étapes supplémentaires sont nécessaires pour modifier l'ester à la position 2 du diène en éther silylé.



#### 5.3.3.4. Essais d'induction asymétrique

La cyclisation thermique du triène **98** ayant permis d'effectuer la synthèse de l'acide coronafacique racémique, la catalyse de la réaction de Diels-Alder intramoléculaire par l'activation de la vinylicétone a ensuite été étudiée (Schéma 61). La cyclisation du triène **98** a été testée en présence de différents acides de Lewis chiraux et achiraux. Malheureusement, aucuns des acides de Lewis utilisés n'a mené à la formation de l'hydrindanone désirée.



**Schéma 61.** Essais de cyclisation du triène avec des acides de Lewis



## 5.4. Conclusions

La synthèse stéréosélective de l'acide coronafacique a été effectuée en utilisant comme étape clé une réaction de Diels-Alder intramoléculaire. L'approche initiale, utilisant un triène comportant une oxazolidinone insaturée comme diénophile, a été remplacée par un triène comportant une vinylcétone comme diénophile. La synthèse stéréosélective du triène comportant un diène *Z,E* a été accomplie en deux étapes en débutant par une réaction d'aldol diastéréosélective d'un aldéhyde avec l'énolate de bore d'un ester  $\beta,\gamma$ -insaturé. Le produit d'aldol majoritaire *anti* a ensuite été traité avec la triphénylphosphine et le DEAD. Le triène a ensuite été obtenu par la déprotection de l'acétate et l'oxydation de l'alcool allylique obtenu. Le triène a été converti en hydrindanone par une cyclisation thermique effectuée dans le benzène à 130 °C. La cyclisation a produit le bicyclic avec la stéréochimie relative désirée, ce qui a permis d'isoler l'acide coronafacique après hydrolyse dans un rendement global de 29,1% pour la séquence de 7 étapes.

Nos efforts pour effectuer la cyclisation asymétrique du triène **76** se sont avérés infructueux. À la suite de ces résultats, nous avons émis puis vérifié une hypothèse selon laquelle la présence de l'ester pourrait nuire à la cyclisation. Nous avons ainsi pu comparer la température de cyclisation du triène **76** avec un triène analogue dont le diène ne comporte pas un groupement électroattracteur. La cyclisation à plus basse température du triène comportant un ester à la position C2 vient supporter l'hypothèse selon laquelle la présence d'un carbonyle favorise la cyclisation par conjugaison de la liaison  $\pi$  C2-C3 formée durant l'état de transition. Finalement, ce deuxième triène a mené à une deuxième voie de synthèse de l'acide coronafacique, en neuf étapes à partir de l'alcool **82**, dans un rendement global de 18,3%.

En comparant ces deux synthèses avec celles rapportées auparavant, on constate que malgré que le contrôle sur la stéréochimie absolue du produit naturel n'ait pas été atteint, le nombre d'étapes et le rendement global obtenu se comparent avantageusement aux synthèses précédentes, à l'exception de la plus récente synthèse d'Ichihara qui permet d'obtenir le produit naturel sous forme énanti enrichie.

**Tableau 55.** Comparaison des différentes synthèses de l'acide coronafacique

entrée	Auteur, année	nb d'étapes	rend. (%)	contrôle		réf.
				rel.	abs.	
1	Ichihara (1977)	9	n/a	non	non	155
2	Jung (1980)	9	5	non	non	157
3	Ichihara (1980)	8	3,7	oui	non	160
4	Jung (1981)	8	7	oui	non	162
5	Ohira (1981)	12	0,85	non	non	165a
6	Tsuji (1981)	15	n/a	non	non	166
7	Liu (1984)	10	8,2	4:1	non	156
8	Ohira (1984)	14	0,9	oui	oui	165b
9	Yates (1990)	12	23,8	non	non	164
10	Mehta (1993)	10	8,2	oui	non	167
11	Blechert (1996)	8	15,4	non	non	170
12	Ichihara (1996)	7	17,7	3:1	non	173a
13	Ichihara (1997)	9	20	3:1	98% ee	173c
14	Sono (2000)	18	0,93	non	non	177

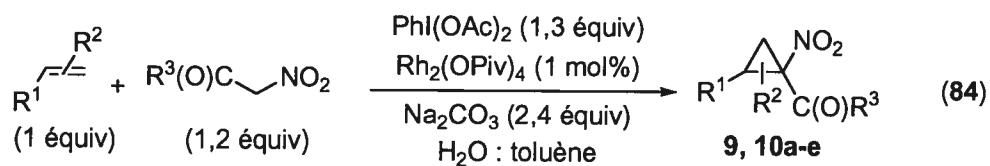
## Chapitre 6. Conclusion et perspective future

### 6.1. Introduction

Nous avons vu, dans la présente thèse, le développement d'une méthodologie pour la synthèse asymétrique expéditive des acides aminés cyclopropanes et l'application de cette méthodologie vers la synthèse de la coronatine. Dans un premier temps, nous avons vu que la cyclopropanation d'alcènes par un ylure d'iodonium était avantageuse et pouvait être optimisée pour permettre l'utilisation d'un alcène comme réactif limitant. Dans un deuxième temps, nous avons développé un nouveau système catalytique énantiosélectif de cyclopropanation pour la formation des nitrocyclopropanes. Ceux-ci ont été dérivatisés rapidement aux acides aminés cyclopropanes et aux aminocyclopropanes. La synthèse de l'acide coronamique sous forme énantioenrichie a été effectuée suite à la réduction d'un dérivé nitrocyclopropane obtenu par la méthodologie nouvellement développée. Dans un troisième temps, une synthèse stéréosélective de l'acide coronafacique a été effectuée.

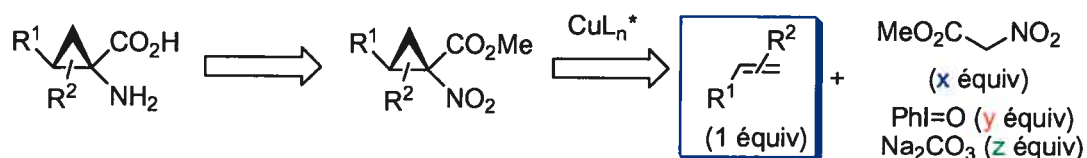
### 6.2. Synthèse d'acides aminés cyclopropanes: cyclopropanation avec un ylure d'iodonium

Comme nous l'avons présenté au chapitre 2, la cyclopropanation de l'ylure d'iodonium dérivé du nitroacétate de méthyle catalysée par un complexe de rhodium a été effectuée en présence d'alcènes, utilisés comme réactifs limitants, pour générer différents nitrocyclopropanes (**9**, **10a-e**) avec des rendements allant de 57 à 73% (équation 84).



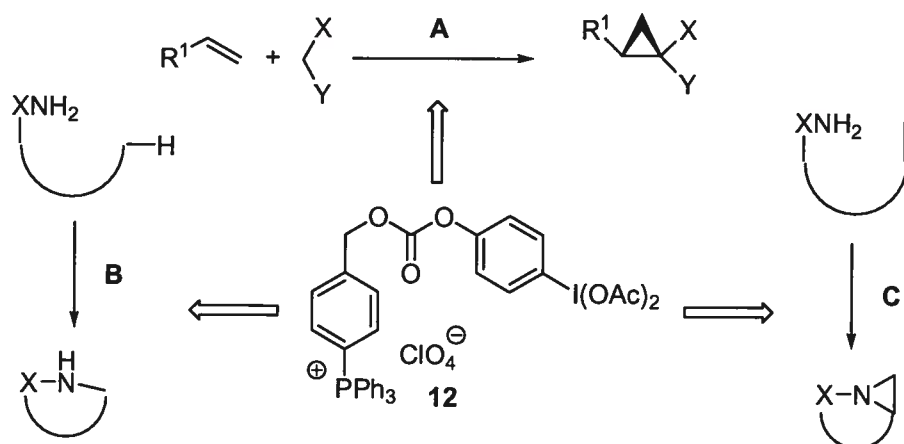
L'ajout d'un léger excès de nitroacétate de méthyle et de diacétoxyiodosobenzène permet d'employer des alcènes dispendieux. Cette modification s'avérait nécessaire pour

l'application de la méthodologie à la synthèse d'acides aminés cyclopropanes hautement fonctionnalisés. Cette modification pourrait également être envisagée pour la version asymétrique développée au chapitre 3, afin d'obtenir des acides aminés énanti enrichis à partir d'alcènes dispendieux (Schéma 62).



**Schéma 62.** Variations à effectuer pour la synthèse d'acides aminés cyclopropanes énanti enrichis à partir d'alcènes dispendieux

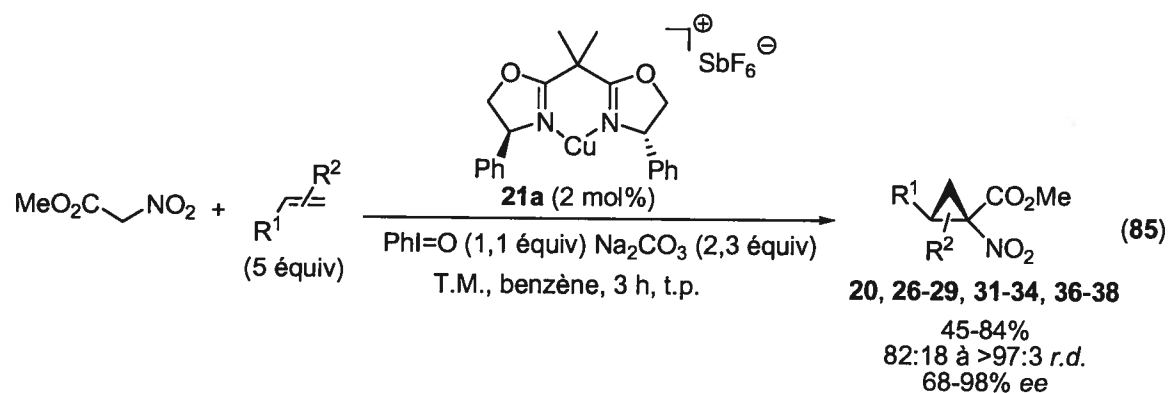
Nous avons également développé un réactif d'iode hypervalent immobilisé sur un support (le sel de tétraarylphosphonium 12). Bien que l'utilisation de ce réactif, en remplacement du diacétoxyiodobenzène, mène à un rendement inférieur (71% par rapport à 91%), le produit obtenu est exempt d'iodoarène. Des travaux futurs pourraient porter sur la synthèse plus expéditive du sel de phosphonium, ainsi que sur son application à la cyclopropanation de d'autres substrats (A), à l'insertion C-H (B), à l'aziridination (C) ainsi qu'aux multiples autres réactions de l'iode hypervalent (Schéma 63).



**Schéma 63.** Autres voies synthétiques potentielles utilisant le réactif d'iode hypervalent supporté sur un sel de tétraarylphosphonium (12)

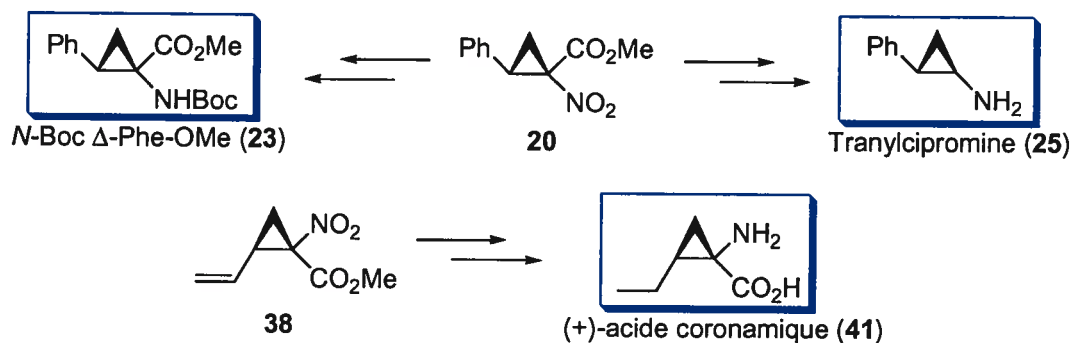
### 6.3. Synthèse d'acides aminés cyclopropanes: cyclopropanation catalytique asymétrique

Le deuxième projet consistait à développer une nouvelle voie pour la synthèse diastéréo- et énantiocontrôlée des acides aminés cyclopropanes. La cyclopropanation asymétrique de l'ylure d'iodonium dérivé du nitroacétate de méthyle catalysée par un complexe de cuivre chiral a été accomplie sur divers dérivés du styrène ainsi que sur des diènes (équation 85). Ceci a été accompli par l'utilisation d'une source de cuivre possédant un anion dissocié ( $\text{SbF}_6^-$ ) dans un solvant peu polaire, pour ainsi former une espèce plus électrophile. Des bons rendements (45-82%), une bonne diastéréosélectivité et un excès énantiomère allant jusqu'à 98% ont été obtenus. Des alcènes 1,1- et 1,2-disubstitués ont pu être utilisés, de même que des substrats encombrés. Un excès énantiomère de 93% a été obtenu avec le styrène après modulation du ligand bis(oxazoline). La méthode développée est pratique puisque la réaction peut être effectuée à la température de la pièce, elle utilise une faible quantité de catalyseur, elle ne requiert pas l'utilisation de composés toxiques ou explosifs et elle est complète en moins de trois heures.



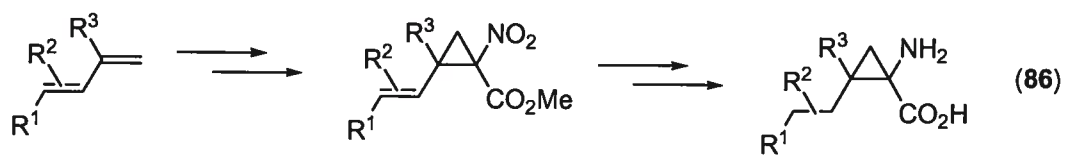
La méthodologie a été appliquée à la synthèse de la cyclopropylphénylalanine et de la tranlycypromine sous forme énantioenrichie suite à la dérivatisation rapide d'un nitrocyclopropane (Schéma 64). La réduction chimiosélective de l'alcène d'un vinylcyclopropane a permis d'accéder à un nitrocyclopropane substitué par une chaîne

éthyle, difficilement accessible autrement. La synthèse asymétrique de l'acide coronamique a été effectuée en quatre étapes à partir du nitroacétate de méthyle et du butadiène.

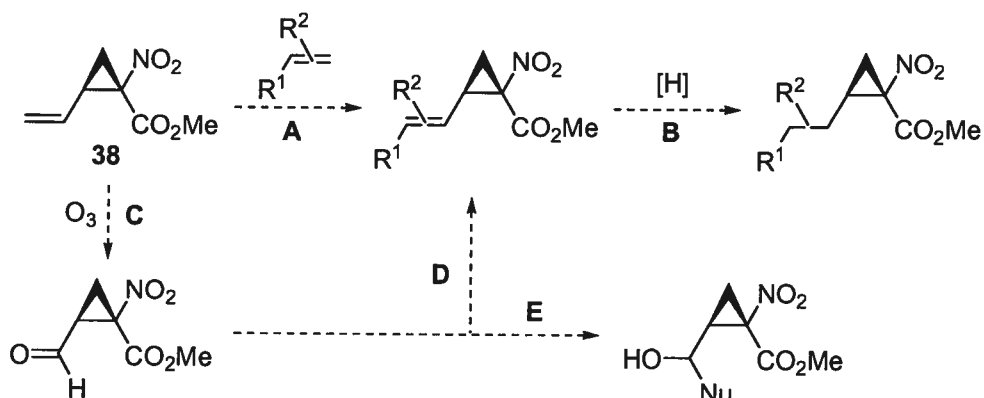


**Schéma 64.** Synthèse de dérivés cyclopropane d'importance par dérivatisation des nitrocyclopropanes

On pourrait penser effectuer la synthèse de d'autres dérivés d'importance incorporant le motif cyclopropane. La séquence de cyclopropanation et de réduction pourrait être utilisée sur des diènes substitués afin de permettre un accès aux acides aminés cyclopropanes comportant un substituant alkyle (équation 86). L'utilisation de diènes comportant un alcène *E* non-réactif en cyclopropanation permettrait une réaction chimiosélective avec un seul alcène pour le cas de diènes non symétriques.

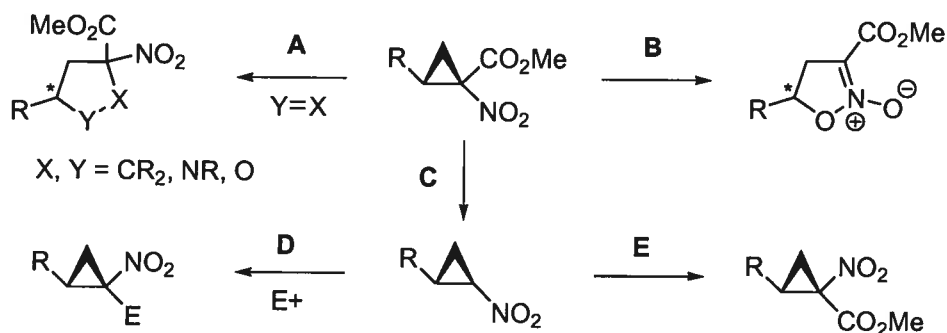


De plus, il serait envisageable d'effectuer la dérivatisation du vinylcyclopropane **38** pour accéder rapidement à des produits plus complexes (Schéma 65). Par exemple, la méthanèse croisée du vinylcyclopropane avec différents alcènes (**A**) serait une alternative pour accéder aux acides aminés cyclopropanes comportant un substituant alkyle suite à la réduction subséquente de l'alcène (**B**). On pourrait également explorer l'ozonolyse de l'alcène (**C**) pour générer un aldéhyde, permettant la fonctionnalisation suite à une réaction d'oléfination (**D**) ou à une addition nucléophile (**E**).



**Schéma 65.** Fonctionnalisation possible du vinylcyclopropane **38**

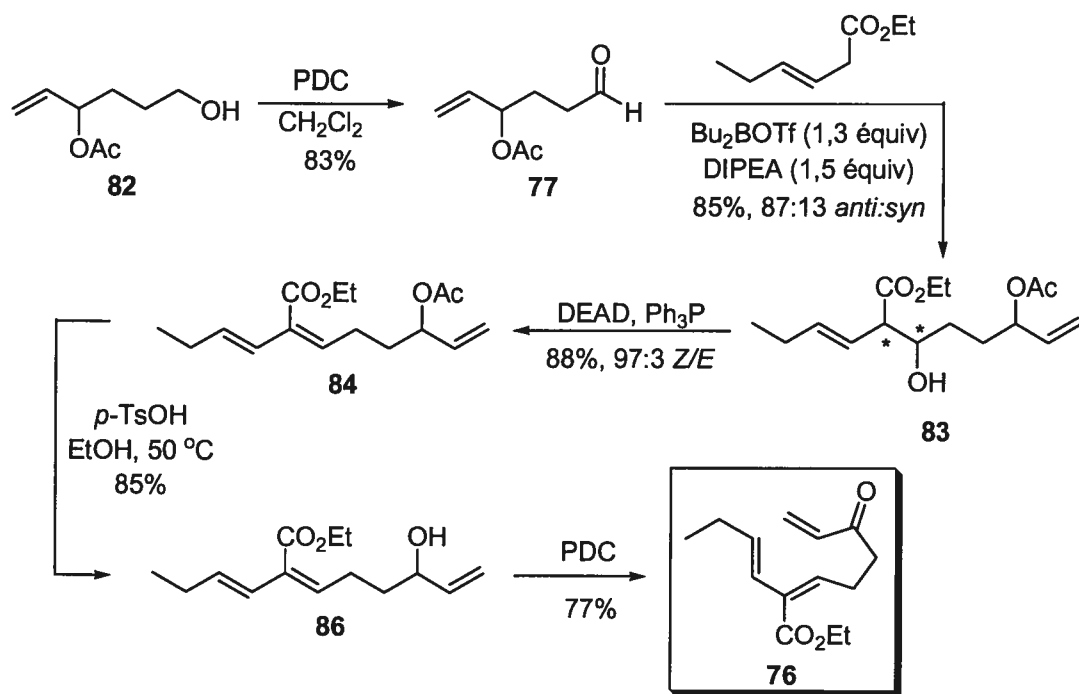
Les travaux futurs pourraient également viser à utiliser les nitrocyclopropanes comme synthons pour accéder à différents motifs (Schéma 66). Les propriétés donneur-accepteur du nitrocyclopropane pourraient être utilisées pour accéder à des produits plus complexes suite à l'ouverture du cyclopropane.<sup>123</sup> La réaction du cyclopropane avec un dipolarophile ( $X=Y$ ) donnerait accès à des adduits cycliques à cinq membres (**A**), alors que le traitement du nitrocyclopropane énantiométrique avec un acide de Lewis mènerait aux isooxazolines *N*-oxydées énantiométriques (**B**). Suite à la décarboxylation de l'ester (**C**), des dérivés nitrocyclopropane fonctionnalisés pourraient être obtenus suite au piégeage de l'anion du nitrocyclopropane avec divers électrophiles (**D**). Le diastéréoisomère *cis*, produit minoritaire de la réaction de cyclopropanation, pourrait être obtenu par piégeage avec le chloroformate de méthyle (**E**).



**Schéma 66.** Dérivatisations envisageables des nitrocyclopropanes énantiométriques

#### 6.4. Synthèse de l'acide coronafacique

Le troisième projet portait sur la synthèse de l'acide coronafacique, le second fragment composant la structure de la coronatine. Comme nous l'avons présenté au chapitre 5, la synthèse stéréosélective de l'acide coronafacique a été accomplie en utilisant comme étape clé une réaction de Diels-Alder intramoléculaire dans un rendement global de 29,1% par une séquence de 7 étapes. En cours de synthèse, nous avons développé une méthodologie pour la synthèse stéréocontrôlée des diènes, par une séquence de deux étapes impliquant des réactions sélectives d'aldol et d'élimination (Schéma 67).

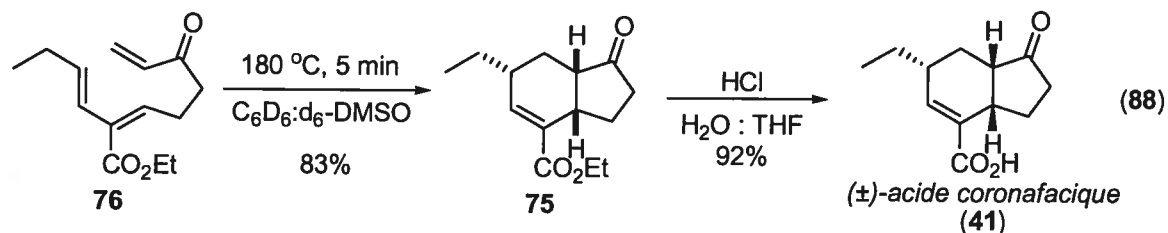


**Schéma 67.** Synthèse du triène précurseur du squelette hydrindanone de l'acide coronafacique

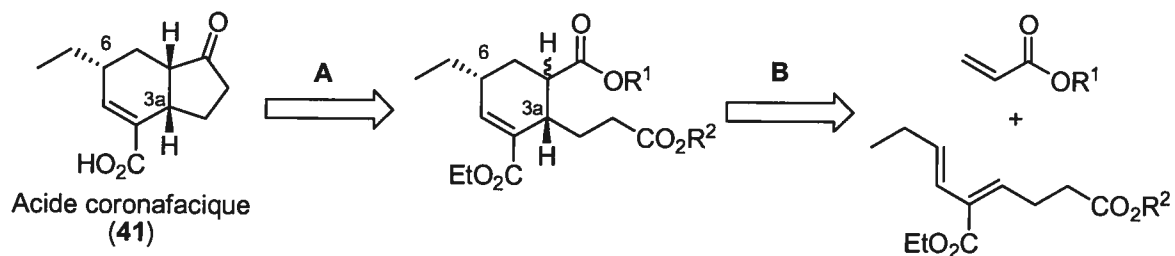
Le triène a été converti en hydrindanone par une cyclisation thermique, ce qui a permis d'isoler l'acide coronafacique suite à l'hydrolyse de l'ester (équation 88). Les essais de



catalyse asymétrique de la réaction de Diels-Alder se sont avérés infructueux dû à la conformation *s-trans* adoptée par la cétone vinylique lorsque complexée à un acide de Lewis.



Afin d'effectuer la synthèse de l'acide coronafacique sous forme énanti enrichie, une nouvelle approche employant la méthode de synthèse stéréosélective des diènes pourrait être utilisée (Schéma 68). On pourrait effectuer une réaction de Diels-Alder intermoléculaire catalysée par un organoborane de Corey,<sup>232</sup> en employant un acrylate et un diène préparé selon la méthode que nous avons développée. On accéderait à un substrat dont les centres stéréogéniques C<sub>3a</sub> et C<sub>6</sub> seraient installés lors de la cyclisation. Une analyse des coefficients des orbitales frontières de l'interaction dominante, HOMO<sub>diène</sub>-LUMO<sub>diénophile</sub>, permet de croire à une sélectivité favorable à la formation du régioisomère représenté. Une condensation de Dieckmann<sup>238</sup> mènerait à un  $\beta$ -cétoester qui, après décarboxylation, générerait l'hydrindanone sous forme énanti enrichie.



**Schéma 68.** Nouvelle approche proposée vers la synthèse de l'acide coronafacique sous forme énanti enrichie.

<sup>238</sup> La condensation de Dieckmann a déjà été utilisée pour générer une cyclopentanone: de Sousa, A. L.; Pilli, R. A.; *Org. Lett.* **2005**, *8*, 1617-1619.

## 6.5. Conclusion

En conclusion, nous avons réussi à développer une nouvelle méthode pour la synthèse diastéréo- et énantiocontrôlée des acides aminés cyclopropanes au moyen d'une cyclopropanation catalytique asymétrique. L'utilité de cette méthode a pu être démontrée par la synthèse énantiosélective de produits d'importance incorporant le motif cyclopropane dont l'acide coronamique, un fragment de la coronatine. Une voie de synthèse stéréosélective pour la synthèse du second fragment de la coronatine, l'acide coronafacique, a également été développée.

*Partie expérimentale*

## Notes générales

Les réactions nécessitant des conditions anhydres ont été effectuées sous atmosphère inerte (argon ou azote) selon des procédures typiques afin d'éviter tout contact des réactifs sensibles avec l'air. La verrerie a été entreposée dans l'étuve et/ou a été chauffé à la flamme avant usage sous atmosphère inerte.

Les solvants et réactifs suivants ont été purifiés avant utilisation selon la méthode décrite ci-dessous. Solvants purifiés sur un système de filtration sur colonnes asséchantes GlassContour (Irvine, CA): benzène, tétrahydrofurane, *N,N*-diméthylformamide, dichlorométhane, éther diéthylique, toluène, acétonitrile, hexane. Solvants et réactifs purifiés par distillation sur sodium ou CaH<sub>2</sub>: chlorobenzène, *o*-xylène, diisopropyléthylamine, triéthylamine, dioxane.

La chromatographie sur couche mince (ccm) a été effectuée avec du gel de silice (Merck 60 F<sub>254</sub>) plaqué sur du verre. L'analyse a été effectuée par absorbance UV ou par traitement avec des solutions aqueuses de permanganate de potassium, de molybdate de cérium, de réactif de Jones ou d'acide phosphomolybdique. La chromatographie flash sur colonne a été effectuée en utilisant de la silice Silicycle ou Merck avec le système d'éluant approprié en accord avec la technique standard. Les points de fusion ont été obtenus sur un appareil de point de fusion Buchi et ne sont pas corrigés. Les spectres infrarouges ont été pris sur un appareil Perkin Elmer Spectrum One FTIR et sont rapportés en cm<sup>-1</sup>. Les spectres de résonance magnétique nucléaire (<sup>1</sup>H, <sup>13</sup>C, <sup>19</sup>F, DEPT 135, COSY, HMQC, NOESY, TOCSY) ont été enregistrés sur des spectromètres Bruker AV 300, AMX 30, AV 400 et ARX 400. Les déplacements chimiques des spectres RMN <sup>1</sup>H sont enregistrés en parties par million avec à partir du tétraméthylsilane avec la résonance du solvant comme standard interne (chloroforme,  $\delta = 7,27$  ppm). Les données sont rapportés comme suit: déplacement

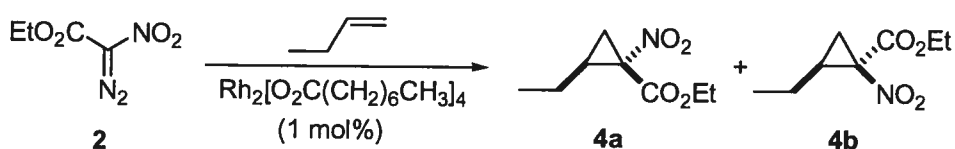
chimique, multiplicité (s = singulet, d = doublet, t = triplet, q = quadruplet, qn = quintuplet, h = heptuplet, m = multiplet, br = large), constante de couplage en hertz, intégration et attribution. Les valeurs des déplacements chimiques sont rapportées en anglais (1.0 au lieu de 1,0), pour éviter la confusion. Les déplacements chimiques des spectres RMN  $^1\text{H}$  sont enregistrés en parties par million à partir du tétraméthylsilane avec le pic central du deutérochloroforme ( $\delta = 77,00$  ppm comme standard interne. Tous les spectres ont été obtenus avec un découplage complet des protons. Lorsque ambigu, l'attribution des protons et des carbones a été établie en utilisant des expériences COSY, NOESY, TOCSY et DEPT. La rotation optique a été enregistrée sur un polarimètre Perkin Elmer 341 à des longueurs d'onde de 589 (Na) ou 546 nm (Hg). Les données sont rapportées comme suit:  $[\alpha]_D^{\text{temp}}$ , concentration (c en g/100 mL) et solvant. Les spectres de masse haute résolution ont été effectués par le Centre régional de spectroscopie de masse de l'Université de Montréal. Les analyses de combustion ont été effectuées par le Laboratoire d'analyse élémentaire de l'Université de Montréal.

L'énantiosélectivité des réactions de cyclopropanation a été déterminée en utilisant la chromatographie en phase fluide supercritique (SFC) sur un instrument Berger SFC Analytical équipé d'un détecteur UV. Les données sont rapportées comme suit: type de colonne, éluant, débit et temps de rétention ( $t_r$ ). Lorsque non mentionné, la température du four est de 40 °C. Pour certains substrats, les énantiosélectivités de la cyclopropanation asymétrique ont été déterminées en utilisant l'analyse en chromatographie gazeuse sur un appareil de chromatographie gazeuse Hewlett-Packard 5880A équipé avec un injecteur capillaire en mode non divisé (split less) et d'un détecteur à ionisation de flamme. À moins d'être mentionné, la température de l'injecteur et du détecteur a été réglée à 250 °C et de l'hydrogène gazeux a été utilisé comme gaz vecteur (63 psi).

**Réactifs:** À moins d'être mentionné, les produits commerciaux ont été utilisés sans purification. Le nitroacétate de méthyle, le nitroacétate d'éthyle, l'isopropylidène bis(4-phényl-2-oxazoline) (**21a**), les alcènes utilisés pour la cyclopropanation,  $\text{PhI}(\text{OAc})_2$  et  $\text{AgSbF}_6$  sont disponibles commercialement chez Aldrich Chemical Company. L'iodosobenzène a été préparé selon une méthode décrite dans la littérature.<sup>111a</sup> Les tamis moléculaires ont été séchés dans une étuve à vide à 120 °C pendant 16 heures puis entreposés dans un dessiccateur. Les réactifs de cuivre, les bis(oxazolines) et  $\text{AgSbF}_6$  ont été manipulés et pesés sous argon dans une boîte à gants. Les échantillons racémiques des produits énanti enrichis de la partie expérimentale du chapitre 3 ont été synthétisés en utilisant la procédure générale de cyclopropanation au rhodium décrite à la partie expérimentale du chapitre 2.



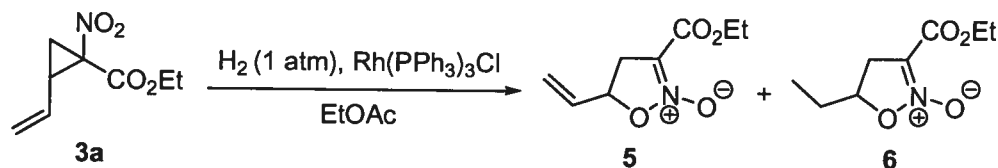
ensuite agitée pendant 5 h. Parachèvement: le butadiène est ensuite évaporé à l'air. Le produit brut est chromatographié sur gel de silice (5% AcOEt/hexane) pour donner les produits **3a** et **3b** sous forme d'huile incolore (322 mg, 69%, 66:33 *r.d.*).  $R_f = 0.25$  (5% AcOEt dans l'hexane); RMN  $^1\text{H}$ : (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  5.54-5.45 (ddd,  $J = 17, 10.2, 7.6$  Hz, 1H,  $\text{CH}_2=\text{CH}$ ), 5.38-5.33 (dt,  $J = 17, 0.5$  Hz, 1H, (*E*)- $\text{CH}_2=\text{CH}$ ); 5.27-5.24 (dt,  $J = 10.2, 0.5$  Hz, 1H, (*Z*)- $\text{CH}_2=\text{CH}$ ), 4.32-4.27 (dq,  $J = 6.8, 1$  Hz, 2H,  $\text{CO}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$ ), 3.10-3.04 (m, 1H,  $\text{CH}_2=\text{CHCH}$ ), 2.05-1.95 (m, 2H,  $\text{CH}_2\text{C}(\text{NO}_2)\text{CO}_2\text{Et}$ ), 1.31-1.27 (t,  $J = 6.8$  Hz, 3H,  $\text{CO}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$ ); RMN  $^{13}\text{C}$ : (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  162.6, 130.1, 120.6, 70.9, 62.8, 32.6, 21.9, 13.9; IR (pur) 2986, 1743 (C=O), 1545, 1353, 1207, 1147  $\text{cm}^{-1}$ ; SMBR (APCI, Pos) calc. pour  $\text{C}_8\text{H}_{11}\text{O}_3\text{N}_1$   $[\text{M}+\text{H}-\text{O}]^+$ : 170.2  $m/z$ , trouvé 170.2  $m/z$  (100%); également  $\text{C}_8\text{H}_{11}\text{O}_4\text{N}_1$   $[\text{M}+\text{H}]^+$ : 186.2  $m/z$ , trouvé 186.2  $m/z$  (65%); Observé dans le mélange du brut réactionnel: **(cis)-1-nitro-2-vinylcyclopropanecarboxylate de méthyle (3b)**. RMN  $^1\text{H}$ : (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  5.55-5.25 (m, 3H,  $\text{CH}_2=\text{CHCH}$ ), 4.35-4.27 (m, 2H,  $\text{CO}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$ ), 2.86-2.80 (dddd,  $J = 9.4, 8.7, 7.6, 0.7, 0.7$  Hz, 1H,  $\text{CH}_2=\text{CHCH}$ ), 2.22-2.19 (dd,  $J = 8.7, 6.7$  Hz, 1H, (*Z*)- $\text{CH}_2\text{C}(\text{NO}_2)\text{CO}_2\text{Et}$ ), 1.88-1.84 (dd,  $J = 9.4, 6.7$  Hz, 1H, (*E*)- $\text{CH}_2\text{C}(\text{NO}_2)\text{CO}_2\text{Et}$ ), 1.34-1.30 (t,  $J = 7.1$  Hz, 3H,  $\text{CO}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$ ). Ce produit n'a pu être isolé séparé du diastéréoisomère *trans*.



**(trans)-2-Éthyl-1-nitrocyclopropanecarboxylate d'éthyle (4a), (cis)-2-éthyl-1-nitrocyclopropanecarboxylate d'éthyle (4b).**\* Le 1-butène (approx. 5 mL) est condensé à l'intérieur d'un tricol plongé dans un bain acétone/glace sèche et équipé d'un doigt froid rempli d'un mélange acétone glace sèche. L'octanoate de rhodium (24 mg, 0.031 mmol) est ajouté et le bain acétone/glace sèche est enlevé. Lorsque la solution est à reflux, le  $\alpha$ -nitro- $\alpha$ -diazoacétate d'éthyle (500 mg, 3.14 mmol), dissout dans 3 mL de  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ , est ajouté

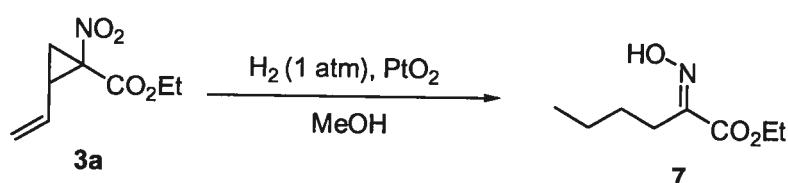


lentement à la seringue sur une période de 30 min. La solution est ensuite agitée pendant 5 h. Parachèvement: le butène est ensuite évaporé à l'air. Le produit brut est chromatographié sur gel de silice (5 à 10% AcOEt/hexane) pour donner les produits **4a** et **4b** sous forme d'huile incolore (334 mg, 57%, 56:44 *r.d.*).  $R_f = 0.25$  (5% AcOEt dans l'hexane); Observé dans le mélange du brut réactionnel: RMN  $^1\text{H}$ : (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  4.36-4.25 (m, 4H,  $\text{CO}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$ ,  $\text{CO}_2\text{CH}_2\text{CH}_3^*$ ), 2.45-2.36 (m, 1H,  $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{CH}$ ), 2.14-2.05 (m, 1H,  $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{CH}^*$ ), 1.88-1.81 (m, 2H, (*Z*)- $\text{CH}_2\text{C}(\text{NO}_2)\text{CO}_2\text{Et}$ , (*Z*)- $\text{CH}_2\text{C}(\text{NO}_2)\text{CO}_2\text{Et}^*$ ), 1.71-1.64 (m, 2H, (*E*)- $\text{CH}_2\text{C}(\text{NO}_2)\text{CO}_2\text{Et}$ , (*E*)- $\text{CH}_2\text{C}(\text{NO}_2)\text{CO}_2\text{Et}^*$ ), 1.55-1.46 (m, 1H,  $\text{CHCH}_2\text{CH}_3^*$ ), 1.42-1.24 (m, 9H,  $\text{CHCH}_2\text{CH}_3$ (2H),  $\text{CHCH}_2\text{CH}_3^*$ (1H),  $\text{CO}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$ (3H),  $\text{CO}_2\text{CH}_2\text{CH}_3^*$ (3H)), 1.08-1.02 (m, 6H,  $\text{CHCH}_2\text{CH}_3$ (3H),  $\text{CHCH}_2\text{CH}_3^*$ (3H)). Les deux produits sont inséparables par chromatographie.



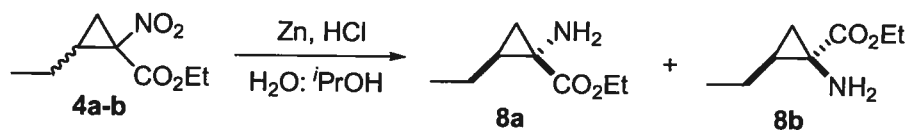
**5-Vinyl-4,5-dihydroisoxazole-3-carboxylate 2-oxyde d'éthyle (5).** Le (*trans*)-1-nitro-2-vinylcyclopropanecarboxylate d'éthyle (**3a**) (25 mg, 0.13 mmol) est dissout dans l'acétate d'éthyle (1 mL) puis la solution est purgé à l'hydrogène avec des cycles de pompage.  $\text{Rh}(\text{PPh}_3)_3\text{Cl}$  (cat.) est ensuite ajouté et la solution est agitée à la température de la pièce pendant 1 h. Parachèvement: la solution est filtrée sur célite, lavée avec AcOEt puis évaporée. Le produit brut est chromatographié sur gel de silice (20% AcOEt/hexane) pour donner le produit **5** sous forme d'un solide jaunâtre (22 mg, 87%).  $R_f = 0.25$  (20% AcOEt dans l'hexane); RMN  $^1\text{H}$ : (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  5.99-5.87 (ddd,  $J = 17.2, 10.3, 6.5$  Hz,  $\text{CH}=\text{CH}_2$ ), 5.5-5.44 (d,  $J = 17.2$  Hz, 1H, (*E*)- $\text{CH}=\text{CH}_2$ ), 5.39-5.37 (d,  $J = 10.3$  Hz, 1H, (*Z*)- $\text{CH}=\text{CH}_2$ ), 5.18-5.10 (ddd,  $J = 9.5, 7.5, 6.5$  Hz, 1H,  $\text{CH}_2=\text{CHCHOR}$ ), 4.36-4.29 (q,  $J = 7.1$  Hz, 2H,  $\text{CO}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$ ), 3.6-3.51 (dd,  $J = 16.7, 9.5$  Hz, 1H,  $\text{CH}_2\text{CHOR}$ ), 3.23-3.15 (dd,  $J = 16.7, 7.5$  Hz, 1H,  $\text{CH}_2\text{CHOR}$ ), 1.36-1.31 (t,  $J = 7.1$  Hz, 3H,  $\text{CO}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$ ); RMN  $^{13}\text{C}$ : (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  158.8, 133.4, 119.6, 107.7, 76.1, 61.7, 36.0, 14.0; IR (pur) 2984, 1732,

1698, 1613, 1418, 1401, 1383, 1240, 1176 1152, 1023, 905, 746, 726  $\text{cm}^{-1}$ . Le **5-éthyl-4,5-dihydroisoxazole-3-carboxylate 2-oxyde d'éthyle (6)** est également observé dans le brut réactionnel: RMN  $^1\text{H}$ : (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ );  $\delta$  4.7-4.62 (m, 1H,  $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{CH}$ ), 4.15-4.10 (q,  $J = 7.2$  Hz, 2H,  $\text{CO}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$ ), 3.48-3.41 (dd,  $J = 16.8, 9.4$  Hz, 1H,  $\text{CH}_2\text{C}(\text{CO}_2\text{Me})$ ), 3.09-3.03 (dd,  $J = 16.4, 7.7$  Hz, 1H,  $\text{CH}_2\text{C}(\text{CO}_2\text{Me})$ ), 1.92-1.68 (m, 2H,  $\text{CH}_3\text{CH}_2$ ), 1.28-1.25 (t,  $J = 7.2$  Hz, 3H,  $\text{CO}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$ ), 0.90-0.87 (t,  $J = 7.1$  Hz, 3H,  $\text{CHCH}_2\text{CH}_3$ ).



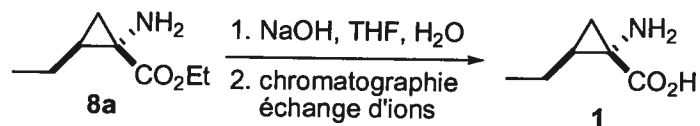
**2-(Hydroxyimino)hexanoate d'éthyle (7).** Le (*trans*)-1-nitro-2-vinylcyclopropanecarboxylate d'éthyle (**3a**) (25 mg, 0.13 mmol) est dissout dans le méthanol (1 mL) puis la solution est purgée à l'hydrogène avec des cycles de pompage.  $\text{PtO}_2$  (cat.) est ensuite ajouté et la solution est agitée à la température de la pièce pendant 1 h. Parachèvement: la solution est filtrée sur célite, lavée avec AcOEt puis évaporée. Le produit brut est chromatographié sur gel de silice (30% AcOEt/hexane) pour donner le produit **7** sous forme d'une huile jaunâtre (20.2 mg, 81%).  $R_f = 0.25$  (20% AcOEt dans l'hexane); RMN  $^1\text{H}$ : (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8.84-8.75 (b, 1H, N-OH), 4.34-4.29 (q,  $J = 7.1$  Hz, 2H,  $\text{CO}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$ ), 2.64-2.60 (m, 2H,  $\text{CH}_2\text{C}=\text{N}$ ), 1.56-1.48 (m, 2H,  $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{CH}_2$ ), 1.42-1.34 (m, 5H,  $\text{CO}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$  (3H),  $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{CH}_2$  (2H)), 0.95-0.91 (t,  $J = 7.2$  Hz, 3H,  $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$ ); RMN  $^{13}\text{C}$ : (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  163.6, 153.8, 61.7, 28.0, 24.4, 22.7, 14.1, 13.7; IR (pur) 3233 (N-OH), 2959, 2932, 2872, 1721 (C=O), 1444, 1374, 1280, 1211, 1152, 1021, 860, 630  $\text{cm}^{-1}$ ; SMBR (APCI, Pos) calc. pour  $\text{C}_8\text{H}_{16}\text{O}_3\text{N}_1$   $[\text{M}+\text{H}]^+$ : 174.2  $m/z$ , trouvé 174.2  $m/z$ . Le produit est identique à celui décrit dans la littérature.<sup>239</sup>

<sup>239</sup> Imoto, H.; Imamiya, E.; Momose, Y.; Sugiyama, Y.; Kimura, H.; Sohda, T.; *Chem. Pharm. Bull.* **2002**, *10*, 1349-1357.



