

Université de Montréal

Vers la synthèse de la 3-(*trans*-2-aminocyclopropyl)alanine,
un constituant clé de la bëlactosine A

Par
Guillaume Larouche

Département de Chimie
Faculté des Arts et des Sciences

Mémoire présenté à la Faculté des études supérieures
en vue de l'obtention du grade de Maître *es sciences*
en chimie

Avril 2007

© Guillaume Larouche, 2007



d)

3

U54

2007

V.038

Direction des bibliothèques

AVIS

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

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

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

NOTICE

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

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

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

Université de Montréal
Faculté des études supérieures

Ce mémoire intitulé :

Vers la synthèse de la 3-(*trans*-2-aminocyclopropyl)alanine,
un constituant clé de la bélactosine A

présenté par :
Guillaume Larouche

a été évalué par un jury composé des personnes suivantes :

Prof. James D. Wuest, président-rapporteur
Prof. André B. Charette, directeur de recherche
Prof. Joelle Pelletier, membre du jury

Résumé

Ce mémoire présente deux approches vers la synthèse de la 3-(*trans*-2-aminocyclopropyl)alanine. Cet étonnant acide aminé est un constituant clé de la bélactosine A, une molécule naturelle possédant d'intéressantes propriétés biologiques. Des méthodologies développées au sein de notre groupe de recherche seront mises à profit afin d'élaborer des voies de synthèse tout aussi uniques qu'efficaces.

Premièrement, une approche par cyclopropanation diastéréosélective intramoléculaire sera explorée. Pour ce faire, l'utilisation d'un carbène de rhodium, lui-même préparé à partir d'un dérivé diazo, sera nécessaire. La présence d'un centre asymétrique adjacent permettra une certaine sélectivité lors de l'approche du carbène et de l'alcène. Ensuite, plusieurs réarrangements permettront de se rapprocher de la cible synthétique.

Dans un deuxième cas, une approche par cyclopropanation énantiosélective intermoléculaire sera utilisée. Cette deuxième approche repose sur l'utilisation d'un carbène de cuivre dont la source de chiralité proviendra d'une bisoxazoline utilisée en quantité catalytique. Bien que potentiellement plus rapide que l'approche précédente, des difficultés demeurent insurmontées et l'utilisation de cette voie a été remise en question.

Mots-clés : bélactosine A, 3-(*trans*-2-aminocyclopropyl)alanine, cyclopropanation, rhodium, cuivre.

Abstract

This master's thesis presents two different approaches toward the synthesis of 3-(*trans*-2-aminocyclopropyl)alanine. This unique amino acid is a key constituent of Belactosin A, a natural compound that exhibits interesting biological properties. Methodologies that have been developed in our research group will be used to elaborate unique and efficient synthetic pathways.

Firstly, an approach that uses diastereoselective intramolecular cyclopropanation will be explored. This will be achieved by the use of a rhodium carbene prepared from the corresponding diazo analog. A chiral center, present in the molecule, will ensure diastereoselective control in the cyclopropanation step. Following that, several rearrangements will bring us close to the synthetic target.

The second approach explored will deal with enantioselective intermolecular cyclopropanation. This method rests on the use of a copper carbene whose source of chirality will come from a bisoxazoline used in catalytic quantities. Although this approach is potentially faster than the previous one, problems remain and its applicability is uncertain.

Keywords : Belactosin A, 3-(*trans*-2-aminocyclopropyl)alanine, cyclopropanation, rhodium, copper.

Table des matières

Liste des figures	vii
Liste des schémas	viii
Liste des tableaux	ix
Liste des abréviations	x
Remerciements	xiv
Chapitre 1 : Introduction : La bé lactosine A dans la littérature.....	1
1.1 Isolement et propriétés de la bé lactosine A	1
1.2 Synthèses antérieures de la bé lactosine A	2
1.2.1 Synthèse totale de Armstrong et Scutt	2
1.2.1 Synthèse totale de De Meijere et Larionov	5
1.3 Méthodes pour la préparation de la 3-(<i>trans</i> -2-aminocyclopropyl)alanine	8
1.3.1 Méthode de Vederas	8
1.3.2 Méthode de Motherwell	10
1.4 Conclusion	11
Chapitre 2 : Bref aperçu du motif cyclopropane.....	12
2.1 Propriétés structurales	12
2.2 Biosynthèse et métabolisme	16
2.2.1 Biosynthèse	16
2.2.2 Métabolisme	20
2.3 Méthodologies synthétiques établies	21
2.3.1 Cyclopropanation de Simmons-Smith	21
2.3.2 Cyclopropanation au diazométhane et acétate de palladium	22
2.3.3 Cyclopropanation d'oléfines avec un diazoester	22
2.3.4 Cyclopropanation des accepteurs de Michael	23
2.3.5 Cyclopropanation par réarrangement de cations homoallyles et cyclobutyles	24
2.3.6 Cyclopropanation par déplacement intramoléculaire	24
2.4 Conclusion	25
Chapitre 3 : Cyclopropanation diastéréosélective intramoléculaire catalysée par le rhodium....	26
3.1 Travaux antérieurs de notre groupe de recherche	26
3.1.1 Transfert de diazo pour la préparation de α -nitro- α -diazocarbonyles	26
3.1.2 Cyclopropanation intramoléculaire catalysée par le rhodium	27
3.1.3 Hydrolyse / décarboxylation de nitrocyclopropanecarboxylates	28
3.1.4 Réduction du groupement nitro avec zinc / HCl	29
3.2 Analyse rétrosynthétique	30

3.3 Étape énantiosélective	31
3.4 Synthèse des substrats diazo	32
3.5 Cyclopropanation diastéréosélective	37
3.6 Ouverture des lactones et étapes subséquentes	41
3.6.1 Lactone substituée par un phthalimide	41
3.6.2 Autres lactones substituées	45
3.7 Approche alternative	47
3.8 Conclusion	49
Chapitre 4 : Cyclopropanation énantiosélective intermoléculaire catalysée par le cuivre	50
4.1 Travaux antérieurs de notre groupe de recherche	50
4.2 Analyse rétrosynthétique	52
4.3 Synthèse	52
4.4 Perspectives: voie alternative	56
4.5 Conclusion	57
Partie expérimentale	58

Liste des figures

Figure 1 : Structures des dérivés de la famille des bé lactosines.....	1
Figure 2 : Représentation des angles en jeu dans un cyclopropane vs un carbone tétraédrique normal.	13
Figure 3 : Le cyclopropane comme groupe rigidifiant.....	13
Figure 4 : Exemples de peptides intégrant des acides aminés cyclopropanés.....	14
Figure 5 : Quelques médicaments comportant l'unité cyclopropane.....	14
Figure 6 : Quelques produits naturels comportant une unité cyclopropane synthétisés au sein du groupe Charette.....	15
Figure 7 : Représentations ORTEP des composés 78 à 82	39
Figure 8 : Nature de l'encombrement dans les états de transitions.....	41
Figure 9 : Tentative d'ouverture de la lactone en milieu basique.....	42
Figure 10 : Représentations ORTEP des composés 85 et 86	45

Liste des schémas

Schéma 1 : Synthèse de Armstrong et Scutt (partie I).....	3
Schéma 2 : Synthèse de Armstrong et Scutt (partie II).....	4
Schéma 3 : Synthèse de De Meijere et Larionov (partie I).....	6
Schéma 4 : Synthèse de De Meijere et Larionov (partie II).....	7
Schéma 5 : Synthèse de De Meijere et Larionov (partie III).....	8
Schéma 6 : Méthode de Vederas vers la 3-(<i>trans</i> -2-aminocyclopropyl)alanine.....	9
Schéma 7 : Méthode de Motherwell vers la 3-(<i>trans</i> -2-aminocyclopropyl)alanine.....	11
Schéma 8 : Mécanismes cationiques de formation de cyclopropanes (I).....	17
Schéma 9 : Mécanismes cationiques de formation de cyclopropanes (II).....	18
Schéma 10 : Divers mécanismes de formation de cyclopropanes.....	19
Schéma 11 : Mécanismes de formation de cyclopropanes par addition nucléophile.....	20
Schéma 12 : Mécanisme de cyclopropanation sur des cétones α,β -insaturées.....	23
Schéma 13 : Réarrangements de cations en cyclopropanes.....	24
Schéma 14 : Déplacement intramoléculaire formant un cyclopropane.....	25
Schéma 15 : Rétrosynthèse : approche intramoléculaire.....	31
Schéma 16 : Synthèse d'un amino-alcool dont l'amine est protégée sous forme de phtalimide.....	33
Schéma 17 : Synthèse d'un amino-alcool dont l'amine est protégée sous forme de succinimide.....	34
Schéma 18 : Synthèse d'un amino-alcool dont l'amine est protégée avec un phénylfluorényle.....	35
Schéma 19 : Synthèse d'un diol mono-protégé à l'aide d'un TBS.....	36
Schéma 20 : Synthèse d'un diol mono-protégé à l'aide d'un Bz.....	36
Schéma 21 : Préparation des substrats diazo.....	37
Schéma 22 : Dernières étapes vers la 3-(<i>trans</i> -2-aminocyclopropyl)alanine.....	44
Schéma 23 : Principe de l'approche par « double protection ».....	46
Schéma 24 : Rétrosynthèse alternative.....	48
Schéma 25 : Formation de dérivés diazo à partir d'alcools homoallyliques.....	48
Schéma 26 : Réduction et hydrolyse-décarboxylation de nitrocyclopropanecarboxylates.....	50
Schéma 27 : Analyse rétrosynthétique mettant en jeu une cyclopropanation intermoléculaire.....	52
Schéma 28 : Synthèses d'aldéhydes- α -cyclopropanes.....	53
Schéma 29 : Mécanisme postulé pour la formation du composé 110.....	54
Schéma 30 : Oléfination réussie vers la 3-(<i>trans</i> -2-aminocyclopropyl)alanine.....	56
Schéma 31 : Proposition de synthèse en quatre étapes.....	57

Liste des tableaux

Tableau 1 : Rendements des cyclopropanations intramoléculaires.....	28
Tableau 2 : Rendements et ratios pour l'hydrolyse / décarboxylation de nitrocyclopropanecarboxylates.....	29
Tableau 3 : Addition énantiosélective d'allyle à l'aide d'auxiliaires chiraux	32
Tableau 4 : Cyclopropanations diastéréosélectives.....	38
Tableau 5 : Quelques-unes des conditions tentées pour l'ouverture de la lactone.....	43
Tableau 6 : Étendue de la cyclopropanation énantiosélective vers des nitrocyclopropanecarboxylates.	51

Liste des abréviations

Ac	acétyle
ac.	acide
ACC	acide 1-aminocyclopropane-1-carboxylique
Ad	adénosyle
adaman	adamantanoate
add.	addition
Ala	alanine
anh.	anhydre
APCI	"atmospheric pressure chemical ionization"
aq.	aqueux, aqueuse
Ar	aryle
At	azabenzotriazole
atm	atmosphère
B:	base
BHT	3,5-di- <i>tert</i> -butyl-4-hydroxytoluène
Bn	benzyle
Boc	<i>t</i> -butoxycarbonyle
Bt	benzotriazole
Bu	butyle
Bz	benzoyle
°C	degré Celsius
calc.	calculé
cat.	catalytique
CCM	chromatographie sur couche mince
Cbz	benzyloxycarbonyle
cm	centimètre
conc.	concentré
Conv.	conversion
δ	déplacement chimique
d	doublet
D	dextrogyre
DBU	1,8-diazabicyclo[5.4.0]undéc-7-ène

DCC	<i>N,N'</i> -dicyclohexylcarbodiimide
DCM	dichlorométhane
DDQ	2,3-dichloro-5,6-dicyano-1,4-benzoquinone
DEAD	diéthylazodicarboxylate
dia / dias	diastéréoisomère
DIAD	diisopropylazodicarboxylate
DIEA	diisopropylethylamine
DIBAL-H	hydrure de diisobutylaluminium
DMAP	4-diméthylaminopyridine
DMF	<i>N,N</i> -diméthylformamide
DMS	diméthylsulfide
DMSO	diméthylsulfoxyde
DPPA	azoture de diphenylphosphoryle
<i>r.d.</i>	rapport de diastéréoisomères
<i>e.e.</i>	excès énantiomère
EDC / EDCI	1-(3-diméthylaminopropyl)-3-éthylcarbodiimide
env.	environ
enz	enzyme
équiv.	équivalent(s)
Et	éthyle
<i>et al.</i>	et autres (<i>et alii</i>)
EWG	groupe électro-attracteur (electron withdrawing group)
FTIR	spectroscopie infrarouge à transformée de Fourier
Fmoc	9-fluorénylméthoxycarbonyle
g	gramme
GC	chromatographie en phase gazeuse
h	heure
hv	rayonnement ultraviolet
HMDS	hexamethyldisilazide
HPLC	chromatographie en phase liquide de haute performance
Hz	hertz
<i>i</i>	iso
Im	imidazole
IR	spectroscopie infrarouge
<i>J</i>	constante de couplage
L	lévogyre

LDA	diisopropylamidure de lithium
LG	groupement partant (leaving group)
litt.	littérature
LRMS	spectroscopie de masse de basse résolution
m	multiplet
<i>m</i>	<i>méta</i>
M	molaire ou métal
<i>m</i> -CPBA	acide <i>m</i> -chloroperoxybenzoïque
Me	méthyle
mg	milligramme
MHz	mégahertz
min	minute
mL	millilitre
mm	millimètre
mmol	millimole
mol%	pourcentage molaire
Ms	mésyle
<i>n</i>	normal
μL	microlitre
μm	micromètre
NAD(P)H	nicotinamide adénine dinucléotide (phosphate)
naph	naphtyle
nm	nanomètre
NMO	<i>N</i> -oxyde de la <i>N</i> -méthylmorpholine
NMP	<i>N</i> -méthylpyrrolidinone
Nu / Nü	nucléophile
<i>o</i>	<i>ortho</i>
oc	octuplet
ORTEP	"Oak Ridge Thermal Ellipsoid Plot"
<i>p</i>	<i>para</i>
p.é.	point d'ébullition
p.f.	point de fusion
Pd/C	palladium sur charbon activé
PG	groupement protecteur
Ph	phényle
PhFl	phénylfluorényle

Pht	phthaloyle
Piv	pivaloyle
PLP	phosphate de pyridoxal
PMB	<i>para</i> -méthoxybenzyle
ppm	partie par million
PPO	pyrophosphate
Pr	propyle
psi	livres par pouce carré (Pounds per Square Inch)
q	quadruplet
quant.	quantitatif
R	groupement général
<i>R</i>	<i>rectus</i>
r.d.	ratio des diastéréoisomères
rdt	rendement
R_f	mobilité relative sur CCM (rapport frontal)
RMN	résonance magnétique nucléaire
s	singulet
<i>S</i>	<i>sinister</i>
SAM	<i>S</i> -adénosylméthionine
sat.	saturé, saturée
sec	seconde
Su	succinimide
Succ	succinoyle
t	triplet ou temps
<i>t</i>	<i>tert</i>
t.p.	température de la pièce
TBDMS	<i>tert</i> -butyldiméthylsilyle
Tf	trifluorométhanesulfonyle (triflyle)
TFA	trifluoroacétyle ou acide trifluoroacétique
TFAA	anhydride trifluoroacétique
THF	tétrahydrofurane
TIPS	triisopropylsilyle
TMG	tétraméthylguanidine
TMP	2,2,6,6-tétraméthylpipéridine
TMS	tétraméthylsilyle
<i>Z</i>	<i>zusammen</i>

Remerciements

J'aimerais tout d'abord remercier mon directeur de recherche, André Charette. André m'a agréablement accueilli dans son groupe et m'a fait confiance en me donnant l'opportunité d'effectuer un projet de synthèse.

Pour m'avoir particulièrement aidé dans l'avancement de mes travaux, je remercie Daniel Beaudoin, Benoît Moreau et Dino Alberico. Pour avoir harmonieusement partagé mon espace de travail, je remercie Christian Perreault, David Mountford, Lin Wei, Daniel Beaudoin et Philippe Murphy. Pour la correction de ce mémoire, je dois souligner la participation de Daniel Beaudoin, Isabelle Bonnaventure, Jean-Nicolas Desrosiers et Nicolas Levaray.

Pour l'appui moral, humain et aussi financier, je me dois de souligner la contribution plus qu'appréciée de mes parents, Lorraine et Réjean, et de ma copine, Marie-Andrée. Cette reconnaissance s'étend aussi à l'ensemble de ma famille immédiate ainsi qu'à la famille Gibeau-Jauniaux.

En terminant, je tiens à souligner les bons moments partagés avec l'ensemble du groupe Charette et du groupe Lebel. Durant ces deux années, j'ai fait la connaissance de plus d'une cinquantaine de personnes dont je garderai de très bons souvenirs et d'excellentes relations d'amitiés.

Chapitre 1

Introduction : La bé lactosine A dans la littérature

1.1 Isolement et propriétés de la bé lactosine A

La bé lactosine A a été isolée à partir d'une culture de bactéries associées à la famille des *Streptomyces*, prélevées d'un échantillon de sol de la préfecture de Kanagawa au Japon. Ces travaux ont été effectués en 2000 par Asai *et al.*¹ Sa structure se distingue par la présence d'un surprenant acide aminé, la 3-(*trans*-2-aminocyclopropyl)alanine, observé pour la première fois dans un produit naturel. Sa structure comprend également une β -lactone et un fragment alanine, le tout relié par deux liens amides. La bé lactosine A fait partie d'une famille comprenant également la bé lactosine B et C. Dans le cas de la bé lactosine B, la β -lactone est ouverte (possiblement dans le processus de purification de la bé lactosine A) et on retrouve une ornithine au lieu de l'acide aminé cyclopropané dans la bé lactosine C (Figure 1).

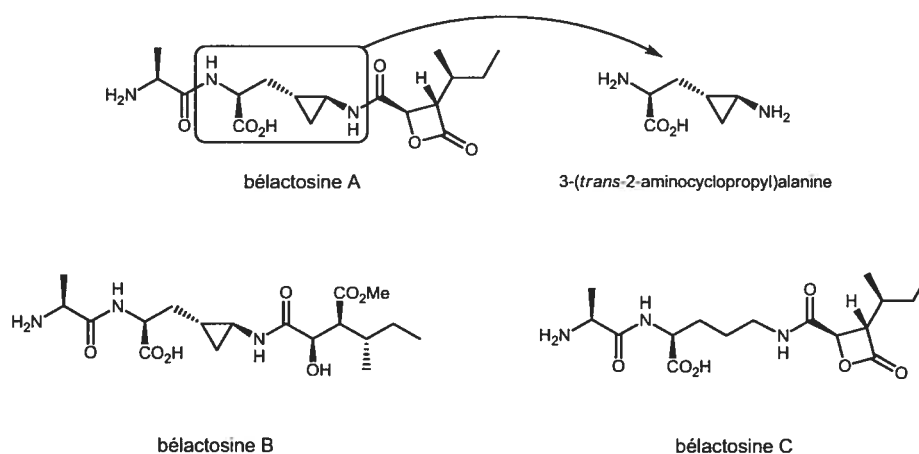


Figure 1 : Structures des dérivés de la famille des bé lactosines.

Au niveau de leurs propriétés biologiques, les bé lactosines A et C possèdent une intéressante activité antiproliférative envers les cellules HeLa S3 (cellules tumorales) avec un IC_{50} de 51 μM et 200 μM respectivement.² De façon contrastante, la bé lactosine B ne possède aucune activité antiproliférative ce qui suggère que la β -lactone est nécessaire à cette propriété. Malgré ces résultats, l'utilisation de ces molécules en médecine est peu probable puisque l'activité associée aux bé lactosines est en-deçà de celle des traitements existants et peut être expliquée par une faible perméabilité des cellules humaines envers ces molécules.

1.2 Synthèses antérieures de la bé lactosine A

La structure de la bé lactosine A n'ayant été publiée que tout récemment, il n'existe que deux synthèses totales soit celle de Armstrong et Scutt,^{3,4} en 2004, et celle de De Meijere et Larionov,^{5,6,7,8,9} également en 2004. Deux autres méthodes pour la fabrication du fragment central ont également été rapportées.^{10,11} Les prochaines sections décriront ces synthèses.

1.2.1 Synthèse totale de Armstrong et Scutt^{3,4}

Armstrong et Scutt ont choisi de débiter leur synthèse avec un produit de départ chiral énantiopur soit le (+)-benzyl-(*S*)-glycidyle éther (Schéma 1). Il faut mentionner que ce réactif est très dispendieux (119 \$/g, Aldrich, 2006) et rend le processus de synthèse coûteux. À partir de ce glycidol protégé **1**, les auteurs effectuent une cyclopropanation de Wadsworth-Emmons pour obtenir un dérivé cyclopropané substitué par un ester qui sera ensuite transformé en amine protégée par réarrangement de Curtius.

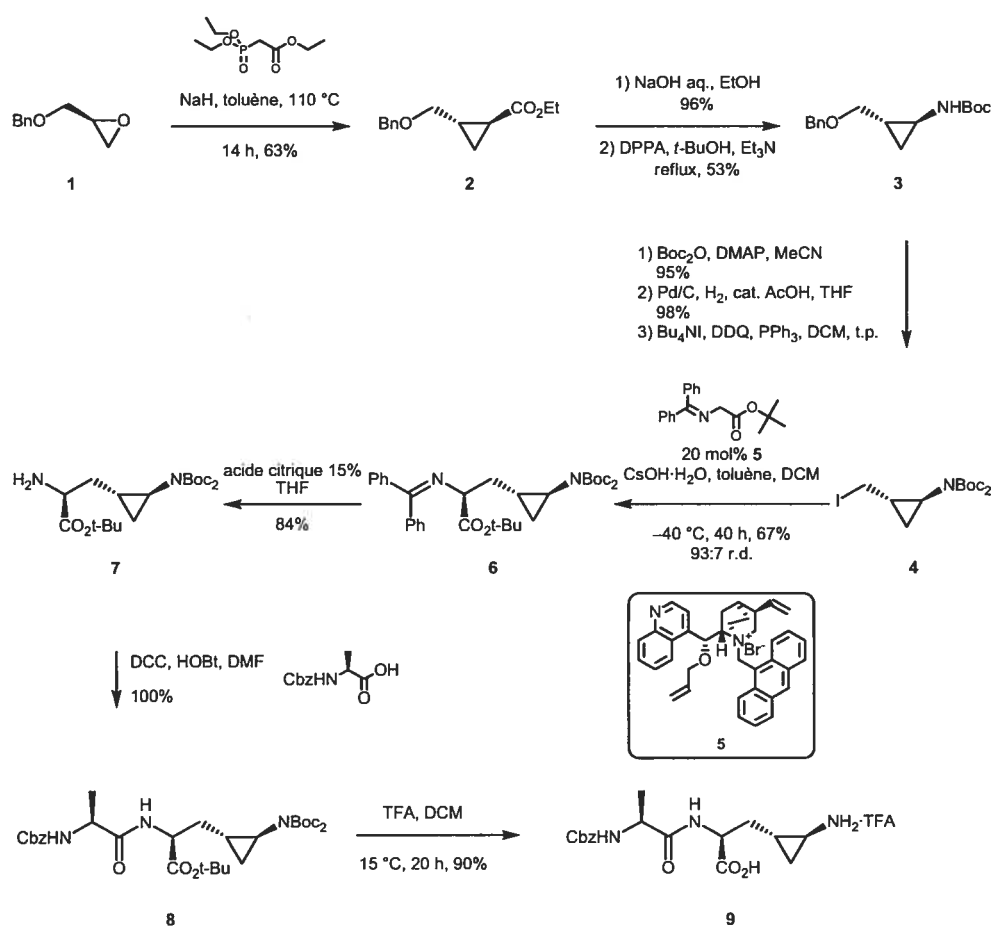
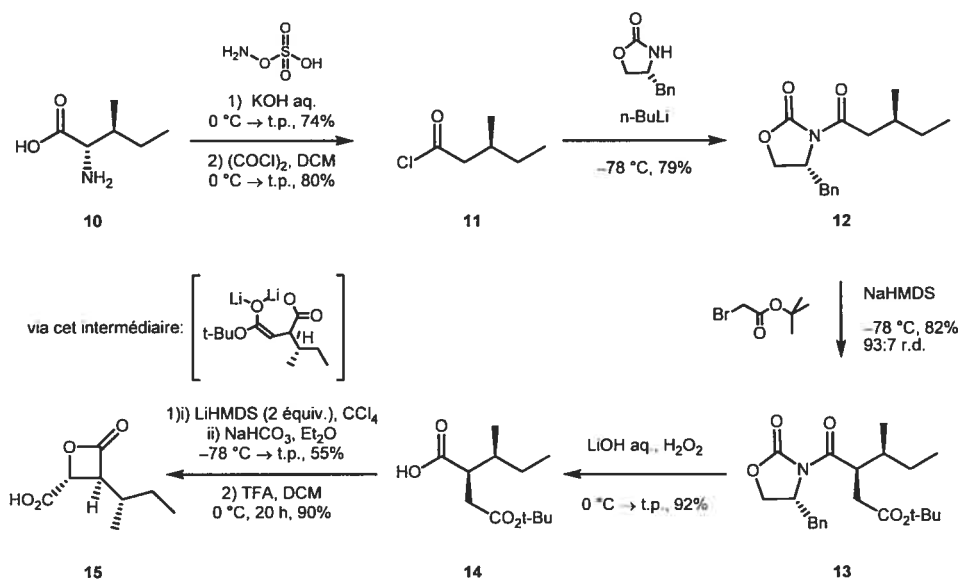


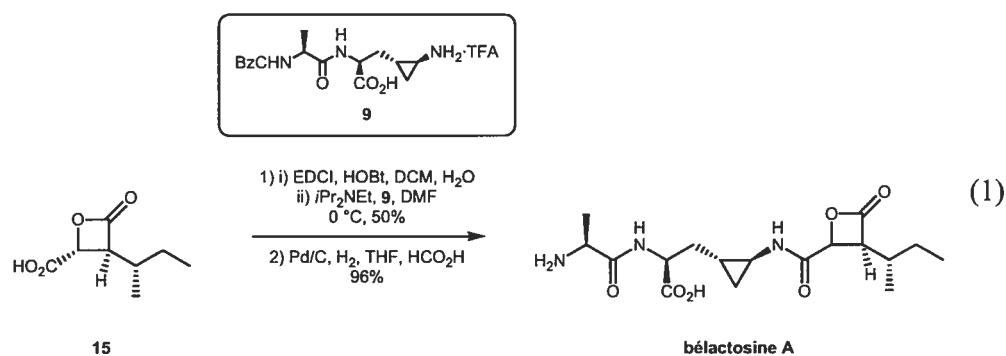
Schéma 1 : Synthèse de Armstrong et Scutt (partie I).

Ils utilisent ensuite une technique d'alkylation asymétrique pour former le troisième centre chiral soit en condensant le dérivé iodé **4** du cyclopropane sur l'énolate dérivé de la glycine et un catalyseur de transfert de phase. Le dérivé **6** est alors obtenu et, par une série de réactions standard, l'obtention du dipeptide **9** est possible. Les auteurs rapportent ensuite la préparation du fragment de droite par un processus en sept étapes et 17% de rendement global en débutant par la désamination de la L-isoleucine suivie de l'addition de l'auxiliaire chiral (Schéma 2). L'alkylation asymétrique conduit ensuite au composé **14** qui est cyclisé et déprotégé pour générer l'acide carboxylique **15**.



Sch\u00e9ma 2: Synth\u00e8se de Armstrong et Scutt (partie II).

Avec les compos\u00e9s **9** et **15** en main, ils effectuent un simple couplage peptidique suivi d'une d\u00e9protection pour obtenir la b\u00e9lactosine A dans un rendement global de 7% pour une s\u00e9quence lin\u00e9aire de 12 \u00e9tapes (soit 80% par \u00e9tape en moyenne) (\u00c9quation 1).



1.2.1 Synthèse totale de De Meijere et Larionov^{5,6,7,8,9}

De Meijere et Larionov ont, pour leur part, choisi de former un cyclopropane racémique qui sera plus tard séparé sous forme de diastéréoisomères. Bien que relativement efficace, cette technique est beaucoup moins élégante et ne peut permettre l'obtention d'un rendement supérieur à 50% dans l'étape de formation des diastéréoisomères à partir des deux énantiomères.

La première étape est celle de la cyclopropanation par double déplacement qui est suivie de deux autres étapes pour former le cyclopropane iodé **19** nécessaire à l'alkylation du complexe de nickel énantio pur **20** (Schéma 3). Cette alkylation mènera à la formation de deux diastéréoisomères séparables par cristallisation et le produit désiré sera obtenu avec un excès diastéréomère pouvant atteindre 98%. Une fois le complexe de nickel alkylé isolé, il est ensuite fragmenté en conditions acides pour mener au dérivé **22** contenant le troisième centre chiral. Des étapes de protection / déprotection et un couplage peptidique permettent ensuite de former l'intermédiaire **25** auquel il faudra greffer le fragment de droite pour obtenir la bé lactosine A.

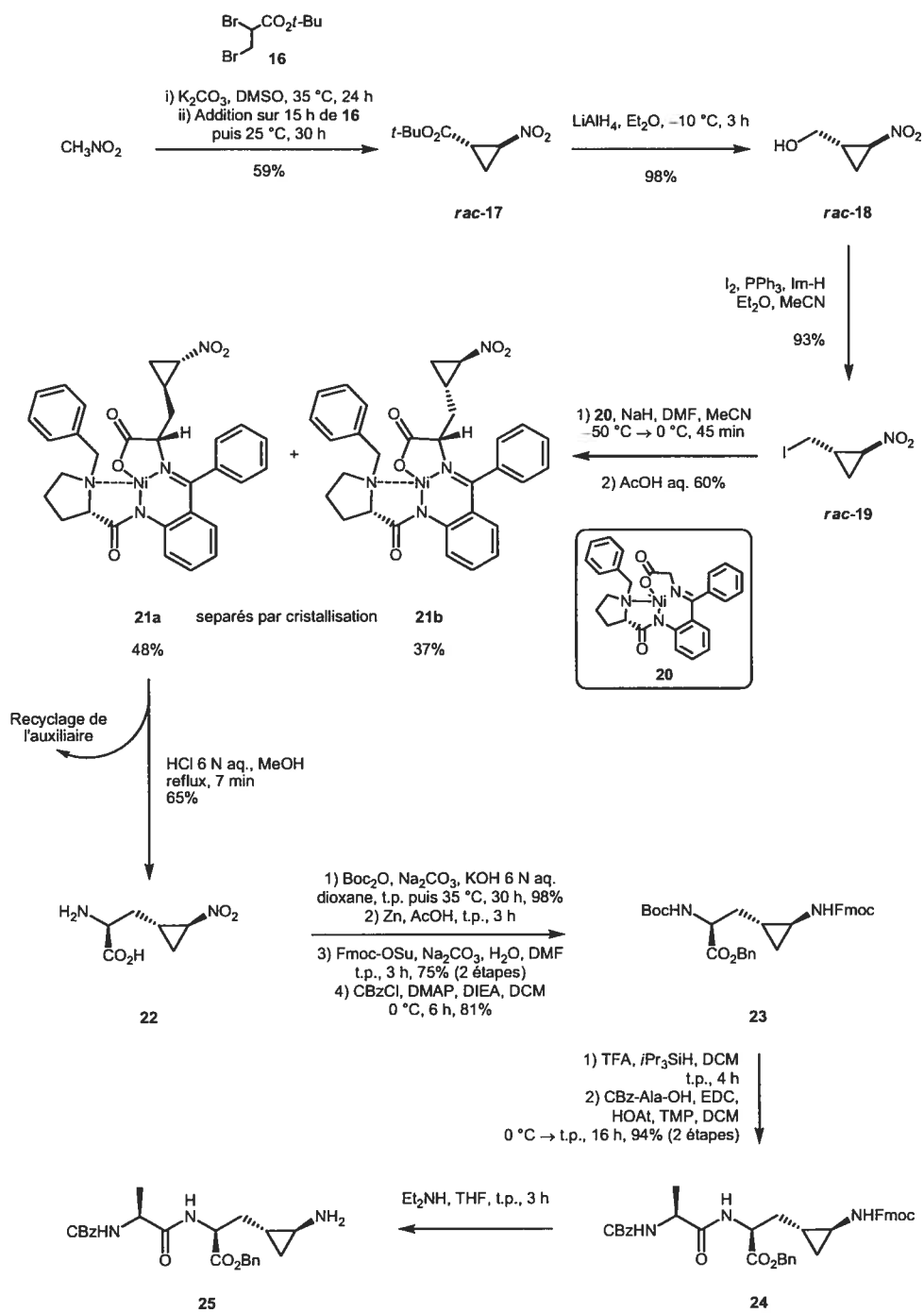


Schéma 3 : Synthèse de De Meijere et Larionov (partie I).