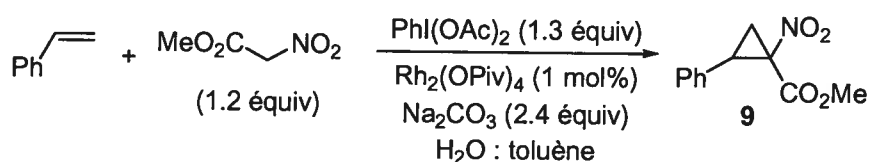
**(*trans*)-1-Amino-2-éthylcyclopropanecarboxylate d'éthyle (8a).**<sup>240</sup> Au mélange (1.2:1) de nitrocyclopropanes **4a** et **4b** (65 mg, 0.35 mmol) dans *i*PrOH (7 mL) est ajouté une solution HCl (aq. 1N) (3.5 mL, 3.5 mmol), suivi par du Zn en poudre (450 mg, 7.0 mmol). La solution est agitée à la température de la pièce pendant deux heures. La réaction est parachevée par l'addition de NaHCO<sub>3</sub> (sln. aq. sat.). La solution est agitée vigoureusement pendant 20 min. puis filtrée sur célite. La phase organique est extraite avec CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (3X), séchée sur Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, filtrée et évaporée sous pression réduite. Le résidu huileux est ensuite chromatographié (20% AcOEt dans l'hexanes) pour donner les amines **8a** (20 mg, 39%) et **8b** (20 mg, 39%) sous forme d'huiles incolores. **8a**: *R<sub>f</sub>* = 0.35 (50% AcOEt dans l'hexane); RMN <sup>1</sup>H: (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 4.18-4.12 (dq, *J* = 7.3, 1.1 Hz, CO<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 2.23-2.18 (b, 2H, NH<sub>2</sub>), 1.57-1.37 (m, 2H, CH<sub>3</sub>CH<sub>2</sub>CH), 1.32-1.23 (m, 4H, CO<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, CH<sub>3</sub>CH<sub>2</sub>CH), 1.20-1.17 (dd, *J* = 7.3, 4.4 Hz, (*Z*)-CH<sub>2</sub>C(NO<sub>2</sub>)CO<sub>2</sub>Et), 1.09-1.05 (dd, *J* = 9.3, 4.4 Hz, (*E*)-CH<sub>2</sub>C(NO<sub>2</sub>)CO<sub>2</sub>Et), 0.91-0.87 (t, *J* = 7.4 Hz, CHCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>); RMN <sup>13</sup>C: (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 174.9, 60.8, 40.0, 34.2, 22.7, 20.7, 14.3, 13.8; IR (pur) 2963, 2931, 2874, 1715 (C=O), 1306, 1149 cm<sup>-1</sup>; SMBR (APCI, Pos) calc. pour C<sub>8</sub>H<sub>16</sub>O<sub>2</sub>N<sub>1</sub> [M+H]<sup>+</sup>: 158.2 *m/z*, trouvé 158.2 *m/z*. **8b**. Huile incolore; *R<sub>f</sub>* = 0.45 (50% AcOEt dans l'hexane); RMN <sup>1</sup>H: (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 4.17-4.10 (q, *J* = 6.9 Hz, 2H, CO<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 2.40-2.15 (b, 2H, NH<sub>2</sub>), 1.61-1.39 (m, 4H, CHCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, CH<sub>2</sub>C(NH<sub>2</sub>)CO<sub>2</sub>Et), 1.28-1.23 (t, *J* = 6.9 Hz, CO<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 1.03-0.98 (t, *J* = 7.4 Hz, 3H, CHCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 0.71-0.68 (m, 1H, CHCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>); IR (pur) 3378, 2963, 2931, 2874, 1715, 1306, 1148 cm<sup>-1</sup>; SMBR (APCI, Pos) calc. pour C<sub>8</sub>H<sub>16</sub>O<sub>2</sub>N<sub>1</sub> [M+H]<sup>+</sup>: 158.2 *m/z*, trouvé 158.2 *m/z*.

<sup>240</sup> Huther, N.; McGrail, P. T.; Parsons, A. F. *Eur. J. Org. Chem.* **2004**, 1740.

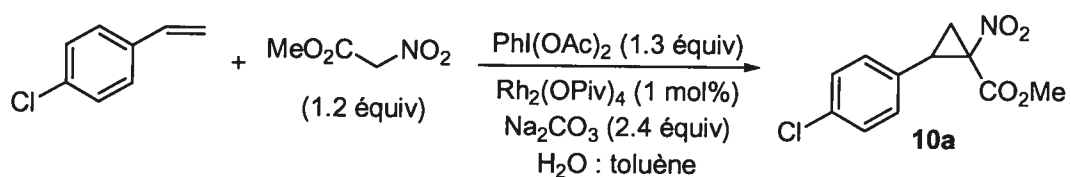


**Acide (*trans*)-1-amino-2-éthylcyclopropanecarboxylique (1).** L'aminoester **8a** (20 mg, 0.14 mmol) est dissout dans le THF (0.5 mL) puis NaOH 1 M (sln. aq., 0.5 mL) est ajouté et la solution est agitée à la température de la pièce pendant 3 h. Parachèvement: la solution est acidifiée jusqu'à ce que la solution soit à pH 2, puis le solvant est évaporé. Le produit est purifié par chromatographie échangeuse d'ions (Dowex 50WX8-200, 100-200 mesh, 6 g, préalablement lavée avec 30 mL NH<sub>4</sub>OH 5% (p/p), suivi de 30 mL d'eau et de 30 mL HCl 1.2 M; élution avec 30 mL d'eau, 30 mL 1.5% NH<sub>4</sub>OH, 3% NH<sub>4</sub>OH, 5% NH<sub>4</sub>OH). Le produit **1** est obtenu sous forme de solide blanc (15.5 mg, 86%). p.f. = 208 °C (déc.); RMN <sup>1</sup>H: (400 MHz, D<sub>2</sub>O) δ 1.65-1.55 (m, 1H, CH<sub>3</sub>CH<sub>2</sub>CH), 1.53-1.41 (m, 2H, CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 1.30-1.25 (m, 2H, CH<sub>2</sub>C(NH<sub>2</sub>)CO<sub>2</sub>H), 0.92-0.89 (t, *J* = 7.1 Hz, 3H, CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>); RMN <sup>13</sup>C: (100 MHz, D<sub>2</sub>O) δ 175.1, 40.5, 28.4, 20.7, 17.8, 13.5; IR (pur) 2964 (b), 1577 (C=O), 1440, 1404, 1296, 1224 cm<sup>-1</sup>; SMBR (APCI, Pos) calc. pour C<sub>6</sub>H<sub>11</sub>O<sub>2</sub>N<sub>1</sub> [M+H]<sup>+</sup>: 130.2 *m/z*, trouvé 130.2 *m/z*. Le produit est identique à celui décrit dans la littérature.<sup>57b, 59a, 62c</sup>

**Procédure générale pour la cyclopropanation utilisant un alcène comme réactif limitant.** Le triméthylacétate de rhodium (II) sous forme de dimère (1.2 mg, 2 x 10<sup>-3</sup> mmol), le diacétoxyiodosobenzène (84 mg, 0.26 mmol) et le carbonate de sodium (51 mg, 0.48 mmol) sont placés dans le ballon réactionnel. De l'eau (500 μL) et du toluène (85 μL) sont ajoutés, puis l'alcène (0.2 mmol, 1 équiv) est ajouté suivi par le nitroacétate de méthyle (28.4 mg, 0.24 mmol). La solution est agitée à la température de la pièce pendant 3 h. Parachèvement: la phase organique est extraite avec de l'acétate d'éthyle.

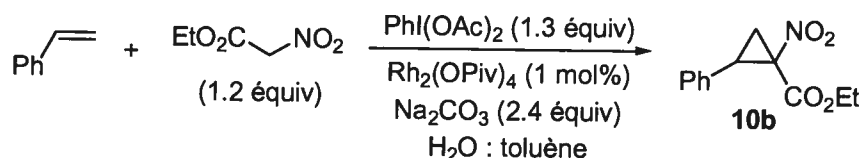


**(trans)-1-Nitro-2-phénylcyclopropanecarboxylate de méthyle (9a).** La procédure générale pour la cyclopropanation utilisant un alcène comme réactif limitant a été suivie. Le produit brut est chromatographié sur gel de silice (10% AcOEt dans l'hexane) pour donner le produit **9a** sous forme de solide blanc (29 mg, 72%, 91:9 *r.d.*). p.f. = 33-34 °C;  $R_f$  = 0.30 (10% AcOEt dans hexane); RMN  $^1\text{H}$ : (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.34-7.29 (m, 3H, Ar- $H(m,p)$ ), 7.22-7.20 (m, 2H, Ar- $H(o)$ ), 3.78-3.74 (dd,  $J$  = 10.8, 9.2 Hz, 1H, PhCH), 3.51 (s, 3H,  $\text{CO}_2\text{CH}_3$ ), 2.45-2.41 (dd,  $J$  = 9.2, 6.6 Hz, 1H, (Z)- $\text{CH}_2\text{C}(\text{NO}_2)\text{CO}_2\text{Me}$ ), 2.24-2.19 (dd,  $J$  = 10.8, 6.6 Hz, 1H, (E)- $\text{CH}_2\text{C}(\text{NO}_2)\text{CO}_2\text{Me}$ ). **(cis)-1-nitro-2-phénylcyclopropanecarboxylate de méthyle (9b).**  $R_f$  = 0.32 (10% AcOEt dans l'hexane); RMN  $^1\text{H}$ : (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.34-7.30 (m, 3H, Ar- $H(m,p)$ ), 7.23-7.21 (m, 2H, Ar- $H(o)$ ), 3.90 (s, 3H,  $\text{CO}_2\text{CH}_3$ ), 3.49-3.45 (dd,  $J$  = 9.9, 9.2 Hz, 1H, PhCH), 2.69-2.65 (dd,  $J$  = 9.2, 6.9 Hz, 1H, (Z)- $\text{CH}_2\text{C}(\text{NO}_2)\text{CO}_2\text{Me}$ ), 2.05-2.01 (dd,  $J$  = 9.9, 6.9 Hz, 1H, (E)- $\text{CH}_2\text{C}(\text{NO}_2)\text{CO}_2\text{Me}$ ). Le produit est identique à celui décrit dans la littérature.<sup>86a</sup>

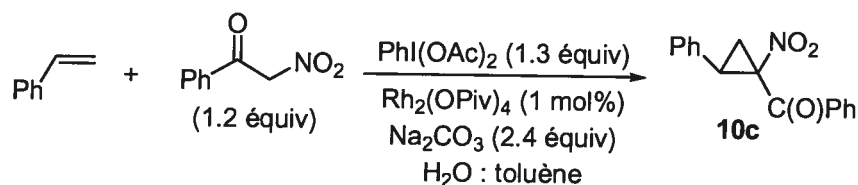


**(trans)-1-Nitro-2-(4-chlorophényl)cyclopropanecarboxylate de méthyle (10a).** La procédure générale pour la cyclopropanation utilisant un alcène comme réactif limitant a été suivie. Le produit brut est chromatographié sur gel de silice (10% AcOEt/hexane) pour donner le produit **10a** sous forme d'huile incolore (30 mg, 57%, 90:10 *r.d.*).  $R_f$  = 0.33 (10% AcOEt dans l'hexane); RMN  $^1\text{H}$ : (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.29 (d,  $J$  = 8.4 Hz, 2H, Ar- $H(o)$ ), 7.15 (d,  $J$  = 8.4 Hz, 2H, Ar- $H(m)$ ), 3.71-3.67 (dd,  $J$  = 10.7, 9.1 Hz, 1H, ArCH), 3.55 (s, 3H,

CO<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 2.40-2.36 (dd,  $J = 9.1, 6.8$  Hz, 1H, (*Z*)-CH<sub>2</sub>C(NO<sub>2</sub>)CO<sub>2</sub>Me), 2.22-2.17 (dd,  $J = 10.7, 6.7$  Hz, 1H, (*E*)-CH<sub>2</sub>C(NO<sub>2</sub>)CO<sub>2</sub>Me). Le produit est identique à celui décrit dans la littérature.<sup>86a</sup>

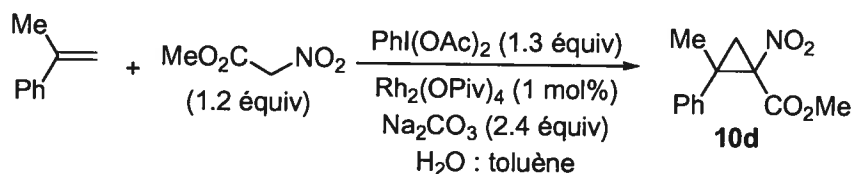


**(*trans*)-1-Nitro-2-ph\u00e9nylcyclopropanecarboxylate d'\u00e9thyle (10b).** La proc\u00e9dure g\u00e9n\u00e9rale pour la cyclopropanation utilisant un alc\u00e8ne comme r\u00e9actif limitant a \u00e9t\u00e9 suivie. Le produit brut est chromatographi\u00e9 sur gel de silice (10% AcOEt/hexane) pour donner le produit **10b** sous forme d'huile incolore (34 mg, 73%, 87:13 *r.d.*).  $R_f = 0.35$  (10% AcOEt dans l'hexane); RMN <sup>1</sup>H: (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  7.34-7.29 (m, 3H, Ar-*H*(*m,p*)), 7.23-7.21 (m, 2H, Ar-*H*(*o*)), 4-3.95 (q,  $J = 7.1$  Hz, 2H, CO<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 3.78-3.74 (dd,  $J = 10.7, 9.1$  Hz, 1H, ArCH), 2.46-2.42 (dd,  $J = 9.1, 6.6$  Hz, 1H, (*Z*)-CH<sub>2</sub>C(NO<sub>2</sub>)CO<sub>2</sub>Me), 2.21-2.17 (dd,  $J = 10.7, 6.6$  Hz, 1H, (*Z*)-CH<sub>2</sub>C(NO<sub>2</sub>)CO<sub>2</sub>Me), 0.91 (t,  $J = 7.1$  Hz, 3H, CO<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>). Le produit est identique \u00e0 celui d\u00e9crit dans la litt\u00e9rature.<sup>86a</sup>

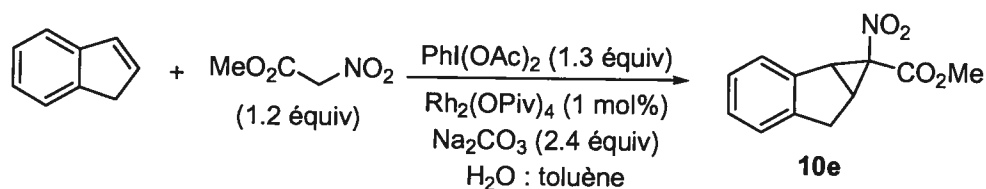


**[(*cis*)-1-Nitro-2-ph\u00e9nylcyclopropyl](ph\u00e9nyl)m\u00e9thanone (10c).** La proc\u00e9dure g\u00e9n\u00e9rale pour la cyclopropanation utilisant un alc\u00e8ne comme r\u00e9actif limitant a \u00e9t\u00e9 suivie. Le produit brut est chromatographi\u00e9 sur gel de silice (10% AcOEt/hexane) pour donner le produit **10c** sous forme d'huile incolore (38 mg, 71%, 89:11 (*cis* majoritaire) *r.d.*).  $R_f = 0.35$  (10% AcOEt dans l'hexane); RMN <sup>1</sup>H: (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  7.91-7.89 (m, 2H, O=CAr-*H*), 7.64-

7.60 (m, 1H, O=CAr-H), 7.58-7.48 (m, 2H, O=CAr-H), 7.44-7.28 (m, 5H, HCAr-H), 3.87 (dd,  $J = 9.8, 9.4$  Hz, 1H, PhCH), 3.04 (dd,  $J = 9.4, 6.6$  Hz, 1H, (Z)-CH<sub>2</sub>C(NO<sub>2</sub>)C(O)Ph), 1.99 (dd,  $J = 9.8, 6.6$  Hz, 1H, (E)-CH<sub>2</sub>C(NO<sub>2</sub>)C(O)Ph). Le produit est identique à celui décrit dans la littérature.<sup>86a</sup>

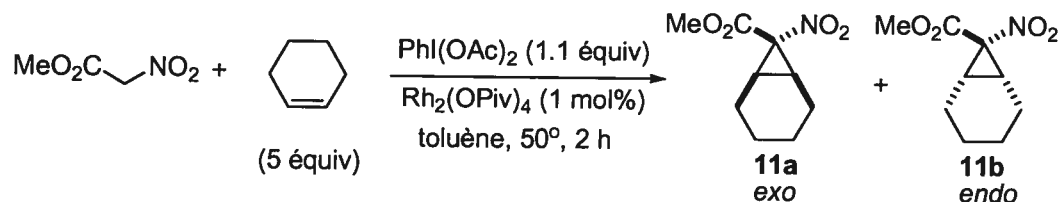


**(trans)-2-Méthyl-1-nitro-2-phénylcyclopropanecarboxylate de méthyle (10d).** La procédure générale pour la cyclopropanation utilisant un alcène comme réactif limitant a été suivie. Le produit brut est chromatographié sur gel de silice (10% AcOEt/hexane) pour donner le produit **10d** sous forme de solide incolore (31 mg, 66%, 97:3 *r.d.*).  $R_f = 0.35$  (10% AcOEt dans l'hexane); p.f.: 53-55 °C; RMN <sup>1</sup>H: (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.34-7.26 (m, 5H, Ar-H), 3.49 (s, 3H, CO<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 2.42-2.38 (d,  $J = 6.9$  Hz, 1H, (Z)-CH<sub>2</sub>C(NO<sub>2</sub>)CO<sub>2</sub>Me), 2.17-2.14 (d,  $J = 6.9$  Hz, 1H, (Z)-CH<sub>2</sub>C(NO<sub>2</sub>)CO<sub>2</sub>Me), 1.54 (s, 3H, PhCCH<sub>3</sub>). Le produit est identique à celui décrit dans la littérature.<sup>86a</sup>

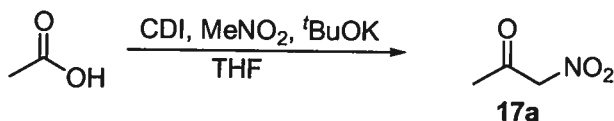


**(1, 1a trans, 1a, 6a cis)-1-Nitro-1, 1a, 6, 6a-tétrahydrocyclopropana[a]indène-1-carboxylate de méthyle (10e).** La procédure générale pour la cyclopropanation utilisant un alcène comme réactif limitant a été suivie. Le produit brut est chromatographié sur gel de silice (10% AcOEt/hexane) pour donner le produit **10e** sous forme de solide incolore (28.5 mg, 61%, 97:3 *r.d.*).  $R_f = 0.3$  (10% AcOEt dans l'hexane); RMN <sup>1</sup>H: (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.45-7.42 (m, 1H, Ar-H(*o*)), 7.25-7.16 (m, 3H, Ar-H(*m,p*)), 3.85-3.83 (d,  $J = 7.4$  Hz, 1H,

PhCH), 3.47-3.37 (m, 2H, PhCH<sub>2</sub>), 3.41 (s, 3H, CO<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 3.16-3.11 (m, 1H, CH<sub>2</sub>CHC(NO<sub>2</sub>)CO<sub>2</sub>Me). Le produit est identique à celui décrit dans la littérature.<sup>86a</sup>



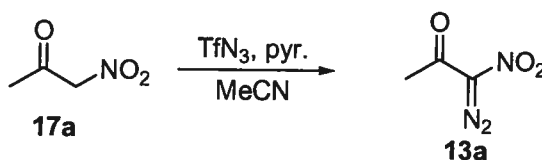
**(exo)-7-Nitrobicyclo[4.1.0]heptane-7-carboxylate d'éthyle (11a).** Le triméthylacétate de rhodium (II) sous forme de dimère (1.2 mg,  $2.0 \times 10^{-3}$  mmol) et le diacétoxyiodobenzène (71 mg, 0.22 mmol) sont placés dans le ballon réactionnel. Du toluène (400  $\mu\text{L}$ ) est ajouté, puis le cyclohexène (82 mg, 1 mmol) est ajouté suivi par le nitroacétate de méthyle (24 mg, 0.20 mmol). La solution est agitée à 50 °C pendant 3 h. Parachèvement: le solvant est évaporé. Le produit brut est chromatographié sur gel de silice (5-10% AcOEt/hexane) pour donner le mélange des diastéréoisomères du produit 11 sous forme d'huile incolore (23 mg, 57%, 88:12 *r.d.*).  $R_f = 0.45$  (10% AcOEt dans l'hexane); RMN <sup>1</sup>H: (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  3.84 (s, 3H, CO<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 2.36-2.31 (m, 2H, CH<sub>2</sub>CH), 1.95-1.85 (m, 4H, CHCH<sub>2</sub>), 1.30-1.21 (m 2H, CHCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>), 1.04-0.95 (m 2H, CHCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>). Le produit est identique à celui décrit dans la littérature.<sup>86a</sup>



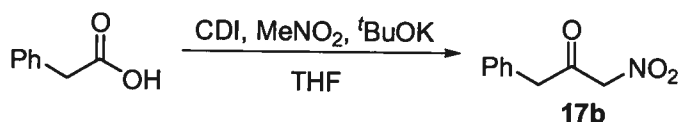
**1-Nitroacétone (17a).** Le carbonyle diimidazole (3.29 g, 20.3 mmol) est ajouté sur une solution d'acide acétique (1.22 g, 20.3 mmol) dans le THF (40 mL). La solution est chauffée à reflux puis agitée pendant 1 h. Entre temps, le nitrométhane (1.54 g, 25.3 mmol) et le *tert*-butoxyde de potassium (2.30 g, 20.5 mmol) sont agités à la température de la pièce pendant une heure. La solution d'anhydride mixte est ajoutée sur la solution de



nitrométhane déprotonnée, puis chauffée à reflux pendant 15 h. Parachèvement: de l'eau est ajoutée, puis la phase organique est extraite avec de l'éther (3X). La phase aqueuse est acidifiée jusqu'à pH = 2. puis extraite avec de l'acétate d'éthyle. Les phases organiques sont combinées, séchées sur MgSO<sub>4</sub>, filtrée et évaporée. Le produit brut est chromatographié sur gel de silice (20% AcOEt/hexane) pour donner le produit **17a** sous forme d'huile jaune (1.53 g, 74%). R<sub>f</sub> = 0.30 (30% AcOEt dans l'hexane); RMN <sup>1</sup>H: (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 5.29 (s, 2H, CH<sub>2</sub>NO<sub>2</sub>), 2.32 (s, 3H, C(O)CH<sub>3</sub>). Le produit est identique à celui décrit dans la littérature.<sup>86b</sup>



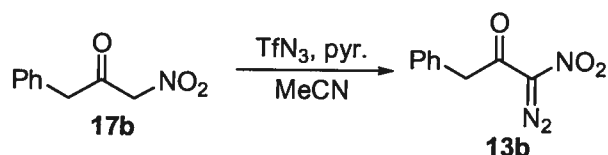
**1-Diazo-1-nitroacétone (13a).** La procédure générale pour le transfert de diazo a été suivie. Le produit brut est chromatographié sur gel de silice (CHCl<sub>3</sub>) pour donner le produit **13a** sous forme d'huile jaune (217 mg, 60%). R<sub>f</sub> = 0.40 (CHCl<sub>3</sub>); RMN <sup>1</sup>H: (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 2.66 (s, 3H, C(O)CH<sub>3</sub>). Le produit est identique à celui décrit dans la littérature.<sup>86b</sup>



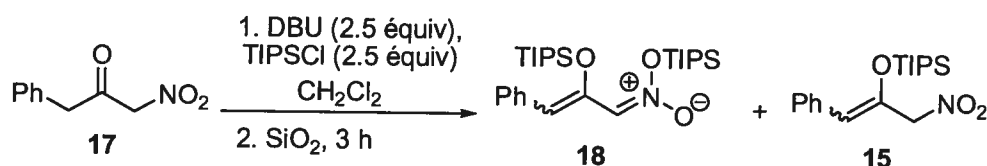
**1-Nitro-3-phénylacétone (17b).**<sup>241</sup> L'imidazole (19.8 g, 291 mmol) est ajouté sur une solution de chlorure de phénylacétyle (21.9 g, 142 mmol) dans le THF (150 mL). La solution est agitée à la température de la pièce pendant 1 h, puis la solution est filtrée pour éliminer le sel de chlorure d'imidazolium. Entre temps, le nitrométhane (10.6 g, 173 mmol) est dissout dans le THF (200 mL), la solution est refroidie à 0 °C et l'hydrure de sodium

<sup>241</sup>Bernasconi, C. F.; Ali, M.; Gunter, J. C. *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 151-157. Voir aussi: Lin, W. rapport de stage post-doctoral, Université de Montréal, 2006.

(60% dans l'huile) (4.09 g (6.80 g), 170 mmol) est ajouté par portion, puis la solution est agitée à la température de la pièce pendant une heure. La solution d'acylimidazole est ajoutée sur la solution de nitrométhane déprotonnée, puis chauffée à reflux pendant 15 h. Parachèvement: de l'eau est ajoutée, puis la phase organique est extraite avec de l'éther (3X). La phase aqueuse est acidifiée jusqu'à pH = 2, puis extraite avec de l'acétate d'éthyle. Les phases organiques sont combinées, séchées sur MgSO<sub>4</sub>, filtrée et évaporée. Le produit brut est chromatographié sur gel de silice (20% AcOEt/hexane) pour donner le produit **17b** est obtenu sous forme de solide jaune (19.3 g, 76%). R<sub>f</sub> = 0.28 (20% AcOEt dans l'hexane); RMN <sup>1</sup>H: (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.42-7.34 (m, 2H, Ar-H), 7.26-7.21 (m, 2H, Ar-H), 5.25 (s, 2H, CH<sub>2</sub>NO<sub>2</sub>), 3.86 (s, 2H, PhCH<sub>2</sub>).



**1-Diazo-1-nitro-3-phénylacétone (13b).**<sup>242</sup> La procédure générale pour le transfert de diazo a été suivie.<sup>241</sup> Le produit brut est chromatographié sur gel de silice (CHCl<sub>3</sub>) pour donner le produit **13b** sous forme de solide jaune (468 mg, 79%). R<sub>f</sub> = 0.37 (20% AcOEt dans l'hexane); RMN <sup>1</sup>H: (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.38-7.26 (m, 5H, Ar-H), 4.34 (s, 2H, PhCH<sub>2</sub>).



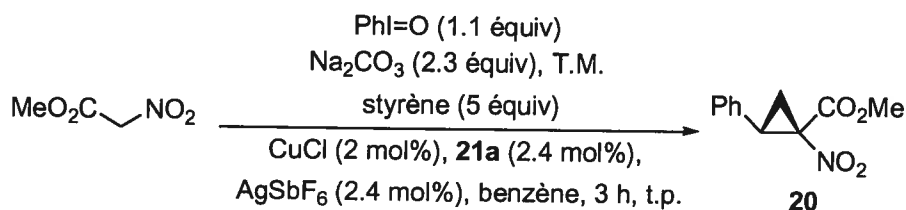
**Triisopropyl{[1-(nitrométhyl)-2-phénylvinyloxy]silane (15).** La 1-nitro-3-phénylacétone (**17b**) (179 mg, 1.00 mmol) est dissoute dans le CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (4 mL), la solution est refroidie à 0 °C puis DBU (380 mg, 2.5 mmol) est ajouté suivi par TIPSCl (482 mg,

<sup>242</sup>Pour la caractérisation, voir: Lin, W. rapport de stage post-doctoral, Université de Montréal, 2006.

2.50 mmol). La solution est agitée à la température de la pièce pendant 2 h. Parachèvement: le solvant est évaporé, puis le produit brut est chromatographié sur gel de silice (5% AcOEt/hexane) pour donner le produit **15**; huile jaunâtre (100 mg, 30%, un seul isomère).  $R_f = 0.35$  (10% AcOEt dans l'hexane); RMN  $^1\text{H}$ : (400 MHz,  $\text{C}_6\text{D}_6$ )  $\delta$  7.51-7.49 (m, 2H, Ar- $H(o)$ ), 7.18-7.14 (m, 2H, Ar- $H(m)$ ), 7.05-7.01 (m, 1H, Ar- $H(p)$ ), 5.42 (s, 1H, PhCH), 4.38 (s, 2H,  $\text{CH}_2\text{NO}_2$ ), 0.94-0.91 (m, 21H); RMN  $^{13}\text{C}$ : (100 MHz,  $\text{C}_6\text{D}_6$ )  $\delta$  141.9, 135.0, 129.3 (2C), 128.3 (2C), 127.5, 117.5, 81.5, 17.8 (6C), 13.7 (3C); IR (pur) 2945, 2868, 1651, 1558, 1464, 1449, 1378, 1174, 998, 883, 694  $\text{cm}^{-1}$ ; SMBR (APCI, Pos) calc. pour  $\text{C}_{13}\text{H}_{20}\text{O}_4\text{N}_1\text{Si}_1$   $[\text{M}-2^i\text{Pr}+\text{MeOH}+\text{H}]^+$ : 282.4  $m/z$ , trouvé 282.4  $m/z$  (100%); aussi  $\text{C}_{18}\text{H}_{30}\text{O}_3\text{N}_1\text{Si}_1$   $[\text{M}+\text{H}]^+$ : 336.2  $m/z$ , trouvé 336.2  $m/z$  (50%). **(5Z)-7-benzylidène-3,3,9,9-tétraisopropyl-2,10-diméthyl-4,8-dioxa-5-aza-3,9-disilaundéc-5-ène 5-oxyde (18)**. Solide incolore (258 mg, 53%, un seul isomère).  $R_f = 0.55$  (10% AcOEt dans l'hexane); RMN  $^1\text{H}$ : (400 MHz,  $\text{C}_6\text{D}_6$ )  $\delta$  7.65-7.61 (m, 3H, Ar- $H(o)$ , CHN(-O)OTIPS), 7.11-7.07 (t,  $J = 7.6$  Hz, 2H, Ar- $H(m)$ ), 6.98-6.94 (t,  $J = 7.6$  Hz, 1H, Ar- $H(p)$ ), 6.75 (s, 1H, PhCH), 1.35-1.26 (m, 3H,  $\text{SiCH}(\text{CH}_3)_2$ ), 1.12-1.06 (d,  $J = 7.4$  Hz, 18H,  $\text{SiCH}(\text{CH}_3)_2$ ), 1.06-1.0 (m, 3H,  $\text{SiCH}(\text{CH}_3)_2$ ), 0.98-0.96 (d,  $J = 6.4$  Hz, 18H,  $\text{SiCH}(\text{CH}_3)_2$ ); RMN  $^{13}\text{C}$ : (100 MHz,  $\text{C}_6\text{D}_6$ )  $\delta$  141.4, 136.3, 129.9 (2C), 128.3, 127.1 (2C), 114.8, 114.3, 18.2 (6C), 18 (6C), 13.6 (3C), 12.9 (3C); IR (pur) 2943, 2866, 1703, 1559, 1463, 1249, 1058, 1009, 883  $\text{cm}^{-1}$ ; SMBR (APCI, Pos) calc. pour  $\text{C}_{13}\text{H}_{20}\text{O}_4\text{N}_1\text{Si}_1$   $[\text{M}-2^i\text{Pr}+\text{MeOH}+\text{H}]^+$ : 282.4  $m/z$ , trouvé 282.4  $m/z$  (100%); aussi  $\text{C}_{18}\text{H}_{30}\text{O}_3\text{N}_1\text{Si}_1$   $[\text{M}+\text{H}]^+$ : 336.2  $m/z$ , trouvé 336.2  $m/z$  (90%).

### Partie expérimentale: chapitre 3

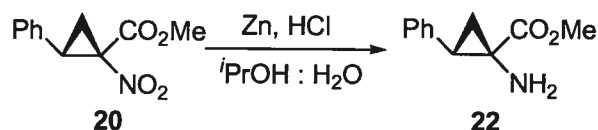
**Procédure générale pour la cyclopropanation asymétrique catalysée au cuivre(I) des alcènes avec un ylure d'iodonium générée *in situ*.** Le CuCl (1 mg, 0.01 mmol, 2 mol%), AgSbF<sub>6</sub> (4.1 mg, 0.012 mmol, 2.4 mol%) et la bis(oxazoline) **21a** (4.0 mg, 0.012 mmol, 2.4 mol%) sont pesés dans un même ballon, à l'intérieur d'une boîte à gants sous atmosphère d'argon. Après avoir été retiré de la boîte à gants, le ballon est mis sous argon, couvert de papier d'aluminium et du benzène (5 mL) est ajouté. La solution est agitée pendant 1 h à la température de la pièce afin de permettre la dissolution des espèces et la formation du catalyseur, puis l'alcène (2.5 mmol, 5.0 équiv) est ajouté à la solution du catalyseur. Dans un second ballon, le PhI=O (121 mg, 0.550 mmol, 1.10 équiv), Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (122 mg, 1.15 mmol, 2.30 équiv) et le tamis moléculaire (approx. 100 mg) sont pesés et chargés ensemble dans un vial, puis purgé sous argon pendant 10 min. Les solides sont alors rapidement transférés sur la solution du catalyseur, suivi immédiatement par le nitroacétate de méthyle (59 mg, 0.50 mmol). La solution est agitée à la température de la pièce pendant 3 h. Parachèvement: de l'eau (5 mL) est ajoutée et la phase organique est extraite avec de l'acétate d'éthyle (2 fois 10 mL). La phase organique est séchée sur sulfate de sodium, filtrée et évaporée sous pression réduite. Le brut est chromatographié pour donner les dérivés cyclopropane, qui furent ensuite analysés par SFC ou GC afin de déterminer l'énantiosélectivité.



**(1R, 2S)-1-Nitro-2-phénylcyclopropanecarboxylate de méthyle (20).** La procédure générale pour la cyclopropanation asymétrique a été suivie. Le brut a été purifié sur gel de

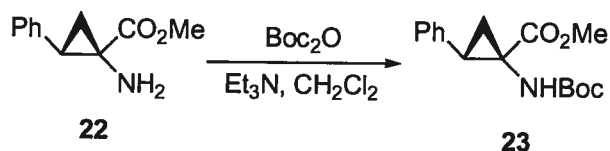
silice (10% AcOEt dans l'hexane) pour donner le produit **20** sous forme de solide blanc (87 mg, 79%, 93:7 *r.d.*, 91.4% *ee*). p.f.: 33-34 °C;  $[\alpha]_D^{20} = -67$  (*c* 1, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>);  $R_f = 0.30$  (10% AcOEt dans hexane); RMN <sup>1</sup>H: (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  7.34-7.29 (m, 3H, Ar-*H(m,p)*), 7.22-7.20 (m, 2H, Ar-*H(o)*), 3.78-3.74 (dd, *J* = 10.8, 9.2 Hz, 1H, PhCH), 3.51 (s, 3H, CO<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 2.45-2.41 (dd, *J* = 9.2, 6.6 Hz, 1H, (*Z*)-CH<sub>2</sub>C(NO<sub>2</sub>)CO<sub>2</sub>Me), 2.24-2.19 (dd, *J* = 10.8, 6.6 Hz, 1H, (*E*)-CH<sub>2</sub>C(NO<sub>2</sub>)CO<sub>2</sub>Me); SFC (OJ Chiracel, 0.8% MeOH, 1 mL/min, 200 bar)  $t_r$  12.3 min (énantiomère majeur),  $t_r$  13.9 min (énantiomère mineur). Le produit est identique à celui décrit dans la littérature (racémique).<sup>86a</sup>

**Procédure générale pour la réduction au zinc du nitro à l'amine.** Au nitrocyclopropane **20** (221 mg, 1.00 mmol) dans <sup>i</sup>PrOH (20 mL) est ajoutée une solution HCl (aq. 1N) (10 mL, 10 mmol), suivi par du Zn en poudre (1.31 g, 20.0 mmol). La solution est agitée à la température de la pièce pendant deux heures. La réaction est parachevée par l'addition de NaHCO<sub>3</sub> (sln. aq. sat.). La solution est agitée vigoureusement pendant 20 min. puis filtrée sur célite. La phase organique est extraite avec CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (3X), séchée sur Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, filtrée et évaporée sous pression réduite. Le résidu huileux est ensuite chromatographié (20% AcOEt dans l'hexanes) pour donner l'amine, qui a ensuite été analysée par SFC pour déterminer l'énantiosélectivité.



**(1R, 2S)-1-Amino-2-phénylcyclopropanecarboxylate de méthyle (22).** La procédure générale pour la réduction au zinc du nitro en amine a été suivie. En partant de **20** (110 mg, 0.50 mmol), le brut a été purifié sur gel de silice (20% AcOEt dans l'hexane) pour donner le produit **22** sous forme de solide blanc (85 mg, 89%).  $[\alpha]_D^{20} = -73$  (*c* 1.5, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>); p.f.: 35 °C; RMN <sup>1</sup>H: (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  7.34-7.20 (m, 5H, Ar-*H*), 3.78 (s, 3H, CO<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 2.84-2.80 (dd, *J* = 9.5, 7.9 Hz, 1H, PhCH), 1.85-1.81 (dd, *J* = 7.9, 5 Hz, 1H, (*Z*)-

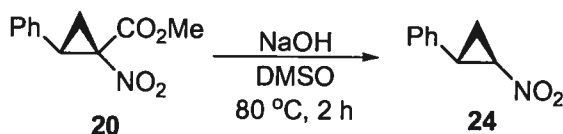
$\text{CH}_2\text{C}(\text{NH}_2)\text{CO}_2\text{Me}$ ), 1.66-1.56 (b, 2H,  $\text{NH}_2$ ) 1.46-1.43 (dd,  $J = 9.5, 5$  Hz, 1H, (*E*)- $\text{CH}_2\text{C}(\text{NH}_2)\text{CO}_2\text{Me}$ ). Le produit est identique à celui décrit dans la littérature (racémique).<sup>87b</sup>



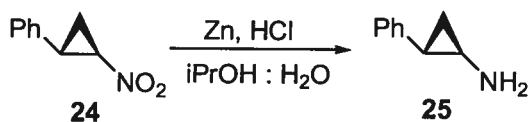
**(1*R*, 2*S*)-1-[(*tert*-Butoxycarbonyl)amino]-2-phénylcyclopropanecarboxylate de méthyle (23).** L'aminoester **22** (110 mg, 0.58 mmol) est dissout dans le  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (2 mL) et la solution est refroidie à 0 °C, puis  $\text{Et}_3\text{N}$  (87 mg, 0.86 mmol) et  $\text{Boc}_2\text{O}$  (138 mg, 0.630 mmol) sont ajoutés et la solution est agitée à cette température pendant 4 h. Parachèvement: le solvant est évaporé, puis de l'acétate d'éthyle est ajouté et la solution est lavée avec  $\text{NH}_4\text{Cl}$  (sln. aq. sat.) puis avec de la saumure. La phase organique est séchée sur  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , filtrée et évaporée sous pression réduite. Le produit brut est chromatographié sur gel de silice (30% AcOEt/hexane) pour donner le produit **23** sous forme d'huile claire (140 mg, 83%).  $R_f = 0.30$  (20% AcOEt dans l'hexane);  $[\alpha]_D^{20} = -79$  ( $c$  1.2,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ); RMN  $^1\text{H}$ : (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.35-7.18 (m, 5H, Ar-*H*), 5.35-5.27 (b, 1H, *NHBoc*), 3.37-3.33 (b, 3H,  $\text{CO}_2\text{CH}_3$ ), 2.87-2.82 (t,  $J = 8.3$  Hz, 1H, Ph*CH*), 2.20-2.16 (dd,  $J = 8.3, 5.7$  Hz, 1H,  $\text{CH}_2\text{C}(\text{NHBoc})\text{CO}_2\text{Me}$ ), 1.64-1.58 (m, 1H,  $\text{CH}_2\text{C}(\text{NHBoc})\text{CO}_2\text{Me}$ ), 1.49 (s, 9H,  $\text{NHCO}_2\text{C}(\text{CH}_3)_3$ ). Le produit est identique à celui décrit dans la littérature.<sup>64,71</sup>

**Procédure générale pour la décarboxylation des nitro esters.** Le nitrocyclopropane **20** (221 mg, 1.00 mmol) est dissout dans le DMSO (5 mL), traité avec NaOH (40 mg, 1.0 mmol, 1.0 équiv) dissout dans l'eau (1.6 mL) et agité à 80 °C pendant 2 h. La réaction est parachevée avec  $\text{NH}_4\text{Cl}$  (sln. aq. sat.) et la phase organique est extraite avec de l'éther, lavée successivement avec de l'eau et de la saumure. La phase organique est séchée sur  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , filtrée et évaporée sous pression réduite. Le brut a été purifié sur gel de silice (5%

AcOEt dans l'hexane) pour donner le 1-nitrocyclopropane **24**, qui est ensuite analysé par SFC afin de déterminer l'énantiosélectivité.

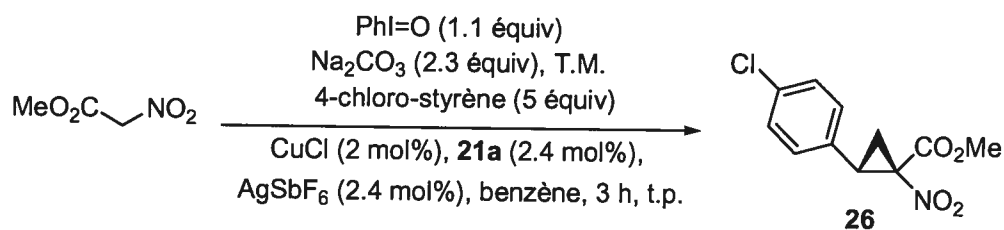


**[(1S, 2R)-2-Nitrocyclopropyl]benzène (24).**<sup>83b</sup> La procédure générale pour la décarboxylation des nitro esters a été suivie, à partir du nitrocyclopropane **20** (90% *ee*). Le brut a été purifié sur gel de silice (5% AcOEt dans l'hexane) pour donner le 1-nitrocyclopropane **24** sous forme d'huile incolore (129 mg, 79%, 94:6 *r.d.*, 90% *ee*).  $R_f = 0.37$  (5% AcOEt dans l'hexane);  $[\alpha]_D^{20} = -312$  ( $c$  1,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ); RMN  $^1\text{H}$ : (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.36-7.27 (m, 3H, Ar- $H(m,p)$ ), 7.14-7.12 (m, 2H, Ar- $H(o)$ ), 4.44-4.40 (ddd,  $J = 7.2, 3.9, 3.1$  Hz, 1H,  $\text{CHNO}_2$ ), 3.17-3.11 (ddd,  $J = 10.6, 7.9, 3.1$  Hz, 1H, ArCH), 2.28-2.22 (ddd,  $J = 10.6, 6.3, 3.9$  Hz, 1H, (*Z*)- $\text{CH}_2$ ), 1.71-1.66 (ddd,  $J = 7.9, 7.2, 6.3$  Hz, 1H, (*E*)- $\text{CH}_2$ ); RMN  $^{13}\text{C}$ : (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  136.8, 129.3(2C), 128.2, 127.1(2C), 62.1, 29.9, 19.2; IR (pur) 1540, 1499, 1362 ( $\text{NO}_2$ )  $\text{cm}^{-1}$ ; SMHR (IE) calc. pour  $\text{C}_9\text{H}_{10}\text{O}_2\text{N}_1$   $[\text{M}+\text{H}]^+$ : 164.07060  $m/z$ , trouvé 164.06997  $m/z$ ; SFC (OJ Chiracel, 1% MeOH, 1 mL/min, 200 bar)  $t_r$  11.17 min (énantiomère majeur),  $t_r$  10.0 min (énantiomère mineur).



**(1R, 2S)-1-Amino-2-phénylcyclopropane (25)** À partir de **24** (129 mg, 90% *ee*), la procédure générale pour la réduction au zinc du nitro à l'amine a été suivie. Le résidu huileux a été chromatographié (20% AcOEt dans hexanes) pour donner le produit **25** sous forme d'huile incolore (87 mg, 83%, >95:5 *r.d.*).  $R_f = 0.27$  (5% méthanol dans le

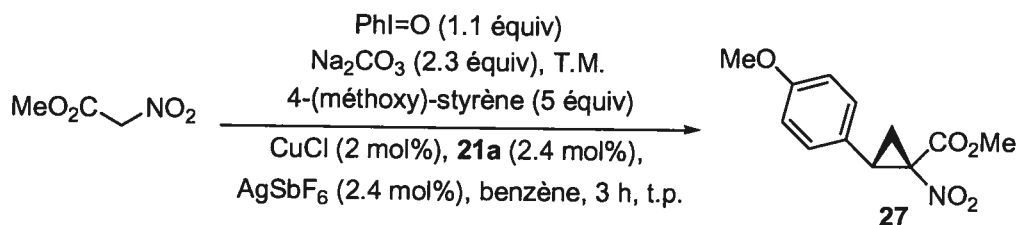
dichlorométhane);  $[\alpha]_D^{20} = -124$  ( $c$  1,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ); Litt.  $[\alpha]_D^{20} = -135.4$  ( $c$  0.81,  $\text{CHCl}_3$ );<sup>243</sup> RMN  $^1\text{H}$ : (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.26-7.23 (m 2H, Ar- $H(m)$ ), 7.16-7.12 (m, 1H, Ar- $H(p)$ ), 7.03-7.0 (m, 2H, Ar- $H(o)$ ), 2.57-2.53 (ddd,  $J = 7.2, 4.2, 3.1$  Hz, 1H,  $\text{CHNH}_2$ ), 1.88-1.84 (ddd,  $J = 9.2, 5.9, 3.1$  Hz, 1H,  $\text{PhCH}$ ), 1.69-1.64 (b, 2H,  $\text{NH}_2$ ), 1.07-1.02 (ddd,  $J = 9.2, 5.1, 4.2$  Hz, 1H, ( $Z$ )- $\text{CH}_2$ ), 1.0-0.95 (ddd,  $J = 7.2, 5.9, 5.1$ , Hz, 1H, ( $E$ )- $\text{CH}_2$ ). Le produit est identique à celui décrit dans la littérature.<sup>243</sup>



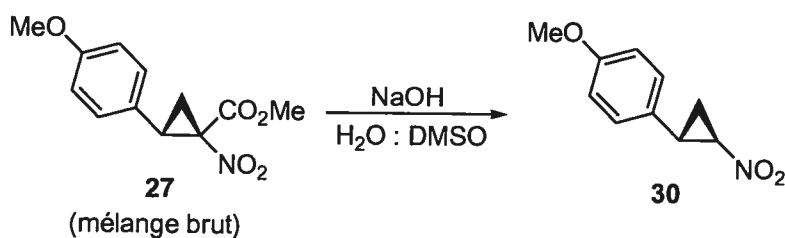
**(1R, 2S)-1-Nitro-2-(4-chlorophényl)-cyclopropanecarboxylate de méthyle (26).** La procédure générale pour la cyclopropanation asymétrique a été suivie. Le brut a été purifié sur gel de silice (10% AcOEt dans l'hexane) pour donner le produit **26** sous forme d'huile incolore (58 mg, 47%, 92:8 *r.d.*, 91.4% *ee*).  $[\alpha]_D^{20} = -59$  ( $c$  1,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ); RMN  $^1\text{H}$ : (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.29 (d,  $J = 8.4$  Hz, 2H, Ar- $H(o)$ ), 7.15 (d,  $J = 8.4$  Hz, 2H, Ar- $H(m)$ ), 3.71-3.67 (dd,  $J = 10.7, 9.1$  Hz, 1H, ArCH), 3.55 (s, 3H,  $\text{CO}_2\text{CH}_3$ ), 2.40-2.36 (dd,  $J = 9.1, 6.8$  Hz, 1H, ( $Z$ )- $\text{CH}_2\text{C}(\text{NO}_2)\text{CO}_2\text{Me}$ ), 2.22-2.17 (dd,  $J = 10.7, 6.7$  Hz, 1H, ( $E$ )- $\text{CH}_2\text{C}(\text{NO}_2)\text{CO}_2\text{Me}$ ); SFC (OJ Chiracel, 0.8% MeOH, 1 mL/min, 130 bar)  $t_r$  18.5 min (énantiomère majeur),  $t_r$  20.5 min (énantiomère mineur). Le produit est identique à celui décrit dans la littérature (racémique).<sup>86a</sup>

<sup>243</sup> Csuk, R.; Schabel, M. J.; von Scholz, Y. *Tetrahedron Asymmetry* **1996**, 7, 3505-3512.



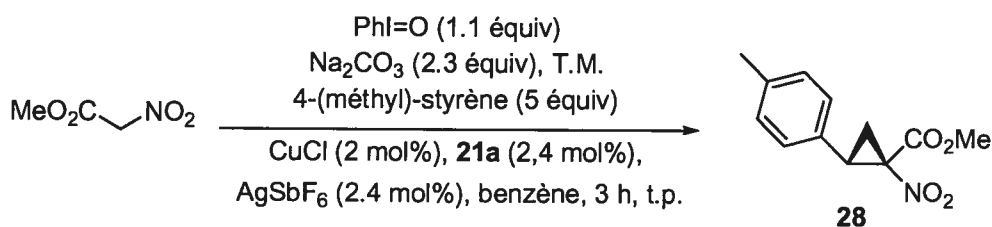


**(1*R*, 2*S*)-1-Nitro-2-(4-méthoxyphényl)-cyclopropanecarboxylate de méthyle (27).** La procédure générale pour la cyclopropanation asymétrique a été suivie. Le rendement et la diastéréosélectivité ont été déterminés par l'analyse RMN  $^1\text{H}$  du brut en utilisant le trichloroéthylène comme standard interne. Observé dans le mélange du brut réactionnel: RMN  $^1\text{H}$ : (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.13-7.07 (d,  $J = 8.9$  Hz, 2H, Ar- $H(m)$ ), 6.84-6.80 (d,  $J = 8.9$  Hz, 2H, Ar- $H(o)$ ), 3.80 (s, 3H, ArOCH $_3$ ), 3.73-3.69 (dd,  $J = 10.8, 9.1$  Hz, 1H, CHAr), 3.54 (s, 3H, CO $_2$ CH $_3$ ), 2.42-2.38 (dd,  $J = 9.1, 6.6$  Hz, 1H, (*Z*)-CH $_2$ C(NO $_2$ )CO $_2$ Me), 2.21-2.16 (dd,  $J = 10.8, 6.6$  Hz, 1H, (*E*)-CH $_2$ C(NO $_2$ )CO $_2$ Me). Le produit n'a pu être purifié sur gel de silice (décomposition) et a été soumis directement aux conditions de décarboxylation pour donner le nitrocyclopropane **30**.

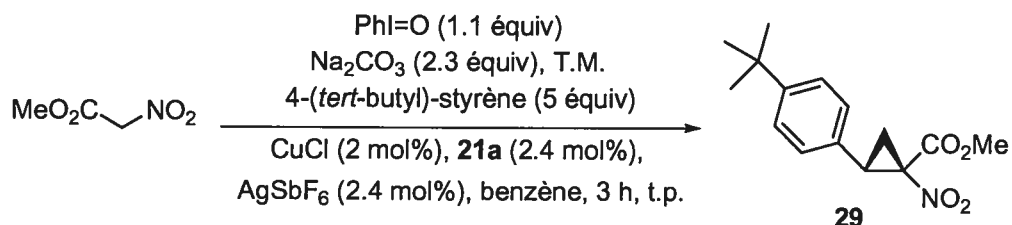


**1-Méthoxy-4-[(1*S*, 2*R*)-2-nitrocyclopropyl]benzène (30).** Le mélange brut du nitrocyclopropane **27** (71% de rendement par standard interne, 92:8 *r.d.*) a été soumis à la procédure générale de décarboxylation des nitro esters. Le brut a été purifié sur gel de silice (5% AcOEt dans l'hexane) pour donner le 1-nitrocyclopropane **30** sous forme d'huile incolore (44 mg, 76%, >95:5 *r.d.*, 68% *ee*);  $R_f = 0.37$  (5% AcOEt dans l'hexane);  $[\alpha]_D^{20} = -146$  ( $c$  0.85,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ); RMN  $^1\text{H}$ : (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.08-7.04 (d,  $J = 8.6$  Hz, 2H, Ar- $H(m)$ ), 6.88-6.84 (d,  $J = 8.6$  Hz, 2H, Ar- $H(m)$ ), 4.36-4.33 (ddd,  $J = 7.2, 3.9, 2.9$  Hz, 1H, CHNO $_2$ ), 3.80 (s, 3H, CH $_3$ O), 3.13-3.07 (ddd,  $J = 10.6, 7.9, 2.9$  Hz, 1H, ArCH), 2.24-2.19

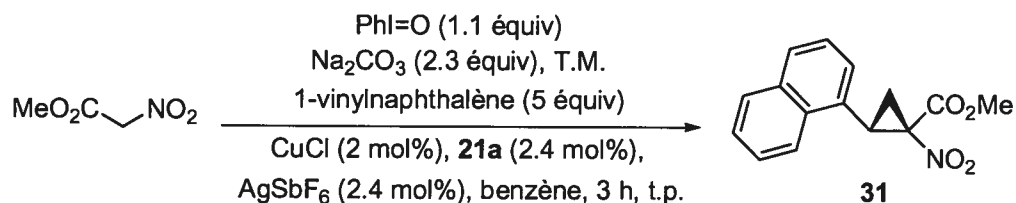
(ddd,  $J = 10.6, 6.3, 3.9$  Hz, 1H, (*Z*)- $\text{CH}_2$ ), 1.67-1.61 (ddd,  $J = 7.9, 7.2, 6.3$  Hz, 1H, (*E*)- $\text{CH}_2$ ); RMN  $^{13}\text{C}$ : (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  159.0, 128.1, 127.8 (2C), 114.1 (2C), 61.5, 55.2, 28.9, 18.5; IR (pur) 1539, 1516, 1363 ( $\text{NO}_2$ ), 1249, 1179  $\text{cm}^{-1}$ ; SMHR (IE) calc. pour  $\text{C}_9\text{H}_{10}\text{O}_2\text{N}_1$   $[\text{M}+\text{H}]^+$ : 194.08116  $m/z$ , trouvé 194.08127  $m/z$ ; SFC (OJ Chiracel, 1% MeOH, 1 mL/min, 200 bar)  $t_r$  24.2 min (énantiomère majeur),  $t_r$  18.9 min (énantiomère mineur).



**(1*R*, 2*S*)-1-Nitro-2-(4-méthylphényl)-cyclopropanecarboxylate de méthyle (28).** La procédure générale pour la cyclopropanation asymétrique a été suivie. Le brut a été purifié sur gel de silice (10% AcOEt dans l'hexane) pour donner le produit **28** sous forme d'huile incolore (92 mg, 78%, 93:7 *r.d.*, 91.6% *ee*).  $R_f = 0.30$  (10% AcOEt dans hexane);  $[\alpha]_D^{20} = -34$  ( $c$  1,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ); RMN  $^1\text{H}$ : (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.13-7.07 (m, 4H, Ar-*H*), 3.75-3.71 (dd,  $J = 10.8, 9.2$  Hz, 1H, *CH*Ar), 3.53 (s, 3H,  $\text{CO}_2\text{CH}_3$ ), 2.45-2.41 (dd,  $J = 9.2, 6.5$  Hz, 1H, (*Z*)- $\text{CH}_2\text{C}(\text{NO}_2)\text{CO}_2\text{Me}$ ), 2.32 (s, 3H, Ar $\text{CH}_3$ ), 2.23-2.18 (dd,  $J = 10.8, 6.5$  Hz, 1H, (*E*)- $\text{CH}_2\text{C}(\text{NO}_2)\text{CO}_2\text{Me}$ ); RMN  $^{13}\text{C}$ : (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  162.4, 138.0, 129.1 (2C), 128.8, 128.0 (2C), 71.6, 53.0, 34.0, 21.0, 20.9; IR (pur) 1747 (C=O), 1543, 1438, 1347 ( $\text{NO}_2$ ), 1218, 1146  $\text{cm}^{-1}$ ; SMBR (APCI, Pos) calc. pour  $\text{C}_{12}\text{H}_{13}\text{O}_4\text{N}_1$   $[\text{M}+\text{H}]^+$ : 236.2  $m/z$ , trouvé 236.2  $m/z$ ; SFC (OJ Chiracel, 0.8% MeOH, 1 mL/min, 200 bar)  $t_r$  10.4 min (énantiomère majeur),  $t_r$  11.6 min (énantiomère mineur).

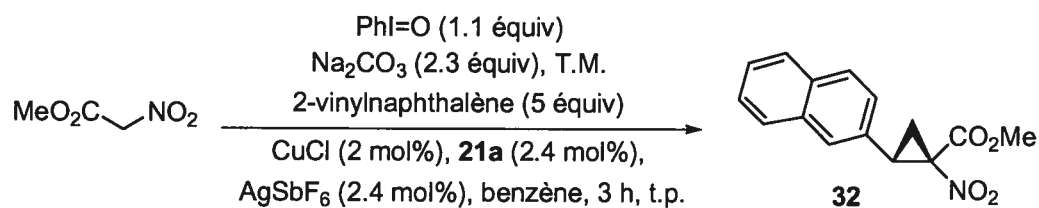


**(1R, 2S)-1-Nitro-2-(4-*tert*-butylphényl)-cyclopropanecarboxylate de méthyle (29).** La procédure générale pour la cyclopropanation asymétrique a été suivie. Le brut a été purifié sur gel de silice (10% AcOEt dans l'hexane) pour donner le produit **29** sous forme d'huile incolore (111 mg, 80%, 93:7 *r.d.*, 90% *ee*).  $R_f = 0.33$  (10% AcOEt dans l'hexane);  $[\alpha]_D^{20} = -65.5$  (*c* 1,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ); RMN  $^1\text{H}$ : (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.34-7.31 (d,  $J = 8.2$  Hz, 2H, Ar-*H* (*m*)), 7.13-7.11 (d,  $J = 8.2$  Hz, 2H, Ar-*H* (*o*)), 3.76-3.72 (dd,  $J = 10.7, 9.2$  Hz, 1H, ArCH), 3.50 (s, 3H,  $\text{CO}_2\text{CH}_3$ ), 2.46-2.42 (dd,  $J = 9.2, 6.5$  Hz, 1H, (*Z*)- $\text{CH}_2\text{C}(\text{NO}_2)\text{CO}_2\text{Me}$ ), 2.24-2.19 (dd,  $J = 10.7, 6.5$  Hz, 1H, (*E*)- $\text{CH}_2\text{C}(\text{NO}_2)\text{CO}_2\text{Me}$ ), 1.29 (s, 9H,  $(\text{CH}_3)_3\text{C}$ ); RMN  $^{13}\text{C}$ : (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  162.2, 151.0, 128.6, 127.7 (2C), 125.1 (2C), 71.3, 52.7, 34.2, 33.7, 30.9 (3C), 20.7; IR (pur) 1745 (C=O), 1543, 1438, 1345 ( $\text{NO}_2$ ), 1217, 1146  $\text{cm}^{-1}$ ; SMBR (APCI, Pos) calc. pour  $\text{C}_{15}\text{H}_{19}\text{O}_4\text{N}_1$   $[\text{M}+\text{H}]^+$ : 278.2 *m/z*, trouvé 278.2 *m/z*; SFC (OJ Chiracel, 0.8% MeOH, 1 mL/min, 200 bar)  $t_r$  9.9 min (énantiomère majeur),  $t_r$  10.9 min (énantiomère mineur).

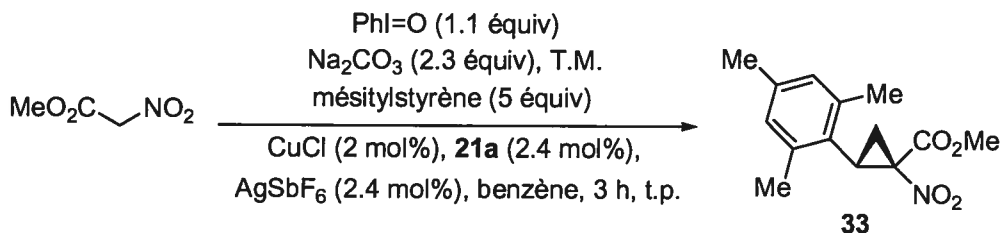


**(1R, 2S)-2-(1-Naphtyl)-1-nitrocyclopropanecarboxylate de méthyle (31).** La procédure générale pour la cyclopropanation asymétrique a été suivie. Le brut a été purifié sur gel de silice (10% AcOEt dans l'hexane) pour donner le produit **31** sous forme de solide cristallin (72 mg, 53%, 93:7 *r.d.*, 91.4% *ee*). p.f. = 84-86 °C;  $[\alpha]_D^{20} = +126$  (*c* 1,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ); RMN  $^1\text{H}$ : (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8.18 (dd,  $J = 8.2, 0.9$  Hz, 1H, Ar-*H*), 7.90-7.83 (m, 2H, Ar-*H*), 7.63-

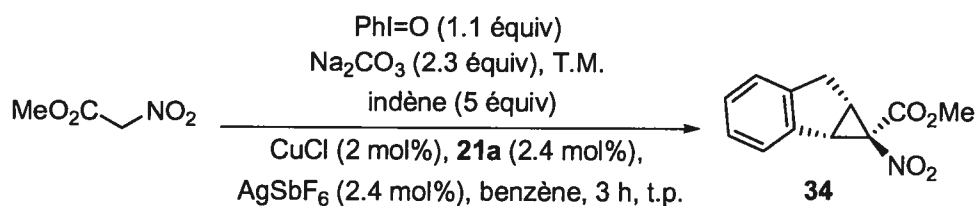
7.52 (m, 2H, Ar-*H*), 7.44 (t,  $J = 7.7$  Hz, 1H, Ar-*H*), 7.30 (dd,  $J = 7.1, 0.9$  Hz, 1H, Ar-*H*), 4.17 (dd,  $J = 10.6, 9.2$  Hz, 1H, CHAr), 3.23 (s, 3H, CO<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 2.68-2.64 (dd,  $J = 9.2, 6.5$  Hz, 1H, (*Z*)-CH<sub>2</sub>C(NO<sub>2</sub>)CO<sub>2</sub>Me), 2.35-2.31, (dd,  $J = 10.6, 6.5$  Hz, 1H, (*E*)-CH<sub>2</sub>C(NO<sub>2</sub>)CO<sub>2</sub>Me); SFC (OJ Chiracel, 1.5% MeOH, 1.5 mL/min, 200 bar)  $t_r$  11.6 min (énantiomère majeur),  $t_r$  15.9 min (énantiomère mineur). Le produit est identique à celui décrit dans la littérature (racémique).<sup>87b</sup>



**(1*R*, 2*S*)-1-Nitro-2-(2-naphtyl)-cyclopropanecarboxylate de méthyle (32).** La procédure générale pour la cyclopropanation asymétrique a été suivie. Le brut a été purifié sur gel de silice (10% AcOEt dans l'hexane) pour donner le produit **32** sous forme de solide cristallin (100 mg, 74%, 91:9 *r.d.*, 91% *ee*).  $R_f = 0.33$  (10% AcOEt dans l'hexane);  $[\alpha]_D^{20} = -132$  ( $c$  1.25, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>); RMN <sup>1</sup>H: (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  7.84-7.79 (m, 3H, Ar-*H*), 7.65 (s, 1H, 1-Naph-*H*), 7.51-7.49 (m, 2H, Ar-*H*), 7.35-7.32 (dd,  $J = 8.5, 1.9$  Hz, 1H, Ar-*H*), 3.95-3.91 (dd,  $J = 10.7, 9.2$  Hz, 1H, ArCH), 3.46 (s, 3H, CO<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 2.62-2.58 (dd,  $J = 9.2, 6.6$  Hz, 1H, (*Z*)-CH<sub>2</sub>C(NO<sub>2</sub>)CO<sub>2</sub>Me), 2.34-2.30 (dd,  $J = 10.7, 6.6$  Hz, 1H, (*E*)-CH<sub>2</sub>C(NO<sub>2</sub>)CO<sub>2</sub>Me); RMN <sup>13</sup>C: (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  162.1, 132.6, 129.1, 128.0, 127.5, 127.3, 127.0, 126.2, 126.1, 125.7, 71.4, 52.9, 34.1, 20.7; IR (pur) 1740 (C=O), 1545, 1439, 1349 (NO<sub>2</sub>), 1212, 1144 cm<sup>-1</sup>; SMBR (APCI, Pos) calc. for C<sub>15</sub>H<sub>13</sub>O<sub>4</sub>N<sub>1</sub> [M+H]<sup>+</sup>: 272.2 *m/z*, trouvé 272.2 *m/z*; SFC (OJ Chiracel, 3% MeOH, 2 mL/min, 200 bar)  $t_r$  8.1 min (énantiomère majeur),  $t_r$  9.4 min (énantiomère mineur). Aussi, SFC (OJ Chiracel, 2% MeOH, 2 mL/min, 200 bar)  $t_r$  11.8 min (énantiomère majeur),  $t_r$  13.9 min (énantiomère mineur).

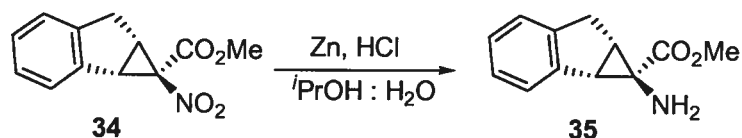


**(1R, 2S)-1-Nitro-2-mésitylcyclopropanecarboxylate de méthyle (33).** La procédure générale pour la cyclopropanation asymétrique a été suivie. Le brut a été purifié sur gel de silice (10% AcOEt dans l'hexane) pour donner le produit **33** sous forme d'huile incolore (72 mg, 54%, >95:5 *r.d.*, 92.8% *ee*).  $R_f = 0.33$  (10% AcOEt dans l'hexane);  $[\alpha]_D^{20} = -109.5$  (*c* 1,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ); RMN  $^1\text{H}$ : (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  6.81 (s, 2H, Ar-*H*), 3.55-3.52 (m, 4H,  $\text{CO}_2\text{CH}_3$ , Ar-*CH*), 2.58-2.53 (dd,  $J = 9.9, 6.4$  Hz, 1H, (*Z*)- $\text{CH}_2\text{C}(\text{NO}_2)\text{CO}_2\text{Me}$ ), 2.44-2.39 (dd,  $J = 11.1, 6.4$  Hz, 1H, (*E*)- $\text{CH}_2\text{C}(\text{NO}_2)\text{CO}_2\text{Me}$ ), 2.31 (s, 6H, Ar- $\text{CH}_3(o)$ ), 2.24 (s, 3H, Ar- $\text{CH}_3(p)$ ); RMN  $^{13}\text{C}$ : (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  163.6, 137.2, 129.2 (2C), 125.8, 71.1, 53.0, 33.0, 25.1 (2C), 20.7, 20.3; IR (pur) 1744 (C=O), 1542, 1437, 1343 ( $\text{NO}_2$ ), 1226, 1144  $\text{cm}^{-1}$ ; SMBR (APCI, Pos) calc. pour  $\text{C}_{14}\text{H}_{16}\text{O}_4\text{N}_1$   $[\text{M}+\text{H}]^+$ : 264.3 *m/z*, trouvé 264.2 *m/z*; SFC (OJ Chiracel, 1.5% MeOH, 1.5 mL/min, 200 bar)  $t_r$  3.9 min (énantiomère majeur),  $t_r$  4.5 min (énantiomère mineur).

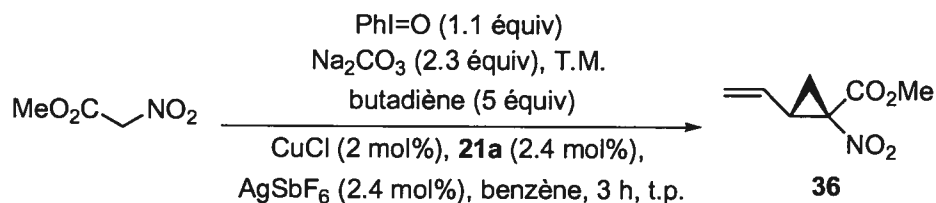


**(1R, 1aS, 6aS)-1-Nitro-1, 1a, 6, 6a-tétrahydrocyclopropana[a]indène-1-carboxylate de méthyle (34).** La procédure générale pour la cyclopropanation asymétrique a été suivie. Le brut a été purifié sur gel de silice (10% AcOEt dans l'hexane) pour donner le produit **34** sous forme de solide cristallin (84 mg, 72%, >95:5 *r.d.*).  $[\alpha]_D^{20} = -198$  (*c* 1,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ); RMN  $^1\text{H}$ : (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.45-7.42 (m, 1H, Ar-*H(o)*), 7.25-7.16 (m, 3H, Ar-*H(m,p)*), 3.85-3.83 (d,  $J = 7.4$  Hz, 1H, Ph-*CH*), 3.47-3.37 (m, 2H, Ph- $\text{CH}_2$ ), 3.41 (s, 3H,  $\text{CO}_2\text{CH}_3$ ), 3.16-

3.11 (m, 1H,  $\text{CH}_2\text{CHC}(\text{NO}_2)\text{CO}_2\text{Me}$ ). L'excès énantiomérique (97.5% *ee*) a été déterminé à partir du dérivé aminocyclopropane **35**. Le produit est identique à celui décrit dans la littérature (racémique).<sup>87a</sup>

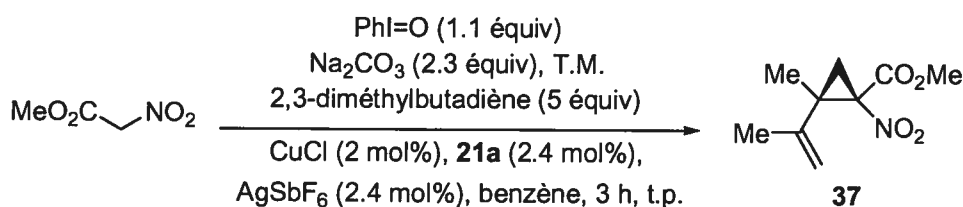


**(1R, 1aS, 6aS)-1-Amino-1, 1a, 6, 6a-tétrahydrocyclopropana[a]indène-1-carboxylate de méthyle (35)**. (66 mg, 76%, 97.5% *ee*) La procédure générale pour la réduction au zinc du nitro en amine a été suivie. À partir du nitroester **34**, le brut a été purifié sur gel de silice (20% AcOEt dans l'hexane) pour donner le produit **35** sous forme d'huile jaunâtre.  $R_f = 0.20$  (20% AcOEt dans l'hexane);  $[\alpha]_D^{20} = -242$  (*c* 1,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ); RMN  $^1\text{H}$ : (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.29-7.27 (dd,  $J = 4.3, 1.7$  Hz, 1H, Ar-*H*(*o*)), 7.12-7.11 (m, 3H, Ar-*H* (*m, p*)), 3.35 (s, 3H,  $\text{CO}_2\text{CH}_3$ ), 3.34-3.30 (dd,  $J = 17.3, 0.9$  Hz, 1H, ArCH), 3.25-3.19 (dd,  $J = 17.3, 6.9$  Hz, 1H,  $\text{CH}_2\text{CHC}(\text{NO}_2)\text{CO}_2\text{Me}$ ), 2.90-2.88 (d,  $J = 6.8$  Hz, 1H, (*Z*)-ArCH $_2$ ), 2.30-2.26 (ddd,  $J = 6.9, 6.8, 0.9$  Hz, 1H, (*E*)-ArCH $_2$ ), 2.20-1.85 (b, 2H,  $\text{NH}_2$ ); RMN  $^{13}\text{C}$ : (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  171.4, 144.8, 139.4, 126.1, 125.7, 124.3, 123.5, 51.1, 44.1, 41.6, 33.0, 32.8; IR (pur) 3375 (N-H) 1725 (C=O), 1305, 1130  $\text{cm}^{-1}$ ; SMBR (APCI, Pos) calc. pour  $\text{C}_{12}\text{H}_{13}\text{O}_2\text{N}_1$   $[\text{M}+\text{H}]^+$ : 204.2 *m/z*, trouvé 204.2 *m/z*; SFC (OJ Chiracel, 4% MeOH, 0.8 mL/min, 150 bar)  $t_r$  12.6 min (énantiomère majeur),  $t_r$  11.2 min (énantiomère mineur).



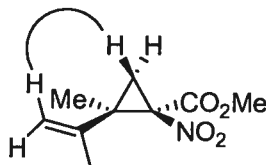
**(1R, 2S)-1-Nitro-2-vinylcyclopropanecarboxylate de méthyle (36)**. La procédure générale pour la cyclopropanation asymétrique a été suivie, sauf que le 1,3-butadiène a été

condensé dans un ballon à 0 °C puis dissout dans le benzène avant son addition sur la solution de catalyseur. Le brut a été purifié sur gel de silice (10% AcOEt dans l'hexane) pour donner le produit **36** sous forme d'huile incolore (72 mg, 84%, 82:18 *r.d.*, 90% *ee*).  $R_f = 0.36$  (10% AcOEt dans l'hexane);  $[\alpha]_D^{20} = +12$  (*c* 1, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>); RMN <sup>1</sup>H: (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 5.55-5.45 (ddd, *J* = 17.2, 10, 7.6 Hz, 1H, CH=CH<sub>2</sub>), 5.39-5.34 (ddd, *J* = 17.2, 1.3, 0.6 Hz, 1H, (*E*)-CH<sub>2</sub>=CH), 5.28-5.25 (ddd, *J* = 10, 1.3, 0.7 Hz, 1H, (*Z*)-CH<sub>2</sub>=CH), 3.85 (s, 3H, CO<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 3.12-3.05 (dddd, *J* = 10.4, 8.9, 7.6, 0.7, 0.7 Hz, 1H, CH<sub>2</sub>=CHCH), 2.08-2.04 (dd, *J* = 10.4, 6.5 Hz, 1H, (*Z*)-CH<sub>2</sub>), 2.01-1.98 (dd, *J* = 8.9, 6.5 Hz, 1H, (*E*)-CH<sub>2</sub>); RMN <sup>13</sup>C: (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 162.9, 129.7, 120.4, 70.6, 53.2, 32.5, 21.7; IR (pur) 1744 (C=O), 1543, 1439, 1349 (NO<sub>2</sub>), 1214, 1146 cm<sup>-1</sup>; SMHR (IE) calc. pour C<sub>7</sub>H<sub>9</sub>O<sub>4</sub>N<sub>1</sub>Na<sub>1</sub> [M+Na]<sup>+</sup>: 194.04237 *m/z*, trouvé 194.0426 *m/z*; GC (gamma dex 120-125 °C, 0.5 °C/min) *t*<sub>r</sub> 7.21 min (énantiomère majeur), *t*<sub>r</sub> 7.63 min (énantiomère mineur).



**(1R, 2R)-2-Isopropényl-2-méthyl-1-nitrocyclopropanecarboxylate de méthyle (37).** La procédure générale pour la cyclopropanation asymétrique a été suivie. Le brut a été purifié sur gel de silice (10% AcOEt dans l'hexane) pour donner le produit **37** sous forme d'huile incolore (54 mg, 54%, >95:5 *r.d.*, 85% *ee*).  $R_f = 0.33$  (10% AcOEt dans l'hexane);  $[\alpha]_D^{20} = -99.5$  (*c* 1, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>); RMN <sup>1</sup>H: (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 4.98 (s, 1H, (*E*)-CH<sub>2</sub>=C), 4.74 (s, 1H, (*Z*)-CH<sub>2</sub>=C), 3.76 (s, 3H, CO<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 2.14-2.12 (d, *J* = 6.7 Hz, 1H, (*Z*)-CH<sub>2</sub>), 1.99-1.96 (d, *J* = 6.7 Hz, 1H, (*E*)-CH<sub>2</sub>), 1.76 (s, 3H, CH<sub>3</sub>C=CH<sub>2</sub>), 1.33 (s, 3H, CH<sub>3</sub>C-C(NO<sub>2</sub>)CO<sub>2</sub>Me); RMN <sup>13</sup>C: (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 164.8, 142.5, 115.1, 75.9, 53.8, 40.9, 27.8, 21.8, 20.4; IR (pur) 1744 (C=O), 1545, 1438, 1360 (NO<sub>2</sub>), 1312, 1241, 1124 cm<sup>-1</sup>; SMBR (APCI, Pos) calc. pour C<sub>9</sub>H<sub>13</sub>O<sub>4</sub>N<sub>1</sub> [M+H]<sup>+</sup>: 200.2 *m/z*, trouvé 200.2 *m/z*; GC (gamma dex, 120-130 °C,

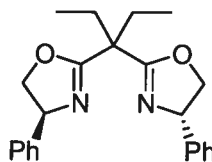
0.5 °C/min)  $t_r$  11.43 (énantiomère majeur),  $t_r$  11.73 (énantiomère mineur). Preuve de la stéréochimie relative: la stéréochimie relative a été déterminée par une expérience NOESY 1D sélective, tel qu'illustré:



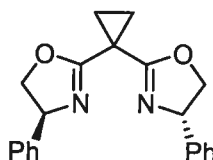
**Procédure générale pour la cyclisation des bis(oxazolines):** Le diamide (1.0 mmol, 1.0 équiv) est dissout dans l'*o*-xylène (20 mL) puis  $\text{Ti}(\text{O}^i\text{Pr})_4$  (28 mg, 0.10 mmol, 0.10 équiv) est ajouté. Le ballon réactionnel est équipé d'un appareil Dean-Stark et la solution est agitée pendant 15 h à reflux. Parachèvement:  $\text{NH}_4\text{Cl}$  (sln. aq. sat.) est ajouté et la phase organique est extraite avec  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ . La phase organique est lavée avec  $\text{NaHCO}_3$  (sln. aq. sat.) puis avec de la saumure. La phase organique est séchée sur  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , filtrée et évaporée sous pression réduite. Le produit brut est chromatographié sur gel de silice.

**Procédure générale pour la synthèse de bis(oxazolines) pontées.**<sup>125d</sup> La (4*S*)-4-phényl-2-[[[(4*S*)-4-phényl-4,5-dihydro-1,3-oxazol-2-yl]méthyl]-4,5-dihydro-1,3-oxazole (**21e**) (46 mg, 0.15 mmol) est dissoute dans le THF (1 mL), puis TMEDA (35 mg, 0.30 mmol) est ajouté et la solution est refroidie à -78 °C. LDA (0.30 mmol, généré à partir de BuLi et  $^i\text{Pr}_2\text{NH}$  dans 1 mL THF) est ajouté lentement. Dix minutes plus tard l'iodoalcane (0.375 mmol, 2.50 équiv) est ajouté. La solution est agitée à 0 °C pendant 2 h. Parachèvement:  $\text{NH}_4\text{Cl}$  (sln. aq. sat.) est ajouté et la phase organique est extraite avec AcOEt. La phase organique est lavée avec  $\text{NaHCO}_3$  (sln. aq. sat.) puis avec de la saumure. La phase organique est séchée sur  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , filtrée et évaporée sous pression réduite. Le produit brut est chromatographié sur gel de silice.





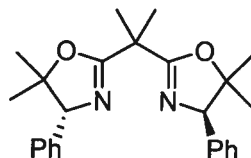
**(4S)-2-{1-Éthyl-1-[(4S)-4-phényl-4,5-dihydro-1,3-oxazol-2-yl]propyl}-4-phényl-4,5-dihydro-1,3-oxazole (21f).** La procédure générale pour la synthèse de bis(oxazolines) pontées a été suivie. Le produit brut est chromatographié sur gel de silice (40% AcOEt/hexane) pour donner le produit **21f** sous forme d'huile incolore (26 mg, 59%).  $R_f = 0.35$  (50% AcOEt dans l'hexane);  $[\alpha]_D^{20} = -180$  ( $c$  1, EtOH); RMN  $^1\text{H}$ : (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.40-7.27 (m, 10H, Ar-H), 5.31-5.26 (dd,  $J = 10.2, 8$  Hz, 2H, PhCH), 4.72-4.67 (dd,  $J = 10.2, 8.4$  Hz, 2H,  $\text{OCH}_2$ ), 4.17-4.13 (t,  $J = 8.2$  Hz, 2H,  $\text{OCH}_2$ ), 2.25-2.12 (m, 4H,  $\text{CH}_2\text{CH}_3$ ), 1.0-0.96 (t,  $J = 7.5$  Hz, 6H,  $\text{CH}_2\text{CH}_3$ ). Le produit est identique à celui décrit dans la littérature.<sup>244</sup>



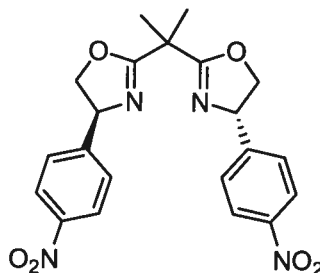
**(4S)-4-Phényl-2-{1-[(4S)-4-phényl-4,5-dihydro-1,3-oxazol-2-yl]cyclopropyl}-4,5-dihydro-1,3-oxazole (21g).** La procédure générale pour la synthèse de bis(oxazolines) pontées a été suivie. Le produit brut est chromatographié sur gel de silice (30% AcOEt/hexane) pour donner le produit **21g** sous forme d'huile incolore (18 mg, 42%).  $R_f = 0.30$  (40% AcOEt dans l'hexane);  $[\alpha]_D^{20} = -168$  ( $c$  1, EtOH); RMN  $^1\text{H}$ : (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.39-7.27 (m, 10H, Ar-H), 5.26-5.21 (dd,  $J = 9.9, 8.4$  Hz, 2H, PhCH), 4.73-4.68 (dd,  $J =$

<sup>244</sup> Murakata, M.; Tsutsui, H.; Hoshino, O. *Org. Lett.* **2001**, *3*, 299-302.

9.9, 7.7 Hz, 2H, OCH<sub>2</sub>), 4.21-4.17 (t, *J* = 8.2 Hz, 2H, OCH<sub>2</sub>), 1.63-1.59 (m, 4H, CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>).  
Le produit est identique à celui décrit dans la littérature.<sup>245</sup>



**(4R)-2-{1-[(4R)-5,5-Diméthyl-4-phényl-4,5-dihydro-1,3-oxazol-2-yl]-1-méthyléthyl}-5,5-diméthyl-4-phényl-4,5-dihydro-1,3-oxazole (21k).** Ce produit a été synthétisé à partir de l' amino alcool correspondant en utilisant la procédure générale. Le produit **21k** est obtenu sous forme de solide blanc. *R<sub>f</sub>* = 0.35 (50% AcOEt dans l'hexane);  $[\alpha]_D^{20} = +138$  (*c* 1, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>); RMN <sup>1</sup>H: (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  7.33-7.21 (m, 10H, Ar-*H*), 4.87 (s, 2H, PhCH), 1.70 (s, 6H, O-C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 1.58 (s, 6H, O-C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 0.87 (s, 6H, N=C(O)C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>). Le produit est identique à celui décrit dans la littérature.<sup>246</sup>

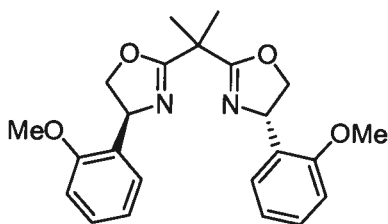


**(4S)-2-{1-Méthyl-1-[(4S)-4-(4-nitrophényl)-4,5-dihydro-1,3-oxazol-2-yl]éthyl}-4-(4-nitrophényl)-4,5-dihydro-1,3-oxazole (21h).** Ce produit a été synthétisé à partir de l'aminoalcool correspondant en utilisant la procédure générale. Le produit **21h** est obtenu sous forme d'huile jaune. *R<sub>f</sub>* = 0.15 (50% AcOEt dans l'hexane);  $[\alpha]_D^{20} = +85$  (*c* 1.1,

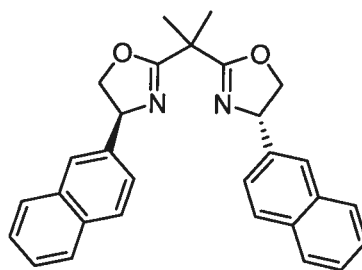
<sup>245</sup> a) Wong, A.; Welch, C. J.; Kuethe, J. T.; Vazquez, E.; Shaimi, M.; Henderson, D.; Davies, I. W.; Hugues, D. L. *Org. Biomol. Chem.* **2004**, *2*, 168-174. b) Charette, A. B.; Janes, M. K.; Lebel, H. *Tetrahedron Asymmetry* **2003**, *14*, 867-872.

<sup>246</sup> Corey, E. J.; Ishihara, K. *Tetrahedron Lett.* **1992**, *33*, 6807-6810.

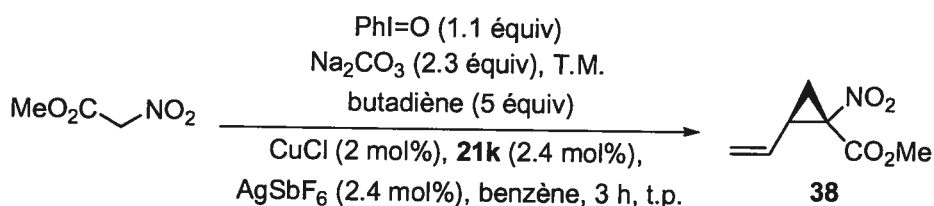
CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>); RMN <sup>1</sup>H: (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8.17-8.15 (d, *J* = 8.8 Hz, 4H, Ar-*H(o)*), 7.44-7.42 (d, *J* = 8.8 Hz, 4H, Ar-*H(m)*), 5.37-5.32 (dd, *J* = 10.2, 7.3 Hz, 2H, ArCH), 4.76-4.71 (dd, *J* = 10.2, 8.3 Hz, 2H, CH<sub>2</sub>O), 4.15-4.11 (dd, *J* = 8.3, 7.3 Hz, 2H, CH<sub>2</sub>O), 1.67 (s, 6H, C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>); RMN <sup>13</sup>C: (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 171.2, 149.4, 147.4, 127.5, 124.0, 75.0, 68.9, 55.1, 39.1, 24.3; IR (pur) 2986, 2222, 1651, 1601, 1516, 1346, 1147, 1112, 913, 854, 730 cm<sup>-1</sup>; SMBR (APCI, Pos) calc. pour C<sub>21</sub>H<sub>21</sub>O<sub>6</sub>N<sub>4</sub> [M+H]<sup>+</sup>: 425.2 *m/z*, trouvé 425.2 *m/z*.



**(4S)-4-(2-Méthoxyphényl)-2-{{1-[(4S)-4-(2-méthoxyphényl)-4,5-dihydro-1,3-oxazol-2-yl]-1-méthyléthyl}}-4,5-dihydro-1,3-oxazole (21i).** Ce produit a été synthétisé à partir de l'amino alcool correspondant en utilisant la procédure générale. Le produit **21i** est obtenu sous forme de solide blanc. *R<sub>f</sub>* = 0.55 (50% AcOEt dans l'hexane); [α]<sub>D</sub><sup>20</sup> = -97 (*c* 1, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>); RMN <sup>1</sup>H: (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.59-7.54 (d, *J* = 9.1 Hz, 2H, Ar-*H*), 7.32-7.25 (m, 4H, Ar-*H*), 6.98-6.91 (m, 4H, Ar-*H*), 5.55-5.49 (dt, *J* = 9.5, 3.6 Hz, 2H, ArCH), 4.42-4.37 (dd, *J* = 11.3, 9.9 Hz, 2H, CH<sub>2</sub>O), 4.26-4.22 (dd, *J* = 11.3, 4.1 Hz, 2H, CH<sub>2</sub>O), 3.91 (s, 6H, OCH<sub>3</sub>), 1.47 (s, 3H, C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 1.41 (s, 3H, C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>); RMN <sup>13</sup>C: (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 173.0, 157.2, 129.4, 128.7, 125.0, 121.0, 111.0, 66.5, 55.4, 50.7, 49.9, 49.8, 23.0, 22.9; IR (pur) 3348, 2939 2249, 1726, 1668, 1509, 1492, 1463, 1244, 1166, 1127, 1024 cm<sup>-1</sup>; SMBR (APCI, Pos) calc. pour C<sub>23</sub>H<sub>27</sub>O<sub>4</sub>N<sub>2</sub> [M+H]<sup>+</sup>: 395.2 *m/z*, trouvé 395.2 *m/z*.

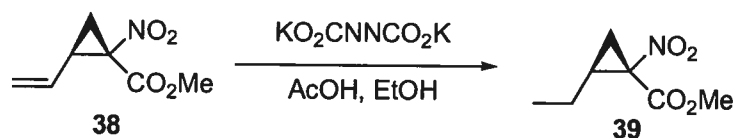


**(4S)-2-{1-Méthyl-1-[(4S)-4-(2-naphtyl)-4,5-dihydro-1,3-oxazol-2-yl]éthyl}-4-(2-naphtyl)-4,5-dihydro-1,3-oxazole (21j).** Ce produit a été synthétisé à partir de l' amino alcool correspondant en utilisant la procédure générale. Le produit **21j** est obtenu sous forme de solide blanc.  $R_f = 0.35$  (50% AcOEt dans l'hexane);  $[\alpha]_D^{20} = +110$  ( $c$  1,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ); RMN  $^1\text{H}$ : (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.81-7.77 (m, 6H, Ar- $H$ ), 7.73-7.71 (d,  $J = 7.7$  Hz, 2H, Ar- $H$ ), 7.46-7.37 (m, 6H, Ar- $H$ ), 5.46-5.41 (dd,  $J = 10, 7.5$  Hz, 2H, ArCH), 4.79-4.75 (dd,  $J = 10, 8.4$  Hz, 2H,  $\text{CH}_2\text{O}$ ), 4.30-4.26 (dd,  $J = 8.4, 7.5$  Hz, 2H,  $\text{CH}_2\text{O}$ ), 1.75 (s, 6H,  $\text{C}(\text{CH}_3)_2$ ); RMN  $^{13}\text{C}$ : (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  170.5, 139.6, 133.3, 132.9, 128.7, 127.9, 127.6, 126.1, 125.8, 125.6, 124.5, 75.4, 69.7, 39.0, 24.5; IR (pur) 3053, 2984, 1655, 1238, 1144, 1112, 976, 819, 748  $\text{cm}^{-1}$ ; SMBR (APCI, Pos) calc. pour  $\text{C}_{29}\text{H}_{27}\text{O}_2\text{N}_2$   $[\text{M}+\text{H}]^+$ : 435.2  $m/z$ , trouvé 435.2  $m/z$ .