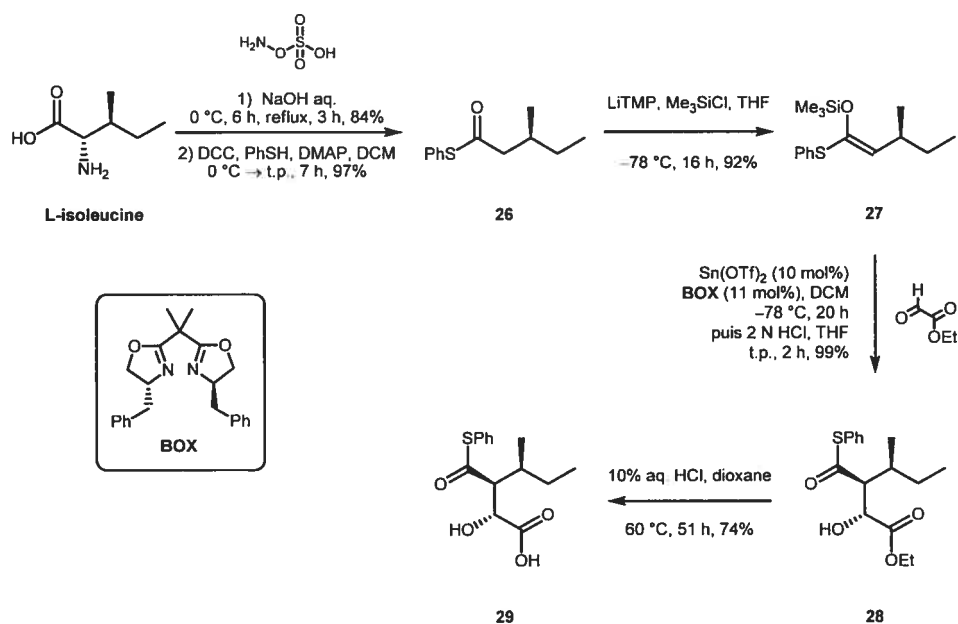


Schéma 4 : Synthèse de De Meijere et Larionov (partie II).

Un précurseur de la β -lactone est par la suite préparé par un processus en cinq étapes et 55% de rendement (Schéma 4). Tout comme pour Armstrong et Scutt, ils débutent par la désamination de la L-isoleucine. L'acide formé est ensuite transformé en thioester **26**. L'énolate de ce thioester est ensuite piégé à l'aide de TMSCl pour ensuite permettre une réaction d'aldol de type Mukaiyama sur le glyoxylate d'éthyle pour obtenir le dérivé **28** avec un ratio de diastéréoisomères supérieur à 40:1, le tout sans affecter l'excès énantiomère. L'ester formé est ensuite saponifié et directement utilisé dans le couplage avec le dérivé cyclopropane aminé **25** (Schéma 5). Les auteurs ont été agréablement surpris de constater la formation de la β -lactone dans les conditions de couplage utilisées. Il ne restait donc qu'à se débarrasser des groupes protecteurs restants par hydrogénation pour obtenir la bé lactosine A dans un rendement de 5% en 16 étapes pour la plus longue séquence linéaire (soit 83% par étape en moyenne).

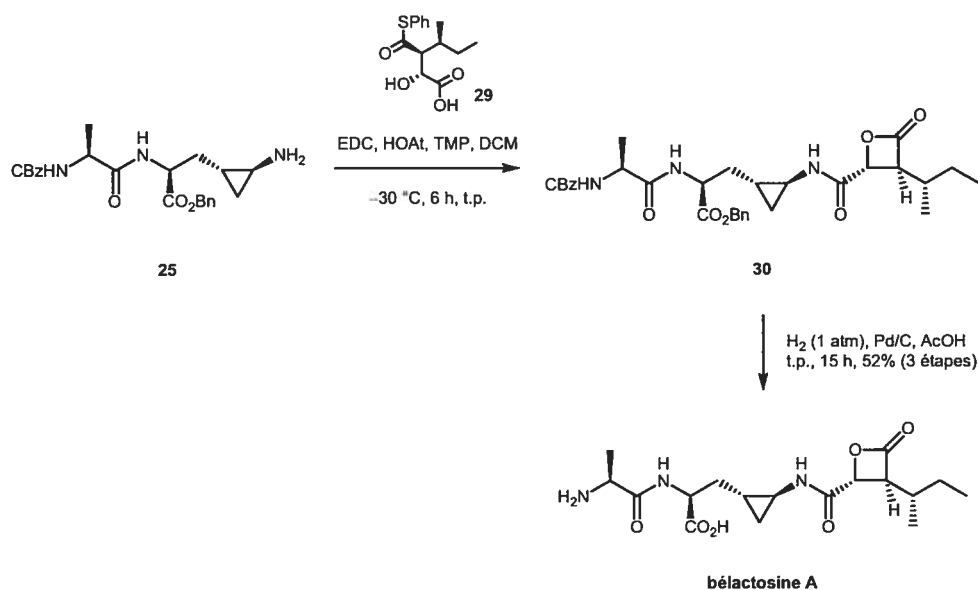


Schéma 5 : Synthèse de De Meijere et Larionov (partie III).

Bien que ces deux groupes soient les seuls à présenter une synthèse totale de la bé lactosine A, d'autres se sont plus spécifiquement intéressés au fragment central. Leurs voies synthétiques seront présentées dans la section suivante.

1.3 Méthodes pour la préparation de la 3-(*trans*-2-aminocyclopropyl)alanine

1.3.1 Méthode de Vederas¹⁰

Utilisant tout d'abord le protocole de Armstrong et Scutt, Vederas effectue la cyclopropanation de Wadsworth-Emmons sur l'éther (+)-benzyl-(*S*)-glycidyle (Schéma 6). Le même problème se retrouve dans cette synthèse soit l'utilisation d'un réactif de départ très onéreux. Suivant cette méthode, l'obtention de l'amino-alcool

protégé **31** est possible en quatre étapes. L'alcool est ensuite oxydé en acide carboxylique et couplé avec le peracide **36** pour former le peroxyde diacylé **37**. C'est là qu'intervient l'étape clé de photolyse à 254 nm qui permet la synthèse d'un analogue protégé de la 3-(*trans*-2-aminocyclopropyl)alanine **38** avec un rendement de 47% et un r.d. supérieur à 95:5. La principale impureté (41%) de cette réaction est le produit de mono-décarboxylation. Si on se fie aux rendements obtenus par Armstrong et Scutt pour la préparation de **31**, la méthode de Vederas permettrait donc d'obtenir le dérivé **38** en sept étapes avec un rendement global de 9% (soit 70% par étape en moyenne). Il faut par contre mentionner que le substrat **36** couplé au produit **32** doit être synthétisé en plusieurs étapes.

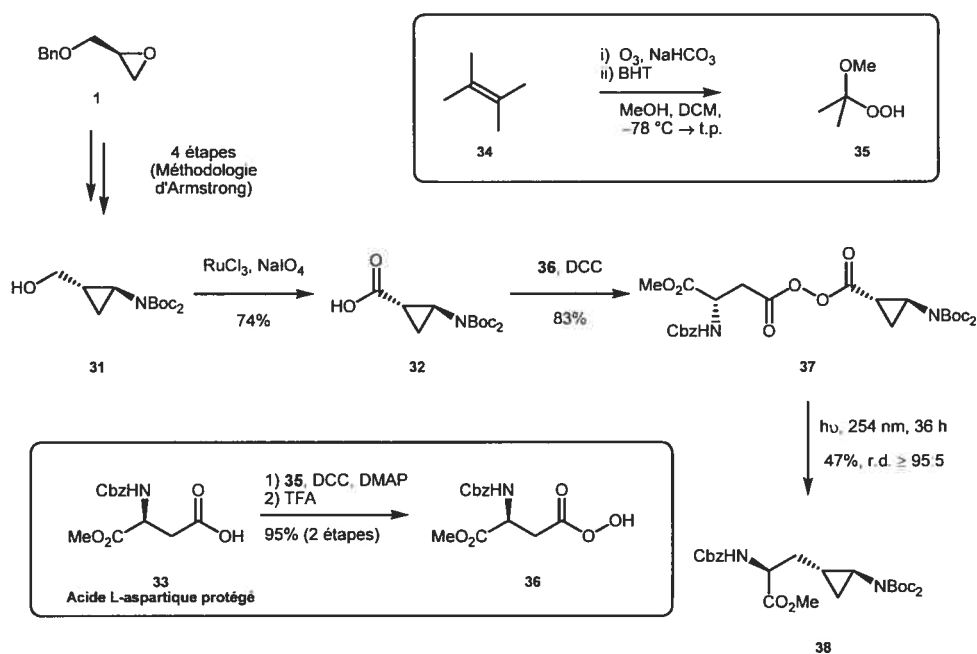


Schéma 6 : Méthode de Vederas vers la 3-(*trans*-2-aminocyclopropyl)alanine.

1.3.2 Méthode de Motherwell¹¹

Motherwell a choisi de former le cyclopropane directement sur un dérivé protégé de glycine allylée énantiopure qu'il prépare selon la méthode de Andrews et Lygo (Schéma 7).¹² Cette méthode repose sur l'alkylation effectuée à l'aide d'un catalyseur de transfert de phase et permet l'obtention de la glycine allylée sous forme d'ester dans un rendement de 87% et un ee de 92% à partir du dérivé **39** commercialement disponible. La protection de l'amine et la transestérification précèdent l'étape de cyclopropanation diastéréosélective utilisant un carbénoïde de zinc généré à partir de l'oxazolidinone **43**. L'auteur ne rapporte pas les résultats de clivage de l'oxazolidinone **44** en amine. Sur des substrats plus simples, ils utilisent une méthode d'hydrogénation catalysée par Pd(OH)₂ sur charbon dans un mélange acide acétique / THF. Un proche dérivé de la 3-(*trans*-2-aminocyclopropyl)alanine a donc été obtenu en cinq étapes et un rendement global de 42% (soit 84% de rendement par étape en moyenne). On peut cependant douter de l'efficacité de la génération de l'amine libre à partir de l'oxazolidinone.

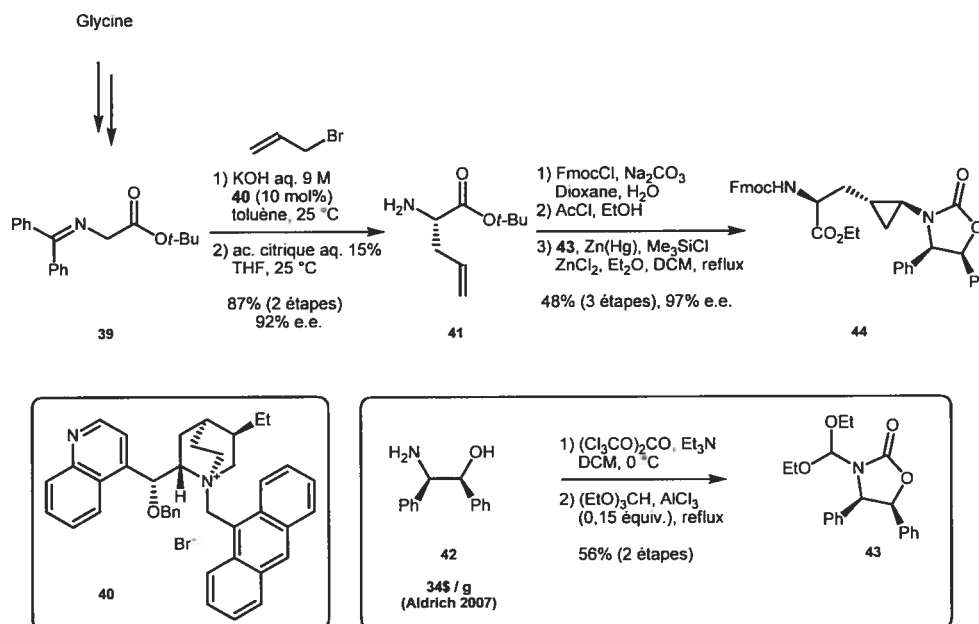


Schéma 7 : Méthode de Motherwell vers la 3-(*trans*-2-aminocyclopropyl)alanine.

1.4 Conclusion

Dans cette section, des méthodes pour la préparation de la bé lactosine A et pour la préparation de son fragment central, la 3-(*trans*-2-aminocyclopropyl)alanine, ont été présentées. Notre groupe de recherche étant très impliqué dans la synthèse des cyclopropanes, il devenait intéressant de proposer, à notre tour, une méthode pour la préparation de la 3-(*trans*-2-aminocyclopropyl)alanine. Avant de présenter les résultats obtenus, le chapitre suivant fera une brève présentation du motif cyclopropane : ses propriétés, sa biosynthèse et les principales méthodes permettant sa synthèse y seront abordées.

Chapitre 2

Bref aperçu du motif cyclopropane

2.1 Propriétés structurales

L'unité cyclopropane est le plus petit cycle formé exclusivement de carbone et d'hydrogène. Synthétisé pour la première fois en 1884 par William Henry Perkin,¹³ il est désormais étudié tant pour le défi synthétique relié à sa préparation, que pour ses propriétés uniques utilisées dans l'élaboration de médicaments et pour le développement de nouvelles réactions. D'autre part, on retrouve l'unité cyclopropane dans plusieurs composés d'origines naturelles, la majorité provenant plus spécifiquement de plantes, de champignons et de micro-organismes. Plusieurs de ces composés présentent une activité biologique ce qui en fait des candidats intéressants pour la recherche pharmaceutique.

L'unité cyclopropane possède une tension de cycle très élevée de l'ordre de 115 kJ/mol ce qui en fait, dans certains cas, un intermédiaire hautement réactif propice à l'ouverture de cycle. Cependant, dans d'autres cas, il s'avère beaucoup plus stable. Cette stabilité peut être expliquée par les orbitales de Walsh où les liens carbone-carbone du cyclopropane, ayant un fort caractère π , ont été modélisés comme étant une combinaison des orbitales de carbènes méthylènes.^{14,15}

Une caractéristique intéressante du cyclopropane est la modification de l'angle des substituants géminaux des carbones de son cycle. Étant donné la contrainte du cycle qui force un angle interne de 60 °, l'angle géminaux s'élargit afin d'éloigner au maximum les substituants, atteignant un angle d'environ 118 °

(Figure 2). Cette modification peut avoir des répercussions importantes sur l'activité biologique des molécules. Il faut également mentionner que l'espace occupé par un cyclopropyle est inférieur à celui occupé par un isopropyle (l'équivalent est vrai pour un spiro-cyclopropyle vs un gem-diméthyle) et peut donc avoir une interaction différente avec une enzyme.



Figure 2 : Représentation des angles en jeu dans un cyclopropane vs un carbone tétraédrique normal.

En plus de changer l'angle entre l'acide carboxylique et l'amine d'un acide aminé, il est possible de se servir d'un motif cyclopropane afin de rigidifier la conformation de l'acide aminé en question, sans toutefois amener un encombrement important (Figure 3). En rigidifiant cette structure, il est possible, en choisissant le diastéréoisomère approprié, d'induire des tours β , par exemple.¹⁶ Cette caractéristique est d'une grande utilité dans le développement d'inhibiteurs enzymatiques. La Figure 4 montre des exemples de tripeptides intégrant un groupement cyclopropane amenant une variation d'angle et une rigidification de leur structure.



Figure 3 : Le cyclopropane comme groupe rigidifiant.



Figure 4 : Exemples de peptides intégrant des acides aminés cyclopropanés.

Toutes ces caractéristiques font donc du cyclopropane un outil intéressant dans le développement de médicaments. La Figure 5 en présente quelques exemples intégrant le motif cyclopropane à leur structure, dont la très connue ciprofloxacine, ou Cipro®, antibiotique largement utilisé pour traiter nombre d'infections allant de la pneumonie à la fièvre typhoïde. Comme autre représentant, on retrouve la naltrexone, médicament servant à combattre la dépendance à l'alcool ou à différents narcotiques en diminuant le manque associé à l'arrêt de la consommation. Finalement, la trovofloxacine, antibiotique cousin du Cipro®, comporte un cyclopropane poly-substitué. Il n'est d'ailleurs plus en vente aux États-Unis puisqu'il peut engendrer des maladies du foie très sérieuses pouvant entraîner la mort.

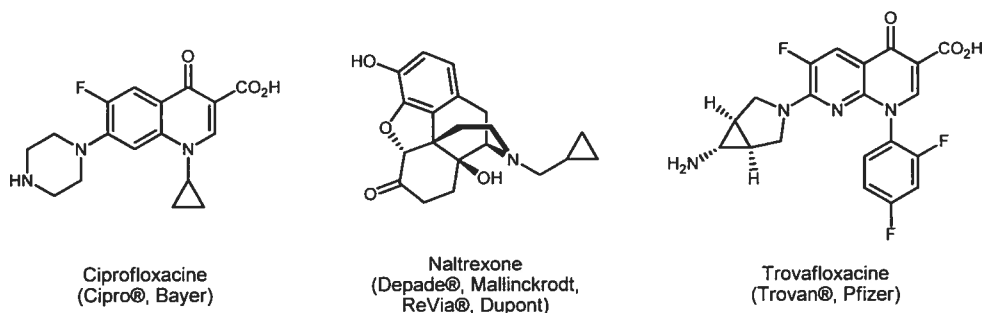


Figure 5 : Quelques médicaments comportant l'unité cyclopropane.

D'autre part, le motif cyclopropane est depuis longtemps source d'inspiration et de défi pour les chimistes organiciens. De nouvelles méthodologies doivent sans cesse être développées afin d'atteindre, de façon synthétique, de nouvelles cibles naturelles ou non, que ce soit pour des fins de recherche pharmaceutique ou tout simplement par curiosité et intérêt scientifique. Notre groupe de recherche est d'ailleurs très impliqué dans le développement de méthodologies appliquées à la fabrication de cyclopropanes. La Figure 6 montre certaines molécules naturelles ayant été synthétisées au sein du groupe. La section 2.3 portera sur les méthodes de synthèse les plus courantes.

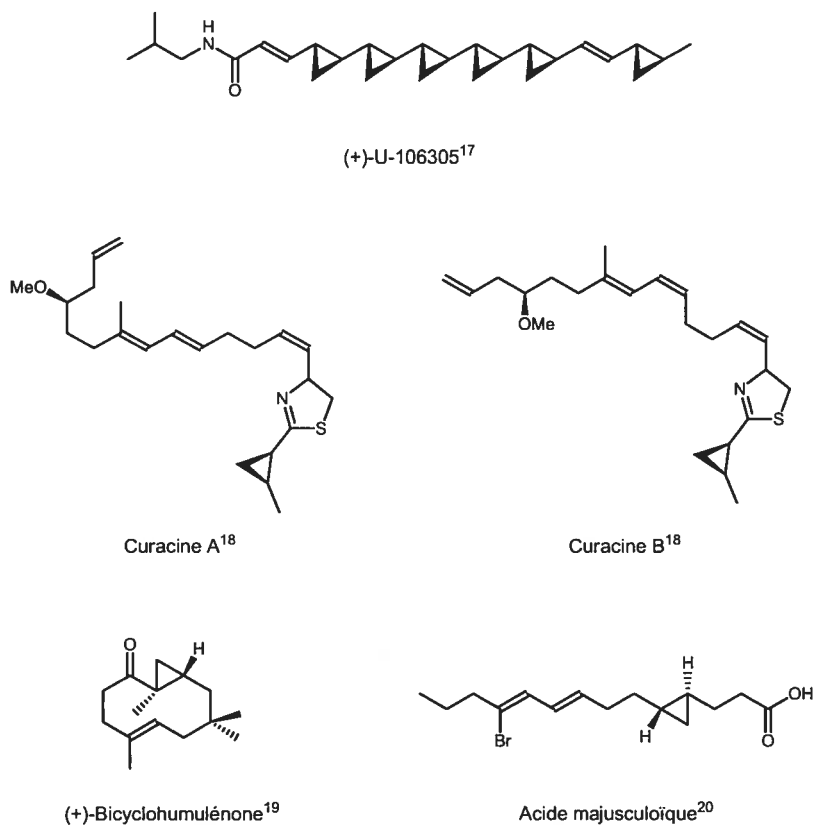


Figure 6 : Quelques produits naturels comportant une unité cyclopropane synthétisés au sein du groupe Charette.

2.2 Biosynthèse et métabolisme²¹

2.2.1 Biosynthèse

Bien qu'il existe maintenant plusieurs méthodes synthétiques pour la préparation des cyclopropanes, la compréhension de leur biosynthèse et de leur métabolisme dans les différents organismes où on les retrouve, reste un outil essentiel pour bien comprendre leur utilité au niveau biologique. Les cyclopropanes peuvent jouer plusieurs rôles dans leur environnement naturel. Dans certains cas, ils servent seulement d'élément spatial avec une taille et une lipophilie qui leur sont propres, provoquant un encombrement qui diffère légèrement par rapport à leur équivalent en chaîne ouverte. Dans d'autres cas, le cyclopropane sert d'intermédiaire hautement réactif dont on peut extirper l'énergie de tension de cycle.

En se basant sur les processus de biosynthèse connus, parfois spéculatifs, le groupement cyclopropane pourrait être formé via une dizaine de mécanismes. Le premier groupe fait intervenir des intermédiaires cationiques. Dans cette catégorie, la plupart des substrats en jeu proviennent d'isoprènes (soit de terpènes ou de stéroïdes en majeure partie). Dans les isoprènes, la formation du cation est très souvent initiée par le départ d'un groupement pyrophosphate (Schéma 8, b). Il est à noter que la présence d'un cation libre n'est pas réaliste et devrait plutôt se représenter avec un contre-ion enzymatique non-illustré sur les figures pour en faciliter la compréhension. Ces réactions cationiques sont habituellement terminées par la perte d'un proton ou par addition de nucléophiles, la plupart du temps l'eau, pour amener à la formation d'un alcool. Dans le Schéma 8, cette terminaison est représentée de différentes façons soit par réaction du cation avec un lien homoallylique, soit par réaction avec une liaison double ou avec un groupe α -méthyle correctement orienté, tous provoquant la formation d'un cyclopropane.

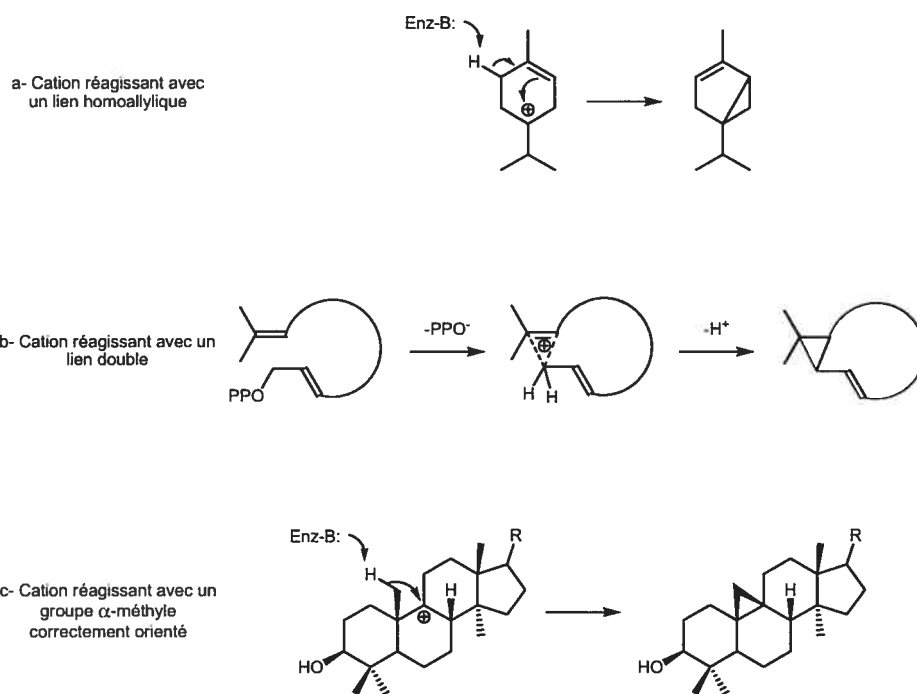


Schéma 8 : Mécanismes cationiques de formation de cyclopropanes (I).

Il a aussi été suggéré que le groupement cyclopropyle puisse provenir du réarrangement d'un cation allylique en cation cyclopropyle qui peut ensuite réagir avec un nucléophile pour former le dérivé cyclopropane correspondant (Schéma 9, d). L'intervention de la SAM (*S*-adénosylméthionine) est également reconnue pour amener à la formation de cyclopropanes.²² En fait, il s'agit du processus naturel le plus commun pour la formation de tels cycles. En réagissant avec un lien double, une enzyme transférase permet l'introduction du méthyle de la SAM et génère, par le fait même, un intermédiaire cationique qui peut, entre autre, amener à la formation du cyclopropane par la perte d'un proton (Schéma 9, e).

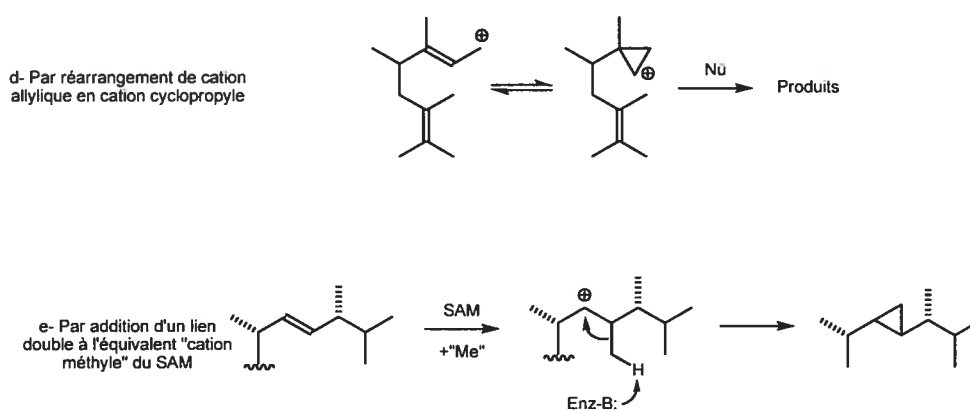


Schéma 9 : Mécanismes cationiques de formation de cyclopropanes (II).

D'autres mécanismes ne faisant pas appel à des intermédiaires cationiques sont aussi observés dans la nature. L'un d'entre eux est la décomposition de peroxydes. Dans le cas retrouvé dans le Schéma 10 (f), cette décomposition provoque la formation d'un cyclopropane ainsi que d'un aldéhyde via l'action de l'enzyme hydroperoxyde-lyase. Il est également postulé que des métaux de transition peuvent intervenir dans la fabrication de cyclopropanes. Parry *et al.*²³ proposent que l'acide coronamique soit biosynthétisé de cette façon (Schéma 10, g). Selon cette théorie, la L-alloisoleucine réagirait avec le phosphate de pyridoxal (PLP) pour former la base de Schiff qui peut ensuite être déprotonée pour obtenir le carbanion α -stabilisé. Cet anion réagirait par la suite avec le fer d'une oxydase et avec de l'oxygène moléculaire. Après le départ d'un atome d'hydrogène sur le CH_3 adjacent, la formation du cyclopropane de façon radicalaire est envisageable. Après hydrolyse, l'acide coronamique est obtenu. Encore de façon radicalaire, il a été postulé que la crispatène (Schéma 10, h) isolée d'un mollusque soit le fruit d'une excitation photochimique. Cette affirmation est supportée par des expériences *in vitro* sous photolyse amenant à la formation du même produit.²⁴

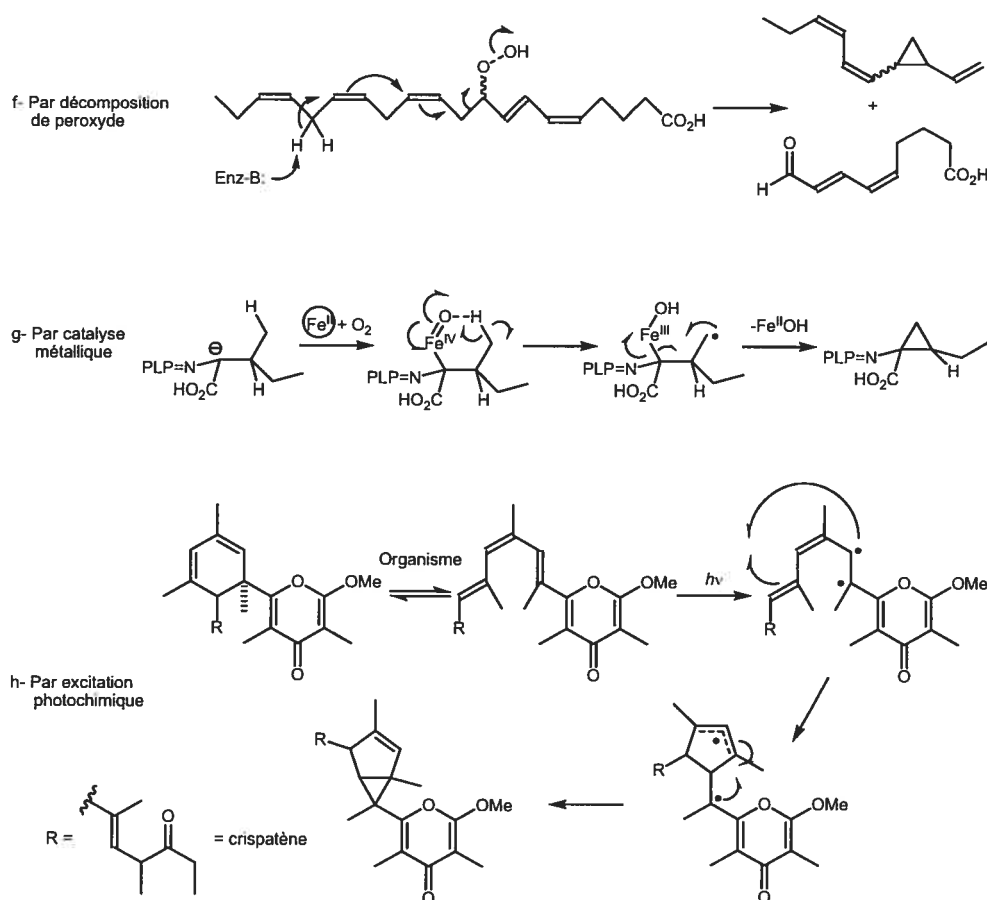


Schéma 10 : Divers mécanismes de formation de cyclopanes.