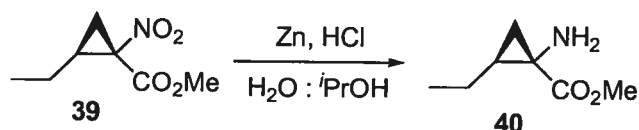
**(1S, 2R)-1-Nitro-2-vinylcyclopropanecarboxylate de méthyle (38).** La procédure générale pour la cyclopropanation asymétrique a été suivie, sauf que le 1,3-butadiène a été condensé dans un ballon à 0 °C puis dissout dans le benzène avant son addition sur la solution de catalyseur. La bis(oxazoline) **21k** a été employée comme ligand chiral. Le brut a été purifié sur gel de silice (10% AcOEt dans l'hexane) pour donner le produit **38** sous forme d'huile incolore (506 mg *trans*, 160 mg *cis*, 73%, 81:19 *r.d.*, 92.7% *ee*).  $R_f = 0.36$

(10% AcOEt dans l'hexane);  $[\alpha]_D^{20} = -13$  ( $c$  1,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ); RMN  $^1\text{H}$ : (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  5.55-5.45 (ddd,  $J = 17.2, 10, 7.6$  Hz, 1H,  $\text{CH}=\text{CH}_2$ ), 5.39-5.34 (ddd,  $J = 17.2, 1.3, 0.6$  Hz, 1H, (*E*)- $\text{CH}_2=\text{CH}$ ), 5.28-5.25 (ddd,  $J = 10, 1.3, 0.7$  Hz, 1H, (*Z*)- $\text{CH}_2=\text{CH}$ ), 3.85 (s, 3H,  $\text{CO}_2\text{CH}_3$ ), 3.12-3.05 (dddd,  $J = 10.4, 8.9, 7.6, 0.7, 0.7$  Hz, 1H,  $\text{CH}_2=\text{CHCH}$ ) 2.08-2.04 (dd,  $J = 10.4, 6.5$  Hz, (*Z*)- $\text{CH}_2$ ), 2.01-1.98 (dd,  $J = 8.9, 6.5$  Hz, 1H, (*E*)- $\text{CH}_2$ ); RMN  $^{13}\text{C}$ : (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  162.9, 129.7, 120.4, 70.6, 53.2, 32.5, 21.7; IR (pur) 1744 (C=O), 1543, 1439, 1349 ( $\text{NO}_2$ ), 1214, 1146  $\text{cm}^{-1}$ ; SMHR (IE) calc. pour  $\text{C}_7\text{H}_9\text{O}_4\text{N}_1\text{Na}_1$   $[\text{M}+\text{Na}]^+$ : 194.04237  $m/z$ , trouvé 194.0426  $m/z$ ; GC (gamma dex 120-130  $^\circ\text{C}$ , 0.5  $^\circ\text{C}/\text{min}$ )  $t_r$  7.44 min (énantiomère majeur),  $t_r$  7.17 min (énantiomère mineur).

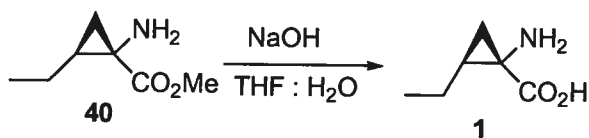


(1*S*, 2*S*)-2-Éthyl-1-nitrocyclopropanecarboxylate de méthyle (39). Le vinylcyclopropane 38 (171 mg, 1.00 mmol, 92.7% *ee*) et l'azodicarboxylate de potassium (1.94 g, 10.0 mmol) sont dissout dans l'éthanol (5 mL). La solution est refroidie à 0  $^\circ\text{C}$ , puis une solution d'acide acétique (1.20 g, 20.0 mmol) dans l'éthanol (1 mL) est ajoutée sur 30 min, puis la solution est agitée à 40  $^\circ\text{C}$  pendant 2 h. Parachèvement: lorsque la couleur jaune a disparu, de l'eau est ajoutée et la phase organique est extraite avec de l'acétate d'éthyle. La phase organique est séchée sur  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , filtrée et évaporée pour donner directement le produit 39 sous forme d'huile incolore (168 mg, 97%).  $R_f = 0.35$  (10% AcOEt dans l'hexane);  $[\alpha]_D^{20} = -29$  ( $c$  1,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ); RMN  $^1\text{H}$ : (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  3.87 (s, 3H,  $\text{CO}_2\text{CH}_3$ ), 2.41-2.36 (ddt,  $J = 10.4, 8.9, 7.4$  Hz, 1H,  $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{CH}$ ), 1.90-1.86 (dd,  $J = 10.4, 6$  Hz, 1H,  $\text{CH}_2\text{C}(\text{NO}_2)\text{CO}_2\text{Me}$ ), 1.68-1.64 (dd,  $J = 8.9, 6$  Hz, 1H,  $\text{CH}_2\text{C}(\text{NO}_2)\text{CO}_2\text{Me}$ ), 1.55-1.44 (m, 1H,  $\text{CH}_3\text{CH}_2$ ), 1.42-1.31 (m, 1H,  $\text{CH}_3\text{CH}_2$ ), 1.05-1 (t,  $J = 7.4$  Hz, 3H,  $\text{CH}_2\text{CH}_3$ ); RMN  $^{13}\text{C}$ : (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  164.1, 70.4, 53.3, 32.1, 23.1, 21.4,

12.8; IR (pur) 2968, 1742 (C=O), 1541, 1438, 1348 (NO<sub>2</sub>), 1215, 1145, 892 cm<sup>-1</sup>; SMHR (IE) calc. pour C<sub>7</sub>H<sub>11</sub>O<sub>4</sub>N<sub>1</sub>Na<sub>1</sub> [M+Na]<sup>+</sup>: 196.0580 *m/z*, trouvé 196.0588 *m/z*.

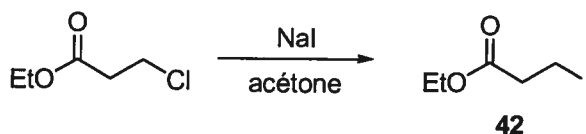


**(1S, 2S)-1-Amino-2-éthylcyclopropanecarboxylate de méthyle (40).** Au nitrocyclopropane **39** (85 mg, 0.50 mmol) dans *i*PrOH (10 mL) est ajoutée une solution HCl (aq. 1N) (5.0 mL, 5.0 mmol), suivi par du Zn en poudre (654 mg, 10.0 mmol). La solution est agitée à la température de la pièce pendant deux heures. La réaction est parachevée par l'addition de NaHCO<sub>3</sub> (sln. aq. sat.). La solution est agitée vigoureusement pendant 20 min. puis filtrée sur célite. La phase organique est extraite avec CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (3X), séchée sur Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, filtrée et évaporée sous pression réduite. Le résidu huileux est ensuite chromatographié (20% AcOEt dans l'hexanes) pour donner l'amine **40** sous forme d'huile incolore (55 mg, 77%). *R<sub>f</sub>* = 0.35 (50% AcOEt dans l'hexane); [α]<sub>D</sub><sup>20</sup> = -33 (*c* 1, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>); RMN <sup>1</sup>H: (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 3.72 (s, 3H, CO<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 2.39-2.11 (b, 2H, NH<sub>2</sub>), 1.58-1.39 (m, 2H, CH<sub>3</sub>CH<sub>2</sub>CH), 1.37-1.29 (dt, *J* = 9.1, 7.7 Hz, 1H, CH<sub>3</sub>CH<sub>2</sub>CH), 1.24-1.21 (dd, *J* = 7.7, 4.4 Hz, 1H, (*Z*)-CH<sub>2</sub>C(NO<sub>2</sub>)CO<sub>2</sub>Me), 1.13-1.1 (dd, *J* = 9.1, 4.4 Hz, 1H, (*E*)-CH<sub>2</sub>C(NO<sub>2</sub>)CO<sub>2</sub>Et), 0.93-0.89 (t, *J* = 7.4 Hz, 3H, CHCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>); RMN <sup>13</sup>C: (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 175.3, 52.0, 40.0, 34.2, 22.9, 20.7, 13.7; IR (pur) 2961, 2874, 1721 (C=O), 1436, 1314, 1193, 1152 cm<sup>-1</sup>; SMBR (APCI, Pos) calc. pour C<sub>7</sub>H<sub>13</sub>O<sub>2</sub>N<sub>1</sub> [M+H]<sup>+</sup>: 144.2 *m/z*, trouvé 144.2 *m/z*.

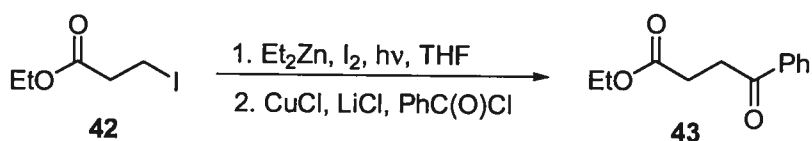


**Acide (1*S*, 2*S*)-1-amino-2-éthylcyclopropanecarboxylique (1).** L'ainoester **40** (50 mg, 0.35 mmol) est dissout dans le THF (1 mL) puis NaOH 1 M (sln. aq., 1 mL) est ajouté et la solution est agitée à la température de la pièce pendant 3 h. Parachèvement: la solution est acidifiée jusqu'à ce que la solution soit à pH 2, puis le solvant est évaporé. Le produit est purifié par chromatographie échangeuse d'ions (Dowex 50WX8-200, 100-200 mesh, 6 g, préalablement lavée avec 30 mL NH<sub>4</sub>OH 5% (p/p), suivi de 30 mL d'eau et de 30 mL HCl 1.2 M; élution avec 30 mL d'eau, 30 mL 1.5% NH<sub>4</sub>OH, 3% NH<sub>4</sub>OH, 5% NH<sub>4</sub>OH). Le produit **1** est obtenu sous forme de solide blanc (37 mg, 83%). p.f.: 213 °C (déc.);  $[\alpha]_D^{20} = +28$  (*c* 0.5, H<sub>2</sub>O); RMN <sup>1</sup>H: (400 MHz, D<sub>2</sub>O)  $\delta$  1.65-1.55 (m, 1H, CH<sub>3</sub>CH<sub>2</sub>CH), 1.53-1.41 (m, 2H, CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 1.30-1.25 (m, 2H, CH<sub>2</sub>C(NH<sub>2</sub>)CO<sub>2</sub>H), 0.92-0.89 (t, *J* = 7.1 Hz, 3H, CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>); RMN <sup>13</sup>C: (100 MHz, D<sub>2</sub>O)  $\delta$  175.1, 40.5, 28.4, 20.7, 17.8, 13.5; IR (pur) 2964 (b), 1577 (C=O), 1440, 1404, 1296, 1224 cm<sup>-1</sup>; SMBR (APCI, Pos) calc. pour C<sub>6</sub>H<sub>11</sub>O<sub>2</sub>N<sub>1</sub> [M+H]<sup>+</sup>: 130.2 *m/z*, trouvé 130.2 *m/z*. Le produit est identique à celui décrit dans la littérature.<sup>57b, 59a, 62c</sup>

### Partie expérimentale: chapitre 5



**3-Iodopropionate d'éthyle (42).** L'iodure de sodium (27.4 g, 183 mmol) est ajouté à une solution du 3-chloropropionate d'éthyle (5.00 g, 36.6 mmol) dans l'acétone (100 mL). Le ballon est alors équipé d'un réfrigérant et la solution est portée à reflux pendant 16 h. Parachèvement: de l'acétate d'éthyle et de l'eau sont ajoutés à la solution à la température de la pièce. La phase organique est extraite puis lavée avec une solution saturée de  $\text{NaHCO}_3$ , suivi par une solution saturée de  $\text{Na}_2\text{SO}_3$  et de saumure. La phase organique est séchée sur  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , filtrée et évaporée sous pression réduite. Le produit brut est suffisamment pur pour être utilisé directement. Le produit **42** est obtenu sous forme d'huile incolore (7.9 g, 95%).  $R_f = 0.4$  (10% acétate dans l'hexane);  $^1\text{H RMN}$ : (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  4.18 (q,  $J = 7$  Hz, 2H,  $\text{CH}_2\text{CH}_3$ ), 3.33 (t,  $J = 7$  Hz, 2H,  $\text{CH}_2\text{I}$ ), 2.96 (t,  $J = 7$  Hz, 2H,  $\text{CH}_2\text{C(O)}$ ), 1.28 (t,  $J = 7$  Hz, 3H,  $\text{CH}_2\text{CH}_3$ ). Le produit est identique à celui décrit dans la littérature.<sup>247</sup>

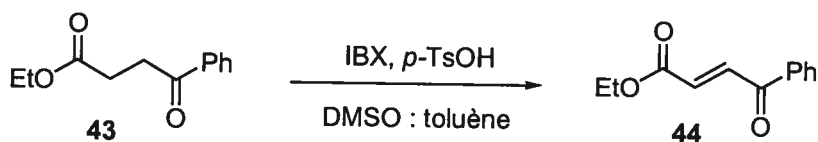


**4-Oxo-4-phénylbutanoate d'éthyle (43).** L'iodure **42** (160 mg, 0.70 mmol) et l'iode (178 mg, 0.70 mmol) sont pesés dans un tube RMN sec, un septum est ajouté, couvert avec du téflon puis le tube est purgé rigoureusement à l'argon pendant 10 min. Le THF (0.7 mL) est ajouté et le tube est agité manuellement. Le tube est à nouveau purgé rigoureusement à

<sup>247</sup> Salaün, J.; Bennani, F.; Compain, J.-C.; Fadel, A.; Ollivier, J. *J. Org. Chem.* **1980**, *45*, 4129-4135.



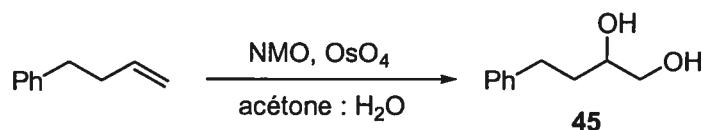
l'argon pendant 10 min. Le diéthylzinc (86 mg, 0.70 mmol) est ajouté puis la solution est irradiée à l'aide d'une lampe solaire 275 W (General Electric), placée à environ 20 cm du tube pour prévenir l'évaporation du solvant dû au réchauffement de la solution. Après l'irradiation, la solution est utilisée directement. Dans un autre ballon, le CuCl (75 mg, 0.84 mmol) et le LiCl (71 mg, 1.7 mmol) sont pesés sous atmosphère d'argon dans la boîte à gants. Après avoir été retiré de la boîte à gants, le ballon est mis sous argon, du THF (0.7 mL) est ajouté et la solution est refroidie à -78 °C. La solution de l'organozincique est ensuite ajoutée lentement puis la solution est réchauffée à 0 °C et agitée pendant 15 min. La solution est de nouveau refroidie à -78 °C avant l'ajout du chlorure de benzoyle (197 mg, 1.40 mmol). La solution est agitée à la température de la pièce pendant 16 h. Parachèvement: une solution de NH<sub>4</sub>Cl (sln. sq. sat.) est ajoutée et la phase organique est extraite à l'éther. La phase organique est lavée successivement avec NaHCO<sub>3</sub> (sln. aq. sat.), Na<sub>2</sub>SO<sub>3</sub> (sln. aq. sat.) et de la saumure. La phase organique est séchée sur MgSO<sub>4</sub>, filtrée et évaporée sous pression réduite. Le produit brut est chromatographié sur gel de silice (10 à 20% AcOEt/hexane) pour donner le produit **43** sous forme d'huile incolore (113 mg, 78%).  $R_f = 0.45$  (20% acétate dans l'hexane); <sup>1</sup>H RMN: (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.99-7.96 (m, 2H, Ar-H (*o*)), 7.59-7.53 (m, 1H, Ar-H (*p*)), 7.48-7.43 (m, 2H, Ar-H (*m*)), 4.15 (q,  $J = 7$  Hz, 2H, CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 3.31 (t,  $J = 7$  Hz, 2H, CH<sub>2</sub>C(O)Ph), 2.75 (t,  $J = 7$  Hz, 2H, CH<sub>2</sub>CO<sub>2</sub>Et), 1.26 (t,  $J = 7$  Hz, 3H, CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>). Le produit est identique à celui décrit dans la littérature.<sup>248</sup>



**(2E)-4-Oxo-4-phénylbut-2-énoate d'éthyle (44).** Le dicarbonyl **43** (113 mg, 0.55 mmol) est dissout dans le toluène (3.6 mL) et le DMSO (1.8 mL) puis IBX (199 mg, 0.71 mmol) et *p*-TsOH (27.5 mg, 0.16 mmol) sont ajoutés. La solution est chauffée à 70 °C et la solution

<sup>248</sup> Mattson, A. E.; Bharadwaj, A. R.; Scheidt, K. A. *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 2314-2315.

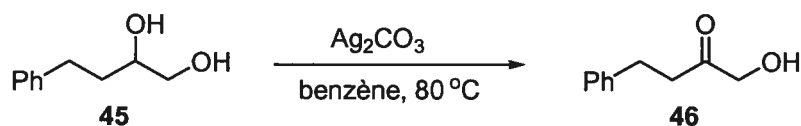
est agitée pendant 24 h. La conversion est faible, du IBX (800 mg, 2.80 mmol) est ajouté et la solution est agitée pendant 24 h additionnelles. Parachèvement: la solution est refroidie à la température de la pièce, une solution de  $\text{NH}_4\text{Cl}$  (sln. aq. sat.) est ajoutée et la phase organique est extraite avec de l'éther. La phase organique est lavée avec de la saumure, séchée sur  $\text{MgSO}_4$ , filtrée et évaporée sous pression réduite. Le produit brut est chromatographié sur gel de silice (5 à 10% AcOEt/hexane) pour donner le produit **44** sous forme d'huile jaunâtre (62 mg, 55%).  $R_f = 0.5$  (20% acétate dans l'hexane); RMN  $^1\text{H}$ : (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8.01-7.99 (m, 2H, Ar-H), 7.91 (d,  $J = 15.6$  Hz, 1H, ArC(O)CH=CH), 7.63-7.60 (m, 1H, Ar-H), 7.53-7.49 (m, 2H, Ar-H), 6.89 (d,  $J = 15.6$  Hz, 1H, ArC(O)CH=CH), 4.30 (t,  $J = 7.2$  Hz, 2H,  $\text{CO}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$ ), 1.35 (q,  $J = 7.2$  Hz, 3H,  $\text{CO}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$ ). Le produit est identique à celui décrit dans la littérature.<sup>249</sup>



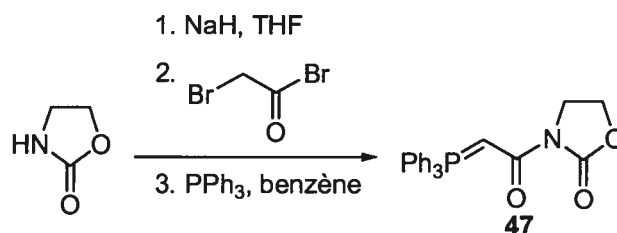
**4-Phénylbutane-1,2-diol (45).** Le 4-phényl-1-butène (2.64 g, 20.0 mmol) est dissout dans l'acétone (5 mL). Le NMO (3.28 g, 28.0 mmol), de l'eau (10 mL) et le tétraoxyde d'osmium (7 mL de solution 0.07 M dans l'eau, 0.50 mmol) sont ajoutés et la solution est agitée à la température de la pièce pendant 16 h. Parachèvement: du  $\text{Na}_2\text{SO}_3$  (1.60 g) est ajouté et la solution est agitée pendant 15 min. La phase organique est extraite avec de l'acétate d'éthyle, lavée avec HCl (sln. aq. 10%) puis  $\text{NaHCO}_3$  (sln. aq. sat.). La phase organique est séchée sur  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , filtrée et évaporée sous pression réduite. Le produit brut est chromatographié sur gel de silice (30-50% AcOEt/hexane) pour donner le produit **45** sous forme d'huile incolore (2.45 g, 74%).  $R_f = 0.2-0.35$  (50% acétate dans l'hexane); RMN  $^1\text{H}$ : (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.32-7.26 (m, 2H, Ar-H), 7.23-7.17 (m, 3H, Ar-H), 3.77-3.63 (m, 2H,  $\text{CH}_2\text{OH}$ ), 3.50-3.44 (m, 1H, CH-OH), 2.85-2.78 (m, 1H, CH-Ph), 2.74-2.66

<sup>249</sup> Ronsheim, M. D.; Zercher, C. K. *J. Org. Chem.* **2003**, *68*, 4535-4538.

(m, 1H, CH-Ph), 2.50-2.43 (b, 1H, O-H), 2.30-2.23 (b, 1H, O-H), 1.81-1.71 (m, 2H, CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>Ph). Le produit est identique à celui décrit dans la littérature.<sup>250</sup>



**1-Hydroxy-4-phénylbutan-2-one (46).** Le diol **45** (100 mg, 0.60 mmol) et le carbonate d'argent (3.3 g, 12 mmol) sont dissout dans benzène (6 mL) et la solution est chauffée à 80 °C (la solution est hétérogène). La solution est agitée à cette température pendant 24 h. Parachèvement: la solution est filtrée sur célite, lavée avec du CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>. Le solvant est ensuite évaporé. Le produit brut est chromatographié sur gel de silice (30% AcOEt/hexane) pour donner le produit **46** sous forme d'huile incolore (60 mg, 61%).  $R_f = 0.35$  (30% AcOEt dans l'hexane); RMN <sup>1</sup>H: (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.33-7.26 (m, 2H, Ar-H), 7.24-7.16 (m, 3H, Ar-H), 4.22-4.18 (b, 2H, CH<sub>2</sub>OH), 3.11-3.05 (b, 1H, O-H), 3.01-2.96 (t,  $J = 7.5$  Hz, 2H, CH<sub>2</sub>C(O)), 2.76-2.72 (t,  $J = 7.5$  Hz, 2H, CH<sub>2</sub>Ph); RMN <sup>13</sup>C: (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 206.7, 140.0, 128.5 (3C), 128.0, 126.3, 68.2, 39.8, 29.4. Le produit est identique à celui décrit dans la littérature.<sup>251</sup>



**3[(Triphénylphosphoranylidène)acétyl]-1,3-oxazolidin-2-one (47).** À une suspension de NaH (847 mg, 35.5 mmol) dans le THF (45 mL) est ajouté l'oxazolidone (2.67 g, 30.7

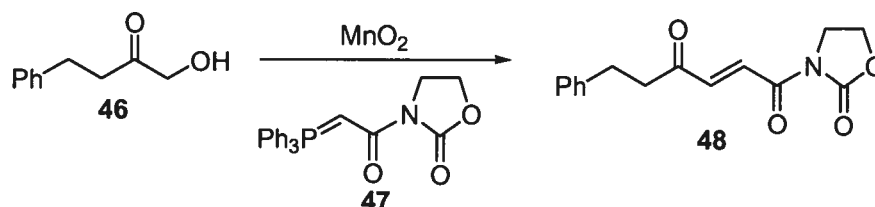
<sup>250</sup> Itami, K.; Kamei, T.; Mitsudo, K.; Nokami, T.; Yoshida, J.-I. *J. Org. Chem.* **2001**, *66*, 3970-3976.

<sup>251</sup> Krafft, M. E.; Dasse, O. A.; Jarrett, S.; Fievre, A. *J. Org. Chem.* **1995**, *60*, 5093-5101.

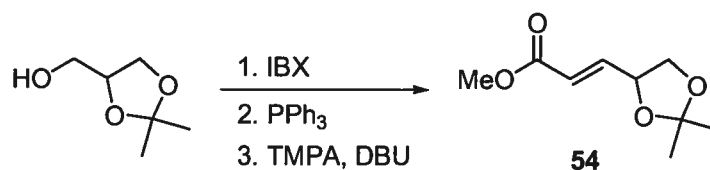
mmol). Du bullage est observé et après 1 h, la déprotonation est complète. La solution est alors refroidie à 0 °C, et le bromure de bromoacétyle (6.44 g, 31.9 mmol) dissout dans le THF (6 mL) est ajouté. La solution passe d'une allure pâteuse blanche à une solution liquide orange. Lorsque l'addition est complète, la solution est agitée à la température de la pièce pendant 16 h. Parachèvement: une solution de NH<sub>4</sub>Cl (sln. aq. sat.) est ajoutée et la phase organique est extraite avec de l'acétate d'éthyle, puis lavée avec de la saumure. La phase organique est séchée sur MgSO<sub>4</sub>, filtrée et évaporée sous pression réduite. Le produit brut est chromatographié sur gel de silice (30-50% AcOEt/hexane) pour donner un produit incolore (5.11 g, 80%) qui est ajouté dissout dans le benzène (15 mL) dans un ballon contenant la PPh<sub>3</sub> (6.44 g, 24.6 mmol) dans le benzène (50 mL). Un précipité forme et la solution est chauffée à 50 °C puis agitée pendant 2 h. Parachèvement: le solvant est évaporé sous pression réduite, puis une solution de NaOH (0.2 M, 150 mL) est ajoutée et la phase organique est extraite avec du CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>. La phase organique est lavée avec de la saumure, séchée sur Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, filtrée et évaporée. Le produit brut est chromatographié sur gel de silice (10% MeOH/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>) pour donner une huile brune. Le produit est cristallisé avec CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/hexane pour donner le produit **47** sous forme de solide jaune-brun (4.45 g, 46%).  $R_f = 0.4$  (10% MeOH/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>); RMN <sup>1</sup>H: (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.72-7.64 (m, 6H, Ar-H), 7.57-7.53 (m, 3H, Ar-H), 7.50-7.43 (m, 6H, Ar-H), 4.76-4.70 (d,  $J = 23.1$  Hz, 1H, CHC(O)), 4.31-4.26 (t,  $J = 8.1$  Hz, 2H, CH<sub>2</sub>N), 4.05-3.99 (t,  $J = 8.1$  Hz, 2H, CH<sub>2</sub>O). Le produit est identique à celui décrit dans la littérature.<sup>252</sup>

---

<sup>252</sup> Cardillo, G.; Gentilucci, L.; De Matteis, V. *J. Org. Chem.* **2002**, *67*, 5957-5962.

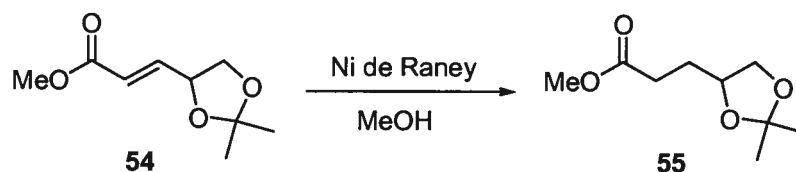


**3-[(2E)-4-Oxo-6-phénylhex-2-énoyl]-1,3-oxazolidin-2-one (48)**. L'hydroxycétone **46** (27 mg, 0.16 mmol) est dissoute dans le CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (1 mL), puis l'ylène **47** (125 mg, 0.33 mmol) est ajouté suivi par MnO<sub>2</sub> (143 mg, 1.65 mmol). La solution est agitée à la température de la pièce pendant 2 h. Parachèvement: la solution est filtrée sur célite, lavée avec CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> puis le solvant est évaporé. Le produit brut est chromatographié sur gel de silice (50% AcOEt/hexane) pour donner le produit **48** sous forme de solide blanc (41 mg, 91%). p.f.: 108-110 °C; R<sub>f</sub> = 0.35 (50% AcOEt dans l'hexane); RMN <sup>1</sup>H: (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8.03-7.98 (d, *J* = 15.8 Hz, 1H, *CHC*(O)), 7.31-7.26 (m, 2H, *Ar-H*(*o*)), 7.22-7.19 (m, 3H, *Ar-H*(*m,p*)), 7.12-7.08 (d, *J* = 15.8 Hz, 1H, *CHC*(O)*N*), 4.49-4.45 (t, *J* = 8.1 Hz, 2H, *CH*<sub>2</sub>*N*), 4.11-4.07 (t, *J* = 8.1 Hz, 2H, *CH*<sub>2</sub>*O*), 3.06-2.95 (m, 4H, *CH*<sub>2</sub>*C*(O), *CH*<sub>2</sub>*Ph*); RMN <sup>13</sup>C: (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 198.8, 164.2, 153.1, 139.9, 129.4, 128.5 (2C), 128.3 (3C), 126.2, 62.3, 42.5, 42.4, 29.5; IR (pur) 1766 (C=O), 1667 (C=O), 1379, 1348, 1214, 1198, 1178, 1112, 1033, 751, 705 cm<sup>-1</sup>; SMBR (APCI, Pos) calc. pour C<sub>15</sub>H<sub>16</sub>O<sub>4</sub>N<sub>1</sub> [M+H]<sup>+</sup>: 274.2 *m/z*, trouvé 274.2 *m/z*.



**(2E)-3-(2,2-Diméthyl-1,3-dioxolan-4-yl)acrylate de méthyle (54)**. IBX (26.4 g, 94.6 mmol) est dissout dans DMSO (150 mL) et toluène (300 mL) en chauffant la solution à 65 °C. Le solketal (10.0 g, 75.7 mmol) est ajouté et la solution est agitée pendant 4 h. La solution est refroidie à la température de la pièce, puis PPh<sub>3</sub> (24.8 g, 94.6 mmol) est ajouté pour neutraliser l'oxydant. Après 15 min, TMPA (17.2 g, 94.6 mmol) et DBU (17.3 g, 114

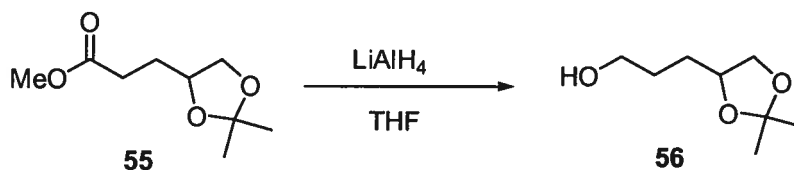
mmol) sont ajoutés et la solution est agitée à la température de la pièce pendant 8 h. Parachèvement:  $\text{NaHCO}_3$  (sln. aq. sat.) est ajouté et la phase organique est extraite avec de l'éther. La phase organique est lavée avec de la saumure, séchée sur  $\text{MgSO}_4$ , filtrée puis évaporée sous pression réduite. Le produit brut est chromatographié sur gel de silice (20%  $\text{AcOEt}$ /hexane) pour donner le produit **54** sous forme d'huile incolore (10.7 g, 76%).  $R_f = 0.4$  (20%  $\text{AcOEt}$  dans l'hexane); RMN  $^1\text{H}$ : (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  6.93-6.85 (dd,  $J = 15.7$ , 5.4 Hz, 1H,  $\text{CH}=\text{CHCO}_2\text{Me}$ ), 6.14-6.07 (dd,  $J = 15.7$ , 1.4 Hz, 1H,  $\text{CH}=\text{CHCO}_2\text{Me}$ ), 4.71-4.63 (dddd,  $J = 7.3$ , 6.6, 5.4, 1.4 Hz, 1H,  $\text{ROCHCH}_2\text{OR}$ ), 4.21-4.15 (dd,  $J = 8.2$ , 6.6 Hz, 1H,  $\text{ROCHCH}_2\text{OR}$ ), 3.75 (s, 3H,  $\text{CO}_2\text{CH}_3$ ), 3.7-3.64 (dd,  $J = 8.2$ , 7.3 Hz, 1H,  $\text{ROCHCH}_2\text{OR}$ ), 1.44 (s, 3H,  $\text{CH}_3\text{C}$ ), 1.4 (s, 3H,  $\text{CH}_3\text{C}$ ). Le produit est identique à celui décrit dans la littérature.<sup>253</sup>



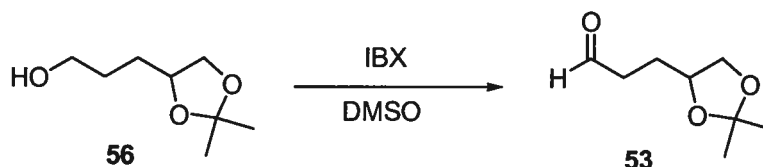
**3-(2,2-Diméthyl-1,3-dioxolan-4-yl)propanoate de méthyle (55).** L'ester **54** (10.7 g, 57.5 mmol) est dissout dans le MeOH (200 mL), puis du nickel de Raney (quantité approximative, suspension dans l'eau) est ajouté et la solution est agitée à la température de la pièce. Parachèvement: la solution est filtrée sur célite et lavée avec MeOH sans assécher le résidu de nickel. Le solvant est évaporé. Le produit brut est chromatographié sur gel de silice (20%  $\text{AcOEt}$ /hexane) pour donner le produit **55** sous forme d'huile incolore (9.0 g, 83%).  $R_f = 0.4$  (20%  $\text{AcOEt}$  dans l'hexane); RMN  $^1\text{H}$ : (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  4.14-4.09 (m, 1H,  $\text{ROCHCH}_2\text{OR}$ ), 4.06-4.03 (dd,  $J = 7.5$ , 6 Hz, 1H,  $\text{ROCHCH}_2\text{OR}$ ), 3.68 (s, 3H,  $\text{CO}_2\text{CH}_3$ ), 3.57-3.53 (dd,  $J = 7.5$ , 7 Hz, 1H,  $\text{ROCHCH}_2\text{OR}$ ), 2.50-2.37 (m, 2H,

<sup>253</sup> Hong, J. H.; Oh, C.-H.; Cho, J.-H. *Tetrahedron* **2003**, *59*, 6103-6108.

$\text{CH}_2\text{CO}_2\text{Me}$ ), 1.91-1.83 (m, 2H,  $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CO}_2\text{Me}$ ), 1.40 (s, 3H,  $\text{CH}_3\text{C}$ ), 1.34 (s, 3H,  $\text{CH}_3\text{C}$ ).  
Le produit est identique à celui décrit dans la littérature.<sup>254</sup>



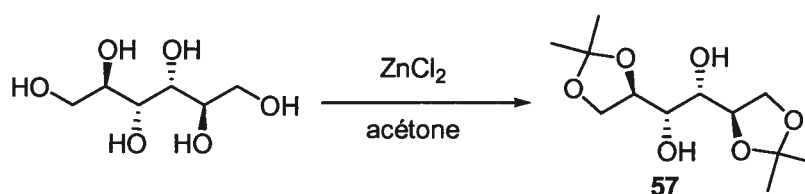
**3-(2,2-Diméthyl-1,3-dioxolan-4-yl)propan-1-ol (56).** L'ester **55** (5.40 g, 28.7 mmol) est dissout dans l'éther (120 mL), la solution est refroidie à 0 °C, puis LiAlH<sub>4</sub> (544 mg, 14.3 mmol) est ajouté et la solution est agitée pendant 1 h. Parachèvement: Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> décahydrate (solide) est ajouté par petites portions jusqu'à ce que l'évolution de gaz soit terminée. Le solide gris est filtré sur célite et lavée avec de l'éther. Le filtrat est séché sur MgSO<sub>4</sub>, filtré et évaporé sous pression réduite. Le produit brut est chromatographié sur gel de silice (50% AcOEt/hexane) pour donner le produit **56** sous forme d'huile incolore (4.08 g, 89%).  $R_f = 0.30$  (50% AcOEt dans l'hexane); RMN <sup>1</sup>H: (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  4.14-4.09 (m, 1H, ROCHCH<sub>2</sub>OR), 4.08-4.04 (dd,  $J = 7.7, 6.1$  Hz, 1H, ROCHCH<sub>2</sub>OR), 3.70-3.65 (m, 2H, CH<sub>2</sub>OH), 3.55-3.51 (t,  $J = 7.7$  Hz, 1H, ROCHCH<sub>2</sub>OR), 2.08-2.01 (m, 1H, CH<sub>2</sub>OH), 1.71-1.62 (m, 4H, CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>OH), 1.42 (s, 3H, CH<sub>3</sub>C), 1.36 (s, 3H, CH<sub>3</sub>C). Le produit est identique à celui décrit dans la littérature.<sup>255</sup>



**3-(2,2-Diméthyl-1,3-dioxolan-4-yl)propanal (53).** L'alcool **56** (4.08 g, 25.5 mmol) est ajouté à une solution de IBX (8.90 g, 31.8 mmol) dans le DMSO (75 mL) à 60 °C. La solution est agitée cette température pendant 16 h. Parachèvement: NaHCO<sub>3</sub> (sln. aq. sat.)

<sup>254</sup> Larchevêque, M.; Lalande, J. *Tetrahedron* **1984**, *40*, 1061-1066.

est ajouté et la phase organique est extraite avec de l'éther. La phase organique est lavée avec de la saumure, séchée sur  $\text{MgSO}_4$ , filtrée puis évaporée sous pression réduite. Le produit brut est chromatographié sur gel de silice (20% AcOEt/hexane) pour donner le produit **53** sous forme d'huile incolore (3.68 g, 90%).  $R_f = 0.3$  (20% AcOEt dans l'hexane); RMN  $^1\text{H}$ : (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  9.81 (s, 1H,  $\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{H}$ ), 4.17-4.10 (m, 1H,  $\text{ROCHCH}_2\text{OR}$ ), 4.08-4.04 (dd,  $J = 7.9, 6$  Hz, 1H,  $\text{ROCHCH}_2\text{OR}$ ), 3.58-3.54 (dd,  $J = 7.9, 6.8 =$  Hz, 1H,  $\text{ROCHCH}_2\text{OR}$ ), 2.63-2.57 (m, 2H,  $\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{H}$ ), 1.98-1.89 (m, 1H,  $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{H}$ ), 1.88-1.79 (m, 1H,  $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{H}$ ), 1.41 (s, 3H,  $\text{CH}_3\text{C}$ ), 1.35 (s, 3H,  $\text{CH}_3\text{C}$ ). Le produit est identique à celui décrit dans la littérature.<sup>260</sup>

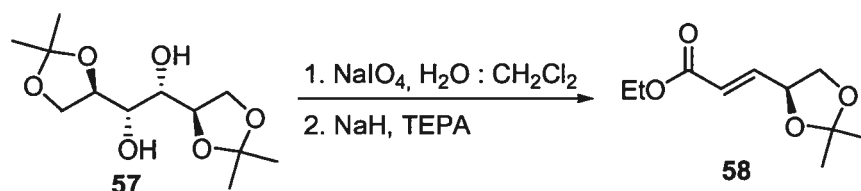


**(1,2; 5,6)-Diisopropylidène-D-mannitol (57)**. Le chlorure de zinc (140.8 g, 1030 mmol) est dissout dans l'acétone (705 mL), filtré puis ajouté sur le D-mannitol (72.8 g, 400 mmol). La solution est agitée jusqu'à ce que le mannitol soit complètement dissout. La solution est ensuite versée sur une solution aqueuse de carbonate de potassium (173 g, 1000 mmol dans 173 mL). Le solide est filtré et lavé plusieurs fois avec du chloroforme. La phase organique est séchée sur sulfate de sodium, filtrée et évaporée sous pression réduite. Le solide résultant est ensuite recristallisé avec chloroforme/hexane. Le solide est séché sous vide pour générer le produit **57** sous forme de solide blanc (52.6 g, 50%).  $[\alpha]_D^{20} = +2.1$  ( $c$  1, EtOH); RMN  $^1\text{H}$ : (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  4.21-4.17 (ddd,  $J = 6.6, 6, 5.8$  Hz, 2H,  $\text{CHOR}$ ), 4.14-4.10 (dd,  $J = 8.4, 6.6$  Hz, 2H,  $\text{CH}_2\text{OR}$ ), 3.99-3.96 (dd,  $J = 8.4, 5.8$  Hz, 2H,  $\text{CH}_2\text{OR}$ ),

<sup>255</sup> Sugai, T.; Ikeda, H.; Ohta, H. *Tetrahedron* **1996**, *52*, 8123-8134.



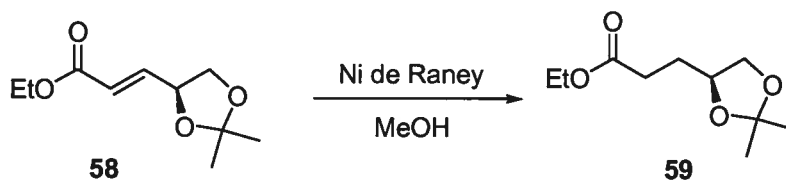
3.77-3.73 (dd,  $J = 6.6$ , 6 Hz, 2H, CHOH), 2.63-2.58 (d,  $J = 6.6$  Hz, 2H, O-H), 1.42 (s, 6H, CCH<sub>3</sub>), 1.36 (s, 6H, CCH<sub>3</sub>). Le produit est identique à celui décrit dans la littérature.<sup>256</sup>



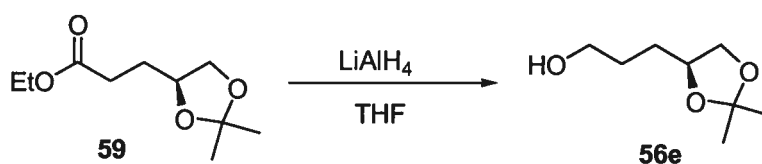
**(2E)-3-[(4S)-2,2-Diméthyl-1,3-dioxolan-4-yl]acrylate d'éthyle (58)**. Le diol **57** (13 g, 50 mmol) est dissout dans le CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (130 mL), puis NaIO<sub>4</sub> (21.4 g, 100 mmol) est ajouté. Le ballon réactionnel est baigné dans l'eau, puis de l'eau (5 mL) est ajoutée et la solution est agitée vigoureusement pendant 1 h. Après ce temps, MgSO<sub>4</sub> (25 g) est ajouté, la solution est agitée pendant 15 min, puis filtrée et lavée avec CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>. Le CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> est enlevé par distillation avec une colonne vigreux et l'aldéhyde instable ainsi obtenu est utilisé directement. Dans un autre ballon, NaH (2.40 g, 100 mmol) est dissout dans le THF (500 mL) et TEPA (22.4 g, 100 mmol) est ajouté. La solution est agitée pendant 2 min, puis l'aldéhyde est ajouté et la solution est agitée pendant 20 h. Parachèvement: NaHCO<sub>3</sub> (sln. aq. sat.) est ajouté et la phase organique est extraite avec CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>. La phase organique est lavée avec de la saumure, séchée sur MgSO<sub>4</sub>, filtrée puis évaporée sous pression réduite. Le produit brut est chromatographié sur gel de silice (20% AcOEt/hexane) pour donner le produit **58** sous forme d'huile incolore (13.4 g, 67%).  $R_f = 0.4$  (20% AcOEt dans l'hexane); RMN <sup>1</sup>H: (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  6.90-6.84 (dd,  $J = 15.4$ , 5.6 Hz, 1H, CH=CHCO<sub>2</sub>Et), 6.11-6.06 (dd,  $J = 15.4$ , 1.4 Hz, 1H, CH=CHCO<sub>2</sub>Et), 4.69-4.63 (m, 1H, ROCH<sub>2</sub>CHOR), 4.22-4.11 (m, 3H, CO<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, ROCH<sub>2</sub>CHOR), 3.69-3.65 (dd,  $J = 8.3$ , 7.1 Hz, 1H, ROCH<sub>2</sub>CHOR), 1.44 (s, 3H, CH<sub>3</sub>C), 1.40 (s, 3H, CH<sub>3</sub>C), 1.30-1.26 (t,  $J = 7$  Hz, 3H, CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>). Le produit est identique à celui décrit dans la littérature.<sup>257</sup>

<sup>256</sup> Katoch, R.; Trivedi, G. K.; Phadke, R. S. *Bioorg. Med. Chem.* **1999**, *7*, 2753-2758.

<sup>257</sup> Saito, S.; Narahara, O.; Ishikawa, T.; Asahara, M.; Moriwake, T. *J. Org. Chem.* **1993**, *58*, 6292-6303.



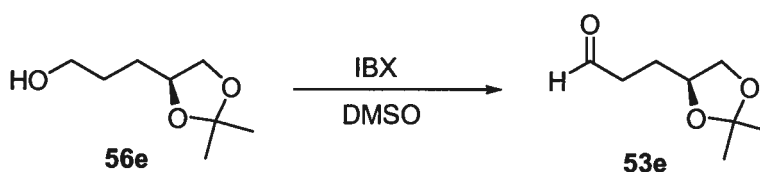
**3-[(4S)-2,2-Diméthyl-1,3-dioxolan-4-yl]propanoate d'éthyle (59).** L'ester **58** (9.76 g, 48.7 mmol) est dissout dans le MeOH (120 mL), puis du nickel de Raney (quantité approximative, suspension dans l'eau) est ajouté et la solution est agitée à la température de la pièce. Parachèvement: la solution est filtrée sur célite et lavée avec MeOH sans assécher le résidu de nickel. Le solvant est évaporé. Le produit brut est chromatographié sur gel de silice (20% AcOEt/hexane) pour donner le produit **59** sous forme d'huile incolore (11.6 g, 85%).  $R_f = 0.4$  (20% AcOEt dans l'hexane);  $[\alpha]_D^{20} = +0.8$  ( $c$  2,  $\text{CHCl}_3$ ); RMN  $^1\text{H}$ : (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  4.16-4.09 (m, 3H,  $\text{CO}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$ ,  $\text{ROCHCH}_2\text{OR}$ ), 4.06-4.03 (dd,  $J = 7.5$ , 6 Hz, 1H,  $\text{ROCHCH}_2\text{OR}$ ), 3.57-3.53 (dd,  $J = 7.5$ , 7 Hz, 1H,  $\text{ROCHCH}_2\text{OR}$ ), 2.50-2.35 (m, 2H,  $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CO}_2\text{Et}$ ), 1.91-1.83 (m, 2H,  $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CO}_2\text{Et}$ ), 1.40 (s, 3H,  $\text{CH}_3\text{C}$ ), 1.34 (s, 3H,  $\text{CH}_3\text{C}$ ), 1.28-1.23 (t,  $J = 7.1$  Hz, 3H,  $\text{CH}_2\text{CH}_3$ ). Le produit est identique à celui décrit dans la littérature.<sup>258</sup>



**3-[(4S)-2,2-Diméthyl-1,3-dioxolan-4-yl]propan-1-ol (56e).** L'ester **59** (11.6 g, 57 mmol) est dissout dans l'éther (150 mL), la solution est refroidie à 0 °C, puis  $\text{LiAlH}_4$  (1.09 g, 28.7 mmol) est ajouté et la solution est agitée pendant 1 h. Parachèvement:  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  décahydrate (solide) est ajouté par petites portions jusqu'à ce que l'évolution de gaz soit terminée. Le solide gris est filtré sur célite et lavée avec de l'éther. Le filtrat est séché sur  $\text{MgSO}_4$ , filtré et évaporé sous pression réduite. Le produit brut est chromatographié sur gel de silice (50%

<sup>258</sup> Chattopadhyay, S.; Mampadur, V. R.; Chadha, M. S. *Tetrahedron* **1990**, *46*, 3667-3672.

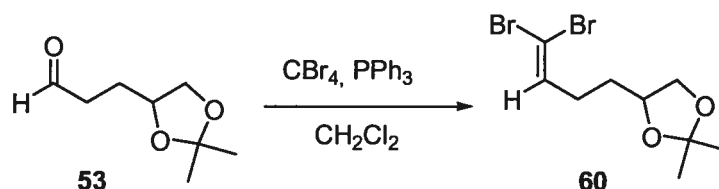
AcOEt/hexane) pour donner le produit **56e** sous forme d'huile incolore (8.20 g, 90%).  $R_f = 0.30$  (50% AcOEt dans l'hexane);  $[\alpha]_D^{20} = +12.5$  ( $c$  1,  $\text{CHCl}_3$ ); RMN  $^1\text{H}$ : (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  4.14-4.09 (m, 1H,  $\text{ROCHCH}_2\text{OR}$ ), 4.08-4.04 (dd,  $J = 7.7, 6.1$  Hz, 1H,  $\text{ROCHCH}_2\text{OR}$ ), 3.70-3.65 (m, 2H,  $\text{CH}_2\text{OH}$ ), 3.55-3.51 (t,  $J = 7.7$  Hz, 1H,  $\text{ROCHCH}_2\text{OR}$ ), 2.08-2.01 (m, 1H,  $\text{CH}_2\text{OH}$ ), 1.71-1.62 (m, 4H,  $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OH}$ ), 1.42 (s, 3H,  $\text{CH}_3\text{C}$ ), 1.36 (s, 3H,  $\text{CH}_3\text{C}$ ). Le produit est identique à celui décrit dans la littérature.<sup>259</sup>



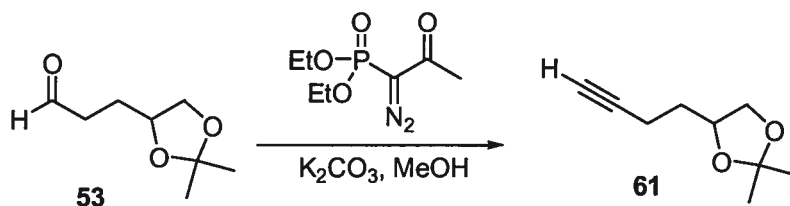
**3-[(4S)-2,2-Diméthyl-1,3-dioxolan-4-yl]propanal (53e)**. L'alcool **56e** (6.57 g, 41 mmol) est ajouté à une solution de IBX (14.35 g, 51.2 mmol) dans le DMSO (120 mL) à 60 °C. La solution est agitée cette température pendant 16 h. Parachèvement:  $\text{NaHCO}_3$  (sln. aq. sat.) est ajouté et la phase organique est extraite avec de l'éther. La phase organique est lavée avec de la saumure, séchée sur  $\text{MgSO}_4$ , filtrée puis évaporée sous pression réduite. Le produit brut est chromatographié sur gel de silice (20% AcOEt/hexane) pour donner le produit **53e** sous forme d'huile incolore (4.93 g, 76%).  $R_f = 0.3$  (20% AcOEt dans l'hexane); RMN  $^1\text{H}$ : (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  9.81 (s, 1H,  $\text{CH}_2\text{C(O)H}$ ), 4.17-4.10 (m, 1H,  $\text{ROCHCH}_2\text{OR}$ ), 4.08-4.04 (dd,  $J = 7.9, 6$  Hz, 1H,  $\text{ROCHCH}_2\text{OR}$ ), 3.58-3.54 (dd,  $J = 7.9, 6.8 =$  Hz, 1H,  $\text{ROCHCH}_2\text{OR}$ ), 2.63-2.57 (m, 2H,  $\text{CH}_2\text{C(O)H}$ ), 1.98-1.89 (m, 1H,  $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{C(O)H}$ ), 1.88-1.79 (m, 1H,  $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{C(O)H}$ ), 1.41 (s, 3H,  $\text{CH}_3\text{C}$ ), 1.35 (s, 3H,  $\text{CH}_3\text{C}$ ). Le produit est identique à celui décrit dans la littérature.<sup>260</sup>

<sup>259</sup> Sharma, G. V. M.; Punna, S.; Krishna, P. R.; Chorghade, M. S.; Ley, S. V. *Tetrahedron Asymmetry* **2005**, *16*, 1125-1133.

<sup>260</sup> Schmidt, U.; Lieberknecht, A.; Kazmeier, U.; Griesser, H.; Jung, G.; Metzger, J. *Synthesis* **1991**, 49-55.

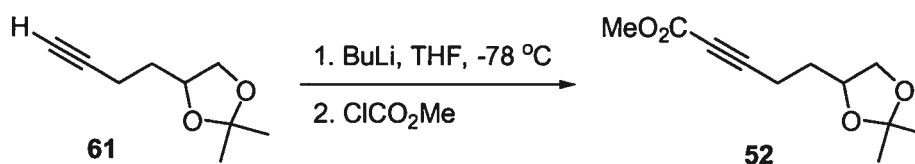


**4-(4,4-Dibromobut-3-ényl)-2,2-diméthyl-1,3-dioxolane (60).**  $\text{PPh}_3$  (1.05 g, 4.00 mmol) est dissout dans  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (6 mL) puis refroidi à 0 °C.  $\text{CBr}_4$  (660 mg, 2.00 mmol) est ajouté puis l'aldéhyde **53** (158 mg, 1.00 mmol) dissout dans  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (4 mL) 20 min plus tard. La solution est agitée à 0 °C pendant 90 min. Parachèvement:  $\text{NaHCO}_3$  (sln. aq. sat.) est ajouté et la phase organique est extraite avec  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ . La phase organique est lavée avec de la saumure, séchée sur  $\text{MgSO}_4$ , filtrée puis évaporée sous pression réduite. Le produit brut est chromatographié sur gel de silice (10% AcOEt/hexane) pour donner le produit **60** sous forme d'huile claire (204 mg, 65%).  $R_f = 0.35$  (10% AcOEt dans l'hexane); RMN  $^1\text{H}$ : (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  6.44-6.41 (t,  $J = 7.2$  Hz, 1H,  $\text{CH}=\text{CBr}_2$ ), 4.12-4.03 (m, 2H,  $\text{ROCHCH}_2\text{OR}$ ), 3.56-3.51 (m, 1H,  $\text{ROCHCH}_2\text{OR}$ ), 2.28-2.12 (m, 2H,  $\text{CH}_2\text{CH}=\text{CBr}_2$ ), 1.77-1.57 (m, 2H,  $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}=\text{CBr}_2$ ), 1.41 (s, 3H,  $\text{C}(\text{CH}_3)_2$ ), 1.35 (s, 3H,  $\text{C}(\text{CH}_3)_2$ ); RMN  $^{13}\text{C}$ : (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  137.6, 89.5, 75.1, 69.1, 31.6, 29.4, 26.9, 25.6; IR (pur) 2984, 2934, 2870, 1453, 1369, 1214, 1156, 1057  $\text{cm}^{-1}$ ; SMBR (APCI, Pos) calc. pour  $\text{C}_9\text{H}_{14}\text{O}_2\text{Na}$   $[\text{M}-2\text{Br}+\text{Na}]^+$ : 177.2  $m/z$ , trouvé 177.2  $m/z$ .



**4-But-3-ynyl-2,2-diméthyl-1,3-dioxolane (61).** L'aldéhyde **53** (8.00 g, 50.6 mmol) est dissout dans MeOH (1000 mL),  $\text{K}_2\text{CO}_3$  (29.4 g, 212.5 mmol) et le 1-diazo-2-oxopropylphosphonate de diéthyle (19.4 g, 101.2 mmol) sont ajoutés et la solution est agitée à la température de la pièce pendant 16 h. Parachèvement: le milieu réactionnel est extrait avec du pentane (6X). La solution dans le pentane est lavée avec  $\text{NaHCO}_3$  (sln. aq.

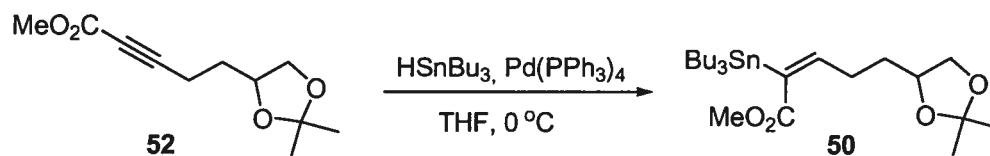
sat.), séchée sur  $\text{MgSO}_4$ , filtrée puis évaporée sous pression réduite. Le produit brut est chromatographié sur gel de silice (5-10%  $\text{Et}_2\text{O}$ /pentane) pour donner le produit **61** sous forme de liquide incolore (5.60 g, 72%).  $R_f = 0.20$  (5%  $\text{Et}_2\text{O}$ /pentane); RMN  $^1\text{H}$ : (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  4.25-4.18 (m, 1H,  $\text{ROCHCH}_2\text{OR}$ ), 4.10-4.07 (dd,  $J = 7.8, 6.3$  Hz, 1H,  $\text{ROCHCH}_2\text{OR}$ ), 3.61-3.57 (t,  $J = 7.3$  Hz, 1H,  $\text{ROCHCH}_2\text{OR}$ ), 2.36-2.29 (m, 2H,  $\text{CH}_2\text{C}\equiv\text{CH}$ ), 1.98-1.96 (t,  $J = 2.4$  Hz, 1H,  $\text{C}\equiv\text{CH}$ ), 1.88-1.70 (m, 2H,  $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{C}\equiv\text{CH}$ ), 1.41 (s, 3H,  $\text{CH}_3\text{C}$ ), 1.36 (s, 3H,  $\text{CH}_3\text{C}$ ). Le produit est identique à celui décrit dans la littérature.<sup>261</sup>



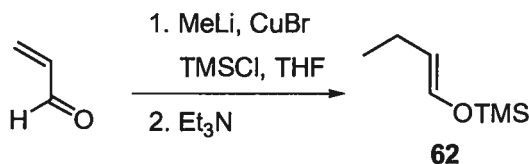
**5-(2,2-Diméthyl-1,3-dioxolan-4-yl)pent-2-ynoate de méthyle (52).** L'alkyne **61** (420 mg, 272 mmol) est dissout dans l'éther (10 mL) puis refroidi à -78 °C. BuLi (1.13 mL de solution 2.40 M dans l'hexane, 2.72 mmol) est ajouté puis la solution est agitée pendant 1 h. le chloroformate de méthyle (309 mg, 3.27 mmol) est ajouté goutte-à-goutte à la solution qui est ensuite agitée pendant 1 h additionnelle. Parachèvement: le milieu réactionnel est laissé revenir à la température de la pièce, puis  $\text{NaHCO}_3$  (sln. aq. sat.) est ajouté et la phase organique est extraite avec de l'éther. La phase organique est lavée avec de la saumure, séchée sur  $\text{MgSO}_4$ , filtrée puis évaporée sous pression réduite. Le produit brut est chromatographié sur gel de silice (10-20% AcOEt/hexane) pour donner le produit **52** sous forme d'huile incolore (418 mg, 72%).  $R_f = 0.40$  (20% AcOEt dans l'hexane); RMN  $^1\text{H}$ : (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  4.22-4.15 (m, 1H,  $\text{ROCHCH}_2\text{OR}$ ), 4.1-4.06 (dd,  $J = 8, 6$  Hz, 1H,  $\text{ROCHCH}_2\text{OR}$ ), 3.76 (s, 3H,  $\text{CO}_2\text{CH}_3$ ), 3.60-3.55 (dd,  $J = 8, 6.9$  Hz, 1H,  $\text{ROCHCH}_2\text{OR}$ ), 2.51-2.44 (m, 2H,  $\text{CH}_2\text{C}\equiv\text{CCO}_2\text{Me}$ ), 1.86-1.78 (m, 2H,  $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{C}\equiv\text{CCO}_2\text{Me}$ ), 1.41 (s, 3H,  $\text{CH}_3\text{C}$ ), 1.35 (s, 3H,  $\text{CH}_3\text{C}$ ); RMN  $^{13}\text{C}$ : (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  154.1, 109.1, 88.6, 74.4, 68.9,

<sup>261</sup> Emde, U.; Koert, U. *Eur. J. Org. Chem.* **2000**, 1889-1904.

52.6, 31.8, 27, 25.5, 15.3; IR (pur) 2986, 2953, 2237 (C≡C), 1712 (C=O), 1435, 1254, 1069  $\text{cm}^{-1}$ ; SMBR (APCI, Pos) calc. pour  $\text{C}_{11}\text{H}_{17}\text{O}_4$   $[\text{M}+\text{H}]^+$ : 213.2  $m/z$ , trouvé 213.2  $m/z$ .

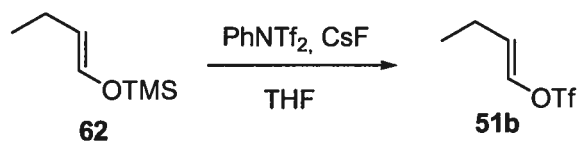


**(2Z)-5-(2,2-Diméthyl-1,3-dioxolan-4-yl)-2-(tributylstannyl)pent-2-énoate de méthyle (50)**. L'alcynyl ester **52** (350 mg, 1.65 mmol) est dissout dans le THF (4.0 mL) puis  $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$  (95 mg, 0.082 mmol) dissout dans THF (1.0 mL) est ajouté via seringue à la solution à 0 °C. Du  $\text{Bu}_3\text{SnH}$  (576 mg, 2 mmol) fraîchement distillé est ajouté sur une période de 5 min, puis la solution est agitée pendant 30 min. Parachèvement:  $\text{NaHCO}_3$  (sln. aq. sat.) est ajouté et la phase organique est extraite avec de l'éther. La phase organique est lavée avec de la saumure, séchée sur  $\text{MgSO}_4$ , filtrée puis évaporée sous pression réduite. Le produit brut est chromatographié sur gel de silice (5-15%  $\text{AcOEt}$ /hexane) pour donner le produit **50** sous forme d'huile claire (692 mg, 83%, 8:1 E/Z).  $R_f = 0.35$  (10%  $\text{AcOEt}$  dans l'hexane); RMN  $^1\text{H}$ : (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  6.09-6.03 (t,  $J = 7.3$  Hz, 1H,  $\text{CH}=\text{C}(\text{SnBu}_3)\text{CO}_2\text{Me}$ ), 4.14-4.03 (m, 2H,  $\text{ROCHCH}_2\text{OR}$ ,  $\text{ROCHCH}_2\text{OR}$ ), 3.69 (s, 3H,  $\text{CO}_2\text{CH}_3$ ), 3.56-3.50 (t,  $J = 6.9$  Hz, 1H,  $\text{ROCHCH}_2\text{OR}$ ), 2.53-2.43 (m, 2H,  $\text{CH}_2\text{CH}=\text{C}$ ), 1.97-1.58 (m, 2H,  $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}=\text{C}$ ), 1.56-1.43 (m, 6H,  $\text{SnCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$ ), 1.41 (s, 3H,  $\text{CH}_3\text{C}$ ), 1.35 (s, 3H,  $\text{CH}_3\text{C}$ ), 1.33-1.23 (m, 6H,  $\text{SnCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$ ), 0.97-0.86 (m, 15H,  $\text{SnCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$ ); RMN  $^{13}\text{C}$ : (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  171.5, 151.9, 108.7, 75.6, 69.3, 51.2, 33.1, 28.9, 28.8, 28.5, 27.2, 26.9, 25.7, 13.7, 10.2; IR (pur) 2954, 2925, 2871, 1708 (C=O) 1603, 1456, 1431, 1194  $\text{cm}^{-1}$ ; SMBR (APCI, Pos) calc. pour  $\text{C}_{23}\text{H}_{45}\text{O}_4\text{Sn}_1$   $[\text{M}+\text{H}]^+$ : 505.3, 503.3, 504.3 (isotopes principaux)  $m/z$ , trouvé 505.3, 503.3, 504.3  $m/z$ .

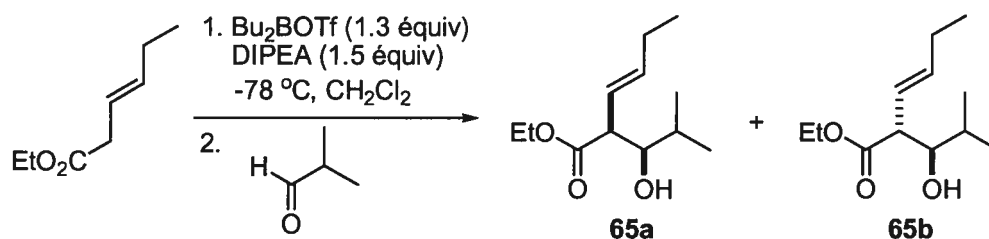


**[(1E)-But-1-ényloxy](triméthyl)silane (62).** CuBr (86 mg, 6.0 mmol) est pesé dans un ballon dans la boîte à gants. Après avoir été retiré de la boîte à gants, le ballon est mis sous atmosphère d'argon et dissout dans le THF (15 mL). MeLi (14 mL de solution 0.85 M dans l'éther, 12 mmol) est ajouté sur la solution à -78 °C. La solution est ensuite agitée pendant 30 min à -40 °C, puis refroidie à -78 °C et agitée 2 h additionnelles. L'acroléine (560 mg, 10.0 mmol) et le TMSCl (2.17 g, 20.0 mmol) dissout préalablement dans le THF (10 mL) sont ajoutés à la solution de cuprate à -78 °C. La solution est agitée pendant 2 h, puis Et<sub>3</sub>N (2.02 g, 20.0 mmol) est ajoutée et la solution est agitée pendant 12 h à la température de la pièce. Parachèvement: NaHCO<sub>3</sub> (sln. aq. sat.) est ajouté et la phase organique est extraite avec de l'éther. La phase organique est séchée sur MgSO<sub>4</sub>, filtrée et évaporée avec précaution sous pression réduite. Beaucoup de THF résiduel est observé par RMN <sup>1</sup>H. De l'eau est ajoutée et la phase organique est extraite avec du pentane. La phase organique est séchée sur MgSO<sub>4</sub>, filtrée et évaporée avec précaution sous pression réduite. Le produit **62** est obtenu sous forme d'huile jaunâtre dans 1.04 g de brut, contenant THF et Et<sub>3</sub>N (800 mg, 56% calculé par RMN <sup>1</sup>H, 6:1 E/Z). R<sub>f</sub> = 0.70 (100% pentane); <sup>1</sup>H RMN: (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 6.23-6.19 (d, J = 12 Hz, 1H, CHOTMS), 5.07-4.99 (dt, J = 12, 7 Hz, 1H, CHEt), 1.96-1.88 (dq, J = 7.3, 7 Hz, 2H, CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 0.99-0.95 (t, J = 7.3 Hz, 3H, CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 0.19 (s, 9H, (CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>Si). Le produit est identique à celui décrit dans la littérature.<sup>262</sup>

<sup>262</sup> Ahmad, S.; Khan, M. A.; Iqbal, J. *Synth. Commun.* **1988**, *18*, 1679-1684.



**(1E)-But-1-ényl trifluorométhanesulfonate (51b).** PhNTf<sub>2</sub> (4.6 g, 13 mmol) et CsF (2.96 g, 19.5 mmol) sont pesés dans un ballon équipé avec un robinet à trois voies. L'éther d'énol silylé **62** (935 mg, 6.5 mmol, 6:1 *E/Z*) est dissout dans le THF (20 mL) puis ajouté au ballon réactionnel, qui est scellé rapidement puis la solution est agitée à la température de la pièce pendant 4 h. Parachèvement: Le robinet trois voies est ouvert et le ballon réactionnel est agité au fond de la hotte pour évacuer la totalité du gaz formé (TfF). Du pentane est ensuite ajouté et la phase organique est lavée avec NH<sub>4</sub>Cl (sln. aq. sat.), puis avec de la saumure. La phase organique est séchée sur MgSO<sub>4</sub>, filtrée puis évaporé avec précaution sous pression réduite. Le produit brut est chromatographié sur gel de silice (100% pentane) pour donner le produit **51b** sous forme d'huile incolore (450 mg, 34%, 6:1 *E/Z*). R<sub>f</sub> = 0.70 (100% pentane); RMN <sup>1</sup>H: (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 6.54-6.49 (d, *J* = 12 Hz, 1H, CHOTf), 5.86-5.78 (dt, *J* = 12, 7 Hz, 1H, CHEt), 2.14-2.06 (dq, *J* = 7.7, 7 Hz, 2H, CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 1.08-1.03 (t, *J* = 7.7 Hz, 3H, CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>). Le produit est identique à celui décrit dans la littérature.<sup>263</sup>



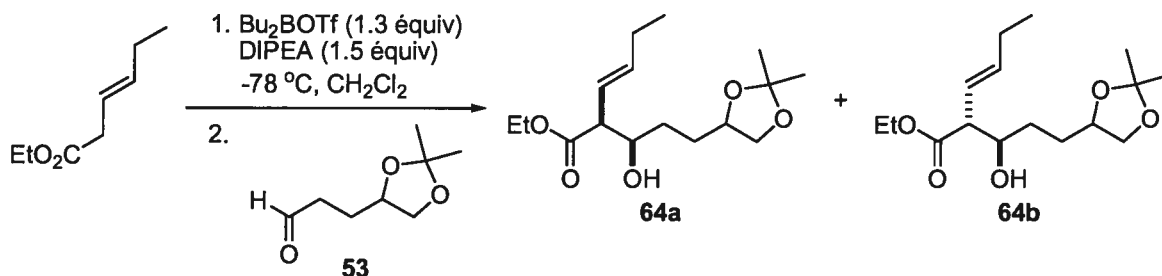
**(1,2-syn, 3E)-2-[1-Hydroxy-2-méthylpropyl]hex-3-énoate d'éthyle (65a); (1,2-anti, 3E)-2-[1-hydroxy-2-méthylpropyl]hex-3-énoate d'éthyle (65b).** (3E)-hex-3-énoate d'éthyle (668 mg, 4.70 mmol) est dissout dans le CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (18 mL) puis diisopropyléthylamine (911

<sup>263</sup> Martinez, A. G.; Herrera, A.; Martinez, R.; Teso, E.; Garcia, A. *J. Heterocycl. Chem.* **1988**, *25*, 1237-1241.



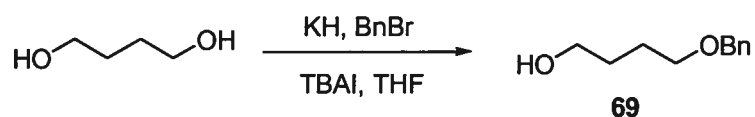
mg, 7.05 mmol) fraîchement distillée est ajoutée et la solution est refroidie à  $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ . Le trifluorométhanesulfonate dibutylborane (1.67 g, 6.1 mmol), fraîchement préparé est ajouté lentement à la solution qui est ensuite agitée pendant 2 h à  $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ . L'isobutyraldéhyde (510 mg, 7.05 mmol) est dissout dans  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (3 mL), ajouté à la solution qui est agitée à  $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$  pendant 1 h, puis à  $0\text{ }^{\circ}\text{C}$  pour 1 h additionnelle. Parachèvement: une solution tampon phosphate à  $\text{pH} = 7$  (12 mL) est ajoutée de même que du méthanol (24 mL) et du peroxyde d'hydrogène 30% aqueux (6 mL) et la solution est agitée à la température de la pièce pendant 12 h. Après cette période, de l'eau est ajoutée et la phase organique est extraite avec  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ . La phase organique est lavée avec de la saumure, séchée sur  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , filtrée et évaporée sous pression réduite. Le produit brut est chromatographié sur gel de silice (30% AcOEt/hexane) pour donner les diastéréoisomères produit **65** séparément sous forme d'huile incolore (872 mg, 87%, 98:2 *syn:anti*).  $R_f = 0.35$  (20% AcOEt dans l'hexane); **65a**: RMN  $^1\text{H}$ : (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  5.75-5.68 (dt,  $J = 15.7, 6.1$  Hz, 1H,  $\text{CH}=\text{CHCH}_2$ ), 5.58-5.51 (dd,  $J = 15.7, 9.2$  Hz, 1H,  $\text{CH}=\text{CHCHCO}_2\text{Et}$ ), 4.19-4.13 (q,  $J = 7.1$  Hz, 2H,  $\text{CO}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$ ), 3.58-3.54 (ddd,  $J = 6.9, 5, 2.5$  Hz, 1H,  $\text{CHOH}$ ), 3.16-3.12 (dd,  $J = 9.2, 5$  Hz, 1H,  $\text{CHCO}_2\text{Et}$ ), 2.66-2.65 (d,  $J = 2.5$  Hz, 1H,  $\text{OH}$ ), 2.12-2.05 (dq,  $J = 7.1, 6.1$  Hz, 2H,  $\text{CH}=\text{CHCH}_2\text{CH}_3$ ), 1.70-1.62 (dh,  $J = 6.9, 6.6$  Hz, 1H,  $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ ), 1.29-1.25 (t,  $J = 7.1$  Hz, 3H,  $\text{CO}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$ ), 1.02-0.97 (m, 6H,  $\text{CH}(\text{CH}_3)_2, \text{CH}=\text{CHCH}_2\text{CH}_3$ ), 0.91-0.89 (d,  $J = 6.6$  Hz, 3H,  $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ ); RMN  $^{13}\text{C}$ : (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  174.1, 138.3, 122.2, 76.2, 60.7, 52.4, 30.6, 25.7, 19.1, 17.6, 14.1, 13.5; IR (pur) 3506 (O-H), 2962, 2874, 1713 (C=O), 1463, 1370, 1178  $\text{cm}^{-1}$ ; SMBR (APCI, Pos) calc. pour  $\text{C}_{12}\text{H}_{23}\text{O}_3$   $[\text{M}+\text{H}]^+$ : 215.2  $m/z$ , trouvé 215.2  $m/z$ . **65b**: RMN  $^1\text{H}$ : (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  5.71-5.64 (dt,  $J = 15.4, 6.3$  Hz, 1H,  $\text{CH}=\text{CHCH}_2$ ), 5.44-5.37 (ddt,  $J = 15.4, 9, 1.4$  Hz, 1H,  $\text{CH}=\text{CHCHCO}_2\text{Et}$ ), 4.19-4.13 (dq,  $J = 7.1, 2.2$  Hz, 2H,  $\text{CO}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$ ), 3.61-3.56 (m, 1H,  $\text{CHOH}$ ), 3.17-3.12 (dd,  $J = 8.4, 8.3$  Hz, 1H,  $\text{CHCO}_2\text{Et}$ ), 2.46-2.42 (d,  $J = 6.6$  Hz, 1H,  $\text{OH}$ ), 2.07-1.99 (m, 2H,  $\text{CH}=\text{CHCH}_2\text{CH}_3$ ), 1.77-1.68 (m, 1H,  $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ ), 1.28-1.24 (t,  $J = 7.1$  Hz, 3H,  $\text{CO}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$ ), 0.98-0.95 (m, 6H,  $\text{CH}(\text{CH}_3)_2, \text{CH}=\text{CHCH}_2\text{CH}_3$ ), 0.89-0.86 (d,  $J = 6.9$  Hz, 3H,  $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ ); RMN  $^{13}\text{C}$ : (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  174.1, 136.7, 123.7, 77.1, 60.7, 53.2, 30.4, 25.5, 19.9, 15.4, 14.1, 13.3; IR

(pur) 3480 (O-H), 2962, 2934, 2874, 1716 (C=O), 1464, 1177  $\text{cm}^{-1}$ ; SMBR (APCI, Pos) calc. pour  $\text{C}_{12}\text{H}_{23}\text{O}_3$   $[\text{M}+\text{H}]^+$ : 215.2  $m/z$ , trouvé 215.2  $m/z$ .



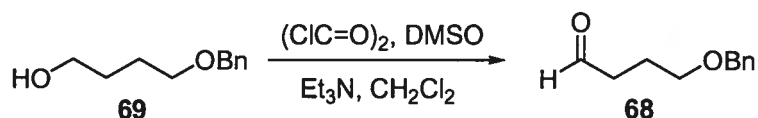
**(2,3-*syn*)-2-[(1*E*)-But-1-ényl]-2,4,5-tridéoxy-6,7-*O*-(1-méthyléthylidne)-heptonate d'éthyle (64a); (2,3-*anti*)-2-[(1*E*)-but-1-ényl]-2,4,5-tridéoxy-6,7-*O*-(1-méthyléthylidne)-heptonate d'éthyle (64b).** (3*E*)-hex-3-énoate d'éthyle (259 mg, 1.82 mmol) est dissout dans le  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (9 mL) puis diisopropyléthylamine (226 mg, 1.75 mmol) fraîchement distillée est ajoutée et la solution est refroidie à  $-78\text{ }^\circ\text{C}$ . Le trifluorométhanesulfonate dibutylborane (500 mg, 1.82 mmol), fraîchement préparé est ajouté lentement à la solution qui est ensuite agitée pendant 2 h à  $-78\text{ }^\circ\text{C}$ . L'aldéhyde **53** (221 mg, 1.40 mmol) dissout dans  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (3 mL) est ajouté et la solution est agitée à  $-78\text{ }^\circ\text{C}$  pendant 1 h, puis à  $0\text{ }^\circ\text{C}$  pour 1 h additionnelle. Parachèvement: une solution tampon phosphate à  $\text{pH} = 7$  (4 mL) est ajoutée de même que du méthanol (8 mL) et du peroxyde d'hydrogène 30% aqueux (2 mL) et la solution est agitée à la température de la pièce pendant 12 h. Après cette période, de l'eau est ajoutée et la phase organique est extraite avec  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ . La phase organique est lavée avec de la saumure, séchée sur  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , filtrée et évaporée sous pression réduite. Le produit brut est chromatographié sur gel de silice (30% AcOEt/hexane) pour donner les diastéréoisomères produit **64** séparément sous forme d'huile incolore (345 mg, 82%, 22:78 *syn:anti*).  $R_f = 0.25$  (30% AcOEt dans l'hexane); **64a**: RMN  $^1\text{H}$ : (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  5.68-5.60 (dt,  $J = 15.4, 6.4$  Hz, 1H), 5.52-5.44 (ddt,  $J = 15.4, 9.1, 1.1$  Hz, 1H), 4.15-3.96 (m, 4H), 3.87-3.81 (m, 1H), 3.48-3.44 (dd,  $J = 7.4, 7.1$  Hz, 1H), 3.03-2.99 (m, 0.5H), 2.96-2.92 (dd,  $J = 9.1, 4.9$  Hz, 1H), 2.91-2.88 (m, 0.5H), 2.08-1.99 (h,  $J = 6.9$  Hz, 2H), 1.76-1.66 (m, 1H), 1.61-1.37 (m, 4H), 1.35 (s, 3H), 1.29 (s, 3H), 1.23-1.20 (t,  $J = 6.9$  Hz, 3H), 0.97-0.93

(t,  $J = 7.4$  Hz, 3H); RMN  $^{13}\text{C}$ : (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  173.8, 138.6, 138.5, 122.1, 121.9, 108.8, 76, 71.3, 69.4, 69.3, 60.9, 60.8, 54.9, 54.8, 30.4, 30.3, 29.9, 29.8, 26.9, 26.8, 25.7, 25.6, 14.1, 13.5, 13.4; IR (pur) 3462 (O-H), 2983, 2935, 2873, 1731 (C=O), 1455, 1369, 1215, 1157, 1056  $\text{cm}^{-1}$ ; SMBR (APCI, Pos) calc. pour  $\text{C}_{16}\text{H}_{29}\text{O}_5$   $[\text{M}+\text{H}]^+$ : 301.2  $m/z$ , trouvé 301.2  $m/z$ . **64b**: RMN  $^1\text{H}$ : (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  5.7-5.6 (dt,  $J = 15.4, 6.4$  Hz, 1H), 5.42-5.31 (dd,  $J = 15.4, 9.2$  Hz, 1H), 4.17-3.98 (m, 4H), 3.84-3.75 (dd,  $J = 7.3, 6.8$  Hz, 1H), 3.51-3.45 (m, 1H), 3.10-3.08 (d,  $J = 5.6$  Hz, 0.5H), 3.03-2.95 (ddd,  $J = 8.6, 8.6, 3$  Hz, 1H), 2.89-2.86 (d,  $J = 6.4$  Hz, 0.5H), 2.06-1.96 (m, 2H), 1.76-1.58 (m, 4H), 1.37 (s, 3H), 1.31 (s, 3H), 1.26-1.21 (t,  $J = 7.3$  Hz, 3H), 0.97-0.92 (t,  $J = 7.3$  Hz, 3H); RMN  $^{13}\text{C}$ : (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  173.5, 137.2, 137.1, 123.2, 123.1, 108.8, 108.7, 75.9, 75.8, 72.2, 72.1, 69.3, 69.2, 60.5, 55.9, 55.7, 30.7, 30.5, 29.6, 29.3, 26.7, 25.5, 25.4, 14.0, 13.2; IR (pur) 3453 (O-H), 2982, 2934, 2873, 1730 (C=O), 1456, 1369, 1248, 1217, 1156, 1054  $\text{cm}^{-1}$ ; SMBR (APCI, Pos) calc. pour  $\text{C}_{16}\text{H}_{29}\text{O}_5$   $[\text{M}+\text{H}]^+$ : 301.2  $m/z$ , trouvé 301.2  $m/z$ .



**4-(Benzyloxy)butan-1-ol (69)**. Butane-1,4-diol (9.00 g, 100 mmol) est dissout dans le THF (150 mL) puis KH (4.00 g, 100 mmol) est agité par portions. BnBr (18.8 g, 110 mmol) et TBAI (3.70 g, 10 mmol) sont ensuite ajoutés et la solution est agitée à la température de la pièce pendant 5 h. Parachèvement:  $\text{NH}_4\text{Cl}$  (sln. aq. sat.) est ajouté et la phase organique est extraite avec AcOEt. La phase organique est lavée avec de la saumure, séchée sur  $\text{MgSO}_4$ , filtrée puis évaporée sous pression réduite. Le produit brut est distillé directement pour donner le produit **69** sous forme d'huile incolore (15.8 g, 88%).  $R_f = 0.30$  (30% AcOEt dans l'hexane); RMN  $^1\text{H}$ : (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.37-7.32 (m, 4H, Ar-H), 7.31-7.27 (m, 1H, Ar-H), 4.53 (s, 2H,  $\text{PhCH}_2\text{OCH}_2$ ), 3.66-3.63 (t,  $J = 5.8$  Hz, 2H,  $\text{PhCH}_2\text{OCH}_2$ ), 3.54-3.51 (t,

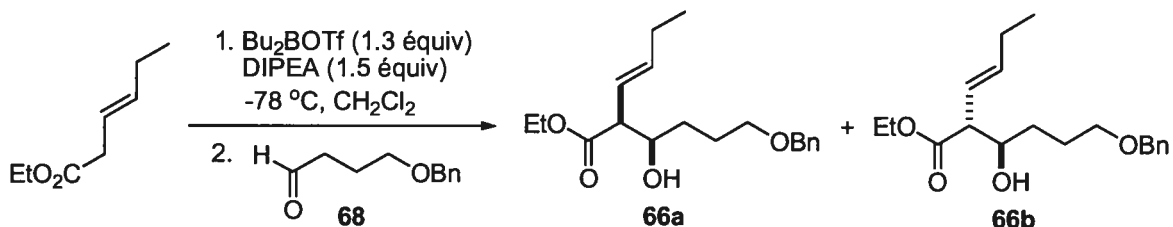
$J = 5.9$  Hz, 2H,  $\text{CH}_2\text{OH}$ ), 1.76-1.64 (m, 4H,  $\text{HOCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OR}$ ). Le produit est identique à celui décrit dans la littérature.<sup>264</sup>



**4-(Benzyloxy)butanal (68).** Du chlorure d'oxalyle (660 mg, 5.20 mmol) est dissout dans le  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (10 mL), refroidi à  $-78$  °C puis DMSO (750 mg, 9.60 mmol) est ajouté. L'aldéhyde (720 mg, 4.00 mmol) est dissout dans  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (6 mL) et ajouté à la solution 15 min plus tard. La solution est agitée pendant 25 min, puis  $\text{Et}_3\text{N}$  (2.02 g, 20.0 mmol) est ajouté et la solution est laissée revenir à la température de la pièce. Parachèvement:  $\text{NH}_4\text{Cl}$  (sln. aq. sat.) est ajouté et la phase organique est extraite avec  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ , puis lavée avec  $\text{NaHCO}_3$  (sln. aq. sat.) et de la saumure. La phase organique est séchée sur  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , filtrée et évaporée sous pression réduite. Le produit brut est chromatographié sur gel de silice (20%  $\text{AcOEt}$ /hexane) pour donner le produit **68** sous forme d'huile incolore (620 mg, 87%).  $R_f = 0.35$  (20%  $\text{AcOEt}$  dans l'hexane); RMN  $^1\text{H}$ : (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  9.79-9.78 (t,  $J = 1.6$  Hz, 1H,  $\text{CH}_2\text{C(O)H}$ ), 7.37-7.28 (m, 5H, Ar-H), 4.49 (s, 2H,  $\text{PhCH}_2\text{OCH}_2$ ), 3.53-3.50 (t,  $J = 6$  Hz, 2H,  $\text{PhCH}_2\text{OCH}_2$ ), 2.58-2.54 (dt,  $J = 7.2, 1.6$  Hz, 2H,  $\text{CH}_2\text{C(O)}$ ), 1.99-1.92 (m, 2H,  $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{C(O)H}$ ). Le produit est identique à celui décrit dans la littérature.<sup>265</sup>

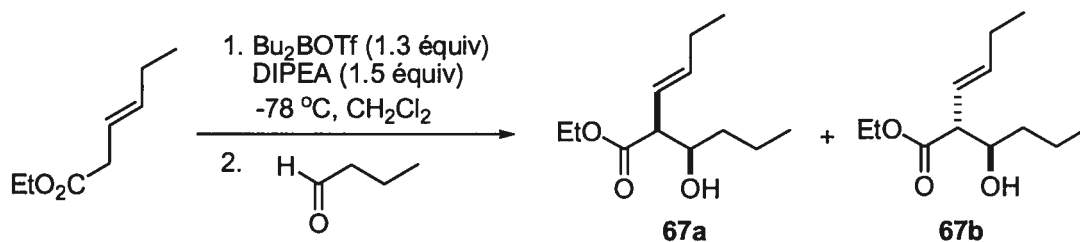
<sup>264</sup> Garcia, C.; Martin, T.; Martin, V. S. *J. Org. Chem.* **2001**, *66*, 1420-1428.

<sup>265</sup> Mulzer, J.; Kaselow, V.; Graske, K.-D.; Kuehne, H.; Sieg, A.; Martin, H. J. *Tetrahedron* **2004**, *60*, 9599-9614.



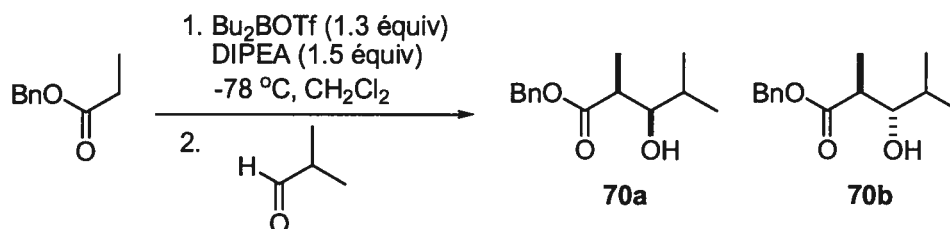
(1,2-*syn*, 3*E*)-2-[4-(Benzyloxy)-1-hydroxybutyl]hex-3-énoate d'éthyle (**66a**); (1,2-*anti*, 3*E*)-2-[4-(benzyloxy)-1-hydroxybutyl]hex-3-énoate d'éthyle (**66b**). (3*E*)-hex-3-énoate d'éthyle (555 mg, 3.90 mmol) est dissout dans le  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (20 mL) puis diisopropyléthylamine (582 mg, 4.50 mmol) fraîchement distillée est ajoutée et la solution est refroidie à  $-78\text{ }^\circ\text{C}$ . Le trifluorométhanesulfonate dibutylborane (1.07 g, 3.90 mmol), fraîchement préparé est ajouté lentement à la solution qui est ensuite agitée pendant 2 h à  $-78\text{ }^\circ\text{C}$ . L'aldéhyde **68** (535 mg, 3.00 mmol) dissout dans  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (5 mL) est ajouté et la solution est agitée à  $-78\text{ }^\circ\text{C}$  pendant 1 h, puis à  $0\text{ }^\circ\text{C}$  pendant 1 h additionnelle. Parachèvement: une solution tampon phosphate à  $\text{pH} = 7$  (6 mL) est ajoutée de même que du méthanol (12 mL) et du peroxyde d'hydrogène 30% aqueux (3 mL) et la solution est agitée à la température de la pièce pendant 12 h. Après cette période, de l'eau est ajoutée et la phase organique est extraite avec  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ . La phase organique est lavée avec de la saumure, séchée sur  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , filtrée et évaporée sous pression réduite. Le produit brut est chromatographié sur gel de silice (30% AcOEt/hexane) pour donner les diastéréoisomères produit **66** séparément sous forme d'huile incolore (2.07 g (1.87 g **66b**, 195 mg **66a**), 69%, 10:90 *syn:anti*).  $R_f = 0.25$  (20% AcOEt dans l'hexane). **66a**: RMN  $^1\text{H}$ : (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.34-7.28 (m, 5H), 5.72-5.65 (dt,  $J = 15.4, 6.2$  Hz, 1H,  $\text{CH}=\text{CHCH}_2$ ), 5.56-5.50 (dd,  $J = 15.4, 9.1$  Hz, 1H,  $\text{CHCH}=\text{CHCH}_2$ ), 4.51 (s, 2H,  $\text{PhCH}_2\text{O}$ ), 4.19-4.14 (q,  $J = 7.1$  Hz, 2H,  $\text{CO}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$ ), 3.90-3.86 (m, 1H,  $\text{CHOH}$ ), 3.53-3.46 (m, 2H,  $\text{CH}_2\text{OBn}$ ), 3.0-2.92 (m, 2H,  $\text{CHCO}_2\text{Et}$ ,  $\text{OH}$ ), 2.11-2.05 (dq,  $J = 7.3, 7.3$  Hz, 2H,  $\text{CH}=\text{CHCH}_2\text{CH}_3$ ), 1.85-1.64 (m, 2H,  $\text{BnO}-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}-\text{OH}$ ), 1.58-1.49 (m, 2H,  $\text{BnO}-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}-\text{OH}$ ), 1.28-1.24 (t,  $J = 7.1$  Hz, 3H,  $\text{CO}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$ ), 1.02-0.98 (t,  $J = 7.3$  Hz, 3H,  $\text{CH}=\text{CHCH}_2\text{CH}_3$ ); RMN  $^{13}\text{C}$ : (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  173.9, 138.3, 128.3 (2C), 127.6, 127.5 (2C), 122.2, 72.8, 71.3, 70.1, 60.8,

54.9, 31.1, 26, 25.7, 14.1, 13.5; IR (pur) 3445 (O-H), 2922, 2852, 1727 (C=O), 1454, 1369, 1247, 1175, 1097, 1028  $\text{cm}^{-1}$ ; SMBR (APCI, Pos) calc. pour  $\text{C}_{19}\text{H}_{29}\text{O}_4$   $[\text{M}+\text{H}]^+$ : 321.3  $m/z$ , trouvé 321.3  $m/z$ . **66b**: RMN  $^1\text{H}$ : (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.37-7.28 (m, 5H, Ar-H), 5.71-5.64 (dt,  $J = 15.4, 6.1$  Hz, 1H,  $\text{CH}=\text{CHCH}_2$ ), 5.44-5.37 (ddt,  $J = 15.4, 9.1, 1.6$  Hz, 1H,  $\text{CH}=\text{CHCHCO}_2\text{Et}$ ), 4.51 (s, 2H,  $\text{PhCH}_2\text{O}$ ), 4.20-4.14 (dq,  $J = 7.2, 1.6$  Hz, 2H,  $\text{CO}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$ ), 3.85-3.80 (ddd,  $J = 8.3, 8.2, 2.4$  Hz, 1H,  $\text{CHOH}$ ), 3.52-3.49 (dd,  $J = 5.7, 6.2$  Hz, 2H,  $\text{CH}_2\text{OBn}$ ), 3.04-3.0 (dd  $J = 9.1, 8.2$  Hz, 1H,  $\text{CHCO}_2\text{Et}$ ), 2.09-2.01 (ddq,  $J = 7.4, 6.1, 1.6$  Hz, 2H,  $\text{CH}=\text{CHCH}_2\text{CH}_3$ ), 1.84-1.68 (m, 3H,  $\text{Bn-OCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH-OH}$ ), 1.44-1.37 (m, 1H,  $\text{Bn-OCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH-OH}$ ), 1.28-1.25 (t,  $J = 7.2$  Hz, 3H,  $\text{CO}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$ ), 1.0-0.96 (t,  $J = 7.4$  Hz, 3H,  $\text{CH}=\text{CHCH}_2\text{CH}_3$ ); RMN  $^{13}\text{C}$ : (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  173.7, 138.2, 137.2, 128.3, 127.6, 123.5, 72.9, 72.4, 70.2, 60.7, 56.1, 31.6, 25.9, 25.6, 14.1, 13.3; IR (pur) 3445 (O-H), 2960, 2925, 2853, 1717 (C=O), 1454, 1369, 1307, 1263, 1174, 1096, 1028, 971  $\text{cm}^{-1}$ ; SMBR (APCI, Pos) calc. pour  $\text{C}_{19}\text{H}_{29}\text{O}_4$   $[\text{M}+\text{H}]^+$ : 321.3  $m/z$ , trouvé 321.3  $m/z$ .