La dernière famille de réactions permettant la formation de cyclopanes est celle qui comprend les attaques nucléophiles concertées avec le départ d'un groupement qui peut être activé par une enzyme. L'attaque d'un hydrure provenant du NAD(P)H en est un exemple (Schéma 11, i). Dans ce cas, la position d'un groupe partant est parfaite pour la formation du cycle à trois membres. Un autre exemple est celui de la formation de l'acide aminé ACC (acide 1-aminocyclopropane-1-carboxylique). L'ACC est un précurseur important de l'éthylène qui est une hormone cruciale, entre autre, dans le processus de maturation des fruits. Dans ce cas, c'est un dérivé du SAM qui est converti en ACC par le départ de Me-S-Ad suivi d'une hydrolyse (Schéma 11, j).

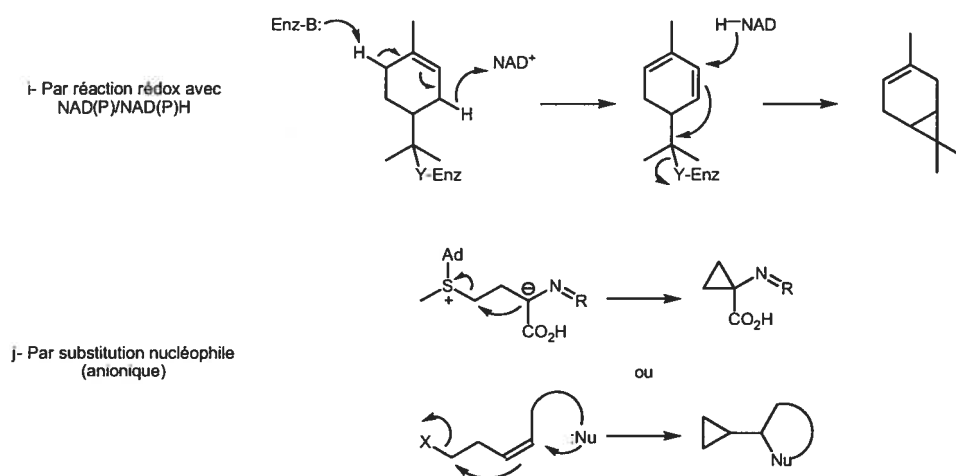


Schéma 11 : Mécanismes de formation de cyclopropanes par addition nucléophile.

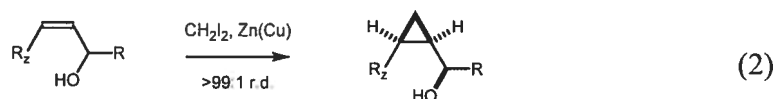
2.2.2 Métabolisme

Le métabolisme des cyclopropanes a été beaucoup moins étudié. Dans la quasi-totalité des cas, une dégradation du cycle est obtenue, la fonctionnalisation du cyclopropane au sein des organismes vivants n'étant pour ainsi dire jamais observée. Il faut dire que, contrairement à leur formation, l'ouverture du cyclopropane est thermodynamiquement favorisée. Une ouverture rapide et irréversible a lieu dès que la barrière d'énergie nécessaire à son ouverture est surmontée. En général, on peut considérer que l'ouverture du cyclopropane suit un mécanisme inverse à la biosynthèse correspondante.

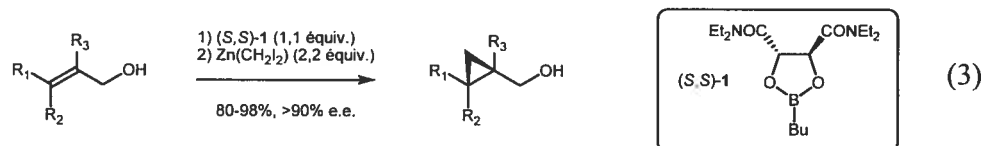
2.3 Méthodologies synthétiques établies^{25,26}

2.3.1 Cyclopropanation de Simmons-Smith

Cela fait maintenant tout près de 50 ans que Simmons et Smith ont découvert la première méthode hautement efficace pour la préparation de cyclopropanes. Ils ont observé que des alcènes peuvent réagir avec du diiodométhane en présence de zinc activé pour former le cyclopropane correspondant avec de bons rendements.²⁷ Une vingtaine d'années plus tard, la cyclopropanation diastéréosélective d'alcools allyliques a été rapportée, que ce soit avec des carbénoïdes de zinc ou de samarium (Équation 2).^{28,29}

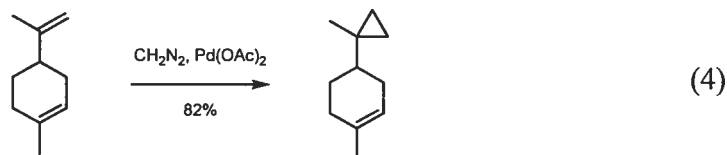


Notre groupe de recherche a par ailleurs contribué au développement de la cyclopropanation de Simmons-Smith en permettant la cyclopropanation énantiosélective d'alcools allyliques primaires. L'efficacité de cette méthode repose sur une pré-complexation d'un ligand chiral utilisé en quantité stœchiométrique (Équation 3).³⁰



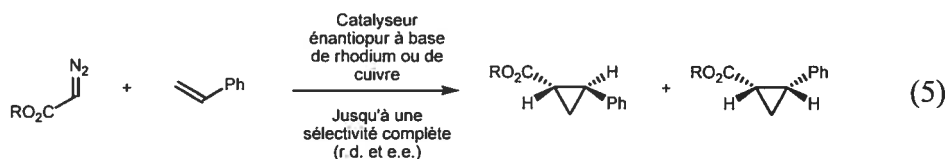
2.3.2 Cyclopropanation au diazométhane et acétate de palladium

Il est possible d'effectuer la cyclopropanation d'oléfines avec un excès de diazométhane en utilisant l'acétate de palladium comme catalyseur ($\text{Pd}(\text{OAc})_2$).³¹ Seules les liaisons doubles terminales ou 1,1 et 1,2-disubstituées sont réactives dans ces conditions. Il est donc possible de différencier deux liens doubles dans une molécule et en cyclopropaner une seule (Équation 4). Une méthode diastéréosélective a également été développée sur des esters boroniques alcéniques. De bons rendements sont obtenus.³²



2.3.3 Cyclopropanation d'oléfines avec un diazoester³³

La formation de cyclopropanecarboxylates par décomposition de diazoacétates en présence d'un catalyseur métallique est connue depuis environ un siècle. Cependant, ce n'est que beaucoup plus tard que les problèmes de diastéréosélectivité et d'énantiosélectivité ont été résolus en choisissant le bon couple métal-ligand (le métal étant la plupart du temps le rhodium ou le cuivre). Comme illustré dans l'Équation 5, il est possible d'obtenir les deux diastéréoisomères de façon sélective tout comme la paire d'énantiomères leur étant associée.



Notre groupe de recherche a développé une méthode efficace et énantio-sélective de préparation d'acides aminés cyclopropanes suivant ce concept. Il en sera discuté en détail dans les chapitres 3 et 4.

2.3.4 Cyclopropanation des accepteurs de Michael

Les cétones α,β -insaturées peuvent également être des précurseurs de cyclopropanes par addition de méthylure de diméthyle sulfoxonium.³⁴ Le cyclopropane est formé par une addition de Michael suivie d'un déplacement intramoléculaire de diméthyle sulfoxyde (DMSO). Cette méthode a été utilisée pour la synthèse de la bicyclohumulénone.³⁵ Seul le cyclopropane *trans* est obtenu par le mécanisme illustré au Schéma 12.

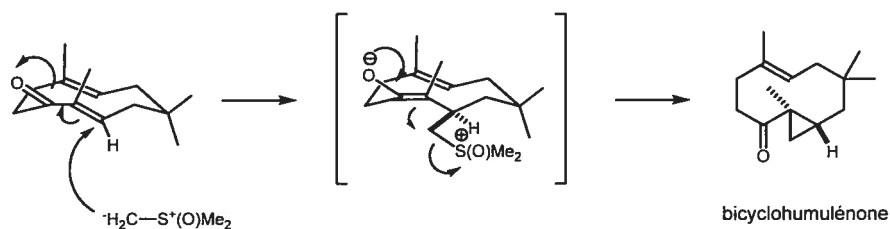


Schéma 12 : Mécanisme de cyclopropanation sur des cétones α,β -insaturées.

2.3.5 Cyclopropanation par réarrangement de cations homoallyles et cyclobutyles

Les cations cyclobutyle et homoallyle permettent la formation de cyclopropanes. La présence de substituants dans le système ayant la possibilité de stabiliser un cation cyclopropylcarbinyloxy en formation est cependant nécessaire.³⁶ Le Schéma 13 donne l'exemple d'une cyclopropanation de ce type. Les méthyles substituant le lien double servent à stabiliser la charge partielle positive.

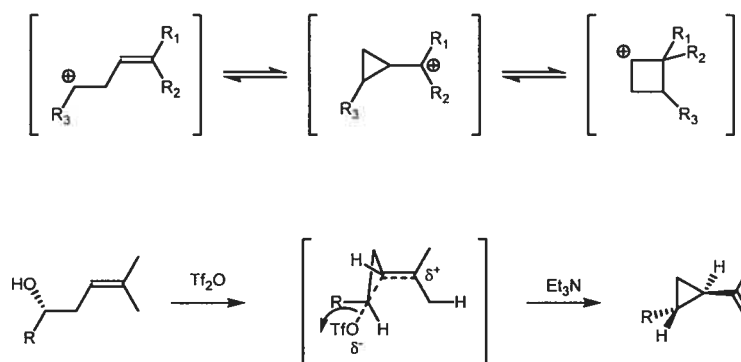


Schéma 13 : Réarrangements de cations en cyclopropanes.

2.3.6 Cyclopropanation par déplacement intramoléculaire

Une autre façon de construire un cyclopropane consiste en une alkylation intramoléculaire d'une espèce méthylène activée. Le Schéma 14 montre comment des 2,3-époxypropanes ayant un groupe partant en C-1 peuvent générer des cyclopropanes par double déplacement.³⁷ Dans ce cas, la réaction peut se dérouler

selon deux mécanismes. L'un ou l'autre sera favorisé dépendant de la nature du groupe partant. Des versions diastéréosélectives utilisant des malonates énantiopurs³⁸ et même par catalyse asymétrique³⁹ ont également été développées.

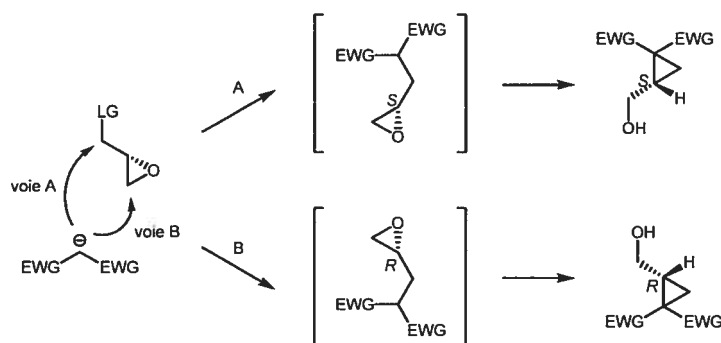


Schéma 14 : Déplacement intramoléculaire formant un cyclopropane.

2.4 Conclusion

Plusieurs méthodes de préparation des cyclopropanes ont été décrites dans cette section. Notre groupe de recherche s'intéresse plus particulièrement à l'utilisation de carbènes métalliques (brièvement décrite au point 2.3.3) comme intermédiaires réactionnels précurseurs des cyclopropanes. C'est en utilisant les récentes avancées faites au sein du groupe, en ce sens, que différentes voies de synthèse ont été imaginées et explorées. Elles sont présentées dans les chapitres suivants.

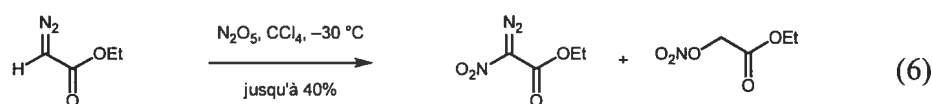
Chapitre 3

Synthèse : Cyclopropanation diastéréosélective intramoléculaire catalysée par le rhodium

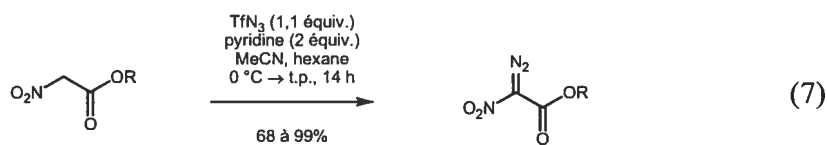
3.1 Travaux antérieurs de notre groupe de recherche

3.1.1 Transfert de diazo pour la préparation de α -nitro- α -diazocarbonyles

Avant l'étape de cyclopropanation il est nécessaire de préparer un dérivé α -nitro- α -diazocarbonyle. Avant les travaux de Ryan Wurz (Ph. D., 2004), il n'existait pas de méthode efficace pour former ce genre de composés. La méthode donnant les meilleurs rendements était celle de Schöllkopf (Équation 6).⁴⁰ Malheureusement, cette réaction ne peut amener à la formation de plus de 50% de produit désiré puisque la moitié du produit de départ est consommé en tant que base et forme un ester de nitrate.



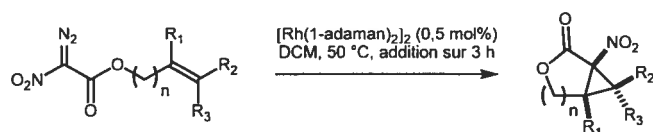
Ryan Wurz a donc développé une méthode utilisant l'azoture triflique comme source de diazo. Lorsque la réaction est effectuée dans l'acétonitrile à $0^\circ C$ et en utilisant la pyridine comme base, d'excellents rendements ont été obtenus et ce, sur un très large éventail de substrats (Équation 7).^{41,42}



3.1.2 Cyclopropanation intramoléculaire catalysée par le rhodium^{41,43}

Ryan Wurz a également démontré qu'il est possible d'effectuer des cyclopropanations intramoléculaires pour former des lactones de cinq à sept membres (Tableau 1). Selon les résultats obtenus, il apparaît que la formation de cycles à sept membres est plus efficace avec l'obtention d'un rendement de 95% par rapport à 80% et 82% pour des cycles à six et cinq membres respectivement. Lorsqu'on compare les entrées 1 et 7, il semble qu'une substitution en R₁ facilite la réaction, probablement en enrichissant électroniquement la double liaison. Cette différence est flagrante : le rendement augmente de 62% simplement en substituant la position R₁ avec un méthyle (dans le cas de la formation d'une lactone à 5 membres).

La possibilité de contrôler la cyclopropanation de façon diastéréosélective, par la présence d'un centre asymétrique sur la chaîne carbonée entre l'ester et la double liaison, n'a cependant pas fait l'objet de discussions dans ces travaux.

Tableau 1 : Rendements des cyclopropanations intramoléculaires.

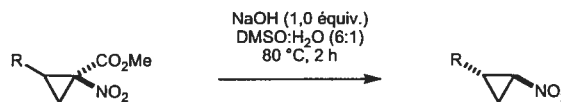
entrée	n	R ₁	R ₂	R ₃	rendement (%) ^a
1	1	H	H	H	20
2	1	H	Ph	H	36
3	1	<i>n</i> -Pr	H	H	39
4	1	Bn	H	H	37
5	1	H	Me	Me	50
6	1	H	Me	R ^b	30
7	1	Me	H	H	82
8	2	Me	H	H	80
9	3	Me	H	H	95

a) Rendements isolés après chromato. flash. b) Alcool allylique dérivé du géraniol.

3.1.3 Hydrolyse / décarboxylation de nitrocyclopropanecarboxylates^{41,44}

Dans le but d'obtenir des *trans*-cyclopropylamines, une méthode d'hydrolyse suivie d'une décarboxylation *in situ* a été développée par une légère modification du protocole de O'Bannon et Dailey.^{45,46} En traitant le cyclopropane nitro-ester avec un équivalent de NaOH en présence d'eau dans du DMSO à 80 °C, le *trans*-nitrocyclopropane est formé préférentiellement au *cis*-nitrocyclopropane dans des ratios aux alentours de 80:20 (Tableau 2). Il est à noter que la stéréochimie du produit de départ importe peu. Ceci peut s'expliquer par le fait que nous sommes en conditions thermodynamiques et que le produit le plus stable sera formé préférentiellement.

Tableau 2 : Rendements et ratios pour l'hydrolyse / décarboxylation de nitrocyclopropanecarboxylates.

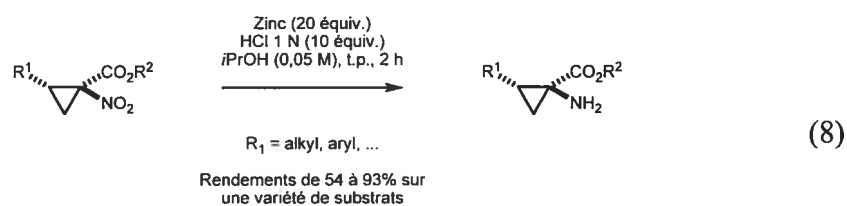


entrée	R	rendement (%)	ratio <i>trans:cis</i>
1	phényle	91	81:19
2	1-naphtyle	79	82:18
3	4-Cl-phényle	96	83:17

Cette méthode a d'ailleurs été utilisée par Benoît Moreau (Ph. D., 2006) et ses résultats ont été publiés dans le *Journal of the American Chemical Society*.⁴⁷

3.1.4 Réduction du groupement nitro avec zinc / HCl^{41,44,47}

Plusieurs méthodes efficaces pour la réduction de différents groupements nitro sont présentées dans la littérature. Il en existe d'ailleurs quelques-unes adaptées pour les nitrocyclopropanes donnant de bons rendements.^{48,49,50,51,52} Cependant, il s'est avéré que la réduction de divers nitrocyclopropanecarboxylates par une méthode générale fut plus problématique que prévue. Sous des conditions de réduction standard, comme en présence d'une quantité catalytique de palladium sur charbon et sous atmosphère d'hydrogène, la réduction du nitro mais aussi l'ouverture du cyclopropane par hydrogénolyse ont été observées. Il a été découvert, après de nombreuses tentatives et beaucoup d'optimisation, que les conditions idéales sont d'utiliser de la poudre de zinc en présence de HCl dans l'isopropanol (Équation 8).⁴¹



3.2 Analyse rétrosynthétique

Ayant en tête les récentes avancées du groupe, notre analyse rétrosynthétique du fragment central prévoit que l'acide carboxylique et l'amine α -cyclopropane de la 3-(*trans*-2-aminocyclopropyl)alanine (**45**) découlent de l'oxydation d'un alcool primaire et de la réduction d'un groupement nitro respectivement (Schéma 15). Cet intermédiaire proviendrait de l'ouverture de la lactone **47** par hydrolyse. Ceci serait suivi d'une décarboxylation *in situ* possible dans les conditions d'hydrolyse grâce à l'effet électro-attracteur du groupement nitro. Cette lactone à sept membres fusionnée au cyclopropane et substituée d'une amine protégée serait obtenue à son tour par une cyclopropanation intramoléculaire et diastéréosélective catalysée par le rhodium du dérivé **48**. Nous espérons que le centre asymétrique portant l'amine puisse induire une sélectivité satisfaisante lors de la cyclopropanation soit par effet stérique ou électronique. D'autre part, l'intermédiaire diazo **48** nécessaire pourrait être formé à partir du nitroester correspondant. Ce dernier pourrait facilement dériver d'un aldéhyde **50** sur lequel on aurait fait une allylation énantiosélective suivie d'une réaction de Mitsunobu pour introduire l'amine, de déprotection de l'alcool et de couplage avec l'acide nitroacétique. Il est à noter que la chiralité du fragment serait introduite par l'allylation énantiosélective et que cette allylation serait la seule étape nécessitant l'utilisation d'un réactif énantiométrique.

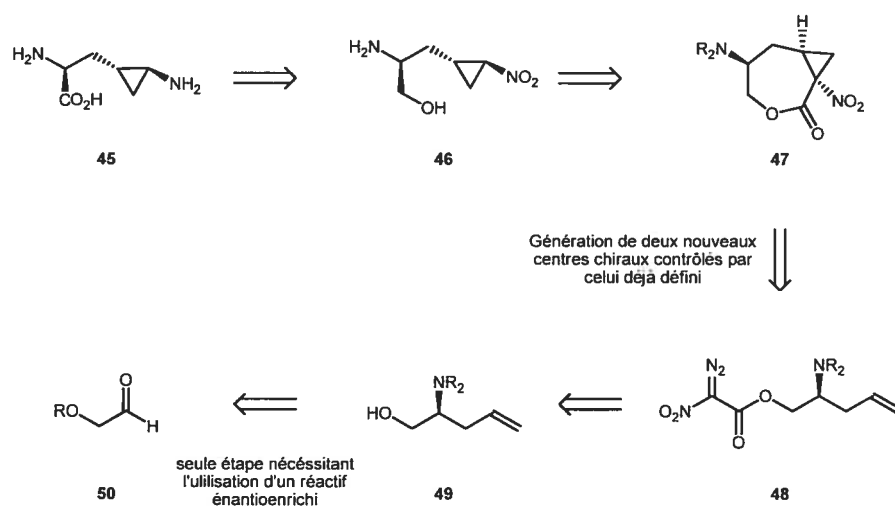


Schéma 15 : Rétrosynthèse : approche intramoléculaire.

3.3 Introduction de l'énantiosélection

Afin d'effectuer une synthèse énantiosélective du fragment central, seule la première étape nécessite l'utilisation d'un réactif énantioenrichi. Il s'agit, en fait, d'une allylation stéréosélective sur un aldéhyde. Ce type d'allylation est bien documenté, plusieurs publications relatent des méthodes hautement efficaces (dont plusieurs catalytiques^{ex : 53,54}); d'ailleurs, certaines d'entre elles rapportent l'utilisation du même substrat de départ que celui utilisé plus tard pour la synthèse proposée de la 3-(*trans*-2-aminocyclopropyl)alanine (Tableau 3).

Tableau 3 : Addition énantiosélective d'allyle à l'aide d'auxiliaires chiraux.

entrée	substrat allyle	conditions	rendement (%)	e.e. (%)
1 ⁵⁵		toluène, -78 °C, tamis mol. 4 Å suivi de NaBH ₄ , EtOH, -78 °C	42-70	59
2 ^{56,57}		Sc(OTf) ₃ (10 mol%) DCM, -78 °C	76	90
3 ⁵⁸		toluène, -10 °C, 2 h	71	89
4 ⁵⁹		DCM, -10 °C, 20 h	61	98

Comme l'efficacité de cette étape a déjà été prouvée, il a été décidé, par souci de rapidité et de coût, de valider notre synthèse par une voie racémique. Une simple allylation par le bromure d'allyle magnésium ou par l'allyltributylstannane était appropriée selon le cas (Schéma 16 et Schéma 18).

3.4 Synthèse des substrats diazo

L'analyse rétrosynthétique présentée au point 3.2 prévoit la cyclopropanation de dérivés diazo substitués par des amines protégées. Ces amines doivent être bis-protégées pour éviter l'insertion N-H lors de la cyclopropanation. Le premier groupe choisi était le phtalimide.

Pour de simples raisons économiques, l'aldéhyde de départ **52** fut préparé en deux étapes à partir du but-2-ène-1,4-diol, beaucoup moins dispendieux (Schéma 16). Ensuite, une allylation à l'aide d'un réactif de Grignard s'avéra efficace avec un rendement de 98%. L'alcool homoallylique racémique **53** ainsi généré est transformé en amine protégée **54** par réaction de Mitsunobu en utilisant le DEAD, la triphénylphosphine et le phtalimide dans du toluène à une température allant de 0 °C à la température de la pièce sur une période d'environ 18 h. Après déprotection de l'alcool silylé, le rendement pour ces deux étapes combinées est de 93%.

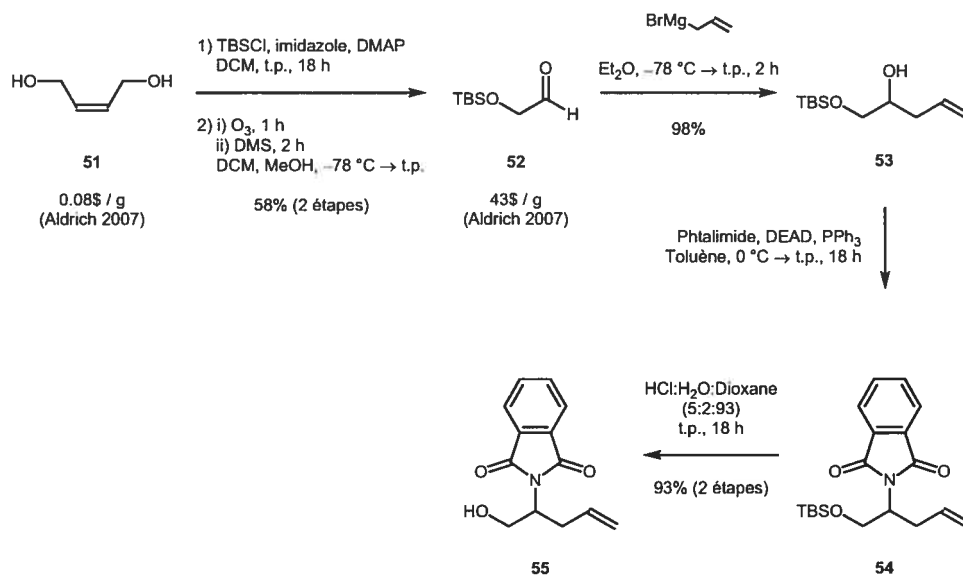


Schéma 16 : Synthèse d'un amino-alcool dont l'amine est protégée sous forme de phtalimide.

Afin de pouvoir comparer les diastéréosélectivités lors de la cyclopropanation, d'autres groupes protecteurs ont aussi été choisis, soit le succinimide et le phénylfluorényle. Ce dernier n'est pas un groupement bis-protecteur d'amine mais nous espérons que le très important encombrement stérique créé par la présence du phénylfluorényle défavoriserait l'insertion N-H à un point tel qu'elle ne serait pas

observée. L'intermédiaire amino-alcool protégé sous forme de succinimide **57** a été synthétisé d'une façon similaire à celui protégé sous forme de phthalimide (Schéma 17). Le rendement combiné pour la réaction de Mitsunobu et de déprotection de l'alcool a été de 53% par rapport à 93% dans le cas du phthalimide.

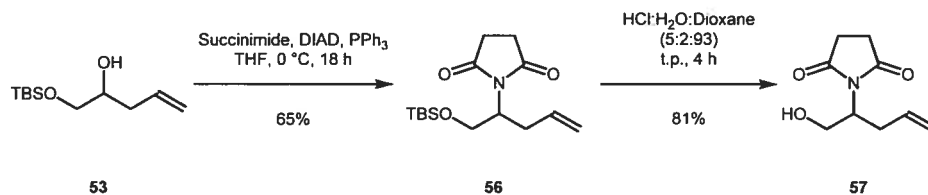


Schéma 17 : Synthèse d'un amino-alcool dont l'amine est protégée sous forme de succinimide.

La séquence réactionnelle nécessaire à l'élaboration du substrat protégé avec un phénylfluorényle est quant à elle passablement différente. Pour pallier au problème de volatilité de certains intermédiaires, il a été décidé d'utiliser l'aldéhyde **58** dont l'alcool est protégé avec un benzoyle (Schéma 18). La plus grande polarité de ce groupement par rapport au TBS a également été utile lors de la purification de certains intermédiaires qui ne présentaient qu'une très faible affinité pour la silice. Ce choix des groupements nous imposa cependant d'utiliser un nucléophile moins réactif lors de l'allylation pour s'assurer une bonne sélectivité sur l'aldéhyde. L'allyltributylstannane s'est avéré efficace. Ensuite, la réaction de Mitsunobu suivant la formation du dérivé **59** permet l'introduction d'un azoture qui fut réduit en amine par la réaction de Staudinger pour permettre l'obtention du composé **61** après protonation avec HCl. La protection a ensuite été effectuée avec les conditions décrites par Lubell et Rapoport.⁶⁰ Après déprotection en milieu basique du benzoyle, l' amino alcool **63** fut obtenu.

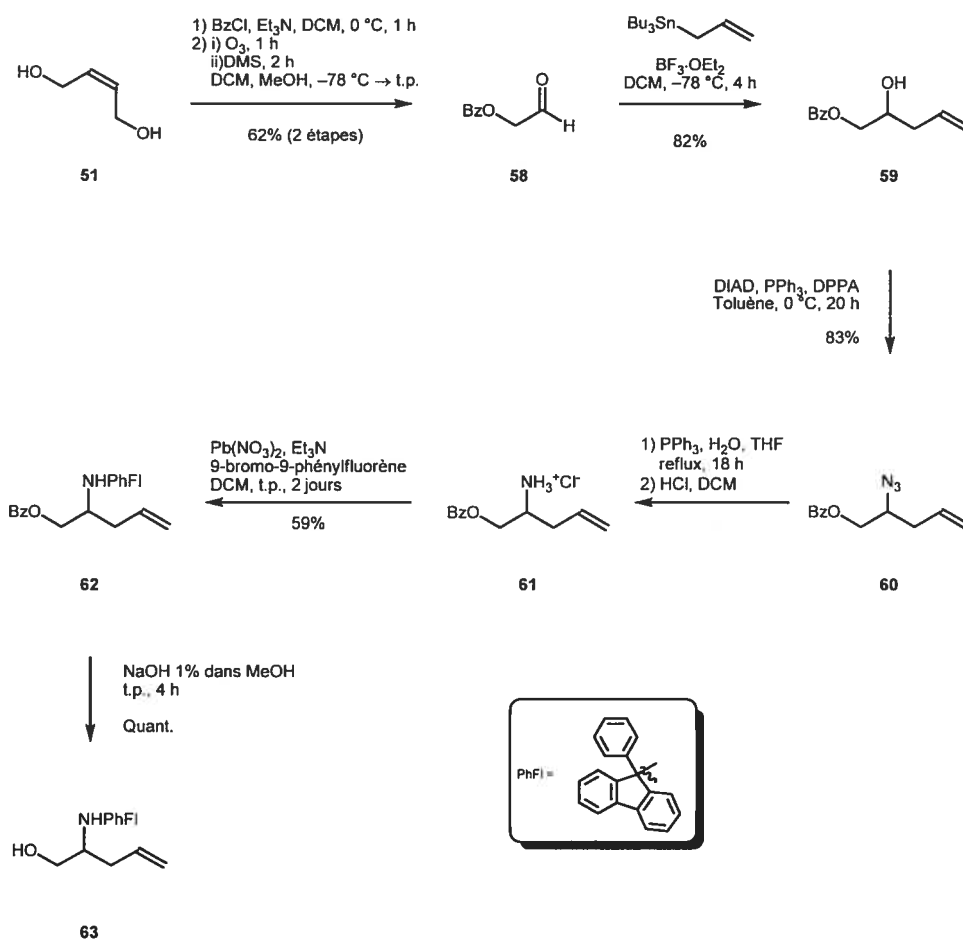


Schéma 18 : Synthèse d'un amino-alcool dont l'amine est protégée avec un phénylfluorényle.

Bien que l'analyse rétrosynthétique prévoit l'utilisation de la réaction de Mitsunobu avant la cyclopropanation, il a été envisagé d'inverser ces étapes en cyclopropanant des dérivés diazo portant un alcool protégé qui pourraient ensuite être substitué par une amine. Il est à noter que la réaction de Mitsunobu inverse la stéréochimie du centre impliqué. Il sera donc nécessaire d'observer une inversion de sélectivité, par rapport à l'amine protégée, lors de la cyclopropanation.

Deux groupements ont été choisis soit le *tert*-butyldiméthylsilyle et le benzoyle. Dans le cas de la préparation du dérivé **65**, le rendement de déprotection du groupement benzoyle est très faible, principalement parce qu'une migration du silyle est observée (Schéma 19). D'une manière similaire, la préparation du substrat **67** est possible par une séquence protection-déprotection (Schéma 20).