**(1,2-syn, 3E)-2-[1-Hydroxybutyl]hex-3-énoate d'éthyle (67a); (1,2-anti, 3E)-2-[1-hydroxybutyl]hex-3-énoate d'éthyle (67b).** (3E)-hex-3-énoate d'éthyle (185 mg, 1.30 mmol) est dissout dans le  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (5 mL) puis diisopropyléthylamine (194 mg, 1.50 mmol) fraîchement distillée est ajoutée et la solution est refroidie à  $-78\text{ }^\circ\text{C}$ . Le trifluorométhanesulfonate dibutylborane (356 mg, 1.30 mmol), fraîchement préparé est ajouté lentement à la solution qui est ensuite agitée pendant 2 h à  $-78\text{ }^\circ\text{C}$ . Le butyraldéhyde (72 mg, 1.00 mmol) dissout dans  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (1 mL) est ajouté et la solution est agitée à  $-78\text{ }^\circ\text{C}$  pendant 1 h, puis à  $0\text{ }^\circ\text{C}$  pendant 1 h additionnelle. Parachèvement: une solution tampon phosphate à  $\text{pH} = 7$  (2 mL) est ajoutée de même que du méthanol (4 mL) et du peroxyde

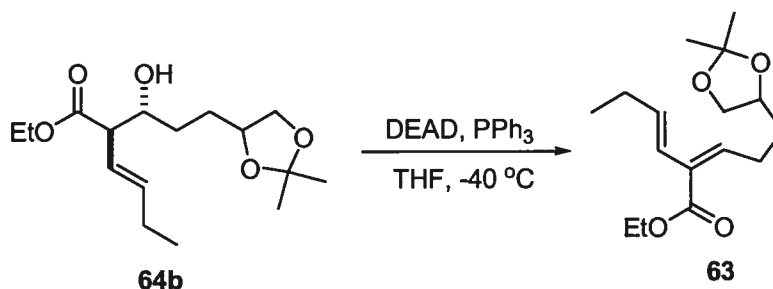
d'hydrogène 30% aqueux (1 mL) et la solution est agitée à la température de la pièce pendant 12 h. Après cette période, de l'eau est ajoutée et la phase organique est extraite avec  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ . La phase organique est lavée avec de la saumure, séchée sur  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , filtrée et évaporée sous pression réduite. Le produit brut est chromatographié sur gel de silice (30% AcOEt/hexane) pour donner les diastéréoisomères produit **67** séparément sous forme d'huile incolore (144 mg (97 mg **67b**, 46.5 mg **67a**, 67%, 32:68 *syn:anti*).  $R_f = 0.30$  (20% AcOEt dans l'hexane); **67a**: RMN  $^1\text{H}$ : (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  5.74-5.65 (dt,  $J = 15.3, 6.1$  Hz, 1H,  $\text{CH}=\text{CHCH}_2$ ), 5.56-5.47 (ddt,  $J = 15.3, 9, 1.4$  Hz, 1H,  $\text{CH}=\text{CHCHCO}_2\text{Et}$ ), 4.20-4.13 (q,  $J = 7.1$  Hz, 2H,  $\text{CO}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$ ), 3.89-3.84 (m, 1H,  $\text{CHOH}$ ), 2.99-2.95 (dd,  $J = 9, 4.7$  Hz, 1H,  $\text{CHCO}_2\text{Et}$ ), 2.68-2.59 (b, 1H,  $\text{OH}$ ), 2.14-2.04 (dq,  $J = 7.5, 6.1$  Hz, 2H,  $\text{CH}=\text{CHCH}_2\text{CH}_3$ ), 1.55-1.30 (m, 4H,  $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$ ), 1.29-1.25 (t,  $J = 7.1$  Hz, 3H,  $\text{CO}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$ ), 1.03-0.97 (t,  $J = 7.5$  Hz, 3H,  $\text{CH}=\text{CHCH}_2\text{CH}_3$ ), 0.94-0.89 (t,  $J = 6.9$  Hz, 3H,  $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$ ); RMN  $^{13}\text{C}$ : (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  174.0, 138.5, 122, 71.2, 60.8, 54.8, 36.1, 25.7, 18.8, 14.1, 14.0, 13.5; IR (pur) 3504 (O-H), 2962, 2874, 1714 (C=O), 1464, 1370, 1248, 1178, 1029  $\text{cm}^{-1}$ ; SMBR (APCI, Pos) calc. pour  $\text{C}_{12}\text{H}_{23}\text{O}_3$   $[\text{M}+\text{H}]^+$ : 215.2  $m/z$ , trouvé 215.2  $m/z$ . **67b**: RMN  $^1\text{H}$ : (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  5.72-5.63 (dt,  $J = 15.5, 6.1$  Hz, 1H,  $\text{CH}=\text{CHCH}_2$ ), 5.46-5.37 (ddt,  $J = 15.5, 9, 1.4$  Hz, 1H,  $\text{CH}=\text{CHCHCO}_2\text{Et}$ ), 4.21-4.13 (dq,  $J = 7.1, 1.5$  Hz, 2H,  $\text{CO}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$ ), 3.82-3.75 (m, 1H,  $\text{CHOH}$ ), 3.05-2.99 (dd,  $J = 8.3, 8.2$  Hz, 1H,  $\text{CHCO}_2\text{Et}$ ), 2.48-2.38 (b, 1H,  $\text{OH}$ ), 2.10-2.0 (dq,  $J = 7.6, 6.1$  Hz, 2H,  $\text{CH}=\text{CHCH}_2\text{CH}_3$ ), 1.58-1.30 (m, 4H,  $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$ ), 1.29-1.24 (t,  $J = 7.1$  Hz, 3H,  $\text{CO}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$ ), 1.0-0.96 (t,  $J = 7.6$  Hz, 3H,  $\text{CH}=\text{CHCH}_2\text{CH}_3$ ), 0.93-0.89 (t,  $J = 6.9$  Hz, 3H,  $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$ ); RMN  $^{13}\text{C}$ : (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  173.9, 137.2, 123.4, 72.4, 60.7, 55.8, 36.7, 25.6, 18.6, 14.1, 14.0, 13.4; IR (pur) 3484 (O-H), 2962, 2934, 2875, 1715 (C=O), 1464, 1370, 1279, 1176  $\text{cm}^{-1}$ ; SMBR (APCI, Pos) calc. pour  $\text{C}_{12}\text{H}_{23}\text{O}_3$   $[\text{M}+\text{H}]^+$ : 215.2  $m/z$ , trouvé 215.2  $m/z$ .



**(2,3-*syn*)-3-Hydroxy-2,4-diméthylpentanoate de benzyle (70a); (2,3-*anti*)-3-hydroxy-2,4-diméthylpentanoate de benzyle (70b).** Le propionate de benzyle (698 mg, 4.25 mmol) est dissout dans le  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (18 mL) puis diisopropyléthylamine (825 mg, 6.38 mmol) fraîchement distillée est ajoutée et la solution est refroidie à  $-78\text{ }^\circ\text{C}$ . Le trifluorométhanesulfonate dibutylborane (1.51 g, 5.53 mmol), fraîchement préparé est ajouté lentement à la solution qui est ensuite agitée pendant 2 h à  $-78\text{ }^\circ\text{C}$ . Isobutyraldéhyde (460 mg, 6.38 mmol) est ajouté et la solution est agitée à  $-78\text{ }^\circ\text{C}$  pendant 1 h, puis à  $0\text{ }^\circ\text{C}$  pour 1 h additionnelle. Parachèvement: une solution tampon phosphate à  $\text{pH} = 7$  (10 mL) est ajoutée de même que du méthanol (20 mL) et du peroxyde d'hydrogène 30% aqueux (5 mL) et la solution est agitée à la température de la pièce pendant 12 h. Après cette période, de l'eau est ajoutée et la phase organique est extraite avec  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ . La phase organique est lavée avec de la saumure, séchée sur  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , filtrée et évaporée sous pression réduite. Le produit brut est chromatographié sur gel de silice (30% AcOEt/hexane) pour donner les diastéréoisomères produit **70** séparément sous forme d'huile incolore (867 mg, 86%, 95:5 *syn:anti*).  $R_f = 0.30$  (20% AcOEt dans l'hexane); **70a**: RMN  $^1\text{H}$ : (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.40-7.33 (m, 5H, Ar-H), 5.15 (s, 2H,  $\text{PhCH}_2\text{OR}$ ), 3.62-3.58 (dd,  $J = 8, 3.6$  Hz, 1H,  $\text{CHOH}$ ), 2.76-2.69 (m, 1H,  $\text{CHCO}_2\text{R}$ ), 2.46-2.40 (b, 1H, OH), 1.72-1.63 (m, 1H,  $\text{CH}_3\text{CHCH}_3$ ), 1.22-1.19 (d,  $J = 7.1$  Hz, 3H,  $\text{CH}_3\text{CHCO}_2\text{R}$ ), 1.02-0.99 (d,  $J = 6.6$  Hz, 3H,  $\text{CH}_3\text{CCH}_3$ ), 0.88-0.85 (d,  $J = 6.6$  Hz, 3H,  $\text{CH}_3\text{CCH}_3$ ). **70b**: RMN  $^1\text{H}$ : (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.42-7.30 (m, 5H, Ar-H), 5.16 (s, 2H,  $\text{PhCH}_2\text{OR}$ ), 3.42-3.39 (dd,  $J = 6, 5.9$  Hz, 1H,  $\text{CHOH}$ ), 2.75-2.68 (m, 1H,  $\text{CHCO}_2\text{R}$ ), 2.53-2.47 (b, 1H, OH), 1.76-1.68 (m, 1H,  $\text{CH}_3\text{CHCH}_3$ ), 1.24-1.22 (d,  $J = 7.1$  Hz, 3H,  $\text{CH}_3\text{CHCO}_2\text{R}$ ), 0.97-0.95 (d,  $J = 6.9$  Hz, 3H,



$\text{CH}_3\text{CCH}_3$ ), 0.93-0.91 (d,  $J = 6.6$  Hz, 3H,  $\text{CH}_3\text{CCH}_3$ ). Le produit est identique à celui décrit dans la littérature.<sup>266</sup>

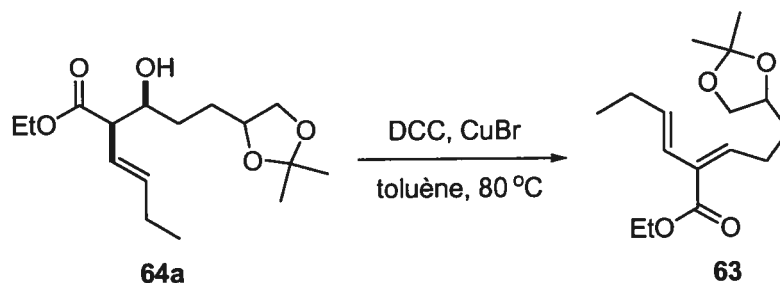


**(2Z,3E)-2-[3-(2,2-Diméthyl-1,3-dioxolan-4-yl)propylidène]hex-3-énoate d'éthyle (63).**

L'alcool **64b** (30 mg, 0.10 mmol) est dissout dans THF (0.5 mL),  $\text{PPh}_3$  (52 mg, 0.20 mmol) est ajouté et la solution est refroidie à  $-40\text{ }^\circ\text{C}$ . DEAD (35 mg, 0.20 mmol) est ajouté goutte-à-goutte à la solution qui est agitée pendant 3 h. Parachèvement:  $\text{NaHCO}_3$  (sln. aq. sat.) est ajouté et la phase organique est extraite avec  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ , puis lavée avec de la saumure. La phase organique est séchée sur  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , filtrée et évaporée sous pression réduite. Le produit brut est chromatographié sur gel de silice (10 à 15%  $\text{AcOEt}$ /hexane) pour donner le produit **63** sous forme d'huile incolore (22.0 mg, 78%, 91:9 *Z/E*).  $R_f = 0.30$  (10%  $\text{AcOEt}$  dans l'hexane); RMN  $^1\text{H}$ : (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  6.02-5.98 (d,  $J = 15.4$  Hz, 1H,  $\text{CH}=\text{CHEt}$ ), 5.78-5.71 (m, 2H,  $\text{CH}=\text{CHEt}$ ,  $\text{CHC}=\text{CO}_2\text{Et}$ ), 4.31-4.25 (q,  $J = 7$  Hz, 2H,  $\text{CO}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$ ), 4.12-4.02 (m, 2H,  $\text{ROCH}_2\text{CHOR}$ ,  $\text{ROCH}_2\text{CHOR}$ ), 3.53-3.49 (dd,  $J = 7.4, 7$  Hz, 1H,  $\text{ROCH}_2\text{CHOR}$ ), 2.39-2.25 (m, 2H,  $\text{CH}_2\text{CH}=\text{CCO}_2\text{Et}$ ), 2.16-2.08 (dq,  $J = 7, 6.4$  Hz, 2H,  $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}$ ), 1.80-1.72 (m, 1H,  $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}=\text{CCO}_2\text{Et}$ ), 1.68-1.58 (m, 1H,  $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}=\text{CCO}_2\text{Et}$ ), 1.40 (s, 3H,  $\text{CH}_3\text{C}$ ), 1.36-1.30 (m, 6H,  $\text{CH}_3\text{C}$ ,  $\text{CO}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$ ), 1.02-0.99 (t,  $J = 7.4$  Hz, 3H,  $\text{CH}=\text{CHCH}_2\text{CH}_3$ ); RMN  $^{13}\text{C}$ : (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  167.9, 134.6, 134.1, 133.8, 126.6, 108.7, 75.4, 69.2, 60.6, 33.2, 26.9, 25.9, 25.8, 25.6, 14.3, 13.2; IR (pur) 2982, 2934, 2873, 1721(C=O), 1455, 1378, 1213, 1189, 1155, 1055, 963, 857, 630  $\text{cm}^{-1}$ ;

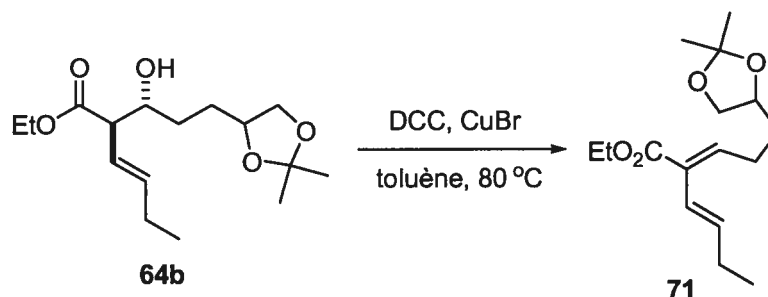
<sup>266</sup> Sakai, N.; Ageishi, S.; Isobe, H.; Hayashi, Y.; Yamamoto, Y. *J. Chem. Soc. Perkin Trans. I* 2000, 71-78.

SMBR (APCI, Pos) calc. pour  $C_{16}H_{26}O_4$   $[M+H]^+$ : 283.2  $m/z$ , trouvé 283.2  $m/z$  (100%), également  $C_{13}H_{22}O_4$   $[M-(CH_3)_2C=O+H_2O+H]^+$ : 243.2  $m/z$ , trouvé 243.2  $m/z$  (60%).



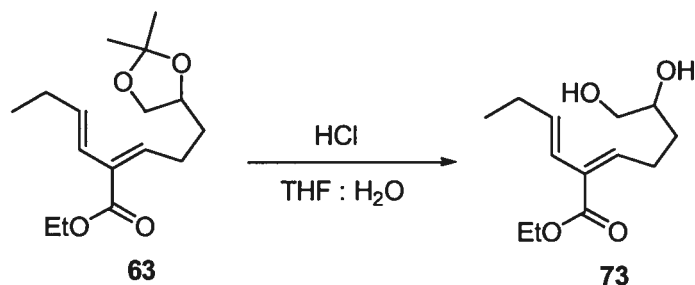
**(2Z,3E)-2-[3-(2,2-Diméthyl-1,3-dioxolan-4-yl)propylidène]hex-3-énoate d'éthyle (63).**

L'alcool **64a** (30 mg, 0.10 mmol) est dissout dans le toluène (1 mL), DCC (31 mg, 0.15 mmol), CuBr (1.5 mg, 0.01 mmol) ainsi que du tamis moléculaire (environ 10 mg) sont ajoutés puis la solution est chauffée à 80 °C et agitée à cette température pendant 15 h. Parachèvement: la solution est filtrée sur célite puis lavée avec de la saumure. La phase organique est extraite avec de l'acétate d'éthyle, séchée sur  $MgSO_4$ , filtrée et évaporée sous pression réduite. Le produit brut est chromatographié sur gel de silice (10 à 15% AcOEt/hexane) pour donner le produit **63** sous forme d'huile incolore (24 mg, 85%, isomère Z exclusivement).  $R_f$  = 0.20 (10% AcOEt dans l'hexane); RMN  $^1H$ : (400 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  6.02-5.98 (d,  $J$  = 15.4 Hz, 1H,  $CH=CHEt$ ), 5.78-5.71 (m, 2H,  $CH=CHEt$ ,  $CHC=CO_2Et$ ), 4.31-4.25 (q,  $J$  = 7 Hz, 2H,  $CO_2CH_2CH_3$ ), 4.12-4.02 (m, 2H,  $ROCH_2CHOR$ ,  $ROCH_2CHOR$ ), 3.53-3.49 (dd,  $J$  = 7.4, 7 Hz, 1H,  $ROCH_2CHOR$ ), 2.39-2.25 (m, 2H,  $CH_2CH=CCO_2Et$ ), 2.16-2.08 (dq,  $J$  = 7, 6.4 Hz, 2H,  $CH_3CH_2CH=CH$ ), 1.80-1.72 (m, 1H,  $CH_2CH_2CH=CCO_2Et$ ), 1.68-1.58 (m, 1H,  $CH_2CH_2CH=CCO_2Et$ ), 1.40 (s, 3H,  $CH_3C$ ), 1.36-1.30 (m, 6H,  $CH_3C$ ,  $CO_2CH_2CH_3$ ), 1.02-0.99 (t,  $J$  = 7.4 Hz, 3H,  $CH=CHCH_2CH_3$ ); RMN  $^{13}C$ : (100 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  167.9, 134.6, 134.1, 133.8, 126.6, 108.7, 75.4, 69.2, 60.6, 33.2, 26.9, 25.9, 25.8, 25.6, 14.3, 13.2; IR (pur) 2982, 2934, 2873, 1721(C=O), 1455, 1378, 1213, 1189, 1155, 1055, 963, 857, 630  $cm^{-1}$ ; SMBR (APCI, Pos) calc. pour  $C_{16}H_{26}O_4$   $[M+H]^+$ : 283.2  $m/z$ , trouvé 283.2  $m/z$  (100%), également  $C_{13}H_{22}O_4$   $[M-(CH_3)_2C=O+H_2O+H]^+$ : 243.2  $m/z$ , trouvé 243.2  $m/z$  (60%).

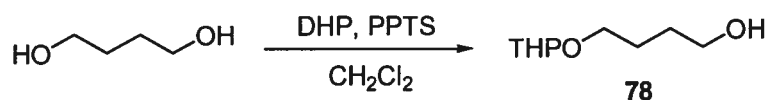


**(2E,3E)-2-[3-(2,2-Diméthyl-1,3-dioxolan-4-yl)propylidène]hex-3-énoate d'éthyle (71).**

L'alcool **64b** (30 mg, 0.10 mmol) est dissout dans le toluène (1 mL), DCC (31 mg, 0.15 mmol), CuBr (1.5 mg, 0.01 mmol) ainsi que du tamis moléculaire (environ 10 mg) sont ajoutés puis la solution est chauffée à 80 °C et agitée à cette température pendant 15 h. Parachèvement: la solution est filtrée sur célite puis lavée avec de la saumure. La phase organique est extraite avec de l'acétate d'éthyle, séchée sur MgSO<sub>4</sub>, filtrée et évaporée sous pression réduite. Le produit brut est chromatographié sur gel de silice (10 à 15% AcOEt/hexane) pour donner le produit **71** sous forme d'huile incolore (25.3 mg, 89%, isomère *E* exclusivement). *R<sub>f</sub>* = 0.20 (10% AcOEt dans l'hexane); RMN <sup>1</sup>H: (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 6.58-6.54 (t, *J* = 7.4 Hz, 1H, *CHC*=CO<sub>2</sub>Et), 6.12-6.08 (m, 2H, *CH*=*CH*Et), 4.25-4.19 (q, *J* = 7 Hz, 2H, CO<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 4.14-4.03 (m, 2H, ROCH<sub>2</sub>CHOR, ROCH<sub>2</sub>CHOR), 3.56-3.52 (dd, *J* = 7.4, 7 Hz, 1H, ROCH<sub>2</sub>CHOR), 2.44-2.33 (m, 2H, CH<sub>2</sub>CHCCO<sub>2</sub>Et), 2.21-2.15 (dq, *J* = 7, 6.4 Hz, 2H, CH<sub>3</sub>CH<sub>2</sub>CH=CH), 1.82-1.60 (m, 2H, CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH=CH), 1.42 (s, 3H, CH<sub>3</sub>C), 1.36 (s, 3H, CH<sub>3</sub>C), 1.33-1.29 (t, *J* = 7 Hz, 3H, CO<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 1.07-1.03 (t, *J* = 7.4 Hz, 3H, CH<sub>3</sub>CH<sub>2</sub>CH=CH); RMN <sup>13</sup>C: (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 167.5, 139.9, 138.2, 131, 120.8, 108.9, 75.3, 69.2, 60.5, 32.9, 31.5,\* 26.9, 26.6, 25.6, 24.9, 22.6,\* 14.2, 14.1,\* 13.4; \*appartiennent à l'isomère (2*E*, 3*Z*); IR (pur) 2932, 2872, 1713 (C=O), 1455, 1368, 1233, 1156, 1049, 968, 630 cm<sup>-1</sup>; SMBR (APCI, Pos) calc. pour C<sub>16</sub>H<sub>26</sub>O<sub>4</sub> [M+H]<sup>+</sup>: 283.2 *m/z*, trouvé 283.2 *m/z* (100%), également C<sub>13</sub>H<sub>22</sub>O<sub>4</sub> [M-(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>C=O+H<sub>2</sub>O+H]<sup>+</sup>: 243.2 *m/z*, trouvé 243.2 *m/z* (60%).

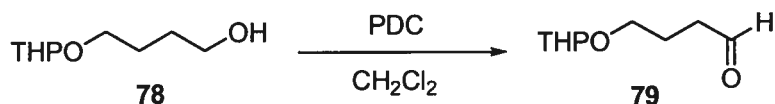


**(2Z)-2-[(1E)-But-1-ényl]-6,7-dihydroxyhept-2-énoate d'éthyle (73).** Le diène **63** (33 mg, 0.117 mmol) est dissout dans le THF (0.5 mL) puis HCl 10% (sln. aq., 0.3 mL) est ajouté et la solution est agitée à la température de la pièce pendant 90 min. Parachèvement: le solvant est évaporé sous pression réduite. Le produit brut est chromatographié sur gel de silice (2.5 à 5% MeOH/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>) pour donner le produit **73** sous forme d'huile incolore (28 mg, 99%).  $R_f = 0.40$  (10% MeOH/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>); RMN <sup>1</sup>H: (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 6.03-5.97 (d,  $J = 15.5$  Hz, 1H, CH=CH<sub>Et</sub>), 5.79-5.69 (m, 2H, CH=CH<sub>Et</sub>, CHC=CO<sub>2</sub>Et), 4.32-4.26 (q,  $J = 7.1$  Hz, 2H, CO<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 4.26-4.17 (m, 1H, CHOH), 3.77-3.66 (b, 1H, OH), 3.62-3.56 (dd,  $J = 9, 2.4$  Hz, 1H, CH<sub>2</sub>OH), 3.48-3.42 (dd,  $J = 9, 7.1$  Hz, 1H, CH<sub>2</sub>OH), 3.05-2.75 (b, 1H, OH), 2.49-2.38 (m, 1H, CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH=CCO<sub>2</sub>Et), 2.35-2.25 (m, 1H, CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH=CCO<sub>2</sub>Et), 2.14-2.07 (dq,  $J = 7, 6.4$  Hz, 2H, CH=CHCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 1.62-1.46 (m, 2H, CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH=CCO<sub>2</sub>Et), 1.35-1.30 (t,  $J = 7$  Hz, 3H, CO<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 1.05-0.96 (t,  $J = 7.4$  Hz, 3H, CH=CHCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>); RMN <sup>13</sup>C: (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 168.8, 135.3, 134.4, 134, 126.4, 70.6, 66.6, 61.1, 31.9, 25.8, 25.5, 14.2, 13.3; IR (pur) 3370, 2963, 2931, 1720 (C=O), 1455, 1278, 1185 1150 1027, 963 cm<sup>-1</sup>; SMBR (APCI, Pos) calc. pour C<sub>13</sub>H<sub>22</sub>O<sub>4</sub> [M+H]<sup>+</sup>: 243.2  $m/z$ , trouvé 243.2  $m/z$ .



**4-(Tétrahydro-2H-pyran-2-yloxy)butan-1-ol (78).** 1,2-butanediol (27.0 g, 300 mmol) est dissout dans le CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (210 mL) puis 3,4-dihydro-2H-pyrane (29.0 g, 345 mmol) est ajouté suivi par PPTS (3.77 g, 15.0 mmol). La solution est agitée à la température de la pièce

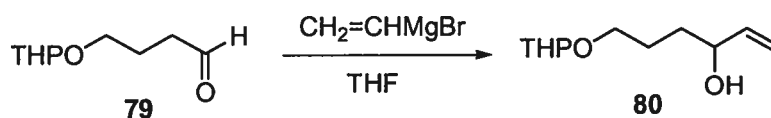
pendant 4 h. Parachèvement:  $\text{NaHCO}_3$  (sln. aq. sat.) est ajouté et la phase organique est extraite avec  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ . La phase organique est lavée avec de la saumure, séchée sur  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , filtrée puis évaporée sous pression réduite. Le produit brut est distillé directement pour donner le produit **78** sous forme d'huile incolore (43.8 g, 84%).  $R_f = 0.30$  (50% AcOEt dans l'hexane); RMN  $^1\text{H}$ : (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  4.61-4.59 (m, 1H, ROCHOR), 3.86-3.79 (m, 2H, HOCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>OCHOR), 3.67-3.66 (m, 2H, -(CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>OCH)-OR)  $\delta$  3.45-3.41 (m, 2H, CH<sub>2</sub>OH), 2.23 (m, 1H, CH<sub>2</sub>OH), 1.75-1.52 (m, 10H, HOCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>OCHOR, -(CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>OCH)-OR); RMN  $^{13}\text{C}$ : (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  99.30, 67.95, 63.15, 62.76, 31.02, 30.56, 26.99, 25.79, 19.96. Le produit est identique à celui décrit dans la littérature.<sup>267</sup>



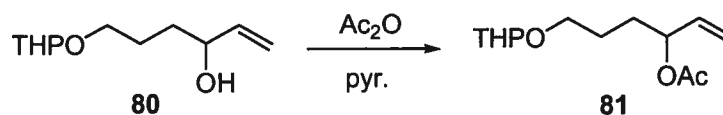
**4-(Tétrahydro-2H-pyran-2-yloxy)butanal (79).** Le 4-(tétrahydro-2H-pyran-2-yloxy)butan-1-ol (**78**) (14.5 g, 83 mmol) est dissout dans  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (140 mL) et pyridinium dichromate (47.0 g, 125 mmol) est ajouté. La solution est agitée à la température de la pièce puis la progression de la réaction est suivie par analyse CCM. Après 4 h, la réaction est complète et une solution 20% AcOEt/hexane (200 mL) est ajoutée et la solution est filtrée sur gel de silice. Une solution 20% AcOEt/hexane (800 mL) est utilisée pour l'élution, solution, puis le solvant est évaporé sous pression réduite pour générer l'aldéhyde **79** sous forme d'huile incolore qui est utilisé directement sans purification additionnelle (11.2 g, rendement non calculé).  $R_f = 0.35$  (30% AcOEt dans l'hexane); RMN  $^1\text{H}$ : (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  9.79 (s, 1H, CH<sub>2</sub>C(O)H), 4.58-4.56 (dd,  $J = 3.9, 3.1$  Hz, 1H, ROCHOR), 3.82-3.75 (m, 2H, HOCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>OCHOR), 3.51-3.49 (m, 1H, -(CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>OCH)-OR), 3.45-3.39 (dt,  $J = 9.7, 6.0$  Hz, 1H, -(CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>OCH)-OR), 2.56-2.53 (t,  $J = 7.0$

<sup>267</sup> Crevisy, C.; Couturier, M.; Dugave, C.; Dory, Y. L. Deslongchamps, P. *Bull. Soc. Chim. Fr.* **1995**, 132, 360-370.

Hz, 2H,  $\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{H}$ ), 1.98-1.93 (m, 2H,  $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{H}$ ), 1.79-1.50 (m, 6H, - $(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OCH})\text{-OR}$ ). Le produit est identique à celui décrit dans la littérature.<sup>267</sup>

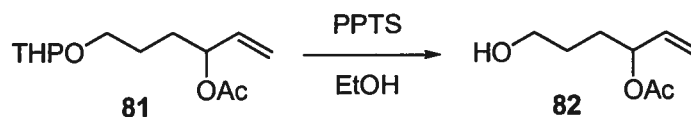


**6-(Tétrahydro-2H-pyran-2-yloxy)hex-1-èn-3-ol (80).** L'aldéhyde **79** (11.2 g de produit brut, 83.0 mmol) est dissout dans le THF (150 mL) puis refroidi à 0 °C. Le bromure de vinylmagnésium (100 mL de solution 1 M dans le THF, 100 mmol) est ajouté, puis la solution est agitée à la température de la pièce pendant 3 h. Parachèvement:  $\text{NH}_4\text{Cl}$  (sln. aq. sat.) est ajouté et la phase organique est extraite avec AcOEt. La phase organique est lavée avec de la saumure, séchée sur  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , filtrée puis évaporée sous pression réduite. Le produit brut, une huile jaunâtre, est utilisé directement pour l'étape suivante (16 g, rendement non calculé).  $R_f = 0.30$ ; (30% AcOEt dans l'hexane); RMN  $^1\text{H}$ : (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  5.92-5.84 (ddd,  $J = 17.2, 10.4, 5.9$  Hz 1H,  $\text{CH}_2=\text{CHCHOH}$ ), 5.27-5.22 (d,  $J = 17.2$  Hz, 1H, (*Z*)- $\text{CH}_2=\text{CHCHOH}$ ), 5.12-5.09 (d,  $J = 10.4$  Hz, 1H, (*E*)- $\text{CH}_2=\text{CHCHOH}$ ), 4.61-4.60 (dd,  $J = 3.9, 3.1$  Hz, 1H,  $\text{CH}_2=\text{CHCHOH}$ ), 4.16-4.13 (m, 1H, ROCHOR), 3.88-3.77 (m, 2H, HOCHCH $_2$ CH $_2$ CH $_2$ OCHOR), 3.54-3.40 (m, 2H, - $(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OCH})\text{-OR}$ ), 2.35 (b, 1H, CHOH), 1.88-1.50 (m, 10H, HOCHCH $_2$ CH $_2$ CH $_2$ OCHOR, - $(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OCH})\text{-OR}$ ). Le produit est identique à celui décrit dans la littérature.<sup>267</sup>

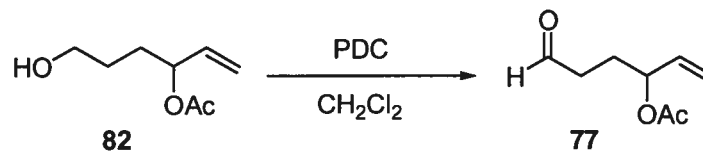


**Acétate de 1-[3-(tétrahydro-2H-pyran-2-yloxy)propyl]prop-2-ényle (81).** L'alcool **80** (16.0 g de produit brut, 83 mmol) est dissout dans la pyridine (160 mL),  $\text{Ac}_2\text{O}$  (20.4 g, 200 mmol) es ajouté et la solution est agitée à la température de la pièce pendant 12 h. Parachèvement: le milieu réactionnel est dilué dans l'éther et une solution d'acide citrique (0.33 M dans l'eau) est ajoutée. La phase organique est extraite puis lavée à deux reprises

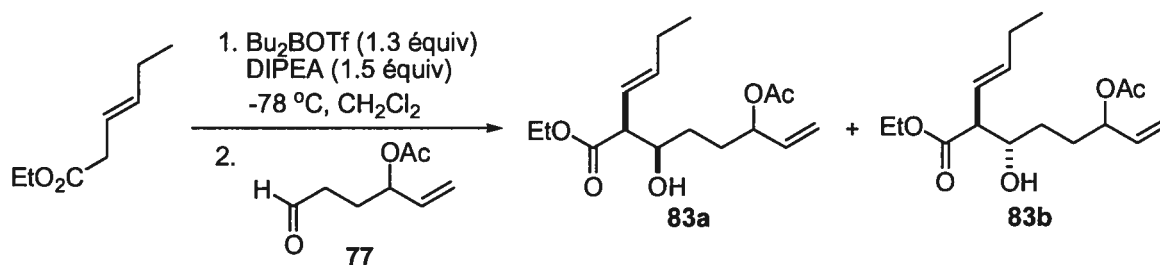
avec la solution d'acide citrique (0.33 M dans l'eau), puis avec  $\text{NaHCO}_3$  (sln. aq. sat.). La phase organique est séchée sur  $\text{MgSO}_4$ , filtrée et évaporée sous pression réduite. Le produit brut est chromatographié sur gel de silice (10% AcOEt/hexane) pour donner le produit **81** sous forme d'huile incolore (8.00 g, 40% pour trois étapes).  $R_f = 0.40$  (20% AcOEt dans l'hexane); RMN  $^1\text{H}$ : (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  5.81-5.73 (ddd,  $J = 17.1, 10.7, 6.5$  Hz, 1H,  $\text{CH}_2=\text{CHCHOAc}$ ), 5.27-5.15 (m, 3H,  $\text{CH}_2=\text{CHCHOAc}$ ), 4.59-4.55 (m, 1H, ROCHOR), 3.89-3.81 (m, 1H,  $\text{AcOCHCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OCHOR}$ ), 3.79-3.70 (m, 1H,  $\text{AcOCHCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OCHOR}$ ), 3.52-3.46 (m, 1H,  $-(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OCH})\text{-OR}$ ), 3.44-3.35 (m, 1H,  $-(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OCH})\text{-OR}$ ), 2.03 (s, 3H,  $\text{O}_2\text{CCH}_3$ ), 1.85-1.77 (m, 1H,  $\text{AcOCHCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OCHOR}$ ), 1.73-1.46 (m, 9H,  $\text{AcOCHCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OCHOR}$ ,  $-(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OCH})\text{-OR}$ ). Le produit est identique à celui décrit dans la littérature.<sup>267</sup>



**Acétate de 1-(3-hydroxypropyl)prop-2-ényle. (82).** L'éther **81** (5.40 g, 22.3 mmol) est dissout dans l'éthanol (40 mL), PPTS (550 mg, 2.20 mmol) est ajouté et la solution est agitée à 65 °C pendant 14 h. Parachèvement: le milieu réactionnel est évaporé sous pression réduite. Le produit brut est chromatographié sur gel de silice (30% AcOEt/hexane) pour donner le produit **82** sous forme d'huile incolore (2.96 g, 84%).  $R_f = 0.35$  (50% AcOEt dans l'hexane); RMN  $^1\text{H}$ : (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  5.83-5.72 (ddd,  $J = 17.2, 10.5, 6.5$  Hz, 1H,  $\text{CH}_2=\text{CHCHOAc}$ ), 5.27-5.15 (m, 3H,  $\text{CH}_2=\text{CHCHOAc}$ ), 3.68-3.64 (t,  $J = 6.2$  Hz, 2H,  $\text{CH}_2\text{OH}$ ), 2.07 (s, 3H,  $\text{O}_2\text{CCH}_3$ ), 1.75-1.55 (m, 4H,  $\text{AcOCHCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OH}$ ); RMN  $^{13}\text{C}$ : (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  170.89, 136.65, 117.30, 74.93, 62.82, 30.87, 28.54, 21.66. Le produit est identique à celui décrit dans la littérature.<sup>267</sup>



**Acétate de 1-(3-oxopropyl)prop-2-ényle. (77).** L'alcool **82** (1.00 g, 6.30 mmol) est dissout dans  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (20 mL) puis le dichromate de pyridinium (PDC) (3.57 g, 9.50 mmol) est ajouté et la solution est agitée à la température de la pièce pendant 3 h. Parachèvement: une solution 20% AcOEt/hexane (100 mL) est ajoutée et la solution est filtrée sur gel de silice. Le solvant est évaporé sous pression réduite. Le produit brut est chromatographié sur gel de silice (20% AcOEt/hexane) pour donner le produit **77** sous forme d'huile incolore (810 mg, 83%).  $R_f = 0.35$  (20% AcOEt dans l'hexane); RMN  $^1\text{H}$ : (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  9.77-9.76 (t,  $J = 1.4$  Hz, 1H,  $\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{H}$ ), 5.8-5.71 (ddd,  $J = 17.1, 10.6, 6.3$  Hz, 1H,  $\text{CH}_2=\text{CHCHOAc}$ ), 5.30-5.19 (m, 3H,  $\text{CH}_2=\text{CHCHOAc}$ ), 2.52-2.48 (m, 2H,  $\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{H}$ ), 2.06 (s, 3H,  $\text{O}_2\text{CCH}_3$ ), 2.01-1.93 (m, 2H,  $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{H}$ ). Le produit est identique à celui décrit dans la littérature.<sup>267</sup>

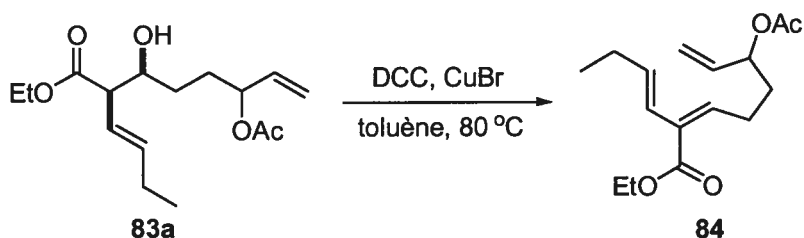


**(2,3-syn)-6-(Acétyloxy)-2-[(*E*)-but-1-ényle]-3-hydroxyoct-7-énoate d'éthyle (83a); (2,3-anti)-6-(acétyloxy)-2-[(*E*)-but-1-ényle]-3-hydroxyoct-7-énoate d'éthyle. (83b).** (*E*)-hex-3-énoate d'éthyle (739 mg, 5.20 mmol) est dissout dans le  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (16 mL) puis diisopropyléthylamine (775 mg, 6.00 mmol) fraîchement distillé est ajouté et la solution est refroidie à  $-78^\circ\text{C}$ . Le trifluorométhanesulfonate dibutylborane (1.43 g, 5.20 mmol), fraîchement préparé est ajouté lentement à la solution qui est ensuite agitée pendant 2 h à  $-78^\circ\text{C}$ . L'aldéhyde **77** (625 mg, 4.00 mmol) dissout dans  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (8 mL) est ajouté et la solution est agitée à  $-78^\circ\text{C}$  pendant 1 h, puis à  $0^\circ\text{C}$  pour 1 h additionnelle. Parachèvement:

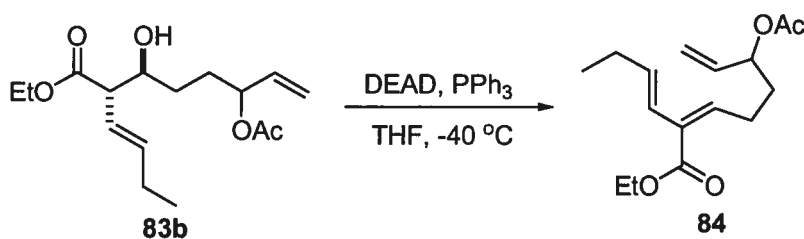


une solution tampon phosphate à pH = 7 (8 mL) est ajoutée de même que du méthanol (12 mL) et du peroxyde d'hydrogène 30% aqueux (4 mL) et la solution est agitée à la température de la pièce pendant 12 h. Après cette période, de l'eau est ajoutée et la phase organique est extraite avec CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>. La phase organique est lavée avec de la saumure, séchée sur Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, filtrée et évaporée sous pression réduite. Le produit brut est chromatographié sur gel de silice (20% AcOEt/hexane) pour donner les diastéréoisomères produit **83** séparément sous forme d'huile incolore (1.01 g (883 mg **83b**, 132 mg **83a**), 85%, 13 :87 *syn:anti*).  $R_f = 0.22$  (20% AcOEt dans l'hexane). **83a**: RMN <sup>1</sup>H: (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 5.81-5.67 (m, 2H, CH<sub>2</sub>=CHCHOAc, CH<sub>2</sub>CH=CHCH), 5.54-5.47 (ddd,  $J = 15.4$ , 9.4, 1.4 Hz, 1H, CH<sub>2</sub>CH=CHCH), 5.30-5.15 (m, 3H, CH<sub>2</sub>=CHCHOAc), 4.19-4.13 (dq,  $J = 7.1$ , 1.9 Hz, 2H, CO<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 3.88-3.82 (m, 1H, CHOH), 2.98-2.95 (dd,  $J = 9.1$ , 4.7 Hz, 1H, CHCO<sub>2</sub>Et), 2.78-2.67 (b, 1H, OH), 2.11-2.01 (m, 5H, CH=CHCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, O<sub>2</sub>CCH<sub>3</sub>), 1.89-1.79 (m, 1H, AcOCHCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CHOH), 1.71-1.61 (m, 1H, AcOCHCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CHOH), 1.55-1.35 (m, 2H, AcOCHCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CHOH), 1.29-1.24 (t,  $J = 7.1$  Hz, 3H, CO<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 1.02-0.98 (t,  $J = 7.4$  Hz, 3H, CH=CHCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>); RMN <sup>13</sup>C: (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 173.8, 170.3, 138.9, 136.3, 136.2, 121.9, 116.9, 116.8, 74.7, 74.3, 71.1, 70.9, 60.9, 54.8, 54.7, 30.3, 30.1, 29.5, 29.3, 25.7, 21.2, 14.1, 13.5; IR (pur) 3456, 2961, 2934, 1731 (C=O), 1371, 1236, 1021 cm<sup>-1</sup>; SMBR (APCI, Pos) calc. pour C<sub>16</sub>H<sub>27</sub>O<sub>5</sub> [M+H]<sup>+</sup>: 299.3 *m/z*, trouvé 299.3 *m/z*. **83b**: RMN <sup>1</sup>H: (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 5.78-5.65 (m, 2H, CH<sub>2</sub>=CHCHOAc, CH<sub>2</sub>CH=CHCH), 5.42-5.33 (ddd,  $J = 15.3$ , 9.1, 1.6 Hz, 1H, CH<sub>2</sub>CH=CHCH), 5.25-5.15 (m, 3H, CH<sub>2</sub>=CHCHOAc), 4.21-4.13 (dq,  $J = 7.1$ , 1.9 Hz, 2H, CO<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 3.80-3.77 (m, 1H, CHOH), 3.03-2.98 (t,  $J = 7.7$  Hz, 1H, CHCO<sub>2</sub>Et), 2.7-2.5 (b, 1H, OH), 2.07-2.00 (m, 5H, CH<sub>3</sub>CH<sub>2</sub>CH=CH, O<sub>2</sub>CCH<sub>3</sub>), 1.86-1.82 (m, 1H, AcOCHCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CHOH), 1.72-1.53 (m, 2H, AcO-CHCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH-OH, AcO-CHCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH-OH), 1.39-1.34 (m, 1H, AcO-CHCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH-OH), 1.29-1.24 (t,  $J = 7.1$  Hz, 3H, CO<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 1.00-0.95 (t,  $J = 7.4$  Hz, 3H, CH=CHCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>); RMN <sup>13</sup>C: (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 138.01, 136.73, 136.64, 123.55, 117.36, 117.17, 75.18, 74.75, 72.68, 72.50, 61.26, 56.26, 56.10, 30.58, 30.44, 30.32, 26.02,

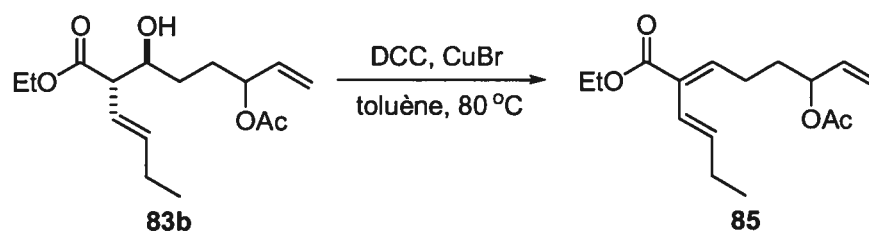
$\delta$  21.64, 14.57, 13.81; IR (pur) 3487 (O-H), 2963, 1738 (C=O), 1241  $\text{cm}^{-1}$ ; SMBR (APCI, Pos) calc. pour  $\text{C}_{16}\text{H}_{27}\text{O}_5$   $[\text{M}+\text{H}]^+$ : 299.3  $m/z$ , trouvé 299.3  $m/z$ .



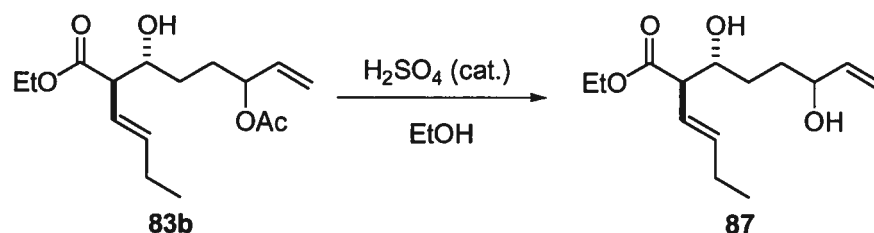
**(2Z)-6-(Acétyloxy)-2-[(1E)-but-1-ényl]octa-2,7-diénoate d'éthyle (84).** L'alcool **83a** (385 mg, 1.29 mmol) est dissout dans le toluène (10 mL), DCC (400 mg, 1.94 mmol), CuBr (19.0 mg, 0.130 mmol) ainsi que du tamis moléculaire (environ 200 mg) sont ajoutés puis la solution est chauffée à 80 °C et agitée à cette température pendant 15 h. Parachèvement: la solution est filtrée sur célite puis lavée avec de la saumure. La phase organique est extraite avec de l'acétate d'éthyle, séchée sur  $\text{MgSO}_4$ , filtrée et évaporée sous pression réduite. Le produit brut est chromatographié sur gel de silice (10% AcOEt/hexane) pour donner le produit **84** sous forme d'huile incolore (311 mg, 86%, isomère Z exclusivement).  $R_f = 0.30$  (10% AcOEt dans l'hexane); RMN  $^1\text{H}$ : (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  6.03-5.97 (d,  $J = 16$  Hz, 1H,  $\text{CHCCO}_2\text{Et}$ ), 5.82-5.69 (m, 3H,  $\text{CH}_2=\text{CHCHOAc}$ ,  $\text{CH}_2\text{CH}=\text{CHCH}$ ), 5.28-5.15 (m, 3H,  $\text{CH}_2=\text{CHCHOAc}$ ), 4.31-4.24 (q,  $J = 7.4$  Hz, 2H,  $\text{CO}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$ ), 2.31-2.23 (m, 2H,  $\text{CH}_2\text{CH}=\text{CCO}_2\text{Et}$ ), 2.16-2.06 (m, 2H,  $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}$ ), 2.06 (s, 3H,  $\text{O}_2\text{CCH}_3$ ), 1.81-1.69 (m, 2H,  $\text{AcO-CHCH}_2$ ), 1.36-1.31 (t,  $J = 7.4$  Hz, 3H,  $\text{CO}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$ ), 1.03-0.98 (t,  $J = 7.3$  Hz, 3H,  $\text{CH}=\text{CHCH}_2\text{CH}_3$ ); RMN  $^{13}\text{C}$ : (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  170.7, 168.4, 136.4, 134.8, 134.6, 134.2, 127, 117.4, 74.6, 61, 34, 26.3, 25.8, 21.6, 14.7, 13.7; IR (pur) 2964, 2934, 1735 (C=O), 1731 (C=O), 1372, 1233 (C=C), 1154, 1021, 963  $\text{cm}^{-1}$ ; SMBR (APCI, Pos) calc. pour  $\text{C}_{16}\text{H}_{26}\text{O}_5$   $[\text{M}+\text{H}_2\text{O}]^+$ : 298.3  $m/z$ , trouvé 298.3  $m/z$ .



**(2Z)-6-(Acétyloxy)-2-[(1E)-but-1-ényl]octa-2,7-diénoate d'éthyle (84)**. L'alcool **83b** (193 mg, 0.65 mmol) est dissout dans THF (3.2 mL), PPh<sub>3</sub> (338 mg, 1.29 mmol) est ajouté et la solution est refroidie à -40 °C. DEAD (225 mg, 1.29 mmol) est ajouté goutte-à-goutte à la solution qui est agitée pendant 3 h. Parachèvement: NaHCO<sub>3</sub> (sln. aq. sat.) est ajouté et la phase organique est extraite avec CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, puis lavée avec de la saumure. La phase organique est séchée sur Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, filtrée et évaporée sous pression réduite. Le produit brut est chromatographié sur gel de silice (10% AcOEt/hexane) pour donner le produit **84** sous forme d'huile incolore (160 mg, 88%, 97:3 *Z/E*). *R<sub>f</sub>* = 0.30 (10% AcOEt dans l'hexane); RMN <sup>1</sup>H: (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 6.03-5.97 (d, *J* = 16 Hz, 1H, CHCCO<sub>2</sub>Et), 5.82-5.69 (m, 3H, CH<sub>2</sub>=CHCHOAc, CH<sub>2</sub>CH=CHCH), 5.28-5.15 (m, 3H, CH<sub>2</sub>=CHCHOAc), 4.31-4.24 (q, *J* = 7.4 Hz, 2H, CO<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 2.31-2.23 (m, 2H, CH<sub>2</sub>CH=CCO<sub>2</sub>Et), 2.16-2.06 (m, 2H, CH<sub>3</sub>CH<sub>2</sub>CH=CH), 2.06 (s, 3H, O<sub>2</sub>CCH<sub>3</sub>), 1.81-1.69 (m, 2H, AcO-CHCH<sub>2</sub>), 1.36-1.31 (t, *J* = 7.4 Hz, 3H, CO<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 1.03-0.98 (t, *J* = 7.3 Hz, 3H, CH=CHCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>); RMN <sup>13</sup>C: (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 170.7, 168.4, 136.4, 134.8, 134.6, 134.2, 127, 117.4, 74.6, 61, 34, 26.3, 25.8, 21.6, 14.7, 13.7; IR (pur) 2964, 2934, 1735 (C=O), 1731 (C=O), 1372, 1233 (C=C), 1154, 1021, 963 cm<sup>-1</sup>; SMBR (APCI, Pos) calc. pour C<sub>16</sub>H<sub>25</sub>O<sub>4</sub> [M+H]<sup>+</sup>: 281.3 *m/z*, trouvé 281.3 *m/z*.

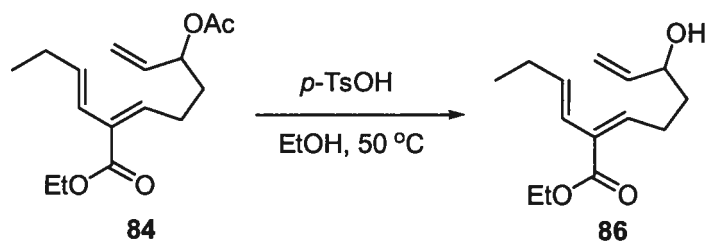


**(2E)-6-(Acétyloxy)-2-[(1E)-but-1-ényl]octa-2,7-diénoate d'éthyle (85).** L'alcool **83b** (152 mg, 0.51 mmol) est dissout dans le toluène (5 mL), DCC (158 mg, 0.77 mmol), CuBr (7.0 mg, 0.050 mmol) ainsi que du tamis moléculaire (environ 100 mg) sont ajoutés puis la solution est chauffée à 80 °C et agitée à cette température pendant 15 h. Parachèvement: la solution est filtrée sur célite puis lavée avec de la saumure. La phase organique est extraite avec de l'acétate d'éthyle, séchée sur MgSO<sub>4</sub>, filtrée et évaporée sous pression réduite. Le produit brut est chromatographié sur gel de silice (10% AcOEt/hexane) pour donner le produit **85** sous forme d'huile incolore (124 mg, 86%, un isomère).  $R_f = 0.30$  (10% AcOEt dans l'hexane); RMN <sup>1</sup>H: (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 6.54-6.50 (t,  $J = 7.5$  Hz, 1H), 6.04-6.01 (m, 2H), 5.78-5.7 (ddd,  $J = 12.4, 10.3, 6.2$  Hz, 1H), 5.25-5.15 (m, 3H), 4.20-4.15 (q,  $J = 7.1$  Hz, 2H), 2.33-2.27 (q,  $J = 7.6$  Hz, 2H), 2.18-2.11 (m, 2H), 2.03 (s, 3H), 1.80-1.70 (m, 2H), 1.29-1.25 (t,  $J = 7.1$  Hz, 3H), 1.04-1.00 (t,  $J = 7.7$  Hz, 3H); RMN <sup>13</sup>C: (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 170.1, 167.3, 139.6, 138.1, 135.8, 130.9, 120.8, 117, 74.1, 60.5, 33.2, 26.5, 24.3, 21.1, 14.1, 13.4; IR (pur) 2964, 2935, 1737 (C=O), 1712 (C=O), 1370, 1229 (C=C), 1023, 966 cm<sup>-1</sup>; SMBR (APCI, Pos) calc. pour C<sub>16</sub>H<sub>25</sub>O<sub>4</sub> [M+H]<sup>+</sup>: 281.3  $m/z$ , trouvé 281.3  $m/z$ .



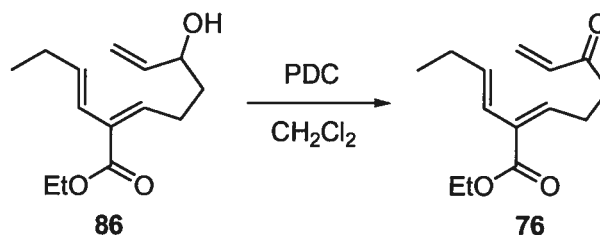
**(2,3-anti)-2-[(1E)-But-1-ényl]-3,6-dihydroxyoct-7-énoate d'éthyle. (87).** L'acétate **83b** (198 mg, 0.660 mmol) est dissout dans l'éthanol (10 mL), puis H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> conc. (15 gouttes) est

ajouté et la solution est agitée à la température de la pièce pendant 16 h. Parachèvement:  $\text{NaHCO}_3$  (solide) est ajouté jusqu'à ce le pH de la solution soit environ 7. La solution est filtrée, puis réduite sous pression réduite. Le produit brut est chromatographié sur gel de silice (30 à 50% AcOEt/hexane) pour donner le produit **87** sous forme d'huile incolore (149 mg, 88%).  $R_f = 0.40$  (50% AcOEt dans l'hexane); RMN  $^1\text{H}$ : (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  5.90-5.81 (m 1H,  $\text{CH}_2=\text{CHCHOH}$ ), 5.71-5.64 (dt,  $J = 15.4, 6.3$  Hz, 1H,  $\text{CH}_2\text{CH}=\text{CHCH}$ ), 5.42-5.33 (m, 1H,  $\text{CH}_2\text{CH}=\text{CHCH}$ ), 5.25-5.20 (dt,  $J = 17.1, 1.4$  Hz, 1H, (*Z*)- $\text{CH}_2=\text{CHCHOH}$ ), 5.11-5.07 (m, 1H, (*E*)- $\text{CH}_2=\text{CHCHOH}$ ), 4.20-4.10 (m, 3H,  $\text{CH}_2=\text{CHCHOH}$ ,  $\text{CO}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$ ), 3.85-3.79 (b, 1H,  $\text{CHOH}$ ), 3.24-3.09 (b, 1H,  $\text{OH}$ ), 3.05-3.0 (dt,  $J = 8.5, 2.1$  Hz, 1H,  $\text{CHCO}_2\text{Et}$ ), 2.51-2.37 (b, 1H,  $\text{OH}$ ), 2.08-2.0 (m, 2H,  $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}$ ), 1.78-1.60 (m, 3H,  $\text{EtO}_2\text{CCHCH}(\text{OH})\text{CH}_2$ ,  $\text{CH}_2=\text{CH}(\text{HO})\text{CHCH}_2$ ), 1.48-1.38 (m, 1H,  $\text{EtO}_2\text{CCHCH}(\text{OH})\text{CH}_2$ ), 1.27-1.23 (t,  $J = 7.1$  Hz, 3H,  $\text{CO}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$ ), 0.99-0.95 (t,  $J = 7.6$  Hz, 3H,  $\text{CH}=\text{CHCH}_2\text{CH}_3$ ); RMN  $^{13}\text{C}$ : (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  173.8, 141, 140.9, 137.5, 123.3, 123.2, 114.6, 114.5, 72.9, 72.6, 72.5, 72.4, 60.8, 55.9, 55.8, 33.3, 32.8, 30.5, 30, 29.6, 25.5, 14.1, 13.3; IR (pur) 3367 (O-H), 2961, 2924, 1714 (C=O), 1371, 1278, 1177, 1031, 971  $\text{cm}^{-1}$ ; SMBR (APCI, Pos) calc. pour  $\text{C}_{14}\text{H}_{23}\text{O}_4$   $[\text{M}+\text{H}]^+$ : 257.2  $m/z$ , trouvé 257.2  $m/z$ .



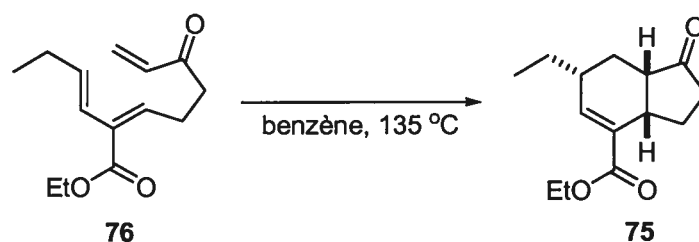
**(2Z)-2-[(1E)-But-1-ényl]-6-hydroxyocta-2,7-diénoate d'éthyle (86).** Le triène **84** (311 mg, 1.11 mmol) est dissout dans l'éthanol (10 mL), *p*-TsOH (211 mg, 1.11 mmol) est ajouté puis la solution est chauffée à 50 °C et agitée pendant 18 h. Parachèvement: le solvant est évaporé sous pression réduite, puis le produit brut est chromatographié sur gel de silice (40% AcOEt/hexane) pour donner le produit **86** sous forme d'huile incolore (225 mg, 85%).  $R_f = 0.35$  (50% AcOEt dans l'hexane); RMN  $^1\text{H}$ : (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  6.01-5.97

(d,  $J = 16$  Hz, 1H,  $\text{CHCCO}_2\text{Et}$ ), 5.89-5.81 (ddd,  $J = 17.1, 10.4, 6.1$  Hz, 1H,  $\text{CH}_2=\text{CHCHOH}$ ), 5.79-5.69 (m, 2H,  $\text{CH}_2\text{CH}=\text{CHCH}$ ), 5.25-5.20 (dt,  $J = 17.1, 1.4$  Hz, 1H, (*Z*)- $\text{CH}_2=\text{CHCHOH}$ ), 5.10-5.06 (dt,  $J = 10.4, 1.4$  Hz, 1H, (*E*)- $\text{CH}_2=\text{CHCH-OH}$ ), 4.30-4.25 (q,  $J = 7.2$  Hz, 2H,  $\text{CO}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$ ), 4.13-4.08 (m, 1H,  $\text{CHOH}$ ), 2.48-2.43 (b, 1H,  $\text{OH}$ ), 2.42-2.24 (m, 2H,  $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}=\text{CCO}_2\text{Et}$ ), 2.14-2.06 (dq,  $J = 7.2, 6.4$  Hz, 2H,  $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}$ ), 1.67-1.61 (m, 2H,  $\text{CH}_2\text{CH}=\text{CCO}_2\text{Et}$ ), 1.35-1.31 (t,  $J = 7.2$  Hz, 3H,  $\text{CO}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$ ), 1.02-0.98 (t,  $J = 7.4$  Hz, 3H,  $\text{CH}=\text{CHCH}_2\text{CH}_3$ ); RMN  $^{13}\text{C}$ : (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  168.5, 140.7, 135.3, 134.2, 133.8, 126.5, 114.5, 71.5, 60.9, 36.1, 25.8, 25.6, 14.3, 13.3; IR (pur) 3423 (O-H), 2964, 2932, 1712 (C=O), 1645, 1445, 1378, 1253, 1187, 1151, 1022, 991, 962, 920  $\text{cm}^{-1}$ ; SMBR (APCI, Pos) calc. pour  $\text{C}_{14}\text{H}_{21}\text{O}_2$   $[\text{M}+\text{H}-\text{H}_2\text{O}]^+$ : 221.2  $m/z$ , trouvé 221.2  $m/z$  (100%); également  $\text{C}_{11}\text{H}_{15}$   $[\text{M}-\text{H}_2\text{O}-\text{CO}_2\text{Et}]^+$ : 147.2  $m/z$ , trouvé 147.2  $m/z$  (50%).



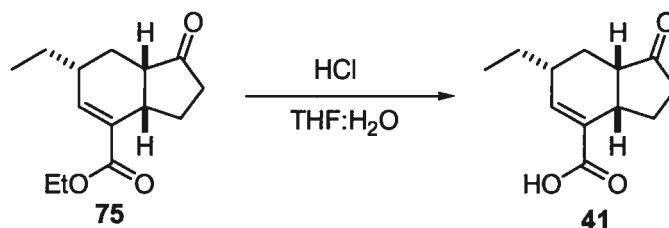
**(Z)-2-[(1E)-But-1-ényl]-6-oxoocta-2,7-diénoate d'éthyle (76).** L'alcool **86** (100 mg, 0.420 mmol) est dissout dans  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (2 mL), PDC (236 mg, 0.640 mmol) est ajouté et la solution est agitée à la température de la pièce pendant 4 h. Parachèvement: une solution d'acétate d'éthyle dans l'hexane (20%) est ajoutée et la solution est filtrée sur gel de silice. Le solvant est ensuite évaporé. Le produit brut est chromatographié sur gel de silice (10%  $\text{AcOEt}$ /hexane) pour donner le produit **76** sous forme d'huile incolore (77 mg, 77%).  $R_f = 0.35$  (10%  $\text{AcOEt}$  dans l'hexane); RMN  $^1\text{H}$ : (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  6.38-6.31 (dd,  $J = 17.1, 10.4$  Hz, 1H,  $\text{CH}_2=\text{CHC}=\text{O}$ ), 6.25-6.20 (dd,  $J = 17.1, 1.1$  Hz, 1H, (*E*)- $\text{CH}_2=\text{CHC}=\text{O}$ ), 6.01-5.97 (d,  $J = 15.6$  Hz, 1H,  $\text{CHCCO}_2\text{Et}$ ), 5.86-5.72 (m, 3H, (*Z*)- $\text{CH}_2=\text{CHC}=\text{O}$ ,  $\text{CH}=\text{CHCH}_2\text{CH}_3$ ), 4.31-4.26 (q,  $J = 7.1$  Hz, 2H,  $\text{CO}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$ ), 2.76-2.72 (t,  $J = 7.6$  Hz, 2H,  $\text{O}=\text{CCH}_2\text{CH}_2$ ), 2.56-2.50 (dt,  $J = 9, 7.6$  Hz, 2H,  $\text{O}=\text{CCH}_2\text{CH}_2$ ), 2.15-2.07 (dq,  $J = 7.6, 6.4$

Hz, 2H, CH=CHCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 1.35-1.31 (t,  $J = 7.1$  Hz, 3H, CO<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 1.03-0.99 (t,  $J = 7.6$  Hz, 3H, CH=CHCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>); RMN <sup>13</sup>C: (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 199.5, 167.9, 136.3, 134.4, 134, 133.9, 128.4, 126.5, 60.7, 38.9, 25.8, 23.9, 14.3, 13.3; IR (pur) 2964, 2932, 1715 (C=O), 1682 (C=O), 1615, 1445, 1399, 1378, 1217, 1181, 1143, 1096, 1023, 962 cm<sup>-1</sup>; SMBR (APCI, Pos) calc. pour C<sub>28</sub>H<sub>41</sub>O<sub>6</sub> [2M+H]<sup>+</sup>: 473.3 *m/z*, trouvé 473.3 (100%) *m/z*. C<sub>14</sub>H<sub>21</sub>O<sub>3</sub> [M+H]<sup>+</sup>: 237.2 *m/z*, trouvé 237.2 (20%) *m/z*.

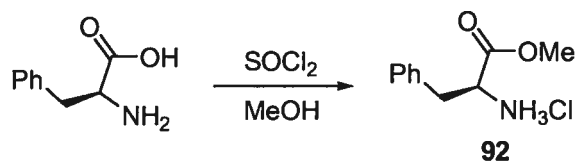


**(3a,6-*trans*; 3a,7a-*cis*)-6-Éthyl-1-oxo-2,3,3a,6,7,7a-hexahydro-1*H*-indène-4-carboxylate d'éthyle (75).** Le triène **76** (30.0 mg, 0.127 mmol) est dissout dans le benzène (8 mL) et le DMSO (8 mL) dans un tube scellé, puis la solution est chauffée à 180 °C pendant 5 min dans un appareil micro-ondes. Parachèvement: le solvant est évaporé sous pression réduite puis le produit brut est chromatographié sur gel de silice (10% AcOEt/hexane) pour donner le produit **75** sous forme d'huile incolore (23.4 mg, 78%).  $R_f = 0.25$  (10% AcOEt dans l'hexane); RMN <sup>1</sup>H: (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 6.93-6.91 (b, 1H, H<sub>5</sub>), 4.30-4.16 (m, 2H, CO<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 3.13-3.05 (m, 1H, H<sub>3a</sub>), 2.61-2.53 (m, 1H, H<sub>3</sub>), 2.44-2.25 (m, 3H, H<sub>2</sub> (2H), H<sub>7a</sub>), 2.23-2.14 (m, 1H, H<sub>6</sub>), 1.89-1.84 (dt,  $J = 12.7, 5$  Hz, 1H, H<sub>7</sub>), 1.64-1.47 (m, 2H, CHCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, H<sub>3</sub>), 1.45-1.37 (m, 1H, CHCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 1.34-1.30 (t,  $J = 7$  Hz, 3H, CO<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 1.12-1.02 (m, 1H, H<sub>7</sub>), 1.0-0.96 (t,  $J = 7.5$  Hz, 3H, CHCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>). Lorsque la réaction est effectuée dans le toluène, la présence de l'isomère *trans* **89** (1:1 avec **75**) a été observée dans le brut réactionnel et les déplacements chimiques correspondent au produit rapporté. De plus, l'intégration correspond malgré que la superposition ne permette pas d'effectuer l'attribution. Déplacement chimique caractéristique: RMN <sup>1</sup>H: (400 MHz,

CDCl<sub>3</sub>) δ 2.75-2.68 (m, 1H, H<sub>3a</sub>). Le produit est identique à celui décrit dans la littérature.<sup>173c</sup>



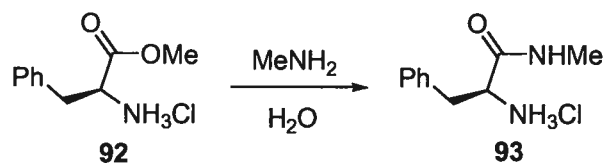
(±)-(3a,6-*trans*; 3a,7a-*cis*)-6-Éthyl-1-oxo-2,3,3a,6,7,7a-hexahydro-1*H*-indène-4-carboxylate (acide coronafacique) (41). L'ester 75 (20 mg, 0.085 mmol) est dissout dans le THF (1 mL) puis HCl 10% (sln. aq.) est ajouté et la solution est chauffée à 50 °C pendant 20 h. Parachèvement: la phase organique est extraite avec de l'éther (2X). La phase organique est séchée sur Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, filtrée et évaporée sous pression réduite. Le produit brut est chromatographié sur gel de silice (30% AcOEt/hexane) pour donner l'acide coronafacique (41) sous forme de solide blanc (16 mg, 90%) R<sub>f</sub> = 0.25 (30% AcOEt dans l'hexane) RMN <sup>1</sup>H: (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.09-7.07 (b, 1H, H<sub>5</sub>), 3.13-3.05 (m, 1H, H<sub>3a</sub>), 2.66-2.57 (m, 1H, H<sub>3</sub>), 2.46-2.17 (m, 4H, H<sub>2</sub> (2H), H<sub>7a</sub>, H<sub>6</sub>), 1.92-1.86 (m, 1H, H<sub>7</sub>), 1.66-1.38 (m, 3H, CHCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, H<sub>3</sub>), 1.15-1.06 (m, 1H, H<sub>7</sub>), 1.01-0.97 (t, *J* = 7.4 Hz, 3H, CHCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>). Le produit est identique à celui décrit dans la littérature.<sup>12, 173c</sup>



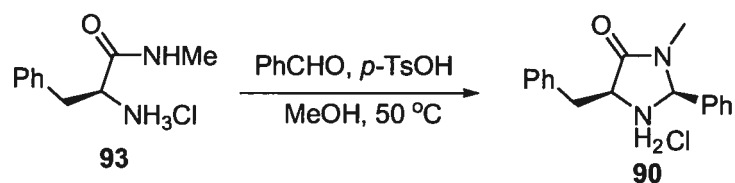
**Sel d'hydrochlorure du L-phénylalaninate de méthyle (92).** SOCl<sub>2</sub> (21.7 g, 182 mmol) est ajouté lentement sur du méthanol (240 mL) à 0 °C. La L-phénylalanine (30.0 g, 182 mmol) est ajoutée sur la solution qui est ensuite chauffée à reflux. Parachèvement: le solvant est évaporé, puis le produit brut est dissout dans un minimum de méthanol. De l'éther (300 mL) est ajouté puis les cristaux sont filtrés et séchés sous vide pour donner le



produit **92** sous forme de solide blanc (35 g, 89%). RMN  $^1\text{H}$ : (400 MHz, solvant)  $\delta$  8.93-8.86 (b, 3H,  $\text{NH}_3$ ), 7.33-7.22 (m, 5H, Ar- $H$ ), 4.20-4.17 (dd,  $J = 7.7, 5.5$  Hz, 1H,  $\text{CHNH}_3$ ), 3.62 (s, 3H,  $\text{CO}_2\text{CH}_3$ ), 3.27-3.22 (dd,  $J = 13.8, 5.5$  Hz, 1H,  $\text{PhCH}_2$ ), 3.13-3.08 (dd,  $J = 13.8, 7.7$  Hz, 1H,  $\text{PhCH}_2$ ). Le produit est identique à celui décrit dans la littérature.<sup>229</sup>

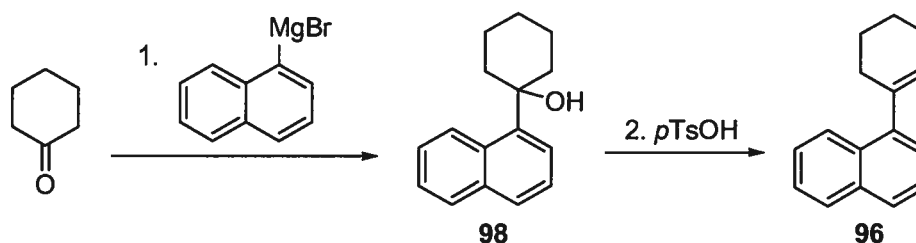


**Sel d'hydrochlorure du *N*-méthyl-L-phénylalaninamide (93).** Le sel d'ammonium **92** est ajouté à de la méthylamine (40% m/m dans l'eau, 138 mL, 1600 mmol). La solution est agitée à la température de la pièce pendant 20 h. Parachèvement: la solution est évaporée, puis une solution de NaOH (2 M) est ajoutée et la phase organique est extraite au  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ . Le solvant est ensuite évaporé, puis dissout dans le méthanol. Du HCl gazeux, généré par l'addition de  $\text{H}_2\text{SO}_4$  concentré sur NaCl, est bullé à travers la solution jusqu'à ce que le pH soit environ égal à 2. Le solvant est évaporé, le solide est dissout dans un minimum de méthanol, puis de l'éther est ajouté et les cristaux sont filtrés et séchés sous vide pour donner le produit **93** sous forme de solide blanc (28 g, 82%). RMN  $^1\text{H}$ : (400 MHz, DMSO)  $\delta$  8.62-8.59 (q,  $J = 4.5$  Hz, 1H,  $\text{NHMe}$ ), 8.48-8.34 (b, 3H,  $\text{NH}_3$ ), 7.33-7.22 (m, 5H, Ar- $H$ ), 3.98-3.95 (t,  $J = 7.1$  Hz, 1H,  $\text{CHNH}_3$ ), 3.06-3.04 (d,  $J = 7.1$  Hz, 2H,  $\text{PhCH}_2$ ), 2.56-2.55 (d,  $J = 4.5$  Hz,  $\text{NHCH}_3$ ). Le produit est identique à celui décrit dans la littérature.<sup>229</sup>



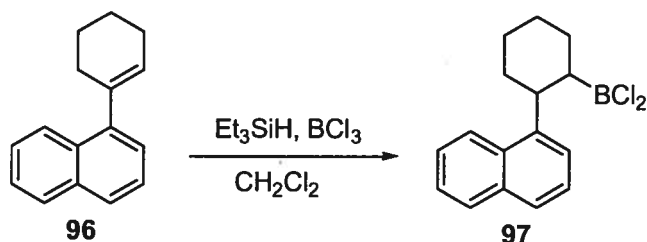
**(2*S*,5*S*)-5-Benzyl-3-méthyl-2-phénylimidazolidin-4-one (90).** La sel d'hydrochlorure du *N*-méthyl-L-phénylalaninamide (**93**) (5.00 g, 28.1 mmol), la benzaldéhyde (3.14 mL, 30.9 mmol) et l'acide *p*-toluènesulfonique monohydrate (535 mg, 2.80 mmol) sont dissout dans

le méthanol (40 mL). La solution est chauffée à 50 °C pendant 24 h. Parachèvement: le solvant est évaporé, puis le produit brut est chromatographié sur gel de silice (75% AcOEt/hexane) pour donner le produit **90** sous forme de solide jaunâtre (2.01 g, 28%).  $R_f = 0.20$  (75% AcOEt dans l'hexane);  $[\alpha]_D^{20} = -104$  ( $c$  1,  $\text{CHCl}_3$ ); RMN  $^1\text{H}$ : (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.44-7.25 (m, 10H, Ar-H), 6.68-6.65 (2H,  $\text{NH}_2$ ), 5.80-5.76 (b, 1H,  $\text{NCHN}$ ), 4.51-4.45 (b, 1H,  $\text{PhCH}_2$ ), 3.73-3.67 (m, 1H,  $\text{PhCH}_2$ ), 2.66-2.64 (s, 3H,  $\text{NCH}_3$ ). Le produit est identique à celui décrit dans la littérature.<sup>229</sup>

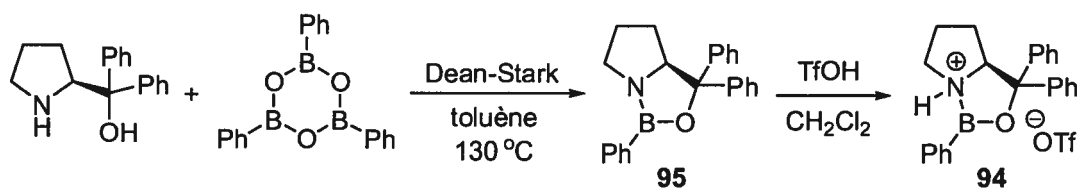


**1-Cyclohex-1-én-1-yl-naphtalène (96).** La cyclohexanone (1.96 g, 20.0 mmol) est dissoute dans l'éther (20 mL) et la solution est refroidie à 0 °C. Le bromure de 1-naphtylmagnésium (1.60 M dans l'éther, 15 mL, 24 mmol) est ajouté puis la solution est agitée à la température de la pièce pendant 90 min. Parachèvement:  $\text{NH}_4\text{Cl}$  (sln. aq. sat.) est ajouté et la phase organique est extraite avec de l'éther, puis lavée avec de la saumure. La phase organique est séchée sur  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , filtrée et évaporée sous pression réduite. Le produit brut est chromatographié sur gel de silice (5 à 10% AcOEt/hexane) pour donner le produit **98** sous forme d'huile incolore (3.45 g, 69%). Cette huile est dissoute dans le benzène (30 mL), de l'acide *p*-toluènesulfonique monohydrate (300 mg, 0.140 mmol) est ajouté et la solution est chauffée à reflux avec un appareil Dean-Stark. Parachèvement: le solvant est évaporé, puis le produit brut est chromatographié sur gel de silice (100% hexane) pour donner le produit **96** sous forme de solide incolore (2.52 g, 54%)  $R_f = 0.85$  (100% hexane); RMN  $^1\text{H}$ : (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8.04-8.0 (m, 1H, Ar-H), 7.87-7.80 (m, 1H, Ar-H), 7.75-7.72 (m, 1H, Ar-H), 7.50-7.40 (m, 3H, Ar-H), 7.28-7.25 (m 1H, Ar-H), 5.79-5.74 (m, 1H,  $\text{C}=\text{CH}$ ), 2.41-2.36

(m, 2H,  $\text{CH}_2\text{C}=\text{CH}$ ), 2.30-2.24 (m, 2H,  $\text{CH}_2\text{CH}=\text{C}$ ), 1.90-1.75 (m 4H,  $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$ ).  
Le produit est identique à celui décrit dans la littérature.<sup>233</sup>

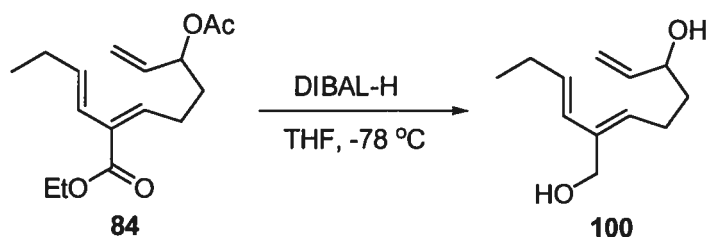


**Dichloro[2-(1-naphtyl)cyclohexyl]borane (97).** Le 1-cyclohex-1-èn-1-ynaphtalène (448 mg, 1.93 mmol) est dissout dans  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (10 mL) puis la solution est refroidie à 78 °C.  $\text{BCl}_3$  (2.70 mL de solution 1 M dans l'heptane, 2.70 mmol) est ajouté suivi par  $\text{Et}_3\text{SiH}$  (370 mL, 2.3 mmol) puis la solution est réchauffée à 0 °C. La solution est agitée à cette température pendant 16 h. Parachèvement le solvant et les produits volatils sont évacués à l'aide d'une pompe à vide, puis remis sous argon et dissout dans le pentane (10 mL). La disparition de l'alcène de départ est observée par analyse CCM. Le produit brut est utilisé directement, tel que décrit dans la littérature.<sup>233</sup>



**Sel de triflate de (3aS)-1,3,3-triphényltétrahydro-3H-pyrrolo[1,2-c][1,3,2]oxazaborole (94).** La phénylboroxine (41.3 mg, 0.130 mmol) et le (*S*)- $\alpha,\alpha$ -diphényl-2-pyrrolidineméthanol (100 mg, 0.40 mmol) sont dissous dans le toluène (25 mL) dans un ballon équipé d'un appareil Dean-Stark et d'un condensateur. La solution est chauffée à reflux pendant 12 h. Parachèvement: le solvant est évaporé. Le produit brut est chromatographié sur gel de silice (5% acétone/benzène) pour donner le produit 95 sous forme de solide blanc (136 mg, 96%). (*3aS*)-1,3,3-triphényltétrahydro-3H-pyrrolo[1,2-

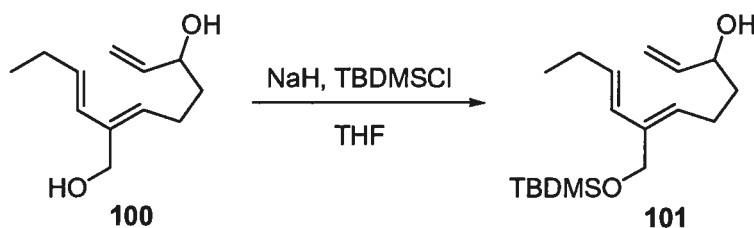
**c][1,3,2]oxazaborole (95):**  $R_f = 0.30$  (5% acétone dans le benzène);  $[\alpha]_D^{20} = -196$  ( $c$  1,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ); RMN  $^1\text{H}$ : (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.97-7.93 (m, 2H, Ar-H), 7.63-7.55 (m, 2H, Ar-H), 7.48-7.17 (m, 11H, Ar-H), 4.6 (dd,  $J = 9.7, 5.8$  Hz, 1H,  $\text{NCHCH}_2$ ), 3.63-3.55 (m, 1H,  $\text{NCH}_2$ ), 3.40-3.32 (m, 1H,  $\text{NCH}_2$ ), 1.95-1.68 (m, 3H,  $\text{NCH}_2\text{CH}_2$  (2H),  $\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$  (1H)), 1-0.95 (m, 1H,  $\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$ ). Le produit est identique à celui décrit dans la littérature.<sup>268</sup> Le produit **95** (75 mg, 0.22 mmol) est dissout dans le  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (2 mL), la solution est refroidie à  $-78$  °C puis traitée avec TfOH (33 mg, 0.22 mmol). La solution de **94** ainsi préparée est utilisée tel quel.



**(2Z)-2-[(1E)-But-1-ényl]octa-2,7-diène-1,6-diol (100).** Le diester **84** (280 mg, 1.00 mmol) est dissout dans THF (6 mL) puis la solution est refroidie à  $-78$  °C. DIBAL-H (710 mg, 5.00 mmol) est ajouté, puis la solution est agitée à  $0$  °C pendant 2 h 30. Parachèvement: HCl (sln. aq. 10%) est ajouté puis la phase organique est extraite avec AcOEt. La phase organique est lavée avec de la saumure, séchée sur  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , filtrée et évaporée sous pression réduite. Le produit brut est chromatographié sur gel de silice (50% AcOEt/hexane) pour donner le produit **100** sous forme d'huile incolore (145 mg, 74%).  $R_f = 0.35$  (50% AcOEt dans l'hexane); RMN  $^1\text{H}$ : (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  5.99-5.95 (d,  $J = 15.8$  Hz, 1H,  $\text{CH}=\text{CHCH}_2\text{CH}_3$ ), 5.89-5.78 (m, 2H,  $\text{CH}_2=\text{CHCH}-\text{OH}$ ,  $\text{CH}=\text{CHCH}_2\text{CH}_3$ ), 5.49-5.45 (dd,  $J = 9.5, 6.6$  Hz, 1H,  $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}=\text{CCH}_2\text{OH}$ ), 5.24-5.18 (dt,  $J = 17.5, 1.6$  Hz, 1H, (Z)- $\text{CH}_2=\text{CHCH}-\text{OH}$ ), 5.08-5.05 (dt,  $J = 10.6, 1.4$  Hz, 1H, (E)- $\text{CH}_2=\text{CHCH}-\text{OH}$ ), 4.36-4.33 (d,  $J = 11.7$  Hz, 1H,  $\text{CH}_2\text{OH}$ ), 4.24-4.21 (d,  $J = 11.7$  Hz, 1H,  $\text{CH}_2\text{OH}$ ), 4.10-4.05 (m, 1H,

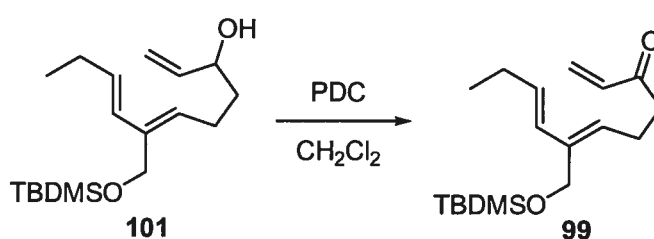
<sup>268</sup> Schunicht, C.; Biffis, A.; Wulff, G. *Tetrahedron* **2000**, *56*, 1693-1699.

CHOH), 3.16-2.96 (b, 2H, O-H), 2.50-2.40 (m, 1H, CH<sub>2</sub>CHOH), 2.25-2.17 (m, 1H, CH<sub>2</sub>CHOH), 2.15-2.08 (dq,  $J = 7.3, 7.2$  Hz, 2H, CH=CHCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 1.63-1.58 (dt,  $J = 7.7, 6.9$  Hz, 2H, CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CHOH), 1.03-0.99 (t,  $J = 7.4$  Hz, 3H, CH=CHCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>); RMN <sup>13</sup>C: (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  141, 137.7, 132.4, 130.7, 130.4, 114.4, 71.0, 56.8, 36.2, 25.8, 23.7, 13.6; IR (pur) 3307 (O-H), 2962, 2929, 1426, 1326, 992, 964, 921 cm<sup>-1</sup>; SMBR (APCI, Pos) calc. pour C<sub>12</sub>H<sub>19</sub>O [M+H-H<sub>2</sub>O]<sup>+</sup>: 179.2  $m/z$ , trouvé 179.2  $m/z$  (100%); également C<sub>12</sub>H<sub>17</sub> [M+H-2H<sub>2</sub>O]<sup>+</sup>: 161.2  $m/z$ , trouvé 161.2  $m/z$  (65%).