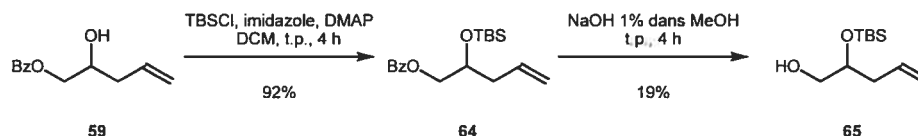


Schéma 19 : Synthèse d'un diol mono-protégé à l'aide d'un TBS.

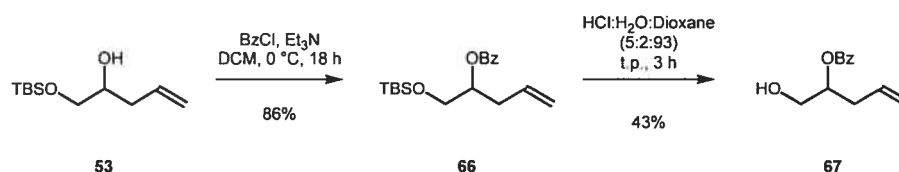


Schéma 20 : Synthèse d'un diol mono-protégé à l'aide d'un Bz.

Les cinq intermédiaires préparés ont ensuite été transformés en leur dérivé diazo correspondant en utilisant la même méthode, et ce, en deux étapes (Schéma 21). Tout d'abord le couplage de ces alcools avec l'acide nitroacétique a été effectué. Il est à noter que cet acide doit être préparé en deux étapes à partir du nitrométhane et qu'il a tendance à décarboxyler très facilement lorsqu'il est en solution pour régénérer le nitrométhane et du dioxyde de carbone. Il est donc nécessaire d'être vigilant lors de sa préparation et de son utilisation afin de conserver des températures égales ou inférieures à 0 °C. Une fois cristallisé, il se conserve bien au congélateur. Les couplages entre cet acide et les alcools **55**, **57**, **63**, **65** et **67** ont été effectués en présence de DCC pour obtenir un rendement variant entre 34 et 96%. Quelques modifications ont été tentées dans le but d'améliorer ce rendement, sans succès. Le transfert de diazo, développé dans notre groupe, fonctionne pour sa part très bien

avec l'obtention de rendements allant de 74 à 100% lors de la formation des composés **73** à **77**.⁶¹

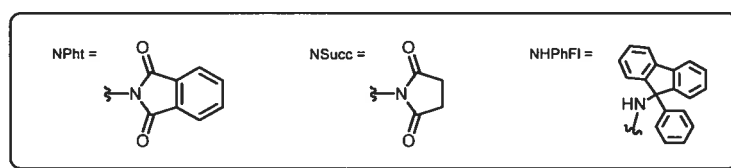
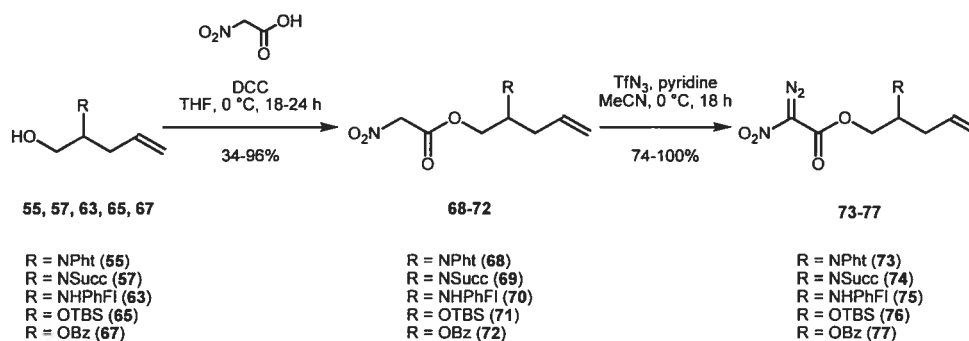


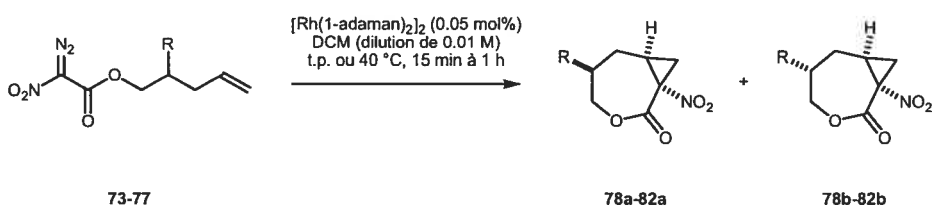
Schéma 21 : Préparation des substrats diazo.

3.5 Cyclopropanation diastéréosélective

Les dérivés diazo **73** à **77** ont ensuite été soumis aux conditions proposées par Ryan Wurz. Pour ce type de cyclopropanation intramoléculaire, il importe d'utiliser le dimère d'adamantanoate de rhodium comme catalyseur (lui-même préparé à partir de l'acétate de rhodium II) en solution chauffée à reflux et d'y ajouter, sur une période de trois heures, la solution du dérivé diazo. Dans notre cas, l'addition rapide du catalyseur à une solution diluée à 0.01 M de diazo dans du dichlorométhane fut plus efficace (Tableau 4). La plupart de ces cyclopropanations ont été effectuées à la température de la pièce et le temps de réaction se limitait à moins d'une heure. Les spectres RMN ¹H des produits bruts ont démontré des ratios des diastéréoisomères de 25:75 à 83:17. Ces valeurs approximatives ont été déterminées à partir des RMN ¹H des produits bruts découlant d'une seule expérience sauf dans le cas du dérivé

phtalimide qui a été répété une dizaine de fois et qui a démontré une bonne reproductibilité. La meilleure sélectivité a été observée avec le phtalimide comme substituant de la chaîne. Cette sélectivité est d'ailleurs favorable pour le diastéréoisomère nécessaire à la synthèse du produit naturel. Comme attendu, le succinimide mène à une sélectivité semblable. Étonnamment, les groupements causant un fort encombrement stérique, soit l'amine protégée avec un phénylfluorényle et l'éther de *tert*-butyldiméthylsilyle, génèrent aucune ou une très faible sélectivité. Dans le cas du benzoate, c'est l'autre diastéréoisomère qui est favorisé. Ce résultat étonnant permettrait donc d'envisager la synthèse du produit naturel en effectuant la réaction de Mitsunobu suite à la cyclopropanation.

Tableau 4 : Cyclopropanations diastéréosélectives.



entrée	réactif	produit	R	température / temps de réaction	rendement (%)	r.d. (a:b) ^c
1	73	78	NPh	t.p. / 15 min	65 ^a	83:17
2	74	79	NSucc	40°C / 1 h	60 ^a	80:20
3	75	80	NHPhFI	t.p. / 30 min	n.d. ^b	50:50
4	76	81	OTBS	t.p. / 1 h	87	56:44
5	77	82	OBz	t.p. / 15 min	64	25:75

^arendement isolé pour le dia. majeur. ^bn.d. mais < 50%.

^cratios déterminés à l'aide des spectres ¹H NMR des produits bruts

L'utilisation du groupement phtalimide représentait, à la lumière de ces résultats, l'option la plus intéressante. En plus de générer la meilleure sélectivité parmi les groupements testés, l'isolation du diastéréoisomère désiré est très simple. Il ne suffit que de concentrer le mélange réactionnel puis d'y ajouter de l'acétate

d'éthyle. Une simple filtration permet ensuite de récupérer uniquement le diastéréoisomère souhaité dans un rendement de 65%. Pour confirmer la stéréochimie du centre impliqué, des analyses rayons-x ont été effectuées sur au moins un des deux diastéréoisomères et ce, pour chacun des produits **78** à **82** (Figure 7).

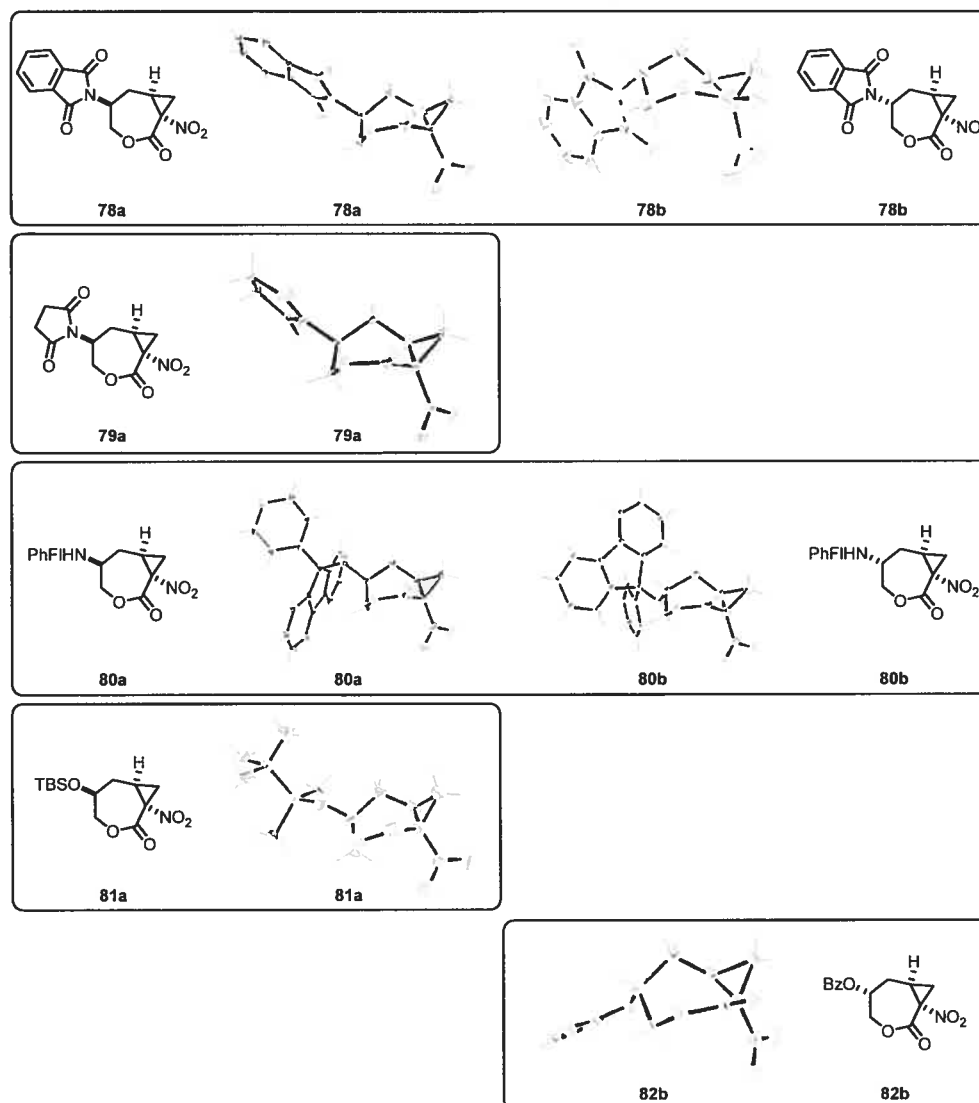


Figure 7 : Représentations ORTEP des composés **78** à **82**.

L'explication rationnelle de la diastéréosélectivité requiert l'analyse attentive des résultats de ces cyclopropanations. D'abord, pour expliquer la très faible sélectivité des groupements phénylfluorényle et *tert*-butyldiméthylsilyle, une argumentation basée sur leurs nombreux degrés de libertés semble réaliste. Comparativement aux trois autres groupements, une rotation de plusieurs de leurs liens est possible. Ceci pourrait expliquer que, peu importe l'approche du carbène sur le lien double, le groupement peut trouver une orientation minimisant les interactions stériques ce qui ne permettrait pas de favoriser un diastéréoisomère en particulier. Ensuite, considérons que le succinimide est similaire au phtalimide et comparons ensuite le phtalimide au benzoate (Figure 8). La conformation du phtalimide est complètement figée. Dans le cas du benzoate deux conformations existent, mais la *s-trans* est, sans aucun doute, celle permettant une minimisation des interactions stériques dans l'état de transition. La différence majeure entre ces groupements se situe au niveau de l'encombrement généré par rapport à l'axe d'attache au carbone de la chaîne. Dans le cas du phtalimide, par rapport à son plan, l'encombrement est équivalent des deux côtés de l'axe C-N. C'est une toute autre chose dans le cas du benzoate. Par rapport à l'axe C-O, l'encombrement est concentré d'un seul côté. Selon les résultats obtenus, il semble que ces deux types d'encombrements ne favorisent pas le même diastéréoisomère. Suite à cette constatation, il est possible d'envisager l'utilisation de pyrroles di-substitués en 2 et en 5 pour générer un encombrement plus important que les carbonyles du phtalimide tout en conservant une conformation rigide du groupement. Un tel groupement devrait générer une diastéréosélectivité supérieure.

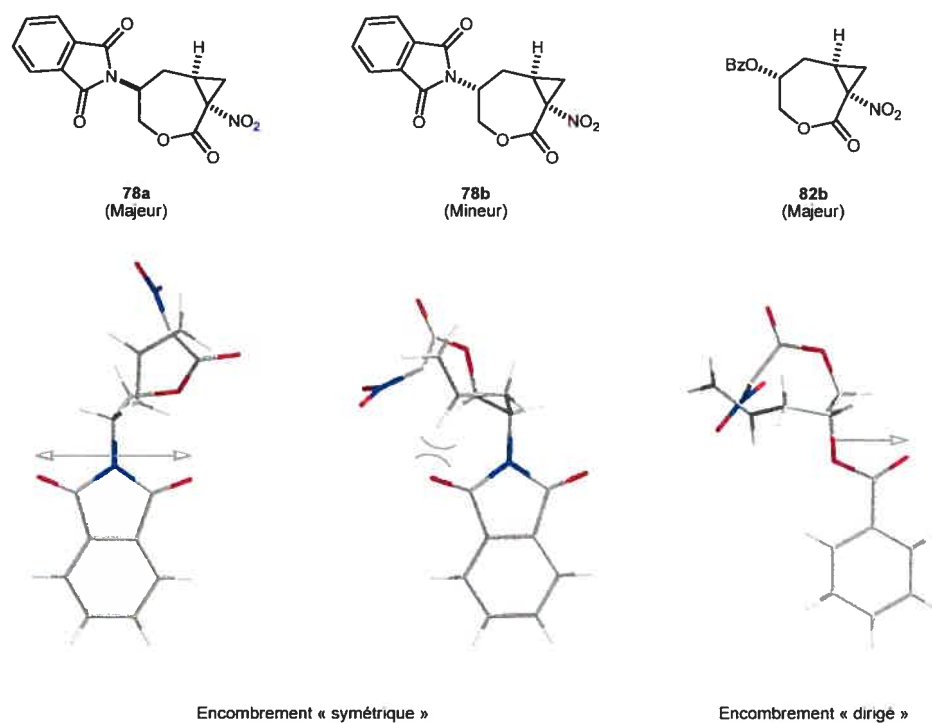


Figure 8 : Nature de l'encombrement dans les états de transitions.

(Estimé à partir des représentations ORTEP des produits finaux)

3.6 Ouverture des lactones et étapes subséquentes

3.6.1 Lactone substituée par un phthalimide

Suite à la cyclopropanation, il fallait maintenant effectuer l'ouverture de la lactone par une cascade hydrolyse / décarboxylation afin d'obtenir le nitrocyclopropane amino-alcool correspondant. Sur le dérivé substitué avec un phthalimide, les conditions utilisées par Ryan Wurz ont d'abord été tentées sans réel succès (Tableau 5). Il a ensuite été observé qu'en conditions basiques aqueuses, la déprotection de l'amine était plus rapide que l'ouverture de la lactone et qu'en poussant les conditions réactionnelles (plus de bases, sur une plus longue période) il était effectivement possible d'ouvrir la lactone. Toutefois, dans ces conditions,

l'ouverture du cyclopropane était inévitable (Figure 9). Comme illustré sur cette figure, il a été quelque peu compliqué de déterminer quel produit était obtenu. En fait le signal des protons en α du nitro disparaissait complètement dans le CD_3OD . Ce n'est que lorsque le spectre a été effectué dans les premières minutes suivant la dissolution qu'il fut possible de voir qu'il s'agissait bien d'un signal issu de deux protons et que le produit formé était le tétrahydrofurane **83**. La position du signal du proton f (seule assignation possible vus les couplages en COSY) était aussi un bon indice pour écarter la molécule désirée du cercle des possibilités. Il est à noter qu'un seul diastéréoisomère du produit d'ouverture **83** n'a pu être isolé. Par contre, compte tenu que le spectre RMN du produit brut est très chargé, il n'est pas possible de dire si le produit **83** est formé avec une bonne diastéréosélectivité, ni même de dire quel est le diastéréoisomère obtenu.

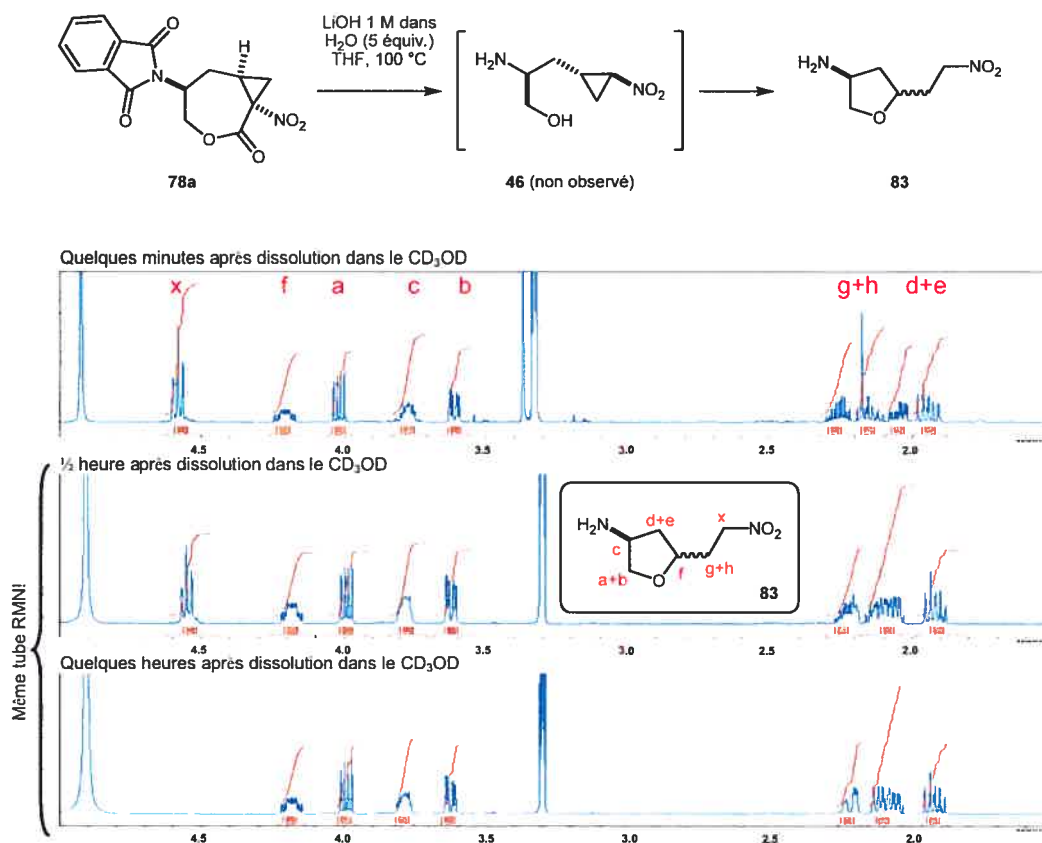
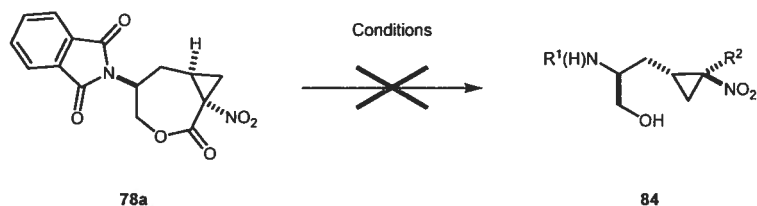


Figure 9 : Tentative d'ouverture de la lactone en milieu basique.

Tableau 5 : Quelques-unes des conditions tentées pour l'ouverture de la lactone.

entrée	conditions	observations
1	NaOH (4 équiv.), H ₂ O, DMSO, 100 °C, 25 h	Déprotection de l'amine, formation de lactame
2	LiOH (5 équiv.), H ₂ O, THF, 100 °C, 3 jours	Composé 83
3	LiOH (9 équiv.), H ₂ O, THF, 0 °C, 15 h	Déprotection de l'amine, formation de lactame + composé 83
4	HCl aq. 10%, AcOEt, reflux, 20 h	Ouverture du cyclopropane, hypothétiquement par le nitro
5	AlMe ₃ , amine de Weinreb, DCM, t.p.	Le phthalimide ouvre mais pas la lactone

À la lumière des résultats présentés dans le Tableau 5, il semble impossible d'obtenir l'amino alcool cyclopropané en conditions basiques. L'ouverture du cyclopropane provoquant la formation du tétrahydrofurane semble inévitable et peut s'expliquer par l'effet électro-attracteur du groupement nitro qui rend les carbones en β relativement électrophiles. Le groupement nitro étant nécessaire à la décarboxylation, il n'est pas envisageable de le réduire en amine avant l'hydrolyse pour tenter d'éviter l'ouverture. Il faut aussi noter la très faible solubilité de la lactone **78a** dans la plupart des solvants usuels. Seuls le DCM, le MeOH, et le DMSO parviennent à la solubiliser et ce, difficilement. Les solvants comme le THF et l'EtOAc n'offrent qu'une solubilité minime. Ces contraintes sont venues complexifier tout le processus visant à hydrolyser cette lactone.

Ce n'est que beaucoup plus tard qu'il a été découvert qu'il était possible d'isoler efficacement un intermédiaire de déprotection de l'amine. Avec un équivalent de NaOH dans un mélange d'éthanol et de dichlorométhane (visant à augmenter la solubilité de la lactone), la solution hétérogène devient homogène dans la demi-heure qui suit, puis un précipité blanc se forme dans les heures suivantes.

Une simple filtration permet de récupérer le lactame **85** dans un rendement quantitatif (Schéma 22). La structure du lactame **85** a été confirmée par une analyse rayons-x (Figure 10).

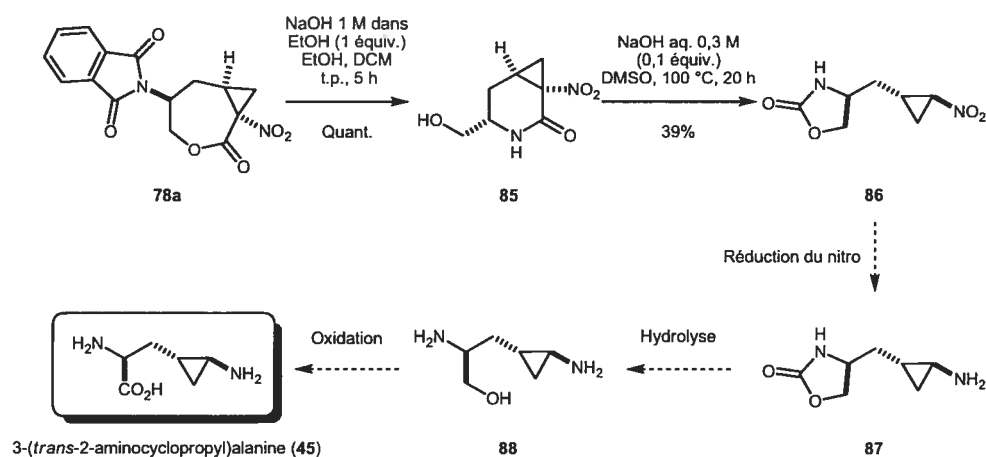


Schéma 22 : Dernières étapes vers la 3-(*trans*-2-aminocyclopropyl)alanine.

Par la suite, il a été découvert que lorsque le lactame **85** était traité avec 0,1 équivalent de NaOH aq. dans du DMSO en chauffant à 100 °C pour une durée d'environ cinq heures, un dérivé inattendu était obtenu (Schéma 22). Une analyse rayons-x est venue identifier sa structure dans laquelle l'amino alcool est protégé sous forme d'oxazolidinone (Figure 10). Il est à noter que le rendement de cette réaction n'est que de 40% mais il faut prendre en considération que la réaction n'a pas été optimisée et qu'elle s'est faite sur une échelle de 10 mg. Quelques tentatives visant à combiner les étapes de formation du lactame et celle de la formation de l'oxazolidinone n'ont pas produit des résultats satisfaisants. Une fois le composé **86** obtenu, il ne reste théoriquement qu'à réduire le groupement nitro en amine, à hydrolyser l'oxazolidinone et ensuite, à oxyder l'alcool en acide carboxylique pour obtenir la 3-(*trans*-2-aminocyclopropyl)alanine. Il est à noter que les deux amines libres sont générées à différents moments ce qui permettrait de les différencier lors de la synthèse de la bé lactosine A.

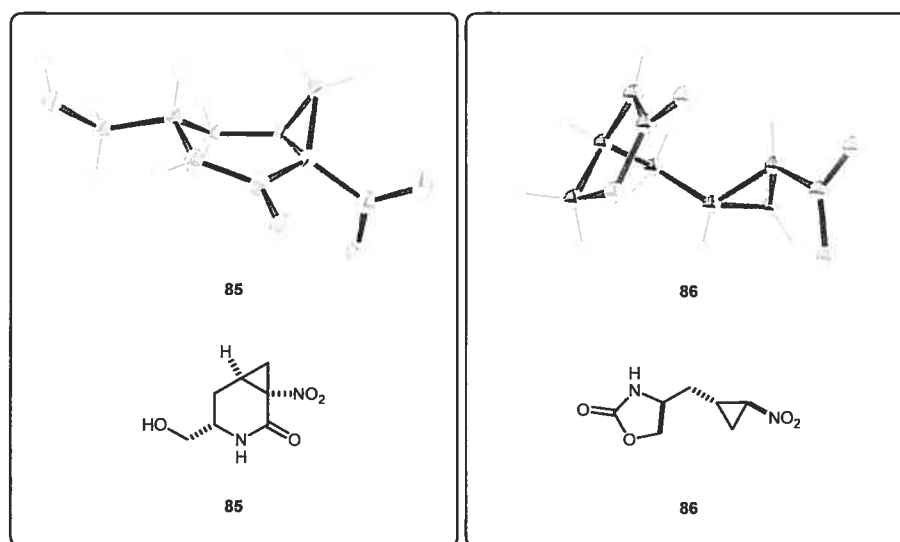
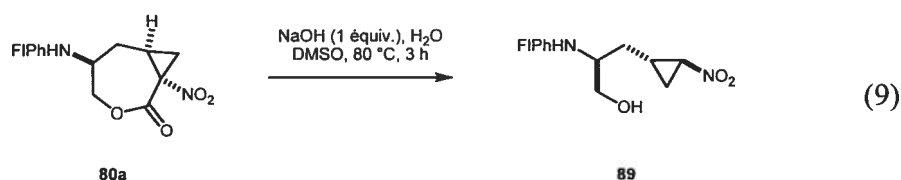


Figure 10 : Représentations ORTEP des composés **85** et **86**.

3.6.2 Autres lactones substituées

Dans le cas de la lactone **80a**, la stabilité de son groupement phénylfluorényle en conditions basiques a permis l'obtention du produit désiré **89** par l'ouverture de la lactone sans déprotection de l'amine (Équation 9). Il est probable que dans ce cas, la présence du groupement protecteur affecte la disposition de la chaîne et nuise à l'ouverture du cyclopropane qui était observée avec le phtalimide. Cependant, l'absence de diastéréosélectivité lors de la cyclopropanation ne permettait pas d'envisager l'utilisation de ce groupement lors de la synthèse finale du produit naturel.



Le groupement succinimide, ayant un comportement semblable au phthalimide lors de la cyclopropanation, a l'avantage théorique de pouvoir à son tour être protégé pour le rendre stable en conditions basiques, tel que décrit par Martin et Limberakis (Schéma 23).⁶² Ceci nous permettrait de tenter l'ouverture de la lactone sans détruire le groupe protecteur.

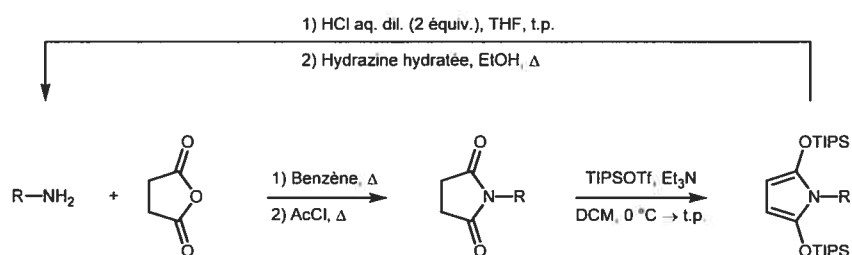


Schéma 23 : Principe de l'approche par « double protection ». ⁶²

Une fois la lactone **79a** synthétisée, la deuxième protection pour transformer ce succinimide en pyrrole substitué stable en conditions basiques a été tentée. Malheureusement, que ce soit en utilisant les conditions rapportées par Martin et Limberakis ou en modifiant cette procédure de diverses façons (base, silyle, température, etc.), il n'a pas été possible de convertir et d'isoler le succinimide sous forme de pyrrole.

Dans le cas des lactones substituées par un alcool protégé, l'ouverture n'a pas été tentée. La faible diastéréosélectivité issue de l'utilisation du OTBS et l'incompatibilité du OBz aux conditions d'ouverture de la lactone ne nous ont pas incité à continuer avec ces intermédiaires.

3.7 Approche alternative

En restant dans le domaine des cyclopropanations intramoléculaires catalysées au rhodium, une autre voie de synthèse a été étudiée. Celle-ci prévoit que la 3-(*trans*-2-aminocyclopropyl)alanine soit générée par réaction de Mitsunobu suivant une cascade hydrolyse / décarboxylation sur une lactone à six membres. Cette dernière serait générée par cyclopropanation intramoléculaire d'un composé diazo préparé avec un alcool homoallylique substitué par un ester qui peut aisément être généré de façon énantiosélective depuis l'aldéhyde choisi (Schéma 24). Cette méthode aurait comme avantage de permettre l'utilisation d'un dérivé glyoxylate comme produit de départ. Comme il possède déjà le bon état d'oxydation, la synthèse totale serait potentiellement raccourcie de quelques étapes. Cependant, d'après les résultats obtenus par Ryan Wurz (Tableau 1), la formation de lactones à six membres est plus difficile que celles à sept membres. De plus, il est fort probable que le centre stéréogénique en α de l'ester soit racémisé lors de l'ouverture de la lactone en conditions basiques. L'utilisation d'un alcool qui serait par la suite oxydé permettrait d'éviter cette racémisation mais allongerait la séquence.

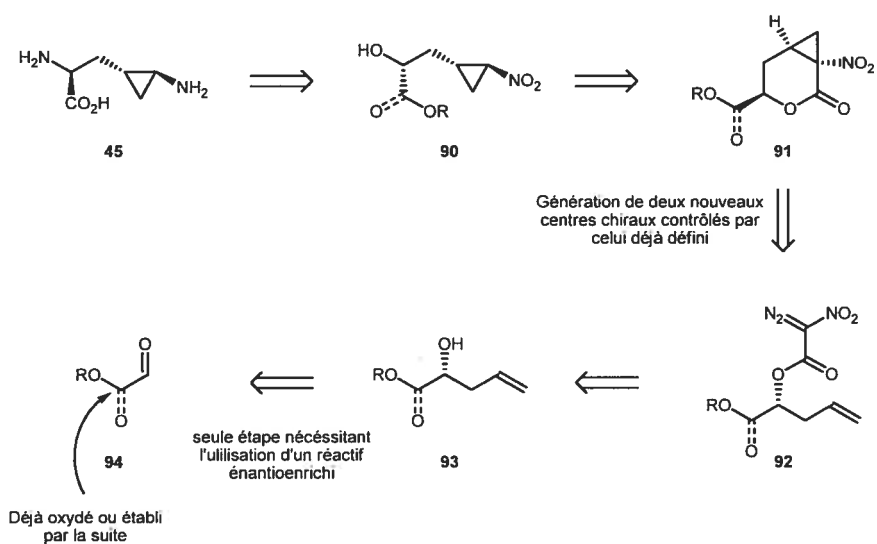


Schéma 24 : Rétrosynthèse alternative.

La synthèse des composés **99** à **101** a débuté avec des alcools déjà synthétisés (**53** et **59**) ou préparé par allylation sur le glyoxylate d'éthyle (**95**) (Schéma 25). Par la suite, le couplage avec l'acide nitroacétique et la formation du dérivé diazo se sont faits selon la méthode générale utilisée pour les précédents dérivés.

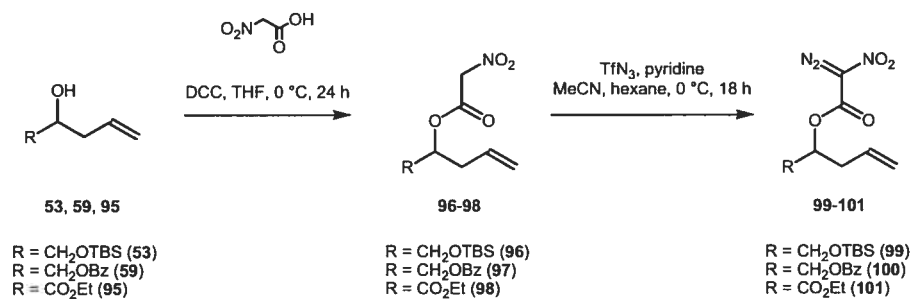
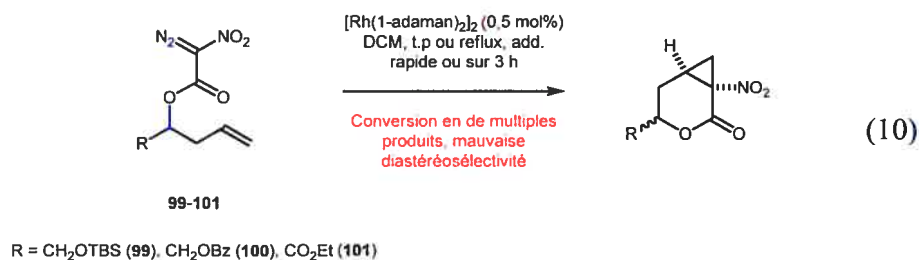


Schéma 25 : Formation de dérivés diazo à partir d'alcools homoallyliques.

Quand il fut le temps d'effectuer la cyclopropanation de ces dérivés, les conversions observées par RMN du mélange réactionnel brut se sont avérées en deçà des attentes. Plusieurs produits ont été formés de telle sorte qu'il était impossible de retracer les produits désirés (Équation 10). Une purification par chromatographie

flash a été tentée sur les différents substrats mais n'a pas permis d'isoler les produits désirés. Pour une raison indéterminée, il semble que cette famille de dérivés ne réagisse pas de la même façon lors de la cyclopropanation. Leur utilisation pour la synthèse a donc été écartée.



3.8 Conclusion

L'approche par cyclopropanation intramoléculaire aura donc permis d'obtenir un proche dérivé de la 3-(*trans*-2-aminocyclopropyl)alanine. L'utilisation d'une amine protégée sous forme de phtalimide a été optimale pour permettre l'obtention d'une diastéréosélectivité acceptable lors de la formation de la lactone à sept membres. La dérivation de cette lactone en lactame et son ouverture vers une oxazolidinone permettra vraisemblablement d'atteindre la cible synthétique en 11 étapes. La plupart des étapes effectuées offrent de bons rendements. Notons tout de même que les diastéréosélectivités étaient dépendantes du groupe protecteur.

Dans la prochaine section, une autre approche sera abordée, celle de la cyclopropanation intermoléculaire énantiosélective catalysée par le cuivre. Cette seconde approche, vue comme une alternative pour contourner les problèmes initialement rencontrés lors de l'approche intramoléculaire, s'est avérée prometteuse.

Chapitre 4

Synthèse : Cyclopropanation énantiosélective intermoléculaire catalysée par le cuivre

4.1 Travaux antérieurs de notre groupe de recherche

Dernièrement, Benoît Moreau (Ph. D., 2006) a publié les résultats de ses recherches portant sur la cyclopropanation énantiosélective intermoléculaire vers des nitrocyclopropanecarboxylates substitués en *trans*.⁴⁷ Les résultats obtenus avec des alcènes- α -aryles sont excellents tant au niveau de la diastéréosélectivité que de l'énantiosélectivité. Les dérivés cyclopropanes *trans* sont formés avec des ratios diastéréomères variant de 91:9 à 95:5 et des excès énantiomères typiquement au-dessus de 90% (Tableau 6). Cette cyclopropanation repose sur la formation *in situ* d'un yluire d'iodonium qui génère ensuite un carbène de cuivre possédant l'information stéréogénique de la bis-oxazoline à laquelle il est complexé. Lorsque ce carbène est généré sur le nitroacétate de méthyle et qu'il réagit avec un alcène, des nitrocyclopropanecarboxylates sont formés.

Il est ensuite possible d'effectuer la réduction du groupement nitro ou l'hydrolyse / décarboxylation de l'ester dans les conditions décrites par Ryan Wurz (3.1.3 et 3.1.4) (Schéma 26). Cela permet d'obtenir des analogues d'acides aminés cyclopropanes et des aminocyclopropanes d'une façon efficace et surtout énantiosélective.

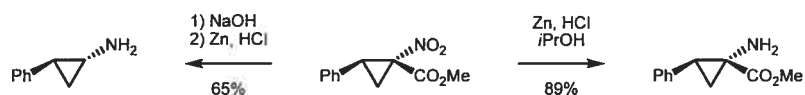
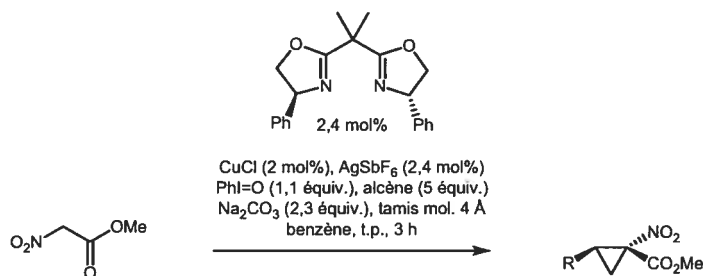


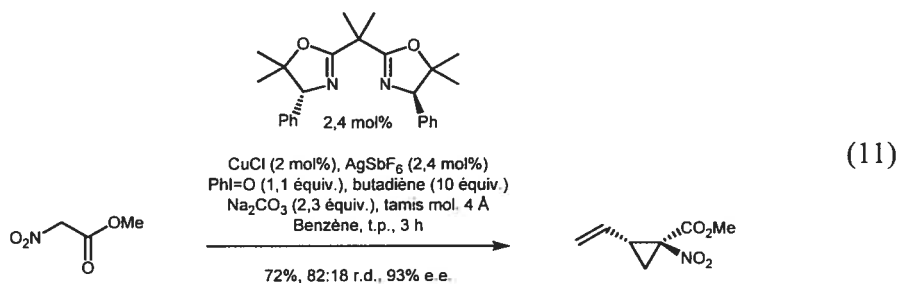
Schéma 26 : Réduction et hydrolyse-décarboxylation de nitrocyclopropanecarboxylates.⁴¹

Tableau 6 : Étendue de la cyclopropanation énantiosélective vers des nitrocyclopropanecarboxylates.⁴⁷



entrée	alcène	rendement	r.d.	e.e.
1	PhCH=CH ₂	82	94:6	91
2	4-Cl-PhCH=CH ₂	45	92:8	91
3	4-MeO-PhCH=CH ₂	71	93:7	68
4	4-Me-PhCH=CH ₂	76	93:7	92
5	1-NaphCH=CH ₂	53	93:7	91
6	2-NaphCH=CH ₂	74	91:9	91
7	2,4,6-Me ₃ C ₆ H ₂ CH=CH ₂	54	95:5	93
8	4-t-Bu-PhCH=CH ₂	80	93:7	90
9	indène	72	95:5	98
10	1,3-butadiène	84	82:18	90

Il a aussi été démontré que cette cyclopropanation fonctionnait sur le 1,3-butadiène avec un r.d. de 82:18 et un e.e. de 90% (Tableau 6). Dans sa thèse de doctorat, Benoît Moreau a rapporté que cet e.e. pouvait être augmenté à 93% en utilisant une bis-oxazoline différente (Équation 11).⁶³ Par contre, cette hausse d'énantiosélectivité s'accompagnait d'une baisse de rendement, celui-ci passant de 84% à 72%.



4.2 Analyse rétrosynthétique

Avec ces derniers résultats, il était maintenant possible d'envisager une nouvelle voie synthétique (Schéma 27). Théoriquement, la 3-(*trans*-2-aminocyclopropyl)alanine pourrait provenir d'une hydrogénation ou d'une réduction diastéréosélective du lien double en α de l'aminoester **103**. Ce dérivé cyclopropane serait quant à lui le résultat d'une oléfination de Horner-Wadsworth-Emmons sur l'aldéhyde **104** formé par ozonolyse sur le *trans*-1-nitro-2-vinylcyclopropane. Ce dernier peut être généré efficacement avec les conditions décrites à l'Équation 11 à partir du 1,3-butadiène.

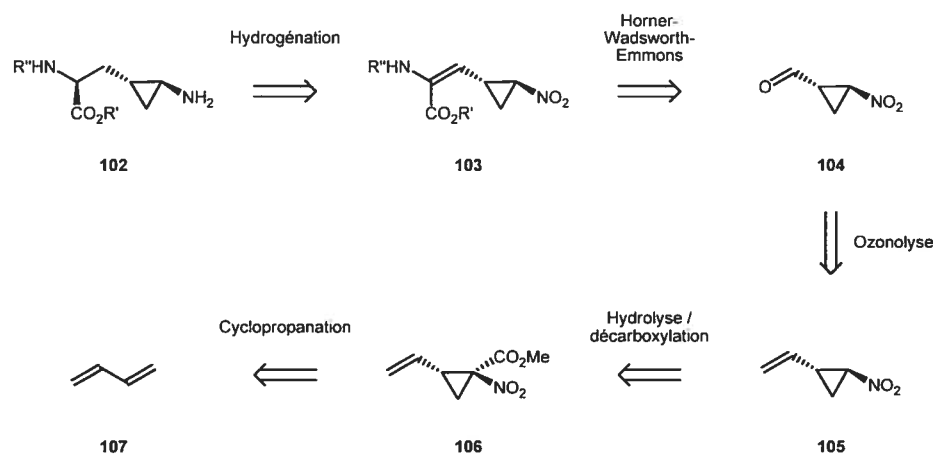


Schéma 27 : Analyse rétrosynthétique mettant en jeu une cyclopropanation intermoléculaire.

4.3 Synthèse

Comme dans le cas de la cyclopropanation intramoléculaire catalysée par le rhodium, la première étape représente la seule nécessitant l'utilisation de réactifs énantioenrichis. Une fois de plus, la validation de la méthode par une synthèse conduisant au produit racémique semblait plus facilement réalisable, sachant que

l'étape énantiosélective est bien documentée. Le nitrocyclopropanecarboxylate **106** a donc été synthétisé sous forme racémique selon la méthode décrite par Benoît Moreau (thèse de Ph. D., 2006) (Schéma 28).⁶³ Ensuite, la séquence hydrolyse / décarboxylation a été effectuée permettant l'obtention du dérivé **105**. Notons que le dérivé *trans* était le seul visible par RMN et qu'il s'agit d'un produit relativement volatil qui ne peut être séché sur une pompe à vide. Pour cette raison, la réaction d'ozonolyse est effectuée sur l'alcène **105** non séché et le rendement de réaction n'est pas déterminé. Dans le but d'éviter l'utilisation d'intermédiaires volatils, le dérivé **108** a été préparé en vue de faire la décarboxylation après l'oléfination. Le rendement pour l'ozonolyse de l'intermédiaire **106** est quantitatif.

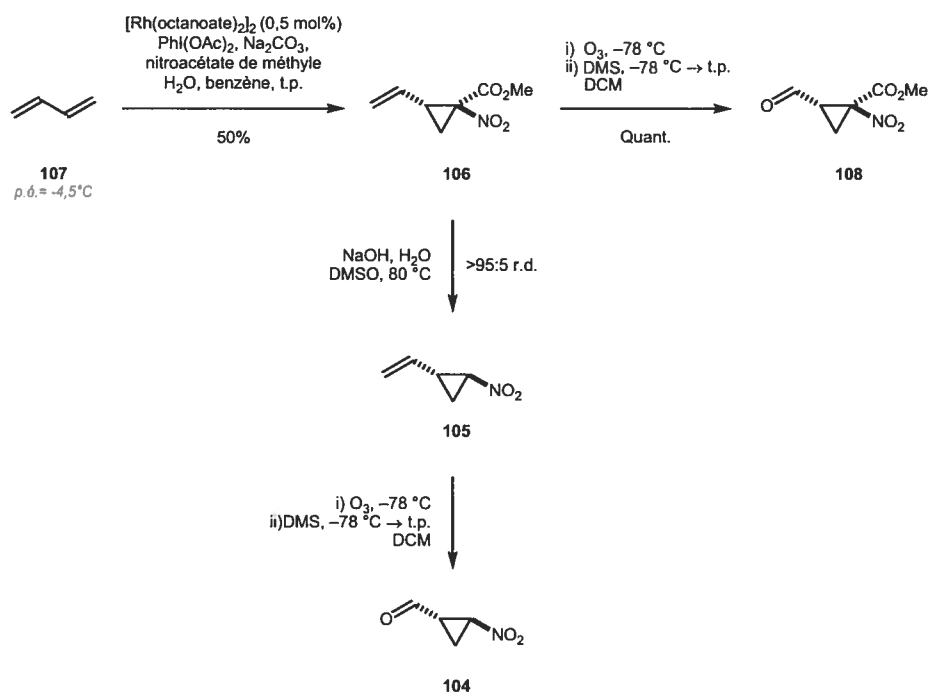


Schéma 28 : Synthèses d'aldéhydes- α -cyclopropanes.

Une fois l'aldéhyde **108** préparé, l'oléfination de Horner-Wadsworth-Emmons a été tentée en présence du phosphonate **109**, lui-même préparé à partir de l'acide glyoxylique. Malheureusement, l'oléfination vers le dérivé cyclopropane α,β -insaturé

est problématique. En fait, l'oléfination a lieu mais l'ouverture du cyclopropane est alors inévitable dans ces conditions (Équation 12). La structure du produit non-désiré **110** est par ailleurs très intéressante. Il s'agit d'un cycle à cinq membres contenant une insaturation et ayant deux centres quaternaires contigus substitués par une amine protégée, un nitro et deux esters. Bien que très faible, une certaine diastéréosélectivité est également observée. Le mécanisme postulé est représenté au Schéma 29.

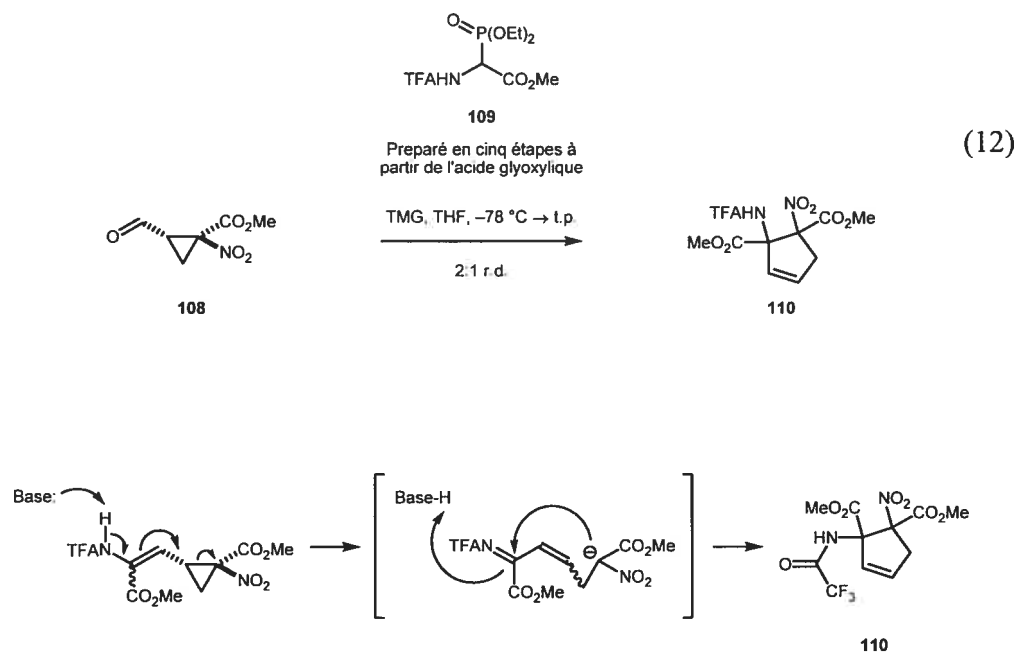
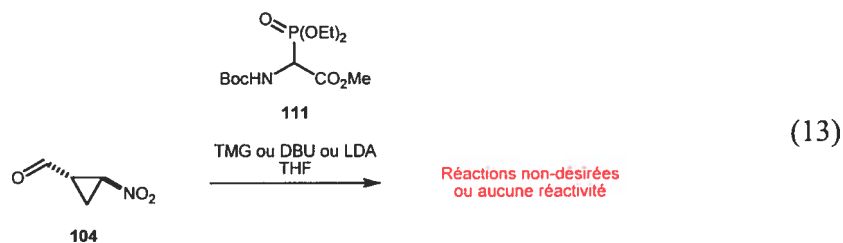


Schéma 29 : Mécanisme postulé pour la formation du composé **110**.

Selon le mécanisme ci-haut, l'ouverture du cyclopropane serait causée par l'effet électro-attracteur des groupements nitro et ester combinés, et par le fait même, par leur possibilité de stabiliser le carbanion formé. Il devenait donc intéressant de tenter la réaction d'oléfination sur le nitrocyclopropane **104** sur lequel l'ester a déjà été enlevé. Dans ce cas, nous espérons que l'effet électro-attracteur du nitro seul ne soit pas suffisant pour observer la réaction non désirée d'ouverture du cyclopropane. Bien qu'il ne semble pas avoir formation d'un produit secondaire similaire à **110**, les

résultats obtenus sont encore une fois décevants (Équation 13). Aucune trace du produit désiré n'a pu être isolée. Selon la base et la température utilisée, soit aucune réaction n'a eu lieu, soit une multitude de produits non désirés ont été formés.



La solution à ces problèmes a été découverte par l'utilisation d'un groupement bis-protecteur de l'amine (Schéma 30). De cette façon, aucun proton acide ne peut être arraché pour provoquer le mouvement d'électrons nécessaire à l'ouverture du cyclopropane. Notons tout de même que le rendement obtenu est modeste (48%) et qu'une optimisation serait nécessaire afin d'atteindre des valeurs acceptables. Le ratio des isomères *E* et *Z* est aussi plutôt faible. L'efficacité de l'étape suivante d'hydrogénation ou de réduction du lien double de façon diastéréosélective est aussi à vérifier. Idéalement, le mélange *E* / *Z* pourrait mener à la formation du même diastéréoisomère après réduction du lien double. Cependant, aucune expérimentation n'a été menée suivant cette voie.

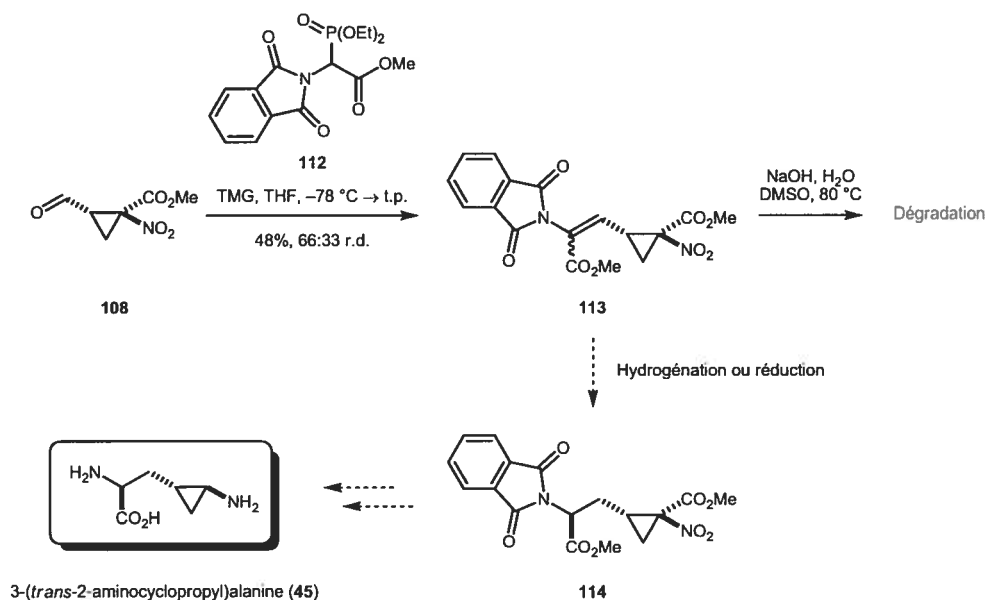


Schéma 30 : Oléfination réussie vers la 3-(*trans*-2-aminocyclopropyl)alanine.

4.4 Perspectives: voie alternative

En demeurant dans ce type de cyclopropanations, une synthèse en quatre étapes a été imaginée (Schéma 31). Cette synthèse commencerait avec la synthèse d'un analogue protégé de l'allyle glycine (116). Cette méthodologie est décrite dans la littérature et repose sur l'utilisation d'un catalyseur de transfert de phase.¹² Ensuite, il suffirait de cyclopropaner ce dérivé glycine. Plusieurs questions subsistent par contre quant à l'efficacité de cette étape de cyclopropanation. Rien n'indique dans les travaux de Benoît Moreau qu'il serait possible de cyclopropaner un lien double ayant comme substituant une chaîne aliphatique avec de bons e.e. et de bons r.d.⁶³ De plus, la présence de l'imine pourrait être problématique. Cependant, si on considère l'obtention de ce cyclopropane possible, le reste de la séquence synthétique est très simple. Il ne suffirait que d'une étape d'hydrolyse pour se départir de l'ester α au cyclopropane, saponifier l'autre ester, et régénérer l'amine à partir de l'imine. En

réduisant le nitro à l'étape suivante, l'obtention de la 3-(*trans*-2-aminocyclopropyl)-alanine serait possible.

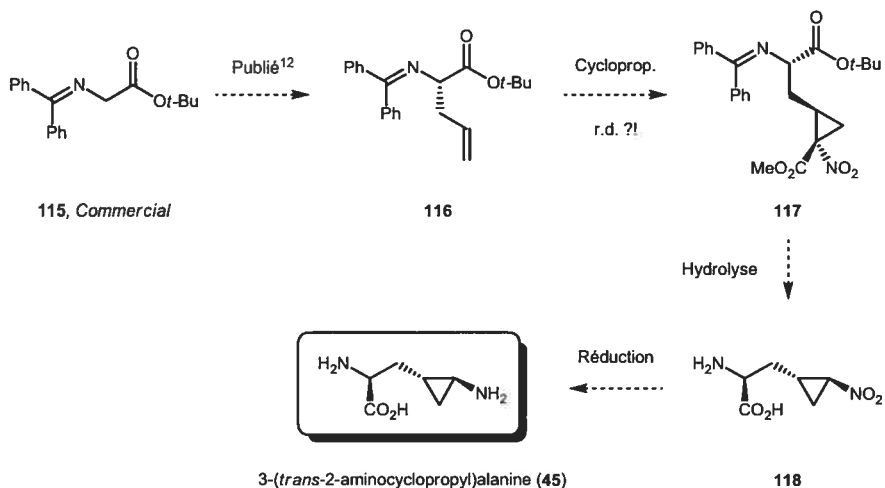


Schéma 31 : Proposition de synthèse en quatre étapes

4.5 Conclusion

L'approche présentée dans ce chapitre a l'avantage d'être limitée à un petit nombre d'étapes par rapport à l'approche intramoléculaire présentée au chapitre précédent. Cependant, sa faisabilité reste à prouver puisque la réduction du lien double, de façon efficace, sur le composé **113** est loin d'être acquise. La déprotection du phtalimide pourrait aussi causer des problèmes vu la sensibilité du nitrocyclopropanecarboxylate en conditions basiques. Pour éviter l'ouverture, une hydrolyse / décarboxylation de l'ester α au cyclopropane serait nécessaire mais dans ces conditions, le phtalimide réagirait également. Pour ce qui est de la proposition de synthèse en quatre étapes, elle serait d'une rapidité inégalée mais d'une élégance, pour ainsi dire nulle, étant donné l'absence attendue de toute sélectivité dans l'étape de cyclopropanation.

Partie expérimentale

Notes générales

La section suivante présente les protocoles expérimentaux ainsi que la caractérisation des produits synthétisés contenus dans les chapitres 3 et 4. La caractérisation de certains produits n'ayant pu être purifiés adéquatement n'est pas présentée ici. Cependant, le protocole permettant leur formation est inclus dans la description expérimentale du composé suivant dans la séquence synthétique.

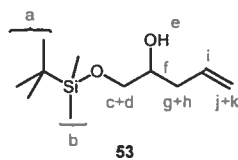
À moins d'indications contraires, toutes les réactions ont été effectuées sous atmosphère d'argon et avec de la verrerie séchée à l'étuve ou à la flamme et ce, en utilisant les techniques standard pour la manipulation de réactifs sensibles à l'air.⁶⁴ Les rendements rapportés sont des rendements isolés qui réfèrent aux produits purs obtenus après distillation, chromatographie sur gel de silice ou recristallisation.

Les solvants utilisés ont été séchés et désoxygénés à l'aide d'un système de colonnes de type GlassContour ou ont été distillés. La grande majorité des produits commerciaux utilisés proviennent des compagnies Sigma-Aldrich, Alfa Aesar et Strem, et ont, la plupart du temps, été utilisés sans purification supplémentaire.

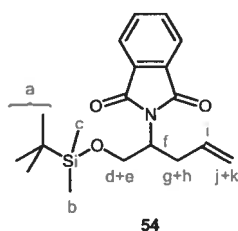
Les chromatographies sur couche mince (CCM) ont été effectuées à l'aide de plaques de gel de silice sur support de verre Silicycle (TLG-R10011B-323, 0.25 mm). Après élution, les produits sont détectés à l'aide de révélateurs, soit à l'aide d'une lampe UV, soit avec une solution aqueuse de permanganate de potassium (KMnO₄). Les chromatographies sur colonne de type "flash" ont été réalisées selon la procédure décrite par Still⁶⁵ en utilisant un gel de silice Silicycle (R-10030B, 40-63 μm).

Les spectres de résonance magnétique nucléaire (RMN) ^1H et ^{13}C ont été enregistrés sur les appareils Bruker AMX-300 (300 MHz, 75 MHz), AV-300 (300 MHz, 75 MHz), ARX-400 (400 MHz, 100 MHz) et AV-400 (400 MHz, 100 MHz). Tous les déplacements chimiques sont exprimés en ppm par rapport à une référence interne provenant du solvant résiduel non deutéré en utilisant les valeurs du « Merck Index »⁶⁶. L'analyse des spectres de RMN est présentée en spécifiant le déplacement chimique du système suivi de sa multiplicité, de sa constante ou de ses constantes de couplage, de son intégration et de son assignation. Au besoin, l'assignation complète des différents systèmes a été appuyée par des expériences de type DEPT135, HMQC et COSY. Tous les rapports diastéréoisomériques et les conversions déterminés par RMN ^1H l'ont été sans qu'il y ait de manipulation statistique du FID ("Gaussian" ou "Exponential Window Function").

Les points de fusion ont été mesurés sur un appareil Büchi et n'ont pas été corrigés. Les spectres infrarouge (IR) ont été enregistrés sur un appareil FT-IR Perkin-Elmer Spectrum One par ATR et les bandes d'absorption sont exprimées en cm^{-1} . Les analyses élémentaires (AE) ont été effectuées au *Laboratoire d'analyse élémentaire de l'Université de Montréal*. Les spectres de masse de basse résolution (LRMS) ont été effectués sur un appareil LC-MS Agilent 1100 avec un détecteur UV à barrette de diodes sans utiliser de colonne et avec un éluant composé d'acétonitrile ou de méthanol. Le détecteur de masse était muni d'une source APCI (atmospheric pressure chemical ionization).

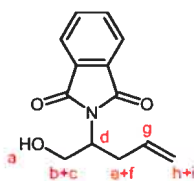


1-[[*tert*-Butyl(diméthyl)silyl]oxy]pent-4-én-2-ol : À une solution de (*tert*-butyl-diméthylsilyloxy)acétaldéhyde (22.9 g, 131 mmol) dans de l'éther (500 mL) à -78 °C est ajoutée, goutte-à-goutte, une solution 1 M dans l'éther de bromure d'allyle magnésium (157 mL, 157 mmol). Après l'addition, la solution est réchauffée à la température de la pièce et agitée pendant 2 h. Une solution saturée de NH₄Cl (300 mL) est ensuite ajoutée. La phase organique est séparée et la phase aqueuse est extraite avec de l'éther (2 X 200 mL). La phase organique combinée est ensuite séchée avec du MgSO₄, filtrée et concentrée sous vide. Le produit brut est par la suite purifié par chromatographie flash (10:90 EtOAc / hexane) permettant l'obtention de 27.8 g d'un liquide incolore (98% de rendement); R_f = 0.26 (10:90 EtOAc / hexane); HRMS calculé [M]⁺: 217.1618, trouvé : 217.1627; IR (film) ν 3436, 3078, 2929, 2858, 1642, 1472, 1256, 1111 cm⁻¹; RMN ¹H : (400 MHz, CDCl₃) δ 5.79 (dddd, J = 17.2, 10.2, 7.1, 7.1, Hz, 1H, i), 5.10-5.02 (m, 2H, j+k), 3.66 (dddd, J = 6.6, 6.6, 6.6, 3.8 Hz, 1H, f), 3.58 (dd, J = 9.9, 3.8 Hz, 1H, c), 3.42 (dd, J = 9.9, 6.9 Hz, 1H, d), 2.44 (br, 1H, e), 2.19 (dd, J = 5.2, 5.2 Hz, 2H, g+h), 0.86 (s, 9H, a), 0.04 (s, 6H, b); RMN ¹³C : (100 MHz, CDCl₃) δ 134.6, 117.5, 71.3, 66.7, 37.8, 26.0, 18.4, -5.2. Les caractéristiques spectroscopiques du produit correspondent à celles décrites dans la littérature.⁵⁶



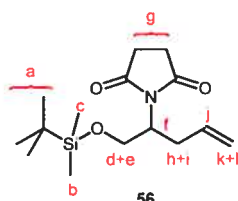
2-[1-((*tert*-Butyl(diméthyl)silyl)oxy)méthyl)but-3-ényl]-1*H*-isoindole-1,3(2*H*)-

dione : À une solution de **53** (1.0 g, 4.6 mmol), de phtalimide (2.0 g, 14 mmol) et de PPh₃ (3.6 g, 14 mmol) dans du toluène (50 mL) à 0 °C est ajoutée goutte-à-goutte une solution de DEAD (2.4 g, 14 mmol) dans du toluène (15 mL). Après une heure d'agitation à 0 °C, la solution est réchauffée à la température de la pièce et agitée 18 h. La solution est ensuite filtrée et concentrée. Le produit brut est par la suite purifié par chromatographie flash (10:90 EtOAc / hexane) permettant l'obtention de 1.86 g d'une huile incolore impure (présence de PPh₃) utilisée telle quelle. Une fraction est repurifiée pour la caractérisation. $R_f = 0.28$ (10:90 EtOAc / hexane); Anal. elem. calculé: C, 66.1; H, 7.9; N, 4.1; O, 13.9; Si, 8.1; trouvé: C, 66.0; H, 8.2; N, 4.0; IR (film) ν 2928, 2856, 1774, 1708, 1371, 1111, 836 cm⁻¹; RMN ¹H : (400 MHz, CDCl₃) δ 7.79 (dd, $J = 5.6, 3.0$ Hz, 2H, arom), 7.67 (dd, $J = 5.4, 3.0$ Hz, 2H, arom), 5.74-5.65 (m, 1H, i), 5.03 (d, $J = 17.0$ Hz, 1H, j), 4.94 (d, $J = 10.2$ Hz, 1H, k), 4.42 (m, 1H, f), 4.02 (dd, $J = 10.1, 8.9$ Hz, 1H, d), 3.84 (dd, $J = 10.1, 6.0$ Hz, 1H, e), 2.76-2.69 (m, 1H, g), 2.55-2.49 (m, 1H, h), 0.73 (s, 9H, a), -0.03 (s, 3H, b), -0.09 (s, 3H, c); RMN ¹³C : (100 MHz, CDCl₃) δ 168.9, 134.4, 134.0, 132.1, 123.2, 118.1, 62.6, 53.5, 33.2, 25.8, 18.2, -5.3, -5.4.