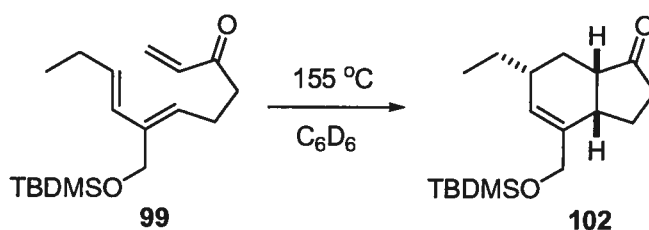
**(6Z,8E)-7-({*tert*-Butyl(diméthyl)silyl}oxy)méthyl)undéca-1,6,8-trièn-3-ol (101).** Le diol **100** (98 mg, 0.50 mmol) est dissout dans le THF (5 mL), NaH (12 mg, 0.50 mmol) est ajouté suivi par TBSCl (75 mg, 0.50 mmol). La solution est agitée à la température de la pièce pendant 3h. Parachèvement: NH<sub>4</sub>Cl (sln. aq. sat.) est ajouté et la phase organique est extraite avec CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, puis lavée avec de la saumure. La phase organique est séchée sur Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, filtrée et évaporée sous pression réduite. Le produit brut est chromatographié sur gel de silice (10 à 20% AcOEt/hexane) pour donner le produit **101** sous forme d'huile claire (124 mg, 78%).  $R_f = 0.45$  (20% AcOEt dans l'hexane); RMN <sup>1</sup>H: (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  5.98-5.93 (d,  $J = 15.6$  Hz, 1H, CH=CHCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 5.90-5.76 (m, 2H, CH<sub>2</sub>=CHCH-OH, CH=CHCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 5.51-5.47 (t,  $J = 7.6$  Hz, 1H, CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH=CCH<sub>2</sub>OTBS), 5.26-5.21 (dt,  $J = 17.3, 1.5$  Hz, 1H, (*Z*)-CH<sub>2</sub>=CHCH-OH), 5.11-5.08 (dt,  $J = 10.4, 1.5$  Hz, 1H, (*E*)-CH<sub>2</sub>=CHCH-OH), 4.37-4.29 (m, 2H, CH<sub>2</sub>OTBS), 4.15-4.08 (m, 1H, CH<sub>2</sub>=CHCHOH), 2.41-2.31 (m, 1H, CH<sub>2</sub>CHOH), 2.29-2.20 (m, 1H, CH<sub>2</sub>CHOH), 2.16-2.07 (m, 2H, CH=CHCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 1.85-1.73 (b, 1H, CH<sub>2</sub>=CHCHOH), 1.66-1.58 (m, 2H, CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CHOH),

1.03-0.99 (t,  $J = 7.5$  Hz, 3H, CH=CHCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 0.91 (s, 9H, SiC(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 0.10 (s, 6H, Si(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>); RMN <sup>13</sup>C: (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 141, 137.2, 131.8, 130.8, 130.7, 114.4, 71.8, 58.1, 36.6, 26, 25.9, 24.0, 18.4, 13.8 (3C), -5.2 (2C); IR (pur) 3356, 2957, 2928, 2856, 1462, 1251, 1076, 834 (O-Si), 774 cm<sup>-1</sup>; SMBR (APCI, Pos) calc. pour C<sub>12</sub>H<sub>19</sub>O [M-OTBS]<sup>+</sup>: 179.2  $m/z$ , trouvé 179.2  $m/z$  (100%); également C<sub>12</sub>H<sub>17</sub> [M-OTBS-H<sub>2</sub>O]<sup>+</sup>: 161.2  $m/z$ , trouvé 161.2  $m/z$  (40%).

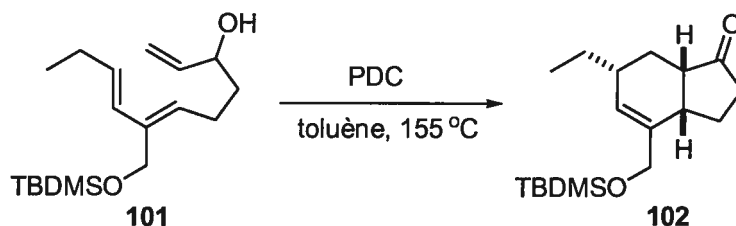


**(6Z,8E)-7-({*tert*-Butyl(diméthyl)silyl}oxy)méthyl)undéca-1,6,8-trièn-3-one (99).**

L'alcool **101** (36.0 mg, 0.116 mmol) est dissout dans CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (1 mL), PDC (65.0 mg, 0.174 mmol) est ajouté et la solution est agitée à la température de la pièce pendant 4 h. Parachèvement: une solution d'acétate d'éthyle dans l'hexane (20%) est ajoutée et la solution est filtrée sur gel de silice. Le solvant est ensuite évaporé. Le produit brut est chromatographié sur gel de silice (5 à 10% Et<sub>2</sub>O/pentane) pour donner le produit **101** sous forme d'huile incolore (15 mg, 42%).  $R_f = 0.40$  (10% AcOEt dans l'hexane); RMN <sup>1</sup>H: (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 6.38-6.31 (dd,  $J = 17.6, 10.5$  Hz, 1H), 6.23-6.18 (dd,  $J = 17.8, 1.1$  Hz, 1H), 5.95-5.91 (d,  $J = 16.1$  Hz, 1H), 5.86-5.79 (m, 2H), 5.48-5.44 (t,  $J = 7.7$  Hz, 1H), 4.33 (s, 2H, CH<sub>2</sub>OTBS), 2.71-2.67 (t,  $J = 7.3$  Hz, 2H), 2.52-2.46 (dt,  $J = 7.7, 7.3$  Hz, 2H), 2.13-2.06 (dq,  $J = 7.7, 7.3$  Hz, 2H), 1.02-0.98 (t,  $J = 7.3$  Hz, 3H, CH=CHCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 0.89 (s, 9H, SiC(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 0.08 (s, 6H, Si(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>); RMN <sup>13</sup>C: (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 199.9, 137.9, 136.5, 131.3, 130.5, 130.1, 128.2, 58.1, 39.5, 29.7, 26.1 25.9, 22.3, 18.3, 13.7, -5.2; IR (pur) 2957, 2927, 2855, 1703, 1684, 1615, 1462, 1400, 1251, 1076, 962, 835 (O-Si), 774 cm<sup>-1</sup>; SMBR (APCI, Pos) calc. pour C<sub>18</sub>H<sub>33</sub>O<sub>2</sub>Si<sub>1</sub> [M+H]<sup>+</sup>: 309.3  $m/z$ , trouvé 309.3  $m/z$  (100%); également C<sub>12</sub>H<sub>17</sub>O [M-OTBS]<sup>+</sup>: 177.2  $m/z$ , trouvé 177.2  $m/z$  (65%)

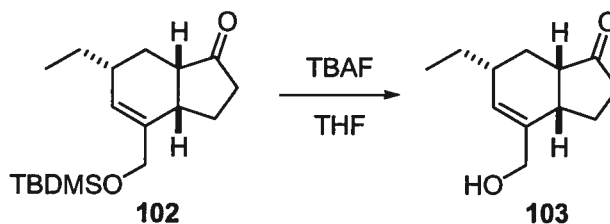


(3a, 6 *trans*; 3a, 7a *cis*)-4-({*tert*-Butyl(diméthyl)silyl]oxy}méthyl)-6-éthyl-2,3,3a,6,7,7a-hexahydro-1H-indèn-1-one (**102**). Le triène **99** (5.0 mg, 0.016 mmol) est dissout dans le C<sub>6</sub>D<sub>6</sub> (1 mL) dans un tube scellé, puis la solution est chauffée à 155 °C pendant 3 h. Parachèvement: le solvant est évaporé sous pression réduite puis le produit brut est chromatographié sur gel de silice (5% AcOEt/hexane) pour donner le produit **102** sous forme d'huile incolore (1.2 mg, 24%).  $R_f = 0.35$  (5% AcOEt dans l'hexane); RMN <sup>1</sup>H: (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 5.63-5.59 (b, 1H), 4.24-4.09 (m, 2H), 2.8-2.71 (m, 1H), 2.49-2.17 (m, 3H), 2.09-1.88 (m, 2H) 1.86-1.80 (dt,  $J = 12.4, 4.1$  Hz, 1H), 1.66-1.49 (m, 1H), 1.44-1.23 (m, 2H), 1.10-0.99 (m, 1H), 0.92 (s, 9H), 0.08 (s, 6H); RMN <sup>13</sup>C: (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 221.5, 138, 127.1, 65.7, 47, 38.2, 37.1, 36.7, 28.7, 27.5, 27.2, 25.9 (3C), 18.4, 11.1, -5.3, -5.4; IR (pur) 2956, 2927, 2855 1743 (C=O), 1462, 1253, 1137, 1069, 836, 775 cm<sup>-1</sup>; SMBR (APCI, Pos) calc. pour C<sub>18</sub>H<sub>33</sub>O<sub>2</sub>Si<sub>1</sub> [M-H]<sup>+</sup>: 307.3  $m/z$ , trouvé 307.3  $m/z$  (100%); également C<sub>18</sub>H<sub>33</sub>O<sub>2</sub>Si<sub>1</sub> [M+H]<sup>+</sup>: 309.3  $m/z$ , trouvé 309.3  $m/z$  (80%).



(3a, 6 *trans*; 3a, 7a *cis*)-4-({*tert*-Butyl(diméthyl)silyl]oxy}méthyl)-6-éthyl-2,3,3a,6,7,7a-hexahydro-1H-indèn-1-one (**102**). Procédure optimisée: oxydation et cyclisation en tandem. Le triène **101** (97.0 mg, 0.313 mmol) est dissout dans le toluène (10 mL) dans un ballon Schlenk, puis PDC (176 mg, 0.469 mmol) est ajouté et la solution est chauffée à 160

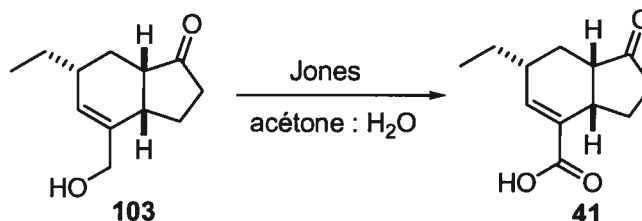
°C pendant 4 h. Parachèvement: le solvant est évaporé sous pression réduite puis le produit brut est chromatographié sur gel de silice (5% AcOEt/hexane) pour donner le produit **102** sous forme d'huile incolore (59 mg, 61%).  $R_f = 0.35$  (5% AcOEt dans l'hexane); RMN  $^1\text{H}$ : (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  5.63-5.59 (b, 1H), 4.24-4.09 (m, 2H), 2.8-2.71 (m, 1H), 2.49-2.17 (m, 3H), 2.09-1.88 (m, 2H) 1.86-1.80 (dt,  $J = 12.4, 4.1$  Hz, 1H), 1.66-1.49 (m, 1H), 1.44-1.23 (m, 2H), 1.10-0.99 (m, 1H), 0.92 (s, 9H), 0.08 (s, 6H); RMN  $^{13}\text{C}$ : (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  221.5, 138, 127.1, 65.7, 47, 38.2, 37.1, 36.7, 28.7, 27.5, 27.2, 25.9 (3C), 18.4, 11.1, -5.3, -5.4; IR (pur) 2956, 2927, 2855, 1743 (C=O), 1462, 1253, 1137, 1069, 836, 775  $\text{cm}^{-1}$ ; SMBR (APCI, Pos) calc. pour  $\text{C}_{18}\text{H}_{33}\text{O}_2\text{Si}_1$   $[\text{M}-\text{H}]^+$ : 307.3  $m/z$ , trouvé 307.3  $m/z$  (100%); également  $\text{C}_{18}\text{H}_{33}\text{O}_2\text{Si}_1$   $[\text{M}+\text{H}]^+$ : 309.3  $m/z$ , trouvé 309.3  $m/z$  (80%).



(**3a**, **6 trans**; **3a**, **7a cis**)-6-Éthyl-4-(hydroxyméthyl)-2,3,3a,6,7,7a-hexahydro-1H-indèn-1-one (**103**). L'éther silylé **102** (54.0 mg, 0.175 mmol) est dissout dans le THF (500  $\mu\text{L}$ ) puis une solution de fluorure de tétrabutylammonium (1 M dans le THF, 260  $\mu\text{L}$ , 0.26 mmol) est ajoutée et la solution est agitée 5 min. Le solvant est réduit et le produit brut est chromatographié sur gel de silice (30% AcOEt/hexane) pour donner le produit **103** sous forme d'huile incolore (32 mg, 94%).  $R_f = 0.30$  (40% AcOEt dans l'hexane); RMN  $^1\text{H}$ : (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  5.66-5.61 (s, 1H), 5.19-5.11 (m, 2H), 2.85-2.79 (m, 1H), 2.44-2.21 (m, 3H), 2.11-2.01 (b, 1H), 1.87-1.82 (dt,  $J = 12.7, 4.7$  Hz, 1H), 1.67-1.56 (1H), 1.54-1.20 (m, 4H), 1.06-0.92 (m, 4H); RMN  $^{13}\text{C}$ : (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  215, 138.3, 128.7, 65.8, 46.9, 38.3, 37.2, 36.8, 28.6, 27.5, 27, 11.1; IR (pur) 3389 (O-H), 2958, 2920, 2853, 1736 (C=O), 1461, 1155, 1135, 1079, 1038, 1011, 912, 850  $\text{cm}^{-1}$ ; SMBR (APCI, Pos) calc. pour



$C_{14}H_{23}O_2^+$   $[M+2MeOH-2H_2O+H]^+$ : 223.2  $m/z$ , trouvé 223.2  $m/z$  (100%); également  $C_{12}H_{17}O^+$   $[M+H-H_2O]^+$ : 177.2  $m/z$ , trouvé 177.2  $m/z$  (50%).



(±)-(3a,6-*trans*; 3a,7a-*cis*)-6-Éthyl-1-oxo-2,3,3a,6,7,7a-hexahydro-1*H*-indène-4-carboxylate (acide coronafacique) (41). L'oxyde de chrome(VI) (267 mg) ainsi que l'acide sulfurique concentré (230  $\mu$ L) sont dissout dans l'eau (1 mL) pour obtenir une solution d'oxydant de Jones. L'alcool 103 (21.0 mg, 0.107 mmol) est dissout dans l'acétone, puis 50  $\mu$ L de la solution d'oxydant est ajoutée. La solution est agitée à la température de la pièce pendant 3 h. Parachèvement: le solvant est évaporé, puis le produit brut est chromatographié sur gel de silice (30% AcOEt/hexane) pour donner l'acide coronafacique (41) sous forme de solide blanc (16.5 mg, 74%).  $R_f$  = 0.25 (30% AcOEt dans l'hexane); RMN  $^1H$ : (400 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  7.09-7.07 (b, 1H,  $H_5$ ), 3.13-3.05 (m, 1H,  $H_{3a}$ ), 2.66-2.57 (m, 1H,  $H_3$ ), 2.46-2.17 (m, 4H,  $H_2$  (2H),  $H_{7a}$ ,  $H_6$ ), 1.92-1.86 (m, 1H,  $H_7$ ), 1.66-1.38 (m, 3H,  $CHCH_2CH_3$  (2H),  $H_3$ ), 1.15-1.06 (m, 1H,  $H_7$ ), 1.01-0.97 (t,  $J$  = 7.4 Hz, 3H,  $CHCH_2CH_3$ ). Le produit est identique à celui décrit dans la littérature.<sup>12</sup>

*Annexe*

**CRYSTAL AND MOLECULAR STRUCTURE OF**

**C11 H11 N O4 COMPOUND (cha134)**

**Methyl (*trans*)-1-nitro-2-phenylcyclopropanecarboxylate**

Monday, August 07, 2006

Equipe CHARETTE

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 C11 H11 N O4.

Identification code	cha134
Empirical formula	C11 H11 N O4
Formula weight	221.21
Temperature	150(2)K
Wavelength	1.54178 Å
Crystal system	Triclinic
Space group	P-1
Unit cell dimensions	a = 5.8425(6) Å $\alpha$ = 102.940(6)° b = 9.1417(9) Å $\beta$ = 101.738(6)° c = 10.3367(9) Å $\gamma$ = 90.468(7)°
Volume	525.98(9)Å <sup>3</sup>
Z	2
Density (calculated)	1.397 Mg/m <sup>3</sup>
Absorption coefficient	0.907 mm <sup>-1</sup>
F(000)	232
Crystal size	0.30 x 0.04 x 0.04 mm
Theta range for data collection	4.49 to 68.90°
Index ranges	-6 ≤ h ≤ 7, -10 ≤ k ≤ 10, -12 ≤ l ≤ 12
Reflections collected	7161
Independent reflections	1853 [R <sub>int</sub> = 0.083]
Absorption correction	Semi-empirical from equivalents
Max. and min. transmission	0.9700 and 0.1100
Refinement method	Full-matrix least-squares on F <sup>2</sup>
Data / restraints / parameters	1853 / 0 / 146
Goodness-of-fit on F <sup>2</sup>	0.974
Final R indices [I > 2σ(I)]	R <sub>1</sub> = 0.0832, wR <sub>2</sub> = 0.2073
R indices (all data)	R <sub>1</sub> = 0.1094, wR <sub>2</sub> = 0.2414
Largest diff. peak and hole	0.669 and -0.586 e/Å <sup>3</sup>

**Table 2.** Atomic coordinates ( $\times 10^4$ ) and equivalent isotropic displacement parameters ( $\text{\AA}^2 \times 10^3$ ) for C11 H11 N O4.

$U_{eq}$  is defined as one third of the trace of the orthogonalized  $U_{ij}$  tensor.

	x	y	z	$U_{eq}$
C(1)	9230(6)	6945(4)	8360(3)	26(1)
C(2)	9708(6)	6048(4)	7003(3)	27(1)
C(3)	11607(6)	6383(4)	8251(3)	30(1)
C(11)	8777(6)	8569(4)	8469(3)	25(1)
O(11)	10307(4)	9498(3)	8525(2)	32(1)
O(12)	6528(4)	8837(3)	8399(2)	31(1)
C(12)	5926(6)	10369(4)	8437(4)	35(1)
N(111)	7925(5)	6126(3)	9103(3)	29(1)
O(111)	7351(5)	6866(3)	10121(2)	41(1)
O(112)	7606(5)	4767(3)	8720(3)	44(1)
C(21)	9608(6)	6805(4)	5852(3)	26(1)
C(22)	7539(6)	6657(4)	4865(3)	30(1)
C(23)	7431(7)	7270(4)	3735(3)	34(1)
C(24)	9357(7)	8038(4)	3585(3)	34(1)
C(25)	11408(7)	8198(4)	4565(3)	35(1)
C(26)	11537(6)	7572(4)	5687(3)	30(1)

**Table 3.** Hydrogen coordinates ( $\times 10^4$ ) and isotropic displacement parameters ( $\text{\AA}^2 \times 10^3$ ) for C11 H11 N O4.

	x	y	z	U <sub>eq</sub>
H(2)	9047	4985	6728	33
H(3A)	12872	7134	8302	36
H(3B)	12121	5538	8675	36
H(12A)	6801	11025	9280	52
H(12B)	4243	10445	8400	52
H(12C)	6324	10678	7657	52
H(22)	6196	6136	4964	36
H(23)	6021	7156	3066	41
H(24)	9283	8455	2815	41
H(25)	12737	8738	4471	42
H(26)	12962	7673	6344	36

**Table 4.** Anisotropic parameters ( $\text{\AA}^2 \times 10^3$ ) for C11 H11 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
C(1)	33(2)	30(2)	17(1)	5(1)	10(1)	-4(1)
C(2)	35(2)	28(2)	21(2)	5(1)	11(1)	4(1)
C(3)	34(2)	36(2)	24(2)	10(1)	10(1)	5(2)
C(11)	28(2)	33(2)	15(1)	4(1)	7(1)	1(1)
O(11)	31(1)	36(2)	30(1)	6(1)	12(1)	-3(1)
O(12)	28(2)	34(1)	31(1)	9(1)	8(1)	1(1)
C(12)	37(2)	32(2)	38(2)	12(2)	12(2)	9(2)
N(111)	36(2)	34(2)	23(1)	12(1)	11(1)	0(1)
O(111)	54(2)	49(2)	27(1)	10(1)	23(1)	6(1)
O(112)	68(2)	31(2)	39(1)	9(1)	23(1)	-10(1)
C(21)	36(2)	24(2)	20(1)	3(1)	12(1)	3(1)
C(22)	33(2)	33(2)	26(2)	9(1)	9(1)	0(2)
C(23)	40(2)	37(2)	27(2)	8(1)	9(2)	7(2)
C(24)	48(2)	34(2)	25(2)	10(1)	13(2)	6(2)
C(25)	42(2)	39(2)	28(2)	8(2)	15(2)	-3(2)
C(26)	35(2)	35(2)	22(2)	5(1)	9(1)	0(2)

**Table 5.** Bond lengths [Å] and angles [°] for C11 H11 N O4

---

C(1)-N(111)	1.490(4)	C(3)-C(1)-C(2)	58.7(2)
C(1)-C(11)	1.493(5)	C(3)-C(2)-C(21)	123.4(3)
C(1)-C(3)	1.502(5)	C(3)-C(2)-C(1)	59.4(2)
C(1)-C(2)	1.538(4)	C(21)-C(2)-C(1)	119.5(3)
C(2)-C(3)	1.491(5)	C(2)-C(3)-C(1)	61.8(2)
C(2)-C(21)	1.497(4)	O(11)-C(11)-O(12)	125.0(3)
C(11)-O(11)	1.212(4)	O(11)-C(11)-C(1)	122.1(3)
C(11)-O(12)	1.329(4)	O(12)-C(11)-C(1)	112.7(3)
O(12)-C(12)	1.440(4)	C(11)-O(12)-C(12)	116.2(3)
N(111)-O(112)	1.217(4)	O(112)-N(111)-O(111)	123.9(3)
N(111)-O(111)	1.227(4)	O(112)-N(111)-C(1)	118.8(3)
C(21)-C(26)	1.382(5)	O(111)-N(111)-C(1)	117.2(3)
C(21)-C(22)	1.398(5)	C(26)-C(21)-C(22)	118.7(3)
C(22)-C(23)	1.395(5)	C(26)-C(21)-C(2)	122.1(3)
C(23)-C(24)	1.375(5)	C(22)-C(21)-C(2)	119.1(3)
C(24)-C(25)	1.386(5)	C(23)-C(22)-C(21)	120.5(3)
C(25)-C(26)	1.393(5)	C(24)-C(23)-C(22)	120.3(3)
		C(23)-C(24)-C(25)	119.5(3)
N(111)-C(1)-C(11)	116.5(3)	C(24)-C(25)-C(26)	120.5(3)
N(111)-C(1)-C(3)	114.3(3)	C(21)-C(26)-C(25)	120.5(3)
C(11)-C(1)-C(3)	120.8(3)		
N(111)-C(1)-C(2)	116.8(3)		
C(11)-C(1)-C(2)	117.2(3)		

---



**Table 6.** Torsion angles [°] for C11 H11 N O4.

---

N(111)-C(1)-C(2)-C(3)	-103.4(3)	C(2)-C(1)-N(111)-O(112)	10.5(4)
C(11)-C(1)-C(2)-C(3)	111.2(3)	C(11)-C(1)-N(111)-O(111)	-27.9(4)
N(111)-C(1)-C(2)-C(21)	143.0(3)	C(3)-C(1)-N(111)-O(111)	120.7(3)
C(11)-C(1)-C(2)-C(21)	-2.4(4)	C(2)-C(1)-N(111)-O(111)	-173.5(3)
C(3)-C(1)-C(2)-C(21)	-113.6(3)	C(3)-C(2)-C(21)-C(26)	17.2(5)
C(21)-C(2)-C(3)-C(1)	107.1(3)	C(1)-C(2)-C(21)-C(26)	88.1(4)
N(111)-C(1)-C(3)-C(2)	107.8(3)	C(3)-C(2)-C(21)-C(22)	-166.7(3)
C(11)-C(1)-C(3)-C(2)	-105.1(3)	C(1)-C(2)-C(21)-C(22)	-95.8(4)
N(111)-C(1)-C(11)-O(11)	143.6(3)	C(26)-C(21)-C(22)-C(23)	0.2(5)
C(3)-C(1)-C(11)-O(11)	-2.9(4)	C(2)-C(21)-C(22)-C(23)	-176.0(3)
C(2)-C(1)-C(11)-O(11)	-71.0(4)	C(21)-C(22)-C(23)-C(24)	-0.5(5)
N(111)-C(1)-C(11)-O(12)	-40.8(4)	C(22)-C(23)-C(24)-C(25)	0.0(5)
C(3)-C(1)-C(11)-O(12)	172.7(3)	C(23)-C(24)-C(25)-C(26)	0.8(5)
C(2)-C(1)-C(11)-O(12)	104.6(3)	C(22)-C(21)-C(26)-C(25)	0.7(5)
O(11)-C(11)-O(12)-C(12)	-2.0(4)	C(2)-C(21)-C(26)-C(25)	176.7(3)
C(1)-C(11)-O(12)-C(12)	-177.4(2)	C(24)-C(25)-C(26)-C(21)	-1.2(5)
C(11)-C(1)-N(111)-O(112)	156.1(3)		
C(3)-C(1)-N(111)-O(112)	-55.3(4)		

---

ORTEP view of the C11 H11 N O4 compound with the numbering scheme adopted. Ellipsoids drawn at 30% probability level. Hydrogens represented by sphere of arbitrary size.

## REFERENCES

Bruker (1997). SHELXTL (1997). Release 5.10; The Complete Software Package for Single Crystal Structure Determination. Bruker AXS Inc., Madison, USA.

Bruker (2003). SAINT Release 7.06A. Integration Software for Single Crystal Data. Bruker AXS Inc., Madison, USA.

Bruker (2001). SMART Release 5.625. Bruker Molecular Analysis Research Tool, Bruker AXS Inc., Madison, USA.

Sheldrick, G. M. (1986). SHELXS86. Program for Crystal Structure solution. University of Göttingen, Germany.

Sheldrick, G. M. (1996). SADABS, Bruker Area Detector Absorption Corrections. Bruker AXS Inc., Madison, USA.

Sheldrick, G. M. (1997a). SHELXS97. Program for Crystal Structure solution. University of Göttingen, Germany.

Sheldrick, G. M. (1997b). SHELXL97. Program for crystal structure refinement. University of Göttingen, Germany.

Spek, A. L. (2000). PLATON, 2000 version; Molecular Geometry Program, University of Utrecht, Utrecht, Holland.

**CRYSTAL AND MOLECULAR STRUCTURE OF**

**C<sub>27</sub> H<sub>49</sub> N O<sub>3</sub> Si<sub>2</sub> COMPOUND (cha119)**

**(5Z)-7-benzylidene-3,3,9,9-tetraisopropyl-2,10-dimethyl-4,8-dioxa-5-aza-3,9-  
disilaundec-5-ene 5-oxide**

Monday, August 07, 2006

Equipe Charette

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 C<sub>27</sub> H<sub>49</sub> N O<sub>3</sub> Si<sub>2</sub>.

Identification code	cha119
Empirical formula	C <sub>27</sub> H <sub>49</sub> N O <sub>3</sub> Si <sub>2</sub>
Formula weight	491.85
Temperature	100(2)K
Wavelength	1.54178 Å
Crystal system	Triclinic
Space group	P-1
Unit cell dimensions	a = 8.1714(3) Å $\alpha$ = 109.738(2)° b = 13.2564(4) Å $\beta$ = 92.280(2)° c = 14.3104(5) Å $\gamma$ = 90.711(2)°
Volume	1457.37(9) Å <sup>3</sup>
Z	2
Density (calculated)	1.121 Mg/m <sup>3</sup>
Absorption coefficient	1.302 mm <sup>-1</sup>
F(000)	540
Crystal size	0.55 x 0.42 x 0.06 mm
Theta range for data collection	3.28 to 73.08°
Index ranges	-8 ≤ h ≤ 9, -15 ≤ k ≤ 15, -17 ≤ l ≤ 17
Reflections collected	17934
Independent reflections	5287 [R <sub>int</sub> = 0.065]
Absorption correction	Semi-empirical from equivalents
Max. and min. transmission	0.9400 and 0.5600
Refinement method	Full-matrix least-squares on F <sup>2</sup>
Data / restraints / parameters	5287 / 0 / 310
Goodness-of-fit on F <sup>2</sup>	0.956
Final R indices [I > 2σ(I)]	R <sub>1</sub> = 0.0653, wR <sub>2</sub> = 0.1591
R indices (all data)	R <sub>1</sub> = 0.0947, wR <sub>2</sub> = 0.1730
Largest diff. peak and hole	0.973 and -0.528 e/Å <sup>3</sup>

**Table 2.** Atomic coordinates ( $\times 10^4$ ) and equivalent isotropic displacement parameters ( $\text{\AA}^2 \times 10^3$ ) for C<sub>27</sub> H<sub>49</sub> N O<sub>3</sub> Si<sub>2</sub>.

$U_{eq}$  is defined as one third of the trace of the orthogonalized  $U_{ij}$  tensor.

	x	y	z	$U_{eq}$
N(1)	5721(3)	2403(2)	8084(2)	18(1)
C(2)	4687(3)	3157(2)	8190(2)	17(1)
C(3)	5102(3)	4297(2)	8505(2)	17(1)
C(4)	6459(3)	4758(2)	9061(2)	19(1)
O(1)	7270(2)	2473(2)	8205(2)	27(1)
O(2)	5031(2)	1362(2)	7808(1)	21(1)
Si(2)	6242(1)	279(1)	7359(1)	19(1)
C(21)	7942(4)	217(2)	8258(2)	24(1)
C(22)	7548(4)	682(3)	9361(2)	30(1)
C(23)	8579(4)	-931(3)	8002(3)	36(1)
C(24)	7022(4)	220(2)	6118(2)	24(1)
C(25)	8585(5)	874(3)	6169(3)	47(1)
C(26)	7240(5)	-927(3)	5426(3)	54(1)
C(27)	4580(4)	-781(2)	7167(2)	24(1)
C(28)	3159(4)	-646(3)	6477(3)	41(1)
C(29)	3899(4)	-796(3)	8145(2)	28(1)
O(3)	3896(2)	4889(1)	8269(1)	17(1)
Si(3)	3163(1)	4902(1)	7162(1)	18(1)
C(31)	4856(3)	4734(3)	6278(2)	24(1)
C(32)	6206(4)	5617(3)	6632(2)	33(1)
C(33)	5638(4)	3625(3)	5985(3)	37(1)
C(34)	1584(4)	3795(2)	6653(2)	23(1)
C(35)	965(4)	3610(3)	5576(2)	31(1)
C(36)	134(4)	3930(3)	7331(3)	34(1)
C(37)	2344(4)	6280(2)	7484(2)	22(1)
C(38)	1384(4)	6479(3)	6615(2)	30(1)
C(39)	1329(4)	6647(3)	8419(2)	29(1)
C(41)	6938(3)	5886(2)	9501(2)	17(1)
C(42)	6043(3)	6754(2)	9430(2)	21(1)
C(43)	6624(4)	7790(2)	9879(2)	24(1)
C(44)	8120(4)	8010(2)	10416(2)	24(1)
C(45)	9012(3)	7175(2)	10514(2)	27(1)
C(46)	8423(3)	6137(2)	10072(2)	23(1)

**Table 3.** Hydrogen coordinates ( $\times 10^4$ ) and isotropic displacement parameters ( $\text{\AA}^2 \times 10^3$ ) for C27 H49 N O3 Si2.

	x	y	z	U <sub>eq</sub>
H(2)	3561	2950	8050	21
H(4)	7214	4273	9184	23
H(21)	8871	666	8164	28
H(22A)	6688	239	9501	45
H(22B)	7169	1416	9510	45
H(22C)	8536	688	9774	45
H(23A)	9529	-928	8444	55
H(23B)	8901	-1191	7311	55
H(23C)	7712	-1404	8090	55
H(24)	6153	530	5793	29
H(25A)	9476	602	6488	71
H(25B)	8412	1628	6556	71
H(25C)	8875	816	5495	71
H(26A)	7462	-922	4759	81
H(26B)	6236	-1352	5394	81
H(26C)	8160	-1242	5679	81
H(27)	5069	-1494	6835	29
H(28A)	2362	-1242	6345	62
H(28B)	3592	-644	5848	62
H(28C)	2623	33	6799	62
H(29A)	3562	-74	8535	42
H(29B)	4747	-1030	8525	42
H(29C)	2951	-1294	8001	42
H(31)	4343	4792	5653	29
H(32A)	6718	5613	7262	50
H(32B)	5724	6316	6729	50
H(32C)	7036	5484	6132	50
H(33A)	6354	3541	5432	55
H(33B)	4774	3064	5781	55
H(33C)	6282	3565	6555	55
H(34)	2127	3121	6646	28
H(35A)	256	2964	5339	46
H(35B)	1901	3519	5151	46
H(35C)	343	4229	5553	46
H(36A)	-513	4538	7303	50
H(36B)	546	4063	8016	50
H(36C)	-557	3275	7107	50
H(37)	3326	6777	7637	26
H(38A)	353	6058	6471	46
H(38B)	2040	6262	6024	46
H(38C)	1148	7242	6797	46
H(39A)	1100	7410	8589	44
H(39B)	1946	6533	8975	44
H(39C)	294	6231	8290	44
H(42)	5019	6624	9066	25
H(43)	5993	8366	9821	29
H(44)	8520	8728	10712	29
H(45)	10031	7314	10884	32
H(46)	9042	5569	10157	27

**Table 4.** Anisotropic parameters ( $\text{\AA}^2 \times 10^3$ ) for C<sub>27</sub> H<sub>49</sub> N O<sub>3</sub> Si<sub>2</sub>.

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)	15(1)	18(1)	20(1)	7(1)	-3(1)	-3(1)
C(2)	13(2)	21(2)	19(2)	8(1)	-2(1)	0(1)
C(3)	14(2)	24(2)	16(2)	10(1)	0(1)	2(1)
C(4)	17(2)	24(2)	19(2)	12(1)	-4(1)	1(1)
O(1)	10(1)	23(1)	45(1)	9(1)	-6(1)	-2(1)
O(2)	19(1)	15(1)	28(1)	8(1)	-5(1)	-5(1)
Si(2)	18(1)	19(1)	20(1)	8(1)	-4(1)	-2(1)
C(21)	17(2)	29(2)	26(2)	12(1)	-5(1)	1(1)
C(22)	25(2)	38(2)	28(2)	14(2)	-7(1)	-2(2)
C(23)	32(2)	40(2)	43(2)	21(2)	-4(2)	10(2)
C(24)	24(2)	28(2)	22(2)	11(1)	-3(1)	-2(1)
C(25)	51(2)	54(3)	33(2)	9(2)	11(2)	-21(2)
C(26)	85(3)	41(2)	31(2)	4(2)	20(2)	-13(2)
C(27)	26(2)	21(2)	23(2)	6(1)	-4(1)	-2(1)
C(28)	34(2)	57(3)	38(2)	28(2)	-19(2)	-25(2)
C(29)	27(2)	28(2)	31(2)	14(2)	-6(1)	-9(1)
O(3)	14(1)	21(1)	19(1)	8(1)	-5(1)	2(1)
Si(3)	13(1)	22(1)	18(1)	9(1)	-6(1)	-3(1)
C(31)	17(2)	38(2)	17(2)	10(1)	-4(1)	-6(1)
C(32)	21(2)	49(2)	34(2)	20(2)	2(1)	-6(2)
C(33)	25(2)	49(2)	31(2)	7(2)	6(2)	2(2)
C(34)	21(2)	24(2)	25(2)	9(1)	-7(1)	-3(1)
C(35)	31(2)	29(2)	28(2)	6(1)	-15(2)	-3(1)
C(36)	22(2)	39(2)	41(2)	16(2)	-4(2)	-12(2)
C(37)	21(2)	25(2)	20(2)	10(1)	-9(1)	-5(1)
C(38)	30(2)	30(2)	33(2)	16(2)	-13(2)	0(1)
C(39)	27(2)	28(2)	33(2)	11(2)	-5(2)	6(1)
C(41)	13(2)	21(2)	17(2)	6(1)	0(1)	0(1)
C(42)	19(2)	23(2)	22(2)	9(1)	-6(1)	-3(1)
C(43)	24(2)	23(2)	27(2)	12(1)	-6(1)	0(1)
C(44)	21(2)	24(2)	24(2)	5(1)	-2(1)	-7(1)
C(45)	10(2)	31(2)	35(2)	4(2)	-2(1)	0(1)
C(46)	13(2)	23(2)	30(2)	5(1)	-1(1)	3(1)



**Table 5.** Bond lengths [Å] and angles [°] for C<sub>27</sub> H<sub>49</sub> N O<sub>3</sub> Si<sub>2</sub>

N(1)-O(1)	1.268(3)	N(1)-O(2)-SI2	119.83(16)
N(1)-C(2)	1.290(3)	O(2)-SI2-C(21)	113.60(12)
N(1)-O(2)	1.405(3)	O(2)-SI2-C(27)	96.78(12)
C(2)-C(3)	1.455(4)	C(21)-SI2-C(27)	113.53(13)
C(3)-C(4)	1.350(4)	O(2)-SI2-C(24)	110.06(12)
C(3)-O(3)	1.369(3)	C(21)-SI2-C(24)	112.22(14)
C(4)-C(41)	1.455(4)	C(27)-SI2-C(24)	109.64(13)
O(2)-Si(2)	1.707(2)	C(22)-C(21)-C(23)	110.9(2)
Si(2)-C(21)	1.877(3)	C(22)-C(21)-SI2	115.1(2)
Si(2)-C(27)	1.886(3)	C(23)-C(21)-SI2	111.2(2)
Si(2)-C(24)	1.887(3)	C(25)-C(24)-C(26)	109.2(3)
C(21)-C(22)	1.537(4)	C(25)-C(24)-SI2	115.2(2)
C(21)-C(23)	1.542(4)	C(26)-C(24)-SI2	112.6(2)
C(24)-C(25)	1.521(4)	C(29)-C(27)-C(28)	109.4(3)
C(24)-C(26)	1.526(4)	C(29)-C(27)-SI2	112.8(2)
C(27)-C(29)	1.533(4)	C(28)-C(27)-SI2	111.4(2)
C(27)-C(28)	1.546(4)	C(3)-O(3)-SI3	130.71(18)
O(3)-Si(3)	1.6765(19)	O(3)-SI3-C(37)	102.17(11)
Si(3)-C(37)	1.867(3)	O(3)-SI3-C(34)	108.80(11)
Si(3)-C(34)	1.872(3)	C(37)-SI3-C(34)	114.60(13)
Si(3)-C(31)	1.876(3)	O(3)-SI3-C(31)	110.76(12)
C(31)-C(32)	1.539(4)	C(37)-SI3-C(31)	109.91(14)
C(31)-C(33)	1.540(4)	C(34)-SI3-C(31)	110.33(14)
C(34)-C(36)	1.536(4)	C(32)-C(31)-C(33)	109.6(3)
C(34)-C(35)	1.539(4)	C(32)-C(31)-SI3	114.0(2)
C(37)-C(39)	1.541(4)	C(33)-C(31)-SI3	113.8(2)
C(37)-C(38)	1.543(4)	C(36)-C(34)-C(35)	110.3(2)
C(41)-C(42)	1.401(4)	C(36)-C(34)-SI3	112.1(2)
C(41)-C(46)	1.407(4)	C(35)-C(34)-SI3	114.7(2)
C(42)-C(43)	1.375(4)	C(39)-C(37)-C(38)	109.4(2)
C(43)-C(44)	1.391(4)	C(39)-C(37)-SI3	115.4(2)
C(44)-C(45)	1.376(4)	C(38)-C(37)-SI3	113.8(2)
C(45)-C(46)	1.377(4)	C(42)-C(41)-C(46)	116.5(3)
		C(42)-C(41)-C(4)	126.3(2)
O(1)-N(1)-C(2)	129.0(2)	C(46)-C(41)-C(4)	117.2(3)
O(1)-N(1)-O(2)	115.6(2)	C(43)-C(42)-C(41)	121.0(3)
C(2)-N(1)-O(2)	115.3(2)	C(42)-C(43)-C(44)	121.0(3)
N(1)-C(2)-C(3)	125.4(3)	C(45)-C(44)-C(43)	119.3(3)
C(4)-C(3)-O(3)	122.1(3)	C(44)-C(45)-C(46)	119.7(3)
C(4)-C(3)-C(2)	124.3(3)	C(45)-C(46)-C(41)	122.4(3)
O(3)-C(3)-C(2)	113.4(2)		
C(3)-C(4)-C(41)	129.7(3)		

**Table 6.** Torsion angles [°] for C27 H49 N O3 Si2.

O(1)-N(1)-C(2)-C(3)	-1.4(5)	C(3)-O(3)-SI3-C(34)	83.8(2)
O(2)-N(1)-C(2)-C(3)	177.6(2)	C(3)-O(3)-SI3-C(31)	-37.6(3)
N(1)-C(2)-C(3)-C(4)	-25.3(4)	O(3)-SI3-C(31)-C(32)	-60.0(2)
N(1)-C(2)-C(3)-O(3)	160.9(3)	C(37)-SI3-C(31)-C(32)	52.1(2)
O(3)-C(3)-C(4)-C(41)	-0.4(5)	C(34)-SI3-C(31)-C(32)	179.4(2)
C(2)-C(3)-C(4)-C(41)	-173.6(3)	O(3)-SI3-C(31)-C(33)	66.6(2)
O(1)-N(1)-O(2)-SI2	-16.4(3)	C(37)-SI3-C(31)-C(33)	178.8(2)
C(2)-N(1)-O(2)-SI2	164.42(19)	C(34)-SI3-C(31)-C(33)	-53.9(2)
N(1)-O(2)-SI2-C(21)	60.3(2)	O(3)-SI3-C(34)-C(36)	61.0(2)
N(1)-O(2)-SI2-C(27)	179.66(18)	C(37)-SI3-C(34)-C(36)	-52.7(2)
N(1)-O(2)-SI2-C(24)	-66.5(2)	C(31)-SI3-C(34)-C(36)	-177.3(2)
O(2)-SI2-C(21)-C(22)	31.8(3)	O(3)-SI3-C(34)-C(35)	-172.2(2)
C(27)-SI2-C(21)-C(22)	-77.5(3)	C(37)-SI3-C(34)-C(35)	74.2(3)
C(24)-SI2-C(21)-C(22)	157.5(2)	C(31)-SI3-C(34)-C(35)	-50.5(3)
O(2)-SI2-C(21)-C(23)	159.0(2)	O(3)-SI3-C(37)-C(39)	-45.1(2)
C(27)-SI2-C(21)-C(23)	49.7(3)	C(34)-SI3-C(37)-C(39)	72.4(2)
C(24)-SI2-C(21)-C(23)	-75.3(2)	C(31)-SI3-C(37)-C(39)	-162.7(2)
O(2)-SI2-C(24)-C(25)	86.3(3)	O(3)-SI3-C(37)-C(38)	-172.7(2)
C(21)-SI2-C(24)-C(25)	-41.3(3)	C(34)-SI3-C(37)-C(38)	-55.3(3)
C(27)-SI2-C(24)-C(25)	-168.4(2)	C(31)-SI3-C(37)-C(38)	69.6(2)
O(2)-SI2-C(24)-C(26)	-147.5(2)	C(3)-C(4)-C(41)-C(42)	0.1(5)
C(21)-SI2-C(24)-C(26)	84.9(3)	C(3)-C(4)-C(41)-C(46)	178.5(3)
C(27)-SI2-C(24)-C(26)	-42.2(3)	C(46)-C(41)-C(42)-C(43)	1.6(4)
O(2)-SI2-C(27)-C(29)	-66.7(2)	C(4)-C(41)-C(42)-C(43)	-180.0(3)
C(21)-SI2-C(27)-C(29)	52.7(3)	C(41)-C(42)-C(43)-C(44)	0.1(5)
C(24)-SI2-C(27)-C(29)	179.1(2)	C(42)-C(43)-C(44)-C(45)	-1.3(5)
O(2)-SI2-C(27)-C(28)	56.8(2)	C(43)-C(44)-C(45)-C(46)	0.6(5)
C(21)-SI2-C(27)-C(28)	176.2(2)	C(44)-C(45)-C(46)-C(41)	1.2(5)
C(24)-SI2-C(27)-C(28)	-57.4(3)	C(42)-C(41)-C(46)-C(45)	-2.3(4)
C(4)-C(3)-O(3)-SI3	119.5(3)	C(4)-C(41)-C(46)-C(45)	179.2(3)
C(2)-C(3)-O(3)-SI3	-66.6(3)		
C(3)-O(3)-SI3-C(37)	-154.6(2)		

ORTEP view of the C<sub>27</sub> H<sub>49</sub> N O<sub>3</sub> Si<sub>2</sub> compound with the numbering scheme adopted. Ellipsoids drawn at 30% probability level. Hydrogens represented by sphere of arbitrary size.

## REFERENCES

- SAINT (1999) Release 6.06; Integration Software for Single Crystal Data. Bruker AXS Inc., Madison, WI 53719-1173.
- Sheldrick, G.M. (1996). SADABS, Bruker Area Detector Absorption Corrections. Bruker AXS Inc., Madison, WI 53719-1173.
- Sheldrick, G.M. (1997). SHELXS97, Program for the Solution of Crystal Structures. Univ. of Gottingen, Germany.
- Sheldrick, G.M. (1997). SHELXL97, Program for the Refinement of Crystal Structures. Univ. of Gottingen, Germany.
- SHELXTL (1997) Release 5.10; The Complete Software Package for Single Crystal Structure Determination. Bruker AXS Inc., Madison, WI 53719-1173.
- SMART (1999) Release 5.059; Bruker Molecular Analysis Research Tool. Bruker AXS Inc., Madison, WI 53719-1173.
- Spek, A.L. (2000). PLATON, Molecular Geometry Program, 2000 version. University of Utrecht, Utrecht, Holland.
- XPREP (1997) Release 5.10; X-ray data Preparation and Reciprocal space Exploration Program. Bruker AXS Inc., Madison, WI 53719-1173.



Handwritten text at the bottom right corner, possibly a signature or date.