55

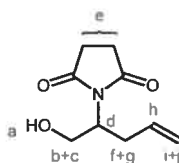
2-[1-(Hydroxyméthyl)but-3-ényl]-1H-isoindole-1,3(2H)-dione : Une solution de **54** (1.6 g, 4.6 mmol) dans une mélange de dioxane / HCl conc. / eau (93:5:2, 10 mL) est agitée à t.p. pendant 18 h. De l'eau est ensuite ajoutée (20 mL) puis une extraction à l'éther est effectuée (3 X 20 mL). La phase organique combinée est séchée avec du Na₂SO₄ puis concentrée sous vide. Le produit brut est par la suite purifié par chromatographie flash (40:60 EtOAc / hexane) permettant l'obtention de 1.0 g d'une huile incolore (93% de rendement pour deux étapes); R_f = 0.32 (50:50 EtOAc / hexane); HRMS calculé [M]⁺: 232.0968, trouvé : 232.0976; IR (film) ν 3462, 2938, 1771, 1700, 1393, 1370 cm⁻¹; RMN ¹H : (400 MHz, CDCl₃) δ 7.77 (dd, *J* = 5.6, 3.1 Hz, 2H, arom), 7.67 (dd, *J* = 5.4, 3.2 Hz, 2H, arom), 5.76-5.65 (m, 1H, g), 5.02 (d, *J* = 17.0 Hz, 1H, h), 4.94 (d, *J* = 10.1 Hz, 1H, i), 4.44-4.37 (m, 1H, d), 4.04 (dd, *J* = 11.8, 7.6 Hz, 1H, b), 3.88 (dd, *J* = 11.8, 3.8 Hz, 1H, c), 2.94 (br, 1H, a), 2.71-2.64 (m, 1H, e), 2.56-2.50 (m, 1H, f); RMN ¹³C : (100 MHz, CDCl₃) δ 169.2, 134.3, 134.0, 131.8, 123.5, 118.5, 63.2, 53.6, 33.3.



56

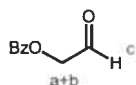
1-[1-((*tert*-Butyl(diméthyl)silyl)oxy)méthyl]but-3-énylpyrrolidine-2,5-dione : À une solution de **53** (10.0 g, 46.2 mmol), de succinimide (13.7 g, 139 mmol) et de PPh₃ (36.4 g, 139 mmol) dans du THF (500 mL) à 0 °C est ajoutée, goutte-à-goutte, une solution de DIAD (28.0 g, 139 mmol) dans du THF (20 mL). La solution est

agitée 18 h à 0 °C puis filtrée et concentrée. Le produit brut est par la suite purifié par chromatographie flash (10 à 15% EtOAc dans l'hexane) permettant l'obtention de 8.93 g d'une huile incolore (65% de rendement); $R_f = 0.31$ (25:75 EtOAc / hexane); IR (film) ν 2930, 2856, 1721, 1374 cm^{-1} ; RMN ^1H : (400 MHz, CDCl_3) δ 5.63-5.58 (m, 1H, j), 5.02-4.94 (m, 2H, k+l), 4.28-4.23 (m, 1H, f), 3.96 (dd, $J = 10.0, 9.3$ Hz, 1H, d), 3.69 (dd, $J = 10.0, 5.8$ Hz, 1H, e), 2.60-2.54 (m, 5H, g+h), 2.40-2.36 (m, 1H, i), 0.78 (s, 9H, a), -0.03 (s, 3H, b), -0.05 (s, 3H, c); RMN ^{13}C : (100 MHz, CDCl_3) δ 177.7, 134.4, 118.0, 61.7, 53.9, 32.3, 28.1, 25.9, 18.2, -5.3, -5.4.



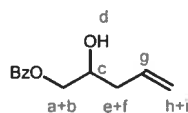
57

1-[1-(Hydroxyméthyl)but-3-ényl]pyrrolidine-2,5-dione : Une solution de **56** (8.9 g, 30 mmol) dans une mélange de dioxane / HCl conc. / eau (93:5:2, 50 mL) est agitée à t.p. pendant 4 h. De l'eau est ensuite ajoutée (100 mL) puis une extraction à l'éther est effectuée (3 X 150 mL). La phase organique combinée est séchée avec du MgSO_4 puis concentrée sous vide. Le produit brut est par la suite purifié par chromatographie flash (70 à 85% EtOAc dans l'hexane) permettant l'obtention de 4.5 g d'une huile incolore (83% de rendement); $R_f = 0.14$ (60:40 EtOAc / hexane); IR (film) ν 3423, 2944, 1720, 1373, 1179 cm^{-1} ; RMN ^1H : (400 MHz, CDCl_3) δ 5.68-5.63 (m, 1H, h), 5.08-5.00 (m, 2H, i+j), 4.32-4.26 (m, 1H, d), 3.98-3.93 (m, 1H, b), 3.79 (dd, $J = 12.0, 3.3$ Hz, 1H, c), 2.81 (br, 1H, a), 2.69 (s, 4H, e), 2.65-2.57 (m, 1H, f), 2.50-2.45 (m, 1H, g); RMN ^{13}C : (100 MHz, CDCl_3) δ 178.4, 134.1, 118.5, 62.9, 54.1, 32.5, 28.2.



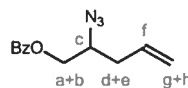
58

Benzoate de 2-oxoéthyle : À une solution de 2-butène-1,4-diol (5.0 g, 57 mmol) et de chlorure de benzoyle (47.9 g, 341 mmol) dans du DCM à 0 °C est ajoutée de la triéthylamine (68.9 g, 681 mmol). La solution est agitée 1 h puis le précipité blanc est enlevé par filtration. Une solution saturée de NH₄Cl est ensuite ajoutée au filtrat. La phase organique est récupérée et la phase aqueuse est extraite avec du DCM (2 X 250 mL). La phase organique combinée est lavée avec une solution saturée de NaCl puis séchée avec du MgSO₄. Après concentration sous vide, le résidu jaune est purifié par chromatographie flash (10 à 20% d'EtOAc dans l'hexane). 15.6 g d'un solide blanc est obtenu. 5 g de ce solide est ensuite dissout dans un mélange 1:4 MeOH / DCM (30 mL). Cette solution est refroidie à -78 °C et traitée avec de l'ozone jusqu'à apparition d'une teinte bleue. La solution est alors purgée avec de l'oxygène afin d'enlever l'excès d'ozone et du DMS (10.5 g, 169 mmol) est ensuite ajouté goutte-à-goutte. Une fois l'addition terminée, la solution est ramenée à t.p. et agitée 2 h. Le mélange est ensuite concentré sous vide et purifié par chromatographie flash (100% DCM) permettant l'obtention de 3.8 g (62% de rendement sur deux étapes) d'une huile incolore qui cristallise en un solide blanc avec le temps; P.e. : 96 °C; Anal. elem. calculé: C, 65.85; H, 4.91; O, 29.24; trouvé: C, 66.0; H, 4.9; IR (film) ν 3442, 2968, 1722, 1273 cm⁻¹; RMN ¹H : (400 MHz, CDCl₃) δ 9.69 (s, 1H, c), 8.08 (dd, *J* = 8.4, 1.3 Hz, 2H, arom), 7.60-7.56 (m, 1H, arom), 7.45 (dd, *J* = 8.0, 8.0 Hz, 2H, arom), 4.87 (s, 2H, a+b); RMN ¹³C : (100 MHz, CDCl₃) δ 196.1, 166.1, 133.8, 130.3, 130.1, 128.7, 69.2. Les caractéristiques spectroscopiques du produit correspondent à celles décrites dans la littérature.⁶⁷



59

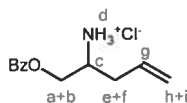
Benzoate de 2-hydroxypent-4-ényle : À une solution de **58** (23.7 g, 144 mmol) dans du DCM à -78 °C est ajouté de l'allyltributylstannane (71.7 g, 217 mmol) suivi de l'addition goutte-à-goutte de $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$ (20.5 g, 144 mmol). La solution est agitée 4 h à -78 °C puis une solution saturée de NaHCO_3 est ajoutée. La phase organique est séparée et la phase aqueuse est extraite avec du DCM (2 X 400 mL). La phase organique combinée est lavée avec une solution saturée de NaCl puis séchée avec du MgSO_4 . Après concentration sous vide, le résidu est purifié par chromatographie flash (20:80 EtOAc / hexane) permettant l'obtention de 24.5 g d'une huile incolore; $R_f = 0.22$ (20:80 EtOAc / hexane); Anal. elem. calculé: C, 69.88; H, 6.84; O, 23.27; trouvé: C, 69.9; H, 6.9; IR (film) ν 3443, 2902, 1717, 1272 cm^{-1} ; RMN ^1H : (400 MHz, CDCl_3) δ 8.03 (d, $J = 8.4$ Hz, 2H, arom), 7.53 (dd, $J = 7.4, 7.4$ Hz, 1H, arom), 7.40 (dd, $J = 8.0, 8.0$ Hz, 2H, arom), 5.84 (dddd, $J = 17.2, 10.2, 7.1, 7.1$, Hz, 1H, g), 5.18-5.11 (m, 2H, h+i), 4.36 (dd, $J = 11.4, 3.6$ Hz, 1H, a), 4.24 (dd, $J = 11.4, 6.7$ Hz, 1H, b), 4.05-4.00 (m, 1H, c), 2.52 (br, 1H, d), 2.40-2.28 (m, 2H, e+f); RMN ^{13}C : (100 MHz, CDCl_3) δ 166.9, 133.7, 133.3, 130.0, 129.8, 128.6, 118.7, 69.3, 68.5, 38.3.



60

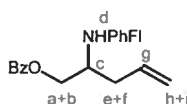
Benzoate de 2-azidopent-4-ényle : À une solution de **59** (1.6 g, 7.8 mmol), de DIAD (4.0 g, 20 mmol) et de PPh_3 (5.1 g, 20 mmol) dans du toluène (100 mL) à 0 °C est ajoutée goutte-à-goutte une solution de DPPA (5.4 g, 20 mmol) dans du toluène (15 mL). La solution est agitée 20 h à 0 °C puis filtrée et concentrée. Le produit brut est par la suite purifié par chromatographie flash (10:90 EtOAc / hexane) permettant

l'obtention de 1.5 g (83% de rendement) d'une huile incolore; $R_f = 0.51$ (20:80 EtOAc / hexane); RMN ^1H : (400 MHz, CDCl_3) δ 8.06 (d, $J = 8.5$ Hz, 2H, arom), 7.56 (dd, $J = 7.5, 7.5$ Hz, 1H, arom), 7.44 (dd, $J = 7.9, 7.9$ Hz, 2H, arom), 5.83 (dddd, $J = 17.2, 10.2, 7.0, 7.0$, Hz, 1H, f), 5.22-5.15 (m, 2H, g+h), 4.47 (dd, $J = 11.6, 3.6$ Hz, 1H, a), 4.28 (dd, $J = 11.6, 7.5$ Hz, 1H, b), 3.77 (dddd, $J = 7.0, 7.0, 3.6, 3.6$, Hz, 1H, c), 2.38 (dd, $J = 6.9, 6.9$ Hz, 2H, d+e); RMN ^{13}C : (100 MHz, CDCl_3) δ 166.3, 133.5, 132.9, 130.0, 129.7, 128.7, 119.2, 66.7, 60.4, 35.5.



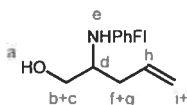
61

Chlorure de 1-(benzoyloxy)pent-4-én-2-aminium : Une solution de **60** (1.5 g, 6.5 mmol), d'eau (1.2 g, 65 mmol) et de PPh_3 (5.1 g, 20 mmol) dans du THF (50 mL) est chauffée à reflux pendant 18 h puis concentrée sous vide. Le produit brut obtenu est ensuite purifié par chromatographie flash (0 à 10% MeOH dans du DCM). Une fraction du produit obtenu est par la suite dissoute dans du DCM dans lequel du HCl est bullé pendant 1 h. Après concentration sous vide, le solide est trituré avec de l'EtOAc permettant l'obtention d'un solide blanc; RMN ^1H : (400 MHz, CDCl_3) δ 8.83 (br, 3H, d), 8.15 (d, $J = 8.4$ Hz, 2H, arom), 7.50 (dd, $J = 7.4, 7.4$ Hz, 1H, arom), 7.37 (dd, $J = 7.9, 7.9$ Hz, 2H, arom), 5.74-5.63 (m, 1H, g), 5.13 (d, $J = 15.6$ Hz, 1H, h), 5.12 (d, $J = 11.4$ Hz, 1H, i), 4.53 (dd, $J = 12.3, 3.2$ Hz, 1H, a), 4.37 (dd, $J = 12.4, 6.5$ Hz, 1H, b), 3.53-3.47 (m, 1H, c), 2.65-2.58 (m, 1H, e), 2.50-2.42 (m, 1H, f); RMN ^{13}C : (100 MHz, CDCl_3) δ 166.1, 133.6, 130.8, 130.5, 129.1, 128.6, 121.0, 63.4, 51.0, 34.2.



62

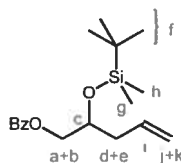
Benzoate de 2-[(9-phényl-9H-fluorén-9-yl)amino]pent-4-ényle : À une solution de **61** (140 mg, 0.579 mmol) dans du DCM (5 mL) est ajoutée de la triéthylamine (147 mg, 1.45 mmol), du 9-bromo-9-phénylfluorène (243 mg, 0.757 mmol) et du $\text{Pb}(\text{NO}_3)_2$ (250 mg, 0.755 mmol). Le mélange est agité à t.p. pendant 2 jours puis filtré et additionné d'eau (5 mL). La phase organique est séparée et la phase aqueuse est extraite avec du DCM (2 X 5 mL). La phase organique combinée est lavée avec de l'eau, séchée avec du MgSO_4 et concentrée sous vide. Le produit brut obtenu est par la suite purifié par chromatographie flash (5:95 EtOAc / hexane) permettant l'obtention de 152 mg (59% de rendement) d'un solide blanc; $R_f = 0.18$ (5:95 EtOAc / hexane); RMN ^1H : (400 MHz, CDCl_3) δ 7.99 (d, $J = 8.4$ Hz, 2H, arom), 7.71 (dd, $J = 11.6, 7.6$ Hz, 2H, arom), 7.55 (dd, $J = 7.4, 7.4$ Hz, 1H, arom), 7.46-7.28 (m, 9H, arom) , 7.24-7.18 (m, 3H, arom), 7.13 (ddd, $J = 7.5, 7.5, 1.1$ Hz, 1H, arom), 5.69 (dddd, $J = 17.4, 10.2, 7.3, 7.3$ Hz, 1H, g), 5.06-4.97 (m, 2H, h+i), 3.92-3.82 (m, 2H, a+b), 2.59-2.54 (m, 1H, c), 2.36 (br, 1H, d), 2.12-2.07 (m, 2H, e+f); RMN ^{13}C : (100 MHz, CDCl_3) δ 166.4, 150.2, 149.9, 145.6, 140.8, 140.3, 135.1, 133.0, 130.5, 129.7, 128.54, 128.52, 128.51, 128.46, 128.1, 127.9, 127.4, 126.3, 125.7, 125.5, 120.2, 118.1, 73.0, 67.2, 51.3, 38.4.



63

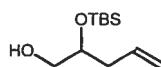
2-[(9-Phényl-9H-fluorén-9-yl)amino]pent-4-én-1-ol : Un mélange de **62** (152 mg, 0.334 mmol) dans une solution 1% de NaOH dans du MeOH (0.8 mL) est agité à t.p. pendant 4 h puis additionné d'une solution saturée de NH_4Cl . Une extraction au DCM (3 X 5 mL) est ensuite effectuée. La phase organique combinée est séchée avec du

MgSO₄ et concentrée sous vide. Le produit brut est par la suite purifié par chromatographie flash (25:75 EtOAc / hexane) permettant l'obtention de 117 mg (100% de rendement) d'une huile incolore; R_f = 0.20 (20:80 EtOAc / hexane); RMN ¹H : (400 MHz, CDCl₃) δ 7.72 (d, J = 7.5 Hz, 1H, arom), 7.67 (d, J = 7.5 Hz, 1H, arom), 7.42-7.38 (m, 3H, arom), 7.36-7.26 (m, 4H, arom), 7.25-7.17 (m, 4H, arom), 5.51-5.46 (m, 1H, h), 5.04-4.96 (m, 2H, i+j), 2.99 (dd, J = 10.6, 3.5 Hz, 1H, b), 2.81 (dd, J = 10.6, 4.2 Hz, 1H, c), 2.26-2.21 (m, 1H, d), 2.09-1.98 (m, 2H, f+g); RMN ¹³C : (100 MHz, CDCl₃) δ 149.9, 149.7, 145.1, 141.3, 139.9, 135.6, 128.7, 128.61, 128.58, 128.57, 128.3, 128.0, 127.5, 126.08, 126.07, 125.4, 125.2, 120.2, 120.1, 118.3, 72.7, 63.8, 53.0, 38.5.



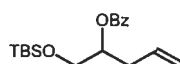
64

Benzoate de 2-{{tert-butyl(diméthyl)silyl}oxy}pent-4-ényle : À une solution de **59** (2.0 g, 9.7 mmol) dans du DCM (50 mL) à t.p. ont été ajoutés de l'imidazole (1.3 g, 19 mmol), du TBSCl (1.8 g, 12 mmol), et du DMAP (59 mg, 0.48 mmol). La solution est agitée 4 h puis de l'eau est ajoutée suivi d'une extraction au DCM (3 X 50 mL). La phase organique combinée est séchée au MgSO₄ puis concentrée sous vide. Le produit brut est par la suite purifié par chromatographie flash (5:95 EtOAc / hexane) permettant l'obtention de 2.85 g (92% de rendement) d'une huile incolore; R_f = 0.28 (5:95 EtOAc / hexane); IR (film) ν 2930, 2857, 1722, 1275, 1110 cm⁻¹; RMN ¹H : (400 MHz, CDCl₃) δ 8.04 (d, J = 8.4 Hz, 2H, arom), 7.54 (dd, J = 7.4, 7.4 Hz, 1H, arom), 7.44 (dd, J = 7.8, 7.8 Hz, 2H, arom), 5.84 (dddd, J = 17.3, 10.2, 7.2, 7.2, Hz, 1H, i), 5.12-5.06 (m, 2H, j+k), 4.23 (d, J = 5.5 Hz, 2H, a+b), 4.05 (ddt, J = 5.7, 5.7, 5.7 Hz, 1H, c), 2.41-2.27 (m, 2H, d+e), 0.86 (s, 9H, f), 0.06 (s, 3H, g), 0.04 (s, 3H, h); RMN ¹³C : (100 MHz, CDCl₃) δ 166.7, 134.2, 133.2, 130.4, 129.9, 128.6, 117.9, 70.1, 68.5, 39.7, 26.0, 18.3, -4.35, -4.40.



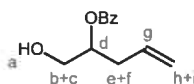
65

2-{{tert-Butyl(diméthyl)silyl}oxy}pent-4-én-1-ol : La procédure expérimentale pour la synthèse de ce fragment est incluse dans le protocole de préparation de 71.



66

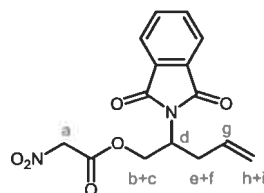
Benzoate de 1-({tert-butyl(diméthyl)silyl}oxy)méthyl)but-3-ényle : La procédure expérimentale pour la synthèse de ce fragment est incluse dans le protocole de préparation de 67.



67

Benzoate de 1-(hydroxyméthyl)but-3-ényle : À une solution de 53 (1.00 g, 4.62 mmol) et de BzCl (1.95 g, 13.9 mmol) dans du DCM (50 mL) à 0 °C est ajoutée, goutte-à-goutte, de la triéthylamine (4.21 g, 41.6 mmol). La solution est réchauffée à t.p. puis agitée 18 h. Une solution sat. en NH₄Cl est ajoutée (50 mL) suivi d'une extraction au DCM (3 X 50 mL). La phase organique combinée est lavée à l'eau, séchée au MgSO₄ et concentrée sous vide. Le produit brut obtenu est par la suite purifié par chromatographie flash (5:95 EtOAc / hexane) permettant l'obtention de 1.28 g d'une huile incolore impure; R_f = 0.54 (10:90 EtOAc / hexane); Une solution de 66 (1.28 g, 3.98 mmol) dans un mélange de dioxane / HCl conc. / eau (93:5:2, 15 mL) est agitée à t.p. pendant 3 h. Une solution saturée en NaHCO₃ est ensuite ajoutée (50 mL) puis une extraction au DCM est effectuée (3 X 60 mL). La phase

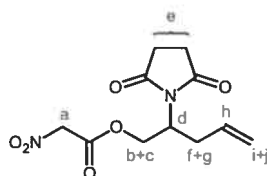
organique combinée est séchée avec du MgSO_4 puis concentrée sous vide. Le produit brut est par la suite purifié par chromatographie flash (20 à 30% EtOAc dans l'hexane) permettant l'obtention de 350 mg d'une huile incolore (37% de rendement pour deux étapes); $R_f = 0.29$ (30:70 EtOAc / hexane); Anal. elem. calculé: C, 69.88; H, 6.84; O, 23.27; trouvé: C, 69.9; H, 7.2; IR (film) ν 3425, 2931, 1715, 1270 cm^{-1} ; RMN ^1H : (400 MHz, CDCl_3) δ 8.04 (d, $J = 8.5$ Hz, 2H, arom), 7.55 (dd, $J = 7.4, 7.4$ Hz, 1H, arom), 7.42 (dd, $J = 7.6, 7.6$ Hz, 2H, arom), 5.82 (dddd, $J = 17.2, 10.2, 7.0, 7.0$, Hz, 1H, g), 5.22-5.07 (m, 3H, d+h+i), 3.84 (dd, $J = 12.1, 3.5$ Hz, 1H, b), 3.78 (dd, $J = 12.1, 6.0$ Hz, 1H, c), 2.53-2.49 (m, 2H, e+f), 2.02 (br, 1H, a); RMN ^{13}C : (100 MHz, CDCl_3) δ 166.9, 133.4, 133.2, 130.3, 129.9, 128.6, 118.6, 75.5, 64.6, 35.5. Les caractéristiques spectroscopiques du produit correspondent à celles décrites dans la littérature.⁶⁸



68

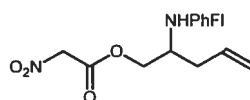
Nitroacétate de 2-(1,3-dioxo-1,3-dihydro-2H-isoindol-2-yl)pent-4-ényle : À une solution de **55** (975 mg, 4.22 mmol) dans du THF (10 mL) à 0 °C est ajouté l'acide nitroacétique (665 mg, 6.33 mmol) suivi de l'addition goutte-à-goutte d'une solution de DCC (1.3 g, 6.33 mmol) dans du THF (10 mL). La solution est agitée 18 h à 0 °C. Le THF est évaporé, de l'EtOAc est ajouté (10 mL) puis le précipité blanc est enlevé par filtration. Le filtrat est par la suite concentré et purifié par chromatographie flash (40:60 EtOAc / hexane) permettant l'obtention de 868 mg d'une huile incolore qui cristallise, avec le temps, en un solide blanc (65% de rendement); $R_f = 0.26$ (35:65 EtOAc / hexane); Anal. elem. calculé: C, 56.60; H, 4.43; N, 8.80; O, 30.16; trouvé: C, 56.6; H, 4.2; N, 8.7; IR (film) ν 1759, 1708, 1563, 1372, 1191 cm^{-1} ; RMN ^1H : (400 MHz, CDCl_3) δ 7.80 (dd, $J = 5.6, 3.1$ Hz, 2H, arom), 7.71 (dd, $J = 5.5, 3.0$ Hz,

2H, arom), 5.73-5.62 (m, 1H, g), 5.08 (d, $J = 17.0$ Hz, 1H, h), 5.08 (s, 2H, a), 5.01 (d, $J = 10.2$ Hz, 1H, i), 4.73-4.68 (m, 1H, d), 4.62-4.55 (m, 2H, b+c), 2.83-2.76 (m, 1H, e), 2.61-2.55 (m, 1H, f); RMN ^{13}C : (100 MHz, CDCl_3) δ 168.4, 161.7, 134.4, 132.8, 131.7, 123.6, 119.4, 76.1, 65.8, 49.8, 33.2.



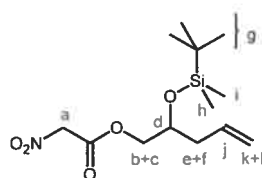
69

Nitroacétate de 2-(2,5-dioxopyrrolidin-1-yl)pent-4-ényl : À une solution de **57** (4.52 g, 24.7 mmol) dans du THF (150 mL) à 0 °C est ajouté l'acide nitroacétique (2.85 g, 27.1 mmol) suivi de l'addition goutte-à-goutte d'une solution de DCC (5.60 g, 27.1 mmol) dans du THF (50 mL). La solution est agitée 24 h à 0 °C. Le THF est évaporé, de l'EtOAc est ajouté (50 mL) puis le précipité blanc est enlevé par filtration. Le filtrat est par la suite concentré et purifié par chromatographie flash (50:50 EtOAc / hexane) permettant l'obtention de 4.18 g d'une huile jaunâtre (63% de rendement); $R_f = 0.25$ (50:50 EtOAc / hexane); IR (film) ν 2929, 1757, 1700, 1563, 1376, 1188 cm^{-1} ; RMN ^1H : (400 MHz, CDCl_3) δ 5.67-5.57 (m, 1H, h), 5.10 (s, 2H, a), 5.11-5.05 (m, 2H, i+j), 4.72-4.66 (m, 1H, b), 4.49-4.42 (m, 2H, c+d), 2.73-2.65 (m, 1H, f), 2.66 (s, 4H, e), 2.52-2.45 (m, 1H, g); RMN ^{13}C : (100 MHz, CDCl_3) δ 177.6, 161.5, 132.8, 119.3, 76.2, 64.9, 50.2, 32.2, 28.1.



70

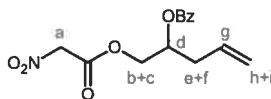
Nitroacétate de 2-[(9-phényl-9H-fluorén-9-yl)amino]pent-4-ényle : La procédure expérimentale pour la synthèse de ce fragment est incluse dans le protocole de préparation de **80a**.



71

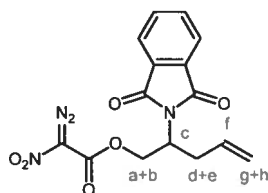
Nitroacétate de 2-[(*tert*-butyl(diméthyl)silyl]oxy]pent-4-ényle : Un mélange composé de **64** (2.85 g, 8.88 mmol) solubilisé dans une solution 1% de NaOH dans du MeOH (68 mL) est agitée 4 h à t.p. Une solution sat. en NH₄Cl est ensuite ajoutée suivi d'une extraction au DCM (3 X 100 mL). La phase organique combinée est séchée avec du MgSO₄, concentrée sous vide et purifiée par chromatographie flash (5:95 EtOAc / hexane) permettant l'obtention de 367 mg (19 % de rendement) du produit désiré légèrement impur (beaucoup de migration du TBS est observée); R_f = 0.10 (5:95 EtOAc / hexane); À une solution de **65** (367 mg, 1.70 mmol) et d'acide nitroacétique (196 mg, 1.87 mmol) dans du THF (7 mL) à 0 °C est ajoutée, goutte-à-goutte, une solution de DCC (385 mg, 1.87 mmol) dans du THF (3 mL). Le mélange est agité 18 h à 0 °C, le précipité blanc est enlevé par filtration puis la solution est concentrée sous vide. Le produit brut est par la suite purifié par chromatographie flash (5:95 EtOAc / hexane) permettant l'obtention de 394 mg (77% de rendement) d'une huile incolore; R_f = 0.16 (5:95 EtOAc / hexane); IR (film) ν 2930, 2857, 1758, 1566 cm⁻¹; RMN ¹H : (400 MHz, CDCl₃) δ 5.81-5.70 (m, 1H, j), 5.15 (s, 2H, a), 5.09-5.04 (m, 2H, k+l), 4.19 (dd, J = 11.0, 4.3 Hz, 1H, b), 4.10 (dd, J

= 11.0, 6.5 Hz, 1H, c), 3.95-3.89 (m, 1H, d), 2.28-2.19 (m, 2H, e+f), 0.85 (s, 9H, g), 0.04 (s, 3H, h), 0.03 (s, 3H, i); RMN ^{13}C : (100 MHz, CDCl_3) δ 161.9, 133.5, 118.4, 76.4, 70.1, 69.4, 39.2, 25.8, 18.2, -4.5, -4.6.



72

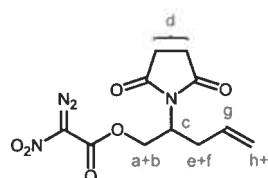
Benzoate de 1-((2-nitroacétyl)oxy)méthylbut-3-ényle : À une solution de **67** (293 mg, 1.42 mmol) dans du THF (25 mL) à 0 °C est ajouté l'acide nitroacétique (179 mg, 1.70 mmol) suivi de l'addition goutte-à-goutte d'une solution de DCC (352 mg, 1.70 mmol) dans du THF (5 mL). La solution est agitée 18 h à 0 °C. Le THF est évaporé, de l'EtOAc est ajouté (15 mL) puis le précipité blanc est enlevé par filtration. Le filtrat est par la suite concentré et purifié par chromatographie flash (20:80 EtOAc / hexane) permettant l'obtention de 141 mg d'une huile incolore (34% de rendement); $R_f = 0.22$ (20:80 EtOAc / hexane); Anal. elem. calculé: C, 57.34; H, 5.16; N, 4.78; O, 32.73; trouvé: C, 57.4; H, 5.2; N, 4.8; IR (film) ν 2976, 1759, 1716, 1563, 1269 cm^{-1} ; RMN ^1H : (400 MHz, CDCl_3) δ 8.01 (d, $J = 8.4$ Hz, 2H, arom), 7.56 (dd, $J = 7.4, 7.4$ Hz, 1H, arom), 7.43 (dd, $J = 7.7, 7.7$ Hz, 2H, arom), 5.79 (dddd, $J = 17.2, 10.2, 7.1, 7.1$, Hz, 1H, g), 5.38 (dddd, $J = 6.6, 6.6, 6.6, 3.2$, Hz, 1H, d), 5.20-5.11 (m, 4H, a+h+i), 4.54 (dd, $J = 11.9, 3.2$ Hz, 1H, b), 4.38 (dd, $J = 11.9, 6.7$ Hz, 1H, c), 2.54-2.47 (m, 2H, e+f); RMN ^{13}C : (100 MHz, CDCl_3) δ 166.1, 161.8, 133.5, 132.0, 129.88, 129.85, 128.7, 119.4, 76.2, 70.8, 67.0, 35.3.



73

Diazo(nitro)acétate de 2-(1,3-dioxo-1,3-dihydro-2*H*-isoindol-2-yl)pent-4-ényle :

À une solution de **68** (3.0 g, 9.4 mmol) dans du MeCN (35 mL) à 0 °C est ajoutée une solution de TfN₃ 0.55 M dans l'hexane (18.7 mL, 10.3 mmol) suivi de l'addition goutte-à-goutte de pyridine (1.52 mL, 18.7 mmol). La solution est agitée 18 h à 0 °C et par la suite concentrée sous vide et purifiée par chromatographie flash (30:70 EtOAc / hexane) permettant l'obtention de 3.0 g d'un solide jaune pâle (94% de rendement); P.f. : 81-83 °C; R_f = 0.28 (30:70 EtOAc / hexane); HRMS calculé [M+Na]⁺: 367.0649, trouvé : 367.0645; IR (film) ν 2149, 1747, 1708, 1517, 1386, 1323 cm⁻¹; RMN ¹H : (400 MHz, CDCl₃) δ 7.82 (dd, *J* = 5.6, 3.0 Hz, 2H, arom), 7.71 (dd, *J* = 5.4, 3.2 Hz, 2H, arom), 5.75-5.64 (m, 1H, f), 5.11 (d, *J* = 17.0 Hz, 1H, g), 5.03 (d, *J* = 10.2 Hz, 1H, h), 4.74-4.57 (m, 3H, a+b+c), 2.89-2.81 (m, 1H, d), 2.66-2.59 (m, 1H, e); RMN ¹³C : (100 MHz, CDCl₃) δ 168.5, 155.3, 134.6, 132.8, 131.6, 123.7, 119.4, 65.7, 50.1, 33.0.

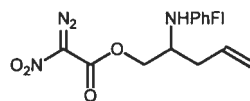


74

Diazo(nitro)acétate de 2-(2,5-dioxopyrrolidin-1-yl)pent-4-ényle :

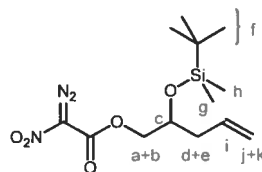
À une solution de **69** (4.18 g, 15.5 mmol) dans du MeCN (60 mL) à 0 °C est ajoutée une solution de TfN₃ 0.52 M dans l'hexane (32.7 mL, 17.0 mmol) suivi de l'addition goutte-à-goutte de pyridine (2.50 mL, 30.9 mmol). La solution est agitée 18 h à 0 °C et par la suite

concentrée sous vide et purifiée par chromatographie flash (40:60 EtOAc / hexane) permettant l'obtention de 3.37 g d'une huile jaune (74% de rendement); $R_f = 0.33$ (50:50 EtOAc / hexane); IR (film) ν 2147, 1745, 1702, 1513, 1375, 1319 cm^{-1} ; RMN ^1H : (400 MHz, CDCl_3) δ 5.67-5.57 (m, 1H, g), 5.11-5.05 (m, 2H, h+i), 4.64 (dd, $J = 11.2, 9.5$ Hz, 1H, a), 4.56 (dd, $J = 11.2, 4.4$ Hz, 1H, b), 4.48-4.40 (m, 1H, c), 2.75-2.64 (m, 1H, e), 2.66 (s, 4H, d), 2.54-2.47 (m, 1H, f); RMN ^{13}C : (100 MHz, CDCl_3) δ 177.6, 155.6, 132.8, 119.2, 64.9, 50.4, 32.1, 28.0.



75

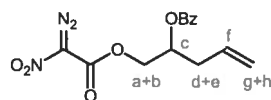
Diazo(nitro)acétate de 2-[(9-phényl-9H-fluorén-9-yl)amino]pent-4-ényle : La procédure expérimentale pour la synthèse de ce fragment est incluse dans le protocole de préparation de **80a**.



76

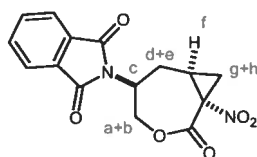
Diazo(nitro)acétate de 2-[(tert-butyl(diméthyl)silyl]oxy}pent-4-ényle : À une solution de **71** (395 mg, 1.30 mmol) dans du MeCN (5 mL) à 0 °C est ajoutée une solution de TfN_3 0.45 M dans l'hexane (3.2 mL, 1.4 mmol) suivi de l'addition goutte-à-goutte de pyridine (0.21 mL, 2.6 mmol). La solution est agitée 18 h à 0 °C et par la suite concentrée sous vide et purifiée par chromatographie flash (5:95 EtOAc / hexane) permettant l'obtention de 330 mg d'une huile jaune (77% de rendement); $R_f = 0.22$ (8:92 EtOAc / hexane); IR (film) ν 2930, 2857, 2140, 1748, 1522, 1315, 1111 cm^{-1} ; RMN ^1H : (400 MHz, CDCl_3) δ 5.82-5.72 (m, 1H, i), 5.11-5.06 (m, 2H,

j+k), 4.28-4.19 (m, 2H, a+b), 3.98-3.93 (m, 1H, c), 2.29-2.24 (m, 2H, d+e), 0.85 (s, 9H, f), 0.05 (s, 3H, g), 0.03 (s, 3H, h); RMN ^{13}C : (100 MHz, CDCl_3) δ 155.5, 133.4, 118.5, 69.8, 69.5, 39.3, 25.8, 18.2, -4.4, -4.6.



77

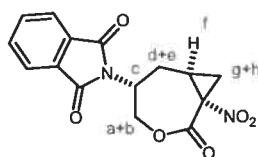
Benzoate de 1-[(2-diazo-2-nitroacetyl)oxy]méthylbut-3-ényle : À une solution de **72** (141 mg, 0.481 mmol) dans du MeCN (2 mL) à 0 °C est ajoutée une solution de TfN_3 0.45 M dans l'hexane (1.2 mL, 0.53 mmol) suivi de l'addition goutte-à-goutte de pyridine (78 μL , 0.96 mmol). La solution est agitée 18 h à 0 °C et est par la suite concentrée sous vide et purifiée par chromatographie flash (15:85 EtOAc / hexane) permettant l'obtention de 154 mg d'un mi-solide jaune (100% de rendement); $R_f = 0.25$ (20:80 EtOAc / hexane); IR (film) ν 2146, 1751, 1717, 1519, 1310 cm^{-1} ; RMN ^1H : (400 MHz, CDCl_3) δ 8.00 (d, $J = 8.4$ Hz, 2H, arom), 7.57 (dd, $J = 7.4, 7.4$ Hz, 1H, arom), 7.44 (dd, $J = 7.7, 7.7$ Hz, 2H, arom), 5.81 (dddd, $J = 17.2, 10.2, 7.0, 7.0$, Hz, 1H, f), 5.43 (dddd, $J = 6.6, 6.6, 6.6, 3.0$, Hz, 1H, c), 5.21-5.13 (m, 2H, g+h), 4.62 (dd, $J = 11.8, 3.0$ Hz, 1H, a), 4.39 (dd, $J = 11.8, 7.4$ Hz, 1H, b), 2.58-2.46 (m, 2H, d+e); RMN ^{13}C : (100 MHz, CDCl_3) δ 166.2, 155.3, 133.6, 131.9, 129.9, 129.7, 128.7, 119.6, 70.8, 67.0, 35.4.



78a

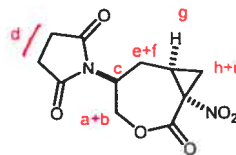
(±)-2-[(1R,5S,7S)-1-Nitro-2-oxo-3-oxabicyclo[5.1.0]oct-5-yl]-1H-isoindole-1,3(2H)-dione : À une solution de **73** (400 mg, 1.16 mmol) dans du DCM (120 mL) à

t.p. est ajouté le $[\text{Rh}(\text{1-adaman})_2]_2$ (11 mg, 0.012 mmol). La solution est agitée 15 minutes puis concentrée sous vide. Le solide obtenu est trituré avec de l'EtOAc puis récolté par filtration permettant l'obtention de 239 mg (65% de rendement) d'un solide beige qui peut être recristallisé en un solide blanc; 83:17 r.d. (par RMN du brut); Structure confirmée par analyse rayons-x; P.f. : 243-245 °C; $R_f = 0.29$ (50:50 EtOAc / hexane); Anal. elem. calculé: C, 56.96; H, 3.82; N, 8.86; O, 30.35; trouvé: C, 56.7; H, 3.5; N, 8.8; IR (film) ν 1750, 1712, 1544, 1353 cm^{-1} ; RMN ^1H : (400 MHz, $\text{CDCl}_3 + \text{CD}_2\text{Cl}_2$) δ 7.83 (dd, $J = 5.5, 3.1$ Hz, 2H, arom), 7.75 (dd, $J = 5.5, 3.1$ Hz, 2H, arom), 4.81-4.76 (m, 2H, a+c), 4.39-4.35 (m, 1H, b), 2.53-2.44 (m, 2H, d+g), 2.32-2.23 (m, 2H, e+f), 1.67 (dd, $J = 6.7, 6.7$ Hz, 1H, h); RMN ^{13}C : (100 MHz, CD_2Cl_2) δ 168.1, 162.7, 135.0, 132.0, 123.9, 70.9, 68.0, 48.7, 27.8, 27.5, 24.5.



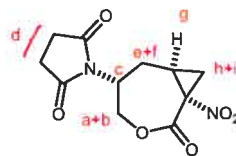
78b

(±)-2-[(1*R*,5*R*,7*S*)-1-Nitro-2-oxo-3-oxabicyclo[5.1.0]oct-5-yl]-1*H*-isoindole-1,3(2*H*)-dione : Découle de la préparation de **78a**. Obtenu suite à deux purifications par chromatographie (35:65 EtOAc / hexane puis 1% MeOH dans du DCM) du filtrat concentré résultant de la filtration de **78a**. Solide blanc; Structure confirmée par analyse rayons-x; P.f. : 205-206 °C; $R_f = 0.33$ (50:50 EtOAc / hexane); Anal. elem. calculé: C, 56.96; H, 3.82; N, 8.86; O, 30.35; trouvé: C, 56.7; H, 3.8; N, 8.8; IR (film) ν 1753, 1707, 1544, 1380, 1350, 719 cm^{-1} ; RMN ^1H : (400 MHz, CD_2Cl_2) δ 7.86 (dd, $J = 5.6, 3.1$ Hz, 2H, arom), 7.78 (dd, $J = 5.5, 3.1$ Hz, 2H, arom), 5.17 (dd, $J = 11.9, 11.9$ Hz, 1H, a), 4.91 (ddd, $J = 11.8, 7.0, 6.2$ Hz, 1H, c), 4.26 (dd, $J = 12.1, 6.2$ Hz, 1H, b), 2.99-2.90 (m, 1H, f), 2.58 (dd, $J = 16.4, 5.4$ Hz, 1H, d), 2.43 (dd, $J = 10.1, 6.8$ Hz, 1H, g), 1.58-1.51 (m, 1H, e), 1.47 (dd, $J = 8.0, 7.0$ Hz, 1H, h); RMN ^{13}C : (100 MHz, CD_2Cl_2) δ 168.5, 163.2, 135.2, 132.0, 124.1, 68.2, 64.2, 46.4, 32.3, 27.8, 24.4.



79a

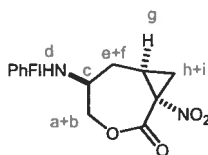
(±)-1-[(1R,5S,7S)-1-Nitro-2-oxo-3-oxabicyclo[5.1.0]oct-5-yl]pyrrolidine-2,5-dione : À une solution de **74** (88 mg, 0.30 mmol) dans du DCM (30 mL) à 40 °C est ajouté le [Rh(1-adaman)₂]₂ (3 mg, 0.003 mmol). La solution est agitée 1 h puis concentrée sous vide. Le solide obtenu est trituré avec de l'EtOAc puis récupéré par filtration permettant l'obtention de 48 mg (60% de rendement) d'un solide beige; 80:20 r.d. (par RMN du brut); Structure confirmée par analyse rayons-x; P.f. : 240-242 °C; R_f = 0.09 (50:50 EtOAc / hexane); IR (film) ν 1741, 1694, 1537, 1201 cm⁻¹; RMN ¹H : (400 MHz, CD₂Cl₂) δ 4.70 (dd, J = 14.2, 5.1 Hz, 1H, a), 4.62 (ddd, J = 11.9, 5.4, 5.4 Hz, 1H, c), 4.28 (d, J = 14.2 Hz, 1H, b), 2.69 (s, 4H, d), 2.44-2.25 (m, 3H, e+g+h), 2.09 (ddd, J = 14.1, 12.0, 12.0 Hz, 1H, f), 1.62 (dd, J = 7.0, 7.0 Hz, 1H, i); RMN ¹³C : (100 MHz, CD₂Cl₂) δ 177.2, 162.6, 70.4, 67.9, 49.3, 28.6, 27.4, 26.9, 24.4.



79b

(±)-1-[(1R,5R,7S)-1-Nitro-2-oxo-3-oxabicyclo[5.1.0]oct-5-yl]pyrrolidine-2,5-dione : Découle de la préparation de **79a**. Obtenu suite à deux purifications par chromatographie (40 à 100% EtOAc dans l'hexane) du filtrat concentré résultant de la filtration de **79a**. Solide blanc; R_f = 0.20 (50:50 EtOAc / hexane); IR (film) ν 1751, 1697, 1542, 1381, 1344, 1184, 1125 cm⁻¹; RMN ¹H : (400 MHz, CD₂Cl₂) δ 5.07 (dd,

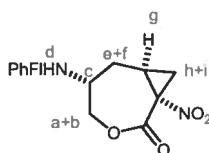
$J = 11.8, 11.8$ Hz, 1H, a), 4.75-4.69 (m, 1H, c), 4.13 (dd, $J = 12.0, 6.0$ Hz, 1H, b), 2.90-2.82 (m, 1H, g), 2.71 (s, 4H, d), 2.47 (dd, $J = 16.4, 5.5$ Hz, 1H, e), 2.39 (dd, $J = 10.1, 6.8$ Hz, 1H, h), 1.50-1.40 (m, 2H, f+i); RMN ^{13}C : (100 MHz, CD_2Cl_2) δ 177.6, 163.1, 63.7, 54.5, 46.9, 31.8, 28.7, 28.0, 24.4.



80a

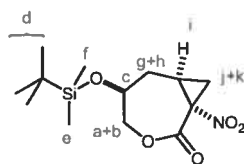
(±)-(1*S*,5*S*,7*S*)-1-Nitro-5-[(9-phényl-9*H*-fluorén-9-yl)amino]-3-oxabicyclo[5.1.0]-octan-2-one : À une solution de **62** (50 mg, 0.15 mmol) dans du THF (5 mL) à 0 °C est ajouté l'acide nitroacétique (18 mg, 0.18 mmol) suivi de l'addition goutte-à-goutte d'une solution de DCC (36 mg, 0.18 mmol) dans du THF (2 mL). La solution est agitée 18 h à 0 °C puis 2 h à t.p. Le THF est évaporé, de l'EtOAc est ajouté (5 mL) puis le précipité blanc est enlevé par filtration. Le filtrat est par la suite concentré et purifié par chromatographie flash (20:80 EtOAc / hexane) permettant l'obtention de 61 mg d'une huile incolore pas totalement pure par RMN (96% de rendement); $R_f = 0.47$ (30:70 EtOAc / hexane); À une solution de **70** (61 mg, 0.14 mmol) dans du MeCN (2 mL) à 0 °C est ajoutée une solution de TfN_3 0.55 M dans l'hexane (282 μL , 0.16 mmol) suivi de l'addition de pyridine (23 μL , 0.28 mmol). La solution est agitée 18 h à 0 °C et par la suite concentrée sous vide et purifiée par chromatographie flash (20:80 EtOAc / hexane) permettant l'obtention de 49 mg d'une huile jaune impure (76% de rendement); $R_f = 0.48$ (30:70 EtOAc / hexane); À une solution de **75** (49 mg, 0.11 mmol) dans du DCM (11 mL) à t.p. est ajouté le $[\text{Rh}(\text{1-adaman})_2]_2$ (1 mg, 1×10^{-3} mmol). La solution est agitée 10 minutes puis une autre portion de catalyseur est ajoutée (1 mg, 1×10^{-3} mmol). La solution est ensuite agitée pendant 1 h puis concentrée sous vide. Une partie du produit brut obtenu est purifiée par chromatographie flash (5 à 15% EtOAc dans l'hexane); env. 50:50 r.d. (par RMN du brut); Structure confirmée par analyse rayons-x; $R_f = 0.13$ (15:85 EtOAc / hexane);

Anal. elem. calculé: C, 73.23; H, 5.20; N, 6.57; O, 15.01; trouvé: C, 72.8; H, 5.4; N, 6.7; IR (film) ν 1742, 1546, 1351 cm^{-1} ; RMN ^1H : (400 MHz, CD_2Cl_2) δ 7.74 (dd, $J = 7.1, 7.1$ Hz, 2H, arom), 7.44-7.37 (m, 5H, arom), 7.33-7.28 (m, 3H, arom), 7.23-7.20 (m, 3H, arom), 3.97 (dd, $J = 13.2, 3.1$ Hz, 1H, a), 3.87 (d, $J = 13.2$ Hz, 1H, b), 2.57-2.52 (m, 1H, c), 2.27-2.20 (m, 3H, d, e, h), 1.92-1.83 (m, 1H, g), 1.40 (dd, $J = 7.4, 6.8$ Hz, 1H, i), 0.69 (ddd, $J = 14.9, 12.1, 12.1$ Hz, 1H, f); RMN ^{13}C : (100 MHz, DMSO-d_6) δ 163.1, 149.8, 149.7, 145.4, 140.1, 139.6, 128.4, 128.3, 128.1, 128.0, 127.9, 126.9, 125.9, 125.3, 125.1, 120.5, 120.3, 72.8, 72.7, 67.5, 50.6, 33.2, 27.3, 23.9.



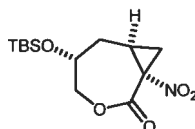
80b

(±)-(1*S*,5*R*,7*S*)-1-Nitro-5-[(9-phényl-9*H*-fluorén-9-yl)amino]-3-oxabicyclo[5.1.0]-octan-2-one : Découle de la préparation de **80a**. Isolé lors de la purification par chromatographie flash; Structure confirmée par analyse rayons-x; $R_f = 0.18$ (15:85 EtOAc / hexane); Anal. elem. calculé: C, 73.23; H, 5.20; N, 6.57; O, 15.01; trouvé: C, 73.0; H, 5.1; N, 6.6; IR (film) ν 1731, 1547, 1352 cm^{-1} ; RMN ^1H : (400 MHz, $\text{CD}_3\text{OD}+\text{CD}_2\text{Cl}_2$) δ 7.72 (dd, $J = 7.5, 3.6$ Hz, 2H, arom), 7.40-7.35 (m, 5H, arom), 7.31-7.26 (m, 3H, arom), 7.21-7.17 (m, 3H, arom), 3.99 (dd, $J = 11.4, 11.4$ Hz, 1H, a), 3.80 (dd, $J = 12.5, 6.7$ Hz, 1H, b), 2.71-2.68 (m, 1H, c), 2.52-2.43 (m, 1H, g), 2.29 (dd, $J = 10.0, 6.6$ Hz, 1H, h), 1.98 (dd, $J = 15.4, 3.6$ Hz, 1H, e), 1.28 (dd, $J = 7.5, 6.7$ Hz, 1H, i), 0.66-0.61 (m, 1H, f).



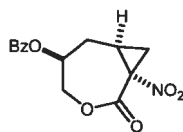
81a

(±)-(1*R*,5*S*,7*R*)-5-{{*tert*-Butyl(diméthyl)silyl}oxy}-1-nitro-3-oxabicyclo[5.1.0]-octan-2-one : À une solution de **76** (100 mg, 0.304 mmol) dans du DCM (30 mL) à t.p. est ajouté le [Rh(1-adaman)₂]₂ (3 mg, 3X10⁻³ mmol). La solution est agitée 1 h puis concentrée sous vide. Le produit brut obtenu est purifié par chromatographie flash (10 à 20% EtOAc dans l'hexane) puis par cristallisation sélective du composé **81a** vs **81b**; env. 56:44 r.d. (par RMN du brut); Structure confirmée par analyse rayons-x; P.f. : 107 °C; R_f = 0.43 (20:80 EtOAc / hexane); IR (film) ν 2929, 2857, 1741, 1539, 1357 cm⁻¹; RMN ¹H : (400 MHz, CDCl₃) δ 4.47 (dd, *J* = 13.6, 2.7 Hz, 1H, a), 4.25 (d, *J* = 13.6 Hz, 1H, b), 4.15-4.11 (m, 1H, c), 2.58-2.52 (ddd, *J* = 14.8, 6.2, 4.7 Hz, 1H, g), 2.36 (dd, *J* = 9.9, 6.6 Hz, 1H, j), 2.19-2.11 (dddd, *J* = 12.4, 9.9, 7.4, 4.6 Hz, 1H, i), 1.51 (dd, *J* = 7.1, 7.1 Hz, 1H, k), 0.98 (ddd, *J* = 14.9, 12.6, 10.3 Hz, 1H, h), 0.85 (s, 9H, d), 0.06 (s, 3H, e), 0.04 (s, 3H, f); RMN ¹³C : (100 MHz, CDCl₃) δ 162.8, 73.4, 69.2, 67.4, 34.3, 26.6, 25.8, 24.2, 18.1, -4.5, -4.7.



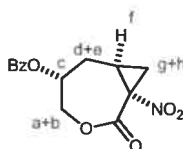
81b

(±)-(1*R*,5*R*,7*R*)-5-{{*tert*-Butyl(diméthyl)silyl}oxy}-1-nitro-3-oxabicyclo[5.1.0]-octan-2-one : Ce fragment est obtenu lors de la préparation de **81a** et représente le diastéréoisomère minoritaire.



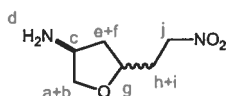
82a

Benzoate de (\pm) -(1*R*,5*S*,7*R*)-1-nitro-2-oxo-3-oxabicyclo[5.1.0]oct-5-yle : *Ce fragment est obtenu lors de la préparation de 82b et représente le diastéréoisomère minoritaire.*



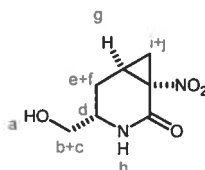
82b

Benzoate de (\pm) -(1*R*,5*R*,7*R*)-1-nitro-2-oxo-3-oxabicyclo[5.1.0]oct-5-yle : À une solution de 77 (80 mg, 0.25 mmol) dans du DCM (25 mL) à t.p. est ajouté le [Rh(1-adaman)₂]₂ (2.3 mg, 2.5X10⁻³ mmol). La solution est agitée 15 min. puis est concentrée sous vide. Le produit brut est par la suite purifié par chromatographie flash (20:80 EtOAc / hexane) permettant l'obtention de 47 mg du mélange des dias. (64% de rendement pour le mélange des dias.); 75:25 r.d. (par RMN du brut); Un des dias. est isolé par une deuxième purification; Structure confirmée par analyse rayons-x; R_f = 0.18 (20:80 EtOAc / hexane); IR (film) ν 1750, 1721, 1547, 1340, 1271 cm⁻¹; RMN ¹H : (400 MHz, CDCl₃) δ 7.98 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H, arom), 7.60 (dd, *J* = 7.5, 7.5 Hz, 1H, arom), 7.46 (dd, *J* = 7.7, 7.7 Hz, 2H, arom), 5.53-5.47 (m, 1H, c), 4.69 (dd, *J* = 12.6, 6.8 Hz, 1H, a), 4.33 (dd, *J* = 12.6, 10.0 Hz, 1H, b), 2.80-2.74 (m, 1H, f), 2.53-2.44 (m, 2H, d+g), 1.57-1.51 (m, 1H, h), 1.35-1.27 (m, 1H, e); RMN ¹³C : (100 MHz, CDCl₃) δ 165.5, 162.4, 134.1, 130.0, 129.0, 128.9, 68.4, 67.4, 66.0, 31.4, 24.7, 23.5.



83

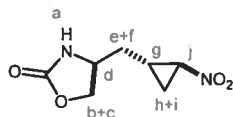
5-Amino-3,6-anhydro-1,2,4,5-tétradéoxy-1-nitro- glycero-hexitol : À une suspension de **78a** (100 mg, 0.316 mmol) dans du THF (6 mL) est ajoutée une solution 1 M de LiOH dans l'eau (0.95 mL, 0.95 mmol). La solution est chauffée à reflux 18 h puis du LiOH 1 M est rajouté (0.63 mL, 0.63 mmol). Le mélange est chauffé à reflux pour une période additionnelle de 18 h puis séché par lyophilisation. Le produit brut est ensuite purifié par une première chromatographie sur gel de silice (30:70 MeOH / DCM) suivi d'une purification par HPLC prep. (5:95 H₂O / MeCN) et finalement d'une dernière purification sur gel de silice (10:90 MeOH / DCM sur de la silice pré-neutralisée avec de la triéthylamine); RMN ¹H : (400 MHz, CD₃OD) δ 4.55 (dd, *J* = 7.1, 7.1 Hz, 2H, j), 4.18-4.12 (m, 1H, g), 3.96 (dd, *J* = 9.0, 5.6 Hz, 1H, a), 3.62-3.57 (m, 1H, c), 3.45 (dd, *J* = 9.0, 4.0 Hz, 1H, b), 2.26-2.19 (m, 1H, h), 2.14-2.05 (m, 1H, i), 1.92-1.78 (m, 2H, e+f).



85

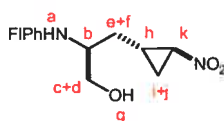
(±)-(1*S*,4*S*,6*S*)-4-(Hydroxyméthyl)-1-nitro-3-azabicyclo[4.1.0]heptan-2-one : À une suspension de **78a** (100 mg, 0.316 mmol) dans un mélange 1:1 de DCM / éthanol (0.64 mL) est ajoutée une solution 1 M de NaOH dans de l'éthanol (0.32 mL, 0.32 mmol). La solution est agitée à t.p. pendant 5 h puis le précipité blanc est récupéré par filtration et séché sous vide permettant l'obtention de 58 mg d'un solide blanc (98% de rendement); Structure confirmée par analyse rayons-x; P.f. : 146-147 °C; HRMS calculé [M+H]⁺: 187.0713, trouvé : 187.0713; IR (film) ν 3311, 2937,

1665, 1535, 1441, 1360 cm^{-1} ; RMN ^1H : (400 MHz, CD_3OD) δ 3.61 (dd, $J = 11.2, 4.8$ Hz, 1H, b), 3.48 (dd, $J = 11.2, 6.0$ Hz, 1H, c), 3.30-3.27 (m, 1H, d), 2.47-2.44 (m, 1H, g), 2.30 (dd, $J = 10.0, 7.2$ Hz, 1H, i), 2.06 (ddd, $J = 14.0, 4.6, 2.7$ Hz, 1H, e), 1.96 (ddd, $J = 14.4, 10.8, 3.8$ Hz, 1H, f), 1.86 (dd, $J = 7.3, 7.3$ Hz, 1H, j); RMN ^{13}C : (100 MHz, CD_3OD) δ 167.0, 66.8, 64.8, 51.8, 26.5, 24.0, 17.9.



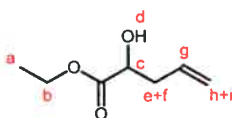
86

(±)-(4S)-4-[(1S,2S)-2-Nitrocyclopropyl]méthyl-1,3-oxazolidin-2-one : À une solution de **85** (10 mg, 0.054 mmol) dans du DMSO (1 mL) est ajoutée une solution 0.3 M de NaOH dans l'eau (18 μL , 5.4×10^{-3} mmol). La solution est ensuite agitée à 100 °C pendant 18 h. Une solution de NH_4Cl (5 mL) est ensuite ajoutée suivi d'une extraction au DCM (3 X 5 mL). La phase organique combinée est par la suite séchée avec du Na_2SO_4 et concentrée sous vide permettant l'obtention de 3.9 mg d'un solide blanc (39% de rendement); Structure confirmée par analyse rayons-x; P.f. : 87-88 °C; $R_f = 0.23$ (80:20 EtOAc / hexane); HRMS calculé $[\text{M}+\text{H}]^+$: 187.0713, trouvé : 187.0713; IR (film) ν 3270, 2918, 1745, 1538, 1368 cm^{-1} ; RMN ^1H : (400 MHz, CDCl_3) δ 6.49 (br, 1H, a), 4.53 (dd, $J = 8.1, 8.1$ Hz, 1H, b), 4.12 (ddd, $J = 6.9, 3.2, 3.2$ Hz, 1H, j), 4.09-3.99 (m, 2H, c, d), 1.98-1.88 (m, 2H, g+h), 1.83-1.76 (m, 1H, e), 1.52 (ddd, $J = 14.2, 7.2, 7.2$ Hz, 1H, f), 1.17 (ddd, $J = 5.2, 5.2, 5.2$ Hz, 1H, i); RMN ^{13}C : (100 MHz, CDCl_3) δ 159.9, 69.7, 59.0, 52.1, 36.4, 21.6, 18.0.



89

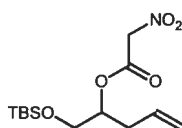
(±)-(2S)-3-[(1S,2S)-2-Nitrocyclopropyl]-2-[(9-phényl-9H-fluorén-9-yl)amino]-propan-1-ol : À une suspension de **80a** (10 mg, 0.023 mmol) dans du DMSO (0.23 mL) est ajoutée une solution 0.29 M de NaOH dans l'eau (80 μ L, 0.023 mmol). Le mélange est agité 3 h à 80 °C puis des solutions saturées de NH_4Cl et NaHCO_3 ont été ajoutées. Une extraction à l'éther (3 X 3 mL) est par la suite effectuée. La phase organique combinée est séchée avec du MgSO_4 puis concentrée sous vide. Le produit brut obtenu est purifié par chromatographie flash (30 à 40% EtOAc dans l'hexane) permettant l'obtention d'une huile incolore; $R_f = 0.24$ (40:60 EtOAc / hexane); RMN ^1H : (400 MHz, CDCl_3) δ 7.69 (dd, $J = 7.5, 7.5$ Hz, 2H, arom), 7.40-7.31 (m, 5H, arom), 7.26-7.19 (m, 6H, arom), 3.80-3.78 (m, 1H, k), 3.04 (dd, $J = 10.9, 4.2$ Hz, 1H, c), 2.99 (dd, $J = 10.9, 4.0$ Hz, 1H, d), 2.26-2.15 (m, 1H, b), 1.82-1.75 (m, 1H, h), 1.62 (ddd, $J = 9.2, 5.6, 3.5$ Hz, 1H, i), 1.34 (ddd, $J = 14.2, 7.2, 7.2$ Hz, 1H, e), 1.10 (ddd, $J = 13.7, 7.6, 5.7$ Hz, 1H, f), 0.61 (ddd, $J = 7.3, 7.3, 5.8$ Hz, 1H, j).



95

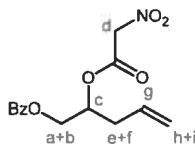
2-Hydroxypent-4-énoate d'éthyle : À une solution de glyoxylate d'éthyle 50% dans du toluène (2.8 mL, 14 mmol) et d'allyltriméthylsilane (3.17 g, 27.7 mmol) dans du DCM à 0 °C (50 mL) est ajouté goutte-à-goutte du $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}$ (3.94 g, 27.7 mmol). La solution est ensuite réchauffée à t.p. et agitée 4 h. Une solution sat. en NaHCO_3 (40 mL) est par la suite ajoutée suivi d'une extraction au DCM (3 X 50 mL). La phase organique combinée est séchée au Na_2SO_4 et concentrée sous vide. Le produit brut est par la suite purifié par chromatographie flash (15 à 30% EtOAc dans

l'hexane) permettant l'obtention de 1.11 g d'une huile incolore (55% de rendement); RMN ^1H : (400 MHz, CDCl_3) δ 5.78 (dddd, $J = 17.2, 10.3, 7.2, 7.2$ Hz, 1H, g), 5.16-5.11 (m, 2H, h+i), 4.27-4.18 (m, 3H, b+c), 2.79 (d, $J = 5.9$ Hz, 1H, d), 2.59-2.53 (m, 1H, e), 2.45-2.38 (m, 1H, f), 1.28 (t, $J = 7.1$ Hz, 3H, a); RMN ^{13}C : (100 MHz, CDCl_3) δ 174.6, 132.7, 118.9, 70.1, 61.9, 38.9, 14.4. Les caractéristiques spectroscopiques du produit correspondent à celles décrites dans la littérature.⁶⁹



96

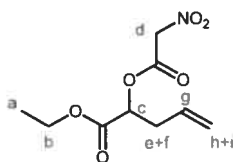
Nitroacétate de 1-([*tert*-butyl(diméthyl)silyl]oxy)méthyl)but-3-ényle : La procédure expérimentale pour la synthèse de ce fragment est incluse dans le protocole de préparation de 99



97

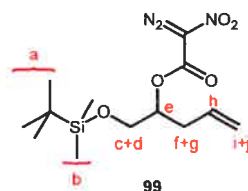
Benzoate de 2-[(2-nitroacétyl)oxy]pent-4-ényle : À une solution de 59 (1.00 g, 4.85 mmol) dans du THF (20 mL) à 0 °C est ajouté l'acide nitroacétique (560 mg, 5.33 mmol) suivi de l'addition goutte-à-goutte d'une solution de DCC (1.10 g, 5.33 mmol) dans du THF (5 mL). La solution est agitée 18 h à 0 °C. Le précipité blanc est enlevé par filtration. Le filtrat est par la suite concentré et purifié par chromatographie flash (15 à 25% EtOAc dans l'hexane) permettant l'obtention de 487 mg d'une huile incolore (34% de rendement); $R_f = 0.26$ (20:80 EtOAc / hexane); Anal. élém. calculé: C, 57.34; H, 5.16; N, 4.78; O, 32.73; trouvé: C, 57.5; H, 5.3; N, 4.9; IR (film) ν 1754, 1718, 1561, 1271 cm^{-1} ; RMN ^1H : (400 MHz, CDCl_3) δ 8.00 (d,

$J = 8.5$ Hz, 2H, arom), 7.57 (dd, $J = 7.4, 7.4$ Hz, 1H, arom), 7.45 (dd, $J = 7.7, 7.7$ Hz, 2H, arom), 5.75 (dddd, $J = 17.4, 10.4, 7.1, 7.1$, Hz, 1H, g), 5.40 (dddd, $J = 6.9, 6.9, 6.9, 3.0$, Hz, 1H, c), 5.20-5.15 (m, 2H, h+i), 5.16 (s, 2H, d), 4.55 (dd, $J = 12.2, 3.0$ Hz, 1H, a), 4.31 (dd, $J = 12.3, 6.9$ Hz, 1H, b), 2.52-2.47 (m, 2H, e+f); RMN ^{13}C : (100 MHz, CDCl_3) δ 166.3, 161.6, 133.6, 131.5, 129.9, 129.5, 128.7, 119.9, 76.4, 74.2, 64.6, 35.2.

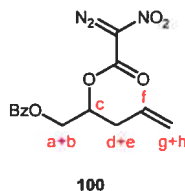


98

2-[(Nitroacétyl)oxy]pent-4-énoate d'éthyle : À une solution de **95** (624 mg, 4.33 mmol) dans du THF (15 mL) à 0 °C est ajouté l'acide nitroacétique (500 mg, 4.76 mmol) suivi de l'addition goutte-à-goutte d'une solution de DCC (982 mg, 4.76 mmol) dans du THF (5 mL). La solution est agitée 18 h à 0 °C. Le précipité blanc est enlevé par filtration. Le filtrat est par la suite concentré et purifié par chromatographie flash (15 à 30% EtOAc dans l'hexane) puis une deuxième fois (100% DCM) permettant l'obtention de 270 mg d'une huile incolore (27% de rendement); $R_f = 0.44$ (100% DCM); RMN ^1H : (400 MHz, CDCl_3) δ 5.77-5.66 (m, 1H, g), 5.28 (s, 2H, d), 5.28-5.13 (m, 3H, c+h+i), 4.24-4.18 (m, 2H, b), 2.67-2.58 (m, 2H, e+f), 1.25 (t, $J = 7.1$ Hz, 3H, a); RMN ^{13}C : (100 MHz, CDCl_3) δ 168.3, 161.5, 131.1, 119.8, 76.1, 73.9, 62.2, 35.3, 14.3.

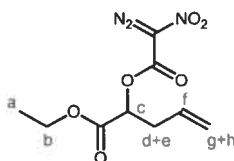


Diazo(nitro)acétate de 1-({*tert*-butyl(diméthyl)silyl]oxy}méthyl)but-3-ényle : À une solution de **53** (1.10 g, 5.07 mmol) dans du THF (25 mL) à 0 °C est ajouté l'acide nitroacétique (640 mg, 6.09 mmol) suivi de l'addition goutte-à-goutte d'une solution de DCC (1.26 g, 6.09 mmol) dans du THF (5 mL). La solution est agitée 18 h à 0 °C. Le précipité blanc est enlevé par filtration. Le filtrat est par la suite concentré et purifié par chromatographie flash (10:90 EtOAc / hexane) permettant l'obtention de 1.07 g d'une huile incolore comprenant un mélange env. 1:1 entre le produit de départ et le produit désiré. Ce mélange est utilisé tel quel et solubilisé dans du MeCN (2 mL) à 0 °C dans lequel est ajoutée une solution de TfN₃ 0.45 M dans l'hexane (9.41 mL, 4.24 mmol) suivi de l'addition goutte-à-goutte de pyridine (628 µL, 7.77 mmol). La solution est agitée 18 h à 0 °C et est par la suite concentrée sous vide et purifiée par chromatographie flash (5:95 EtOAc / hexane) permettant l'obtention de 780 mg d'une huile jaune (47% de rendement pour 2 étapes); R_f = 0.18 (5:95 EtOAc / hexane); IR (film) ν 2954, 2857, 1747, 1521, 1312, 1217, 1107 cm⁻¹; RMN ¹H : (400 MHz, CDCl₃) δ 5.77-5.67 (m, 1H, h), 5.16-5.08 (m, 3H, e+i+j), 3.73-3.65 (m, 2H, c+d), 2.49-2.33 (m, 2H, f+g), 0.85 (s, 9H, a), 0.02 (s, 6H, b); RMN ¹³C : (100 MHz, CDCl₃) δ 155.0, 132.6, 119.0, 77.0, 63.5, 35.1, 25.9, 18.4, -5.28, -5.32.



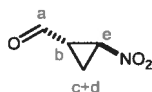
Benzoate de 2-[(2-diazo-2-nitroacétyl)oxy]pent-4-ényle : À une solution de **97** (463 mg, 1.58 mmol) dans du MeCN (6 mL) à 0 °C est ajoutée une solution de TfN₃

0.45 M dans l'hexane (3.9 mL, 1.7 mmol) suivi de l'addition goutte-à-goutte de pyridine (255 μ L, 3.16 mmol). La solution est agitée 18 h à 0 °C et est par la suite concentrée sous vide et purifiée par chromatographie flash (15:85 EtOAc / hexane) permettant l'obtention d'un mi-solide jaune; $R_f = 0.28$ (20:80 EtOAc / hexane); IR (film) ν 2146, 1746, 1720, 1517, 1317, 1268, 1108 cm^{-1} ; RMN ^1H : (400 MHz, CDCl_3) δ 7.98 (d, $J = 8.4$ Hz, 2H, arom), 7.56 (dd, $J = 7.4, 7.4$ Hz, 1H, arom), 7.43 (dd, $J = 7.7, 7.7$ Hz, 2H, arom), 5.77 (dddd, $J = 17.2, 10.3, 7.1, 7.1$, Hz, 1H, f), 5.40 (dddd, $J = 6.6, 6.6, 6.6, 3.0$, Hz, 1H, c), 5.20-5.15 (m, 2H, g+h), 4.55 (dd, $J = 12.3, 3.0$ Hz, 1H, a), 4.37 (dd, $J = 12.3, 6.5$ Hz, 1H, b), 2.58-2.46 (m, 2H, d+e); RMN ^{13}C : (100 MHz, CDCl_3) δ 166.4, 154.9, 133.7, 131.6, 129.8, 129.4, 128.7, 119.9, 74.0, 64.6, 35.4.



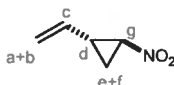
101

2-[[Diazo(nitro)acétyl]oxy]pent-4-énoate d'éthyle : À une solution de **98** (261 mg, 1.13 mmol) dans du MeCN (5 mL) à 0 °C est ajoutée une solution de TfN_3 0.45 M dans l'hexane (2.76 mL, 1.24 mmol) suivi de l'addition goutte-à-goutte de pyridine (180 μ L, 2.26 mmol). La solution est agitée 18 h à 0 °C et est par la suite concentrée sous vide et purifiée par chromatographie flash (10 à 20% EtOAc dans l'hexane) permettant l'obtention de 285 mg d'une huile jaune (98% de rendement); $R_f = 0.36$ (20:80 EtOAc / hexane); RMN ^1H : (400 MHz, CDCl_3) δ 5.77-5.67 (m, 1H, f), 5.25 (dd, $J = 7.4, 4.7$, Hz, 1H, c), 5.18-5.13 (m, 2H, g+h), 4.22 (q, $J = 7.1$, Hz, 2H, b), 2.73-2.59 (m, 2H, d+e), 1.27 (t, $J = 7.1$ Hz, 3H, a); RMN ^{13}C : (100 MHz, CDCl_3) δ 168.4, 154.8, 131.2, 119.9, 77.4, 73.4, 62.3, 35.4, 14.4.



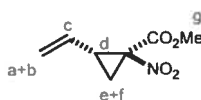
104

(±)-(1*S*,2*S*)-2-Nitrocyclopropanecarbaldéhyde : Une solution de **105** (452 mg, contenant de l'éther) dissout dans un mélange 1:4 MeOH / DCM (23 mL) est refroidie à -78 °C et traitée avec de l'ozone jusqu'à apparition d'une teinte bleue. La solution est alors purgée avec de l'oxygène afin d'enlever l'excès d'ozone et du DMS (3.0 mL, 42 mmol) est ensuite ajouté goutte-à-goutte. Une fois l'addition terminée, la solution est ramenée à t.p. et agitée 3 h. Le mélange est ensuite concentré sous vide et purifié par chromatographie flash (100% DCM) permettant l'obtention de 243 mg d'une huile incolore contenant du DCM; RMN ¹H : (400 MHz, CDCl₃) δ 9.71 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H, a), 4.64 (ddd, *J* = 7.4, 4.5, 2.8 Hz, 1H, e), 3.08 (dddd, *J* = 9.9, 7.0, 2.6, 2.2 Hz, 1H, b), 2.15 (ddd, *J* = 10.2, 5.7, 4.6 Hz, 1H, c), 1.78 (ddd, *J* = 7.2, 7.2, 5.8 Hz, 1H, d).



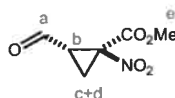
105

(±)-(1*S*,2*R*)-1-Nitro-2-vinylcyclopropane : À une solution de **106** (684 mg, 4.00 mmol) dans du DMSO (18 mL) est ajoutée une solution 0.625 M de NaOH dans l'eau (6.4 mL, 4.0 mmol). Le mélange est agité 3 h à 80 °C puis une solution saturée de NH₄Cl est ajoutée suivi d'une extraction à l'éther (3 X 50 mL). La phase organique combinée est séchée avec du Na₂SO₄ puis concentrée sous vide (le produit désiré est volatil donc séché avec modération). Le liquide incolore obtenu est pur (mais présence d'éther); d.r.>95:5; RMN ¹H : (400 MHz, CDCl₃) δ 5.48 (ddd, *J* = 17.1, 10.2, 7.6 Hz, 1H, c), 5.22 (d, *J* = 17.1 Hz, 1H, a), 5.14 (d, *J* = 10.3 Hz, 1H, b), 4.19 (ddd, *J* = 6.9, 3.8, 2.9 Hz, 1H, g), 2.59-2.56 (m, 1H, d), 2.00 (ddd, *J* = 10.0, 6.0, 3.8 Hz, 1H, e), 1.33 (ddd, *J* = 7.4, 7.4, 6.0 Hz, 1H, f).



106

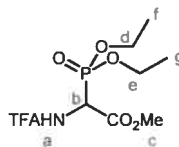
(±)-(1*S*,2*R*)-1-Nitro-2-vinylcyclopropanecarboxylate de méthyle : Dans un tricol équipé d'un « coldfinger » et contenant du benzène (10 mL) refroidi à 5 °C est condensé du 1,3-butadiène (env. 2.3 g, 43 mmol). Du [Rh(octanoate)₂]₂ (33 mg, 0.042 mmol), du PhI(OAc)₂ (2.98 g, 9.24 mmol), du Na₂CO₃ (2.05 g, 19.3 mmol), de l'eau (20 mL) et le nitroacétate de méthyle (1.00 g, 8.40 mmol) sont ensuite ajoutés. La solution est agitée 3 h à t.p. puis extraite à l'EtOAc (3 X 50 mL). La phase organique combinée est séchée au Na₂SO₄ puis purifiée par chromatographie flash (5 à 10% EtOAc dans l'hexane) permettant l'obtention de 718 mg d'un liquide incolore (50% de rendement); 71:29 r.d. (par RMN du brut); IR (film) ν 1744, 1543, 1439, 1349, 1214, 1146 cm⁻¹; RMN ¹H : (300 MHz, CDCl₃) δ 5.54-5.23 (m, 3H, a+b+c), 3.83 (s, 3H, g), 3.07 (ddd, $J = 9.9, 9.9, 8.9$ Hz, 1H, d), 2.07-1.95 (m, 2H, e+f); RMN ¹³C : (75 MHz, CDCl₃) δ 163.4, 130.3, 121.0, 77.4, 53.7, 33.1, 22.3.



108

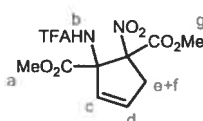
(±)-(1*S*,2*S*)-2-Formyl-1-nitrocyclopropanecarboxylate de méthyle : Une solution de **106** (693 mg, 4.05 mmol) dissout dans un mélange 1:4 MeOH / DCM (8 mL) est refroidie à -78 °C et traitée avec de l'ozone jusqu'à apparition d'une teinte bleue. La solution est alors purgée avec de l'oxygène afin d'enlever l'excès d'ozone et du DMS (2.52 g, 40.5 mmol) est ensuite ajouté goutte-à-goutte. Une fois l'addition terminée, la solution est ramenée à t.p. et agitée 2 h. La mixture est ensuite concentrée sous vide et purifiée par chromatographie flash (20 à 50% EtOAc dans l'hexane) permettant l'obtention de 700 mg (100% de rendement) d'une huile incolore; RMN ¹H : (400 MHz, CDCl₃) δ 9.54 (d, $J = 2.8$ Hz, 1H, a), 3.86 (s, 3H, e), 3.30 (ddd, $J =$

10.3, 8.3, 2.8 Hz, 1H, b), 2.33-2.24 (m, 2H, c+d); RMN ^{13}C : (100 MHz, CDCl_3) δ 193.6, 161.8, 71.3, 54.3, 35.7, 20.9.



109

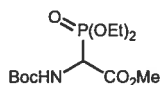
(Diéthoxyphosphoryl)[(trifluoroacétyl)amino]acétate de méthyle : À une solution de **111** (100 mg, 0.307 mmol) dans du MeOH (5 mL) à t.p. est ajouté goutte-à-goutte du AcCl (48 mg, 0.62 mmol). La solution est ensuite agitée 18 h puis concentrée sous vide. L'huile jaunâtre obtenue est solubilisée dans du DCM (3 mL) et additionnée de TFAA (142 mg, 0.675 mmol). La solution est agitée 18 h à t.p. puis une solution sat. de NH_4Cl (5 mL) est ajoutée suivi d'une extraction au DCM (3 X 10 mL). La phase organique combinée est lavée avec une solution saturée en NaCl puis séchée au MgSO_4 et concentrée sous vide permettant l'obtention de 103 mg (100% de rendement) d'un solide blanc; RMN ^1H : (400 MHz, CDCl_3) δ 7.10 (br d, $J = 6.9$ Hz, 1H, a), 5.09 (dd, $J = 21.3, 8.9$ Hz, 1H, b), 4.26-4.13 (m, 4H, d+e), 3.86 (s, 3H, c), 1.35-1.31 (m, 6H, f+g).



110

1-Nitro-2-[(trifluoroacétyl)amino]cyclopent-3-ène-1,2-dicarboxylate de diméthyle : À une solution de **109** (103 mg, 0.321 mmol) dans du THF (1.5 mL) à -78 °C est ajoutée de la TMG (37 mg, 0.32 mmol). Le mélange est agité 30 minutes puis une solution de **108** (53 mg, 0.31 mmol) dans du THF (0.5 mL) est ajoutée goutte-à-goutte. La température est ensuite augmentée à t.p. puis l'agitation maintenue pendant

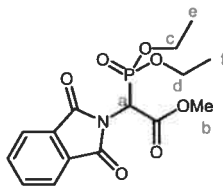
3 h. De l'EtOAc (5 mL) et une solution 1 M en HCl (3 mL) sont ensuite ajoutés. La phase organique est séparée et la phase aqueuse est extraite avec de l'EtOAc (2 X 5 mL). La phase organique combinée est lavée avec une solution saturée en NaHCO₃, séchée au MgSO₄ puis concentrée sous vide. Le produit brut obtenu est ensuite purifié par chromatographie flash; d.r. ≈ 66 :34; **Dias. mineur** ; RMN ¹H : (400 MHz, CDCl₃) δ 7.41 (br, 1H, b), 6.19 (ddd, *J* = 5.9, 2.4, 2.4 Hz, 1H, c), 6.05 (ddd, *J* = 6.2, 2.0, 2.0 Hz, 1H, d), 3.77 (s, 3H, g), 3.76 (s, 3H, a), 3.51-3.50 (m, 2H, e+f); RMN ¹³C : (100 MHz, CDCl₃) δ 168.5, 164.0, 133.9, 127.8, 102.7, 75.5, 54.9, 54.6, 40.4. **Dias. majeur** : IR (film) ν 3355, 2961, 1739, 1561, 1537, 1438, 1334, 1253, 1220, 1158 cm⁻¹; RMN ¹H : (400 MHz, CDCl₃) δ 7.13 (br, 1H, b), 6.24 (ddd, *J* = 5.6, 2.2, 2.2 Hz, 1H, c), 6.12 (ddd, *J* = 6.0, 2.7, 1.4 Hz, 1H, d), 3.84 (s, 3H, g), 3.76 (s, 3H, a), 3.46 (ddd, *J* = 18.3, 2.8, 1.5 Hz, 1H, e), 3.35 (ddd, *J* = 18.3, 2.6, 2.1 Hz, 1H, f); RMN ¹³C : (100 MHz, CDCl₃) δ 168.5, 164.7, 133.9, 127.3, 102.1, 75.2, 54.5 (2C), 40.9.



111

[(*tert*-Butoxycarbonyl)amino](diéthoxyphosphoryl)acétate de méthyle : *La procédure expérimentale pour la synthèse de ce fragment est tirée de :*

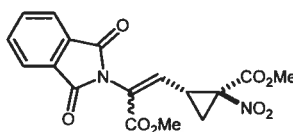
Liu, S., Ben, R. N. *Org. Lett.* **2005**, 7, 2385-2388.



112

(Diéthoxyphosphoryl)(1,3-dioxo-1,3-dihydro-2*H*-isoindol-2-yl)acétate de méthyle : *Modification de la procédure de 111*; À l'intermédiaire (amino)(diéthoxyphos-

phoryl)acétate de méthyle (2441 mg, 10.84 mmol) dans du CHCl_3 (80 mL) est ajouté de l'anhydride phtalique (1927 mg, 13.01 mmol). La solution est ensuite agitée à reflux pendant 3 h puis concentrée sous vide. Le produit brut est ensuite re-solubilisé dans du CHCl_3 (50 mL) et de l'anhydride acétique (1538 mg, 15.06 mmol) est ajouté. Le mélange est chauffé à reflux 18 h. La solution est ensuite concentrée sous vide et le résidu obtenu est purifié par chromatographie flash (70:30 EtOAc / hexane) permettant l'obtention d'un solide blanc; RMN ^1H : (400 MHz, CDCl_3) δ 7.87 (dd, $J = 5.6, 3.1$ Hz, 2H, arom), 7.74 (dd, $J = 5.5, 3.0$ Hz, 2H, arom), 5.40 (d, $J = 24.6$ Hz, 1H, a), 4.34-4.20 (m, 4H, c+d), 3.81 (s, 3H, b), 1.36-1.23 (m, 6H, e+f); RMN ^{13}C : (100 MHz, CDCl_3) δ 166.7, 165.2, 134.6, 132.0, 124.0, 64.5, 63.8, 53.5, 50.2 (d, $J = 155$ Hz), 16.6, 16.5.



113

(±)-(1*S*,2*R*)-2-[2-(1,3-Dioxo-1,3-dihydro-2*H*-isoindol-2-yl)-3-méthoxy-3-oxoprop-1-ényl]-1-nitrocyclopropanecarboxylate de méthyle : À une solution de **112** (143 mg, 0.402 mmol) dans du THF (2 mL) à -78 °C est ajoutée de la TMG (47 mg, 0.40 mmol). Le mélange est agité 30 minutes puis une solution de **108** (67 mg, 0.38 mmol) dans du THF (1 mL) est ajoutée goutte-à-goutte. La température est ensuite augmentée à t.p. puis l'agitation est maintenue 18 h. De l'EtOAc (10 mL) est ajouté puis cette phase organique est lavée avec une solution 1M en HCl (5 mL) suivi d'une solution saturée en NaHCO_3 (5 mL). La phase organique est séchée au MgSO_4 puis concentrée sous vide. Le produit brut obtenu est ensuite purifié par chromatographie flash (30 à 40% EtOAc dans l'hexane) permettant une séparation partielle des deux isomères avec un rendement combiné de 48%; $R_f = 0.44$ (majeur) et 0.36 (mineur) (50:50 EtOAc / hexane).

Bibliographie

- ¹ Asai, A. *et al. J. Antibiot.* **2000**, *53*, 81-83.
- ² Asai, A. *et al. Biochemical Pharmacology* **2004**, *67*, 227-234.
- ³ Armstrong, A., Scutt, J. N. *Org. Lett.* **2003**, *5*, 2331-2334.
- ⁴ Armstrong, A., Scutt, J. N. *Chem. Comm.* **2004**, 510-511.
- ⁵ De Meijere, A. *et al. Synlett* **2000**, 1741-1744.
- ⁶ De Meijere, A. *et al. Mendeleev Commun.* **2003**, 199-200.
- ⁷ De Meijere, A. *et al. Eur. J. Org. Chem.* **2003**, 869-877.
- ⁸ De Meijere, A. *et al. Eur. J. Org. Chem.* **2004**, 631-635.
- ⁹ Larionov, O. V., De Meijere, A. *Org Lett.* **2004**, *6*, 2153-2156.
- ¹⁰ Rajendra P. J., Vederas, J. C. *Org. Lett.* **2003**, *5*, 4669-4672.
- ¹¹ Motherwell, W. B. *et al. Synthesis* **2005**, 3186-3188.
- ¹² Lygo, B., Andrews, B. I. *Acc. Chem. Res.* **2004**, *37*, 518-525.
- ¹³ Perkin, W. H. *Ber. Deutsch. Chem. Ges.* **1884**, *17*, 54-59.
- ¹⁴ Walsh, A. D. *Trans. Faraday Soc.* **1949**, *45*, 179-180.
- ¹⁵ De Meijere, A. *Angew. Chem. Int. Ed.* **1979**, *18*, 809-886.
- ¹⁶ Jiménez, A. I. *et al. J. Am. Chem. Soc.* **1998**, *120*, 9452-9459.
- ¹⁷ Charette, A. B., Lebel, H. *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, *118*, 10327-10328.
- ¹⁸ Deroy, Patrick. *Mémoire de maîtrise*, Université de Montréal, **2003**.
- ¹⁹ Charette, A. B., Juteau, H. *Tetrahedron* **1997**, *53*, 16277-16286.
- ²⁰ Philippe, Josée. *Mémoire de maîtrise*, Université de Montréal, **2007**.
- ²¹ Wessjohann, L. A., Brandt, W., Thiemann, T. *Chem. Rev.* **2003**, *103*, 1625-1647.
- ²² Silva, C., Djerassi, C. *Collect. Czech. Chem. Commun.* **1991**, *56*, 1093.
- ²³ Parry, R. J. *et al. Can. J. Chem.* **1994**, *72*, 86.
- ²⁴ Ireland, C., Scheuer, P. J. *Science* **1979**, *205*, 922.
- ²⁵ Donaldson, W. A. *Tetrahedron* **2001**, *57*, 8589-8627.
- ²⁶ Lebel, H., Marcoux, J.-F., Molinaro, C., Charette, A. B. *Chem. Rev.* **2003**, *103*, 977-1050.
- ²⁷ Simmons, H. E., Smith, R. D. *J. Am. Chem. Soc.* **1958**, *80*, 5323-5324.
- ²⁸ Ratier, M. *et al. J. Chem. Res.* **1978**, 179.
- ²⁹ Molander, G. A., Etter, J. B. *J. Org. Chem.* **1987**, *52*, 3942-3944.
- ³⁰ Charette, A. B., Juteau, H. *J. Am. Chem. Soc.* **1994**, *116*, 2651-2652.
- ³¹ Paulissen, R., Hubert, A. J., Teyssie, Ph. *Tetrahedron Lett.* **1972**, 1465-1468.
- ³² Luthle, J. E. A., Pietruszka, J. *J. Org. Chem.* **1999**, *64*, 8287-8297.

- ³³ Doyle, M. P., McKervey, M. A., Ye, T. *Modern Catalytic Methods for Organic Synthesis with Diazo Compounds*, Wiley, New York, **1998**, pp. 163-288.
- ³⁴ Corey, E. J., Chaykovsky, M. J. *J. Am. Chem. Soc.* **1965**, 1353-1364.
- ³⁵ Takahashi, T., Yamashita, Y., Doi, T., Tsuji, J. *J. Org. Chem.* **1989**, 54, 4273-4275.
- ³⁶ Friedrich, E. C., Rappoport, Z. Solvolysis of cyclopropyl-substituted derivatives. In *The Chemistry of the Cyclopropyl Group*, Wiley, New York, **1987**, pp. 633-700.
- ³⁷ Temnikova, T.I., Semnova, S. N. *J. Org. Chem. USSR* **1966**, 2, 1163-1168.
- ³⁸ Misumi, A., Iwanaga, K., Furuta, K., Yamamoto, H. *J. Am. Chem. Soc.* **1985**, 107, 3343-3345.
- ³⁹ Hayashi, T., Yamamoto, A., Ito, Y. *Tetrahedron Lett.* **1988**, 29, 669-672.
- ⁴⁰ Schöllkopf, U., Tonne, P., Schäfer, H., Markusch, P. *Liebigs Ann. Chem.* **1969**, 722, 45-51.
- ⁴¹ Wurz, R. P. *Ph. D. thesis*, Université de Montréal, **2004**.
- ⁴² Charette, A. B.; Wurz, R. P.; Ollevier, T. *Helv. Chim. Acta* **2002**, 85, 4468-4484.
- ⁴³ Charette, A. B., Wurz, R. *J. Mol. Catal. A: Chem.* **2003**, 196, 83-91.
- ⁴⁴ Wurz, R. P., Charette, A. B. *J. Org. Chem.* **2004**, 69, 1262-1269.
- ⁴⁵ O'Bannon, P. E., Dailey, W. P. *J. Org. Chem.* **1990**, 55, 353-355.
- ⁴⁶ O'Bannon, P. E., Dailey, W. P. *J. Am. Chem. Soc.* **1989**, 111, 9244-9245.
- ⁴⁷ Moreau, B., Charette, A. B. *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, 127, 18014-18015.
- ⁴⁸ Zindel, J., de Meijere, A. *Synthesis* **1994**, 190-194.
- ⁴⁹ Brandl, M., de Meijere, A. *et al. Synlett* **2000**, 1741-1744.
- ⁵⁰ Norris, T. *et al. J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1* **2000**, 1615-1622.
- ⁵¹ Häner, R., Seebach, D. *Chimia*, **1985**, 39, 356-357.
- ⁵² Kuznetsova, T. S. *et al. Tetrahedron Lett.* **2003**, 44, 8241-8244.
- ⁵³ Keck, G. E. *J. Am. Chem. Soc.* **1993**, 115, 8467-8468.
- ⁵⁴ Tagliavini, E. *et al. J. Am. Chem. Soc.* **1993**, 115, 7001-7002.
- ⁵⁵ Roush, W. R. *et al. J. Org. Chem.* **1990**, 55, 4117-4126.
- ⁵⁶ Hall, D. G. *et al. J. Am. Chem. Soc.* **2003**, 125, 10160-10161.
- ⁵⁷ Hall, D. G. *et al. Synthesis*, **2004**, 1290-1302.
- ⁵⁸ Leighton, J. L. *et al. J. Am. Chem. Soc.* **2002**, 124, 7920-7921.
- ⁵⁹ Kubota, K., Leighton, J. L. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2003**, 42, 946-948.
- ⁶⁰ Lubell, W. D., Rapoport, H. *J. Am. Chem. Soc.* **1987**, 109, 236-239.
- ⁶¹ Charette, A. B., Wurz, R. P., Ollevier, T. *Helv. Chim. Acta* **2002**, 85, 4468-4484.
- ⁶² Martin, S. F., Limberakis, C. *Tet. Lett.* **1997**, 38, 2617-2620.
- ⁶³ Moreau, Benoît. *Thèse de Ph. D.* Université de Montréal, **2006**.
- ⁶⁴ Shriver, D. F.; Drezdson, M. A. *The Manipulation of Air-sensitive Compounds*, 2e édition; Wiley: New York, 1986.

- ⁶⁵ Still, W. C.; Kahn, M.; Mitra, A. *J. Org. Chem.* **1978**, *43*, 2923-2925.
- ⁶⁶ Budavari, S., O'Neil, M. J., Smith, P. E. A., Heckelman, *The Merck Index – Eleventh Edition*, Merck Co. Inc., Raway, N. J. **1989**.
- ⁶⁷ Marshall, J. A., Liao, J. *J. Org. Chem.* **1998**, *63*, 5962-5970.
- ⁶⁸ Bien, F., Ziegler, T. *Tetrahedron: Assym.* **1998**, *9*, 781-790.
- ⁶⁹ Blanc, A., Toste, D. F. *Angew. Chem.* **2006**, *118*, 2150-2153